

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCION MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

GPC

**DEFICIENCIA DE GLUCOSA
6 FOSFATO
DESHIDROGENASA.
TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO
1ER, 2º Y 3ER NIVEL DE ATENCIÓN**

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-247-16

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por Instituto Mexicano del Seguro Social
© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social** “Derechos Reservados”. Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
Coordinación Técnica de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
2016

La guía de referencia rápida tiene como objetivo proporcionar al usuario las recomendaciones clave de la guía Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento en el 1º, 2º y 3er nivel de atención seleccionadas con base a su impacto en salud por el grupo desarrollador, las cuales pueden variar en función de la intervención de que se trate, así como del contexto regional o local en el ámbito de su aplicación.

Para mayor información, se sugiere consultar la guía en su versión extensa de **“Evidencias y Recomendaciones”** en el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, la cual puede ser descargada de Internet en:

<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

Debe ser citado como: Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento en el 1º, 2º y 3er nivel de atención. México, Disponible en:

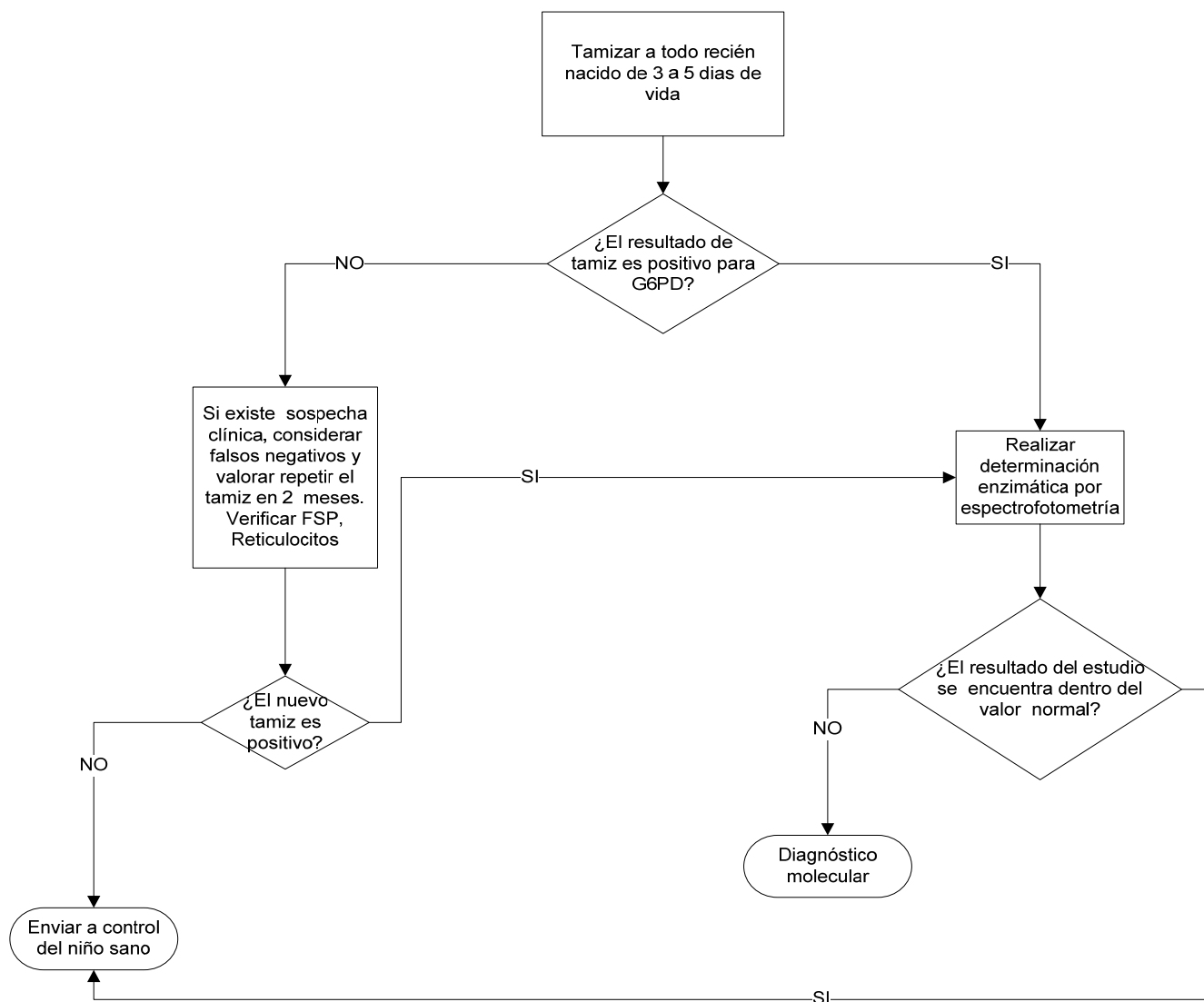
<http://imss.gob.mx/profesionales-salud/gpc>
<http://www.cenetec.salud.gob.mx/contenidos/gpc/catalogoMaestroGPC.html>

ISBN en trámite

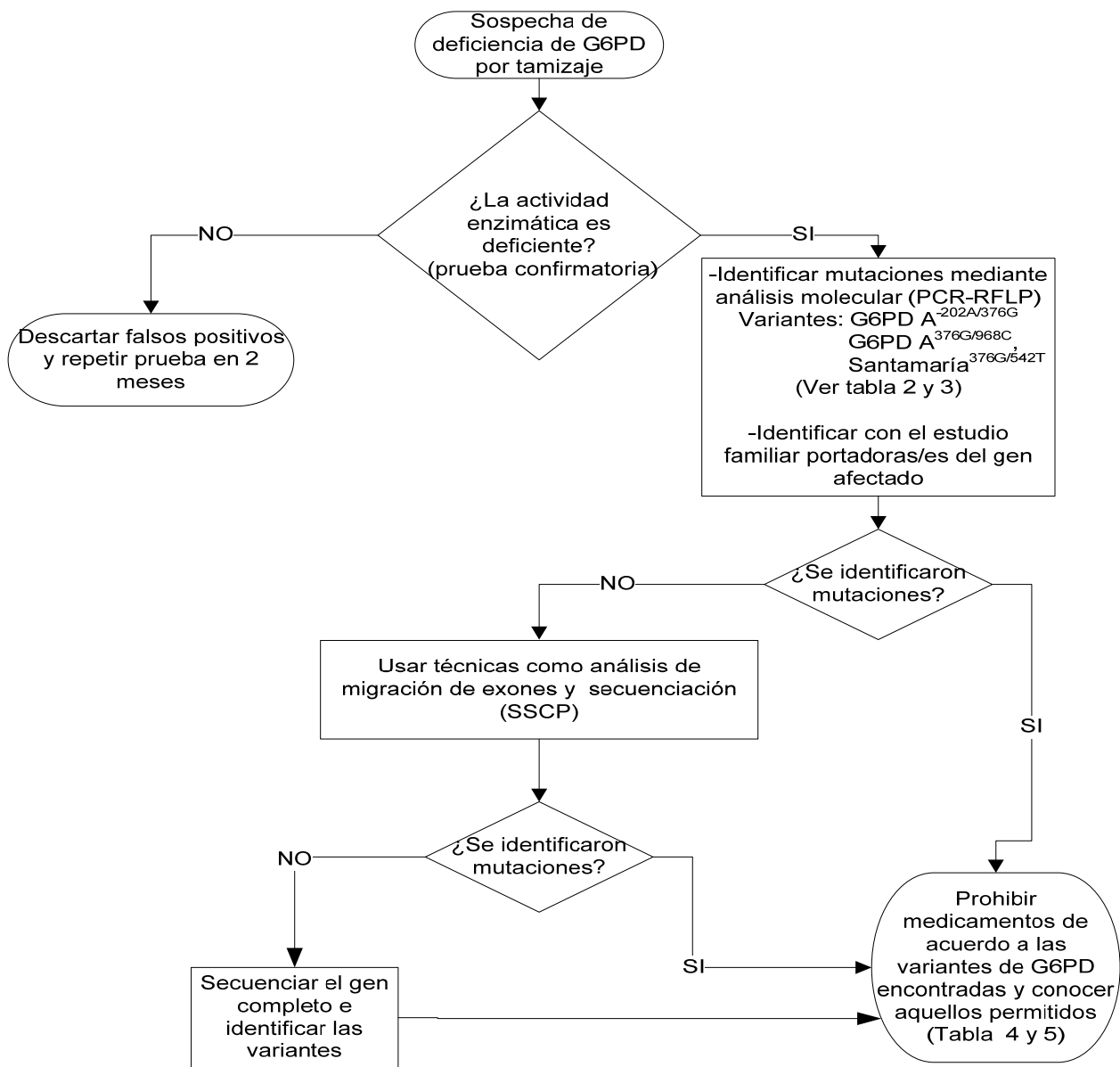
1. DIAGRAMAS DE FLUJO

Tamizaje

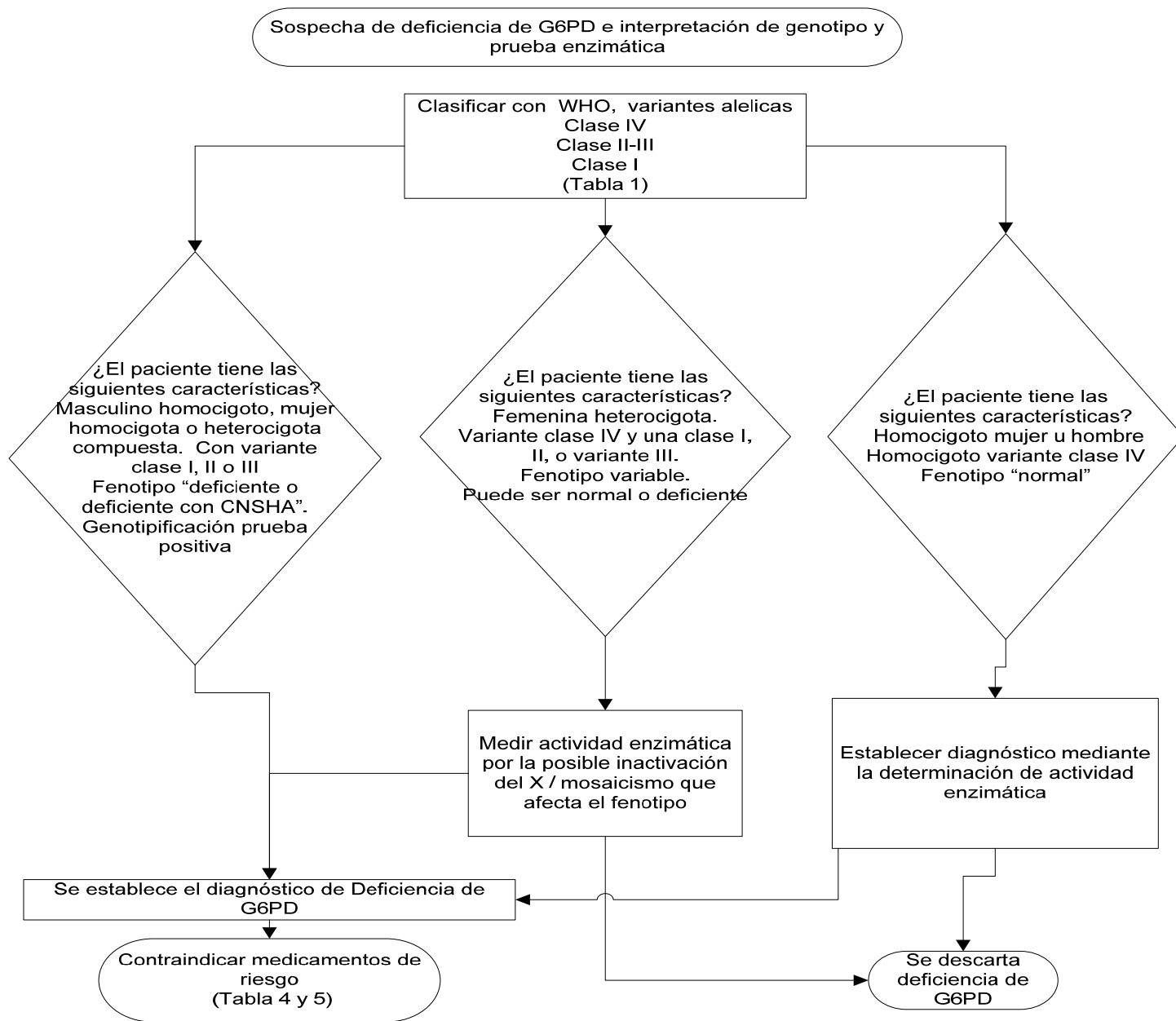
Tamizaje neonatal Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa



Diagnóstico molecular

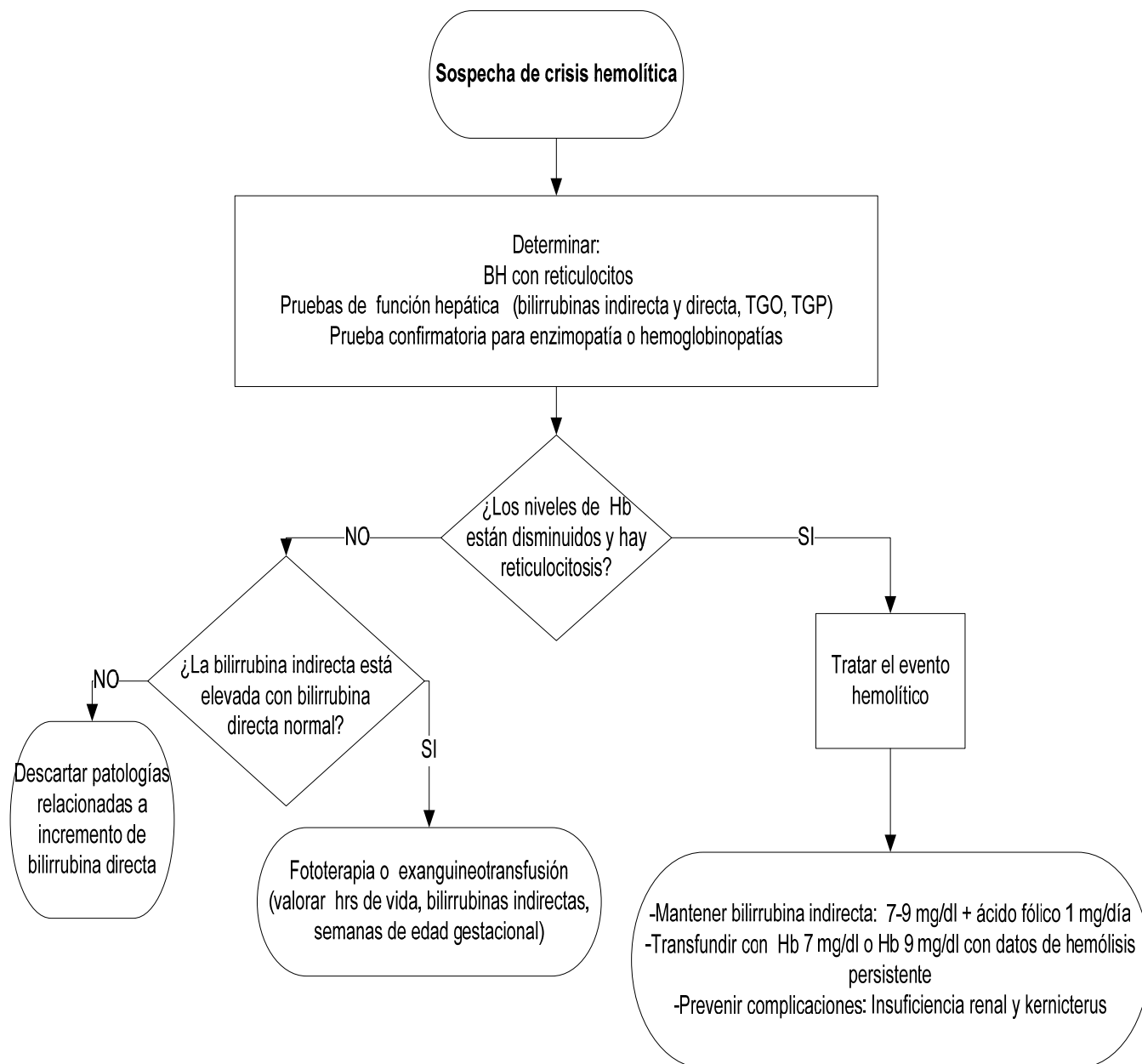


Interpretación del genotipo y prueba de actividad enzimática



Modificado de Pharmacogenomics, knowledge implementation. Consultado en www.pharmgkb.org/gene/PA28469 el 4 de mayo de 2015.

Paciente con crisis hemolítica



2. TAMIZ NEONATAL Y SU UTILIDAD

Recomendación	GR*
En los países en desarrollo, los métodos iniciales para un tamizaje universal deben ser cualitativos: ensayo de la mancha fluorescente, reducción de colorante o de metahemoglobina, son los más recomendables por su bajo costo y simplicidad	D NICE Nantakomol D, 2013
Debe evaluarse la idoneidad de estas tecnologías para cualquier grupo de población o área geográfica antes de establecer un programa universal de tamizaje para DG6PD	D NICE Nantakomol D, 2013
Se recomienda que no exista variabilidad en las metodologías para el tamizaje neonatal ampliado entre las instituciones de salud del país, ya que se podría sesgar el pensamiento clínico del médico tratante y perder tiempo valioso para el diagnóstico y el tratamiento o emplear un criterio inadecuado	D NICE Vela-Amieva M, 2009
Cada institución de salud considerará la necesidad de implementar el tamizaje neonatal para pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa	Punto de buena práctica
La práctica internacional recomienda que cada programa de tamiz neonatal para la determinación de la actividad de la G6PD debe establecer su propio valor de corte, tomando en cuenta los diversos factores que pudieran intervenir en el resultado e incluso por regiones del país	Punto de buena práctica
En la actualidad, se sugiere que el resultado del tamiz neonatal para la determinación de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa se obtenga en los primeros 7 a 10 días de vida, con la finalidad de optimizar la prueba diagnóstica en la segunda semana de vida y evitar el riesgo de crisis hemolíticas	Punto de buena práctica
Los casos detectados por tamiz neonatal en la unidad de salud deberán localizarse de inmediato y referirse a segundo nivel; así mismo deberán notificarse a los responsables jurisdiccionales, estatales o delegacionales y federales con la periodicidad y vía que se establezca por los mismos	Punto de buena práctica
Los casos detectados como probables deberán ser considerados como una urgencia, a fin de priorizar su atención y solicitar estudio confirmatorio de inmediato	Punto de buena práctica
Es altamente recomendable para las instituciones de salud el contar con un registro de los casos probables	Punto de buena práctica

Para minimizar este error de diagnóstico y utilizar la determinación de la actividad como prueba de pesquisa, se propone el uso de una determinación para G6PD cuantitativa, utilizando un valor de corte elevado y el empleo de la normalización de la hemoglobina	C NICE Suldrup N, 2014
Es fundamental que los laboratorios que procesan muestras de tamiz para deficiencia de G6PD, participen en programas de control de calidad internos y externos	D NICE Nair H, 2009

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Recomendación	GR*
Sospechar la deficiencia enzimática en un paciente cuando la anemia sea subclínica o severa y requiera transfusiones, el rango de Hb es variado. La anemia es por lo general normocítica y normocrómica, pero en ocasiones puede ser macrocítica debido a la cantidad de reticulocitos (hasta 20% o más) los cuales incrementan el volumen corpuscular medio. La hiperbilirrubinemia a expensas de la indirecta se presenta sin alteraciones en enzimas hepáticas, baja concentración de haptoglobina y valores incrementados de lactato deshidrogenasa	Punto de buena práctica
La deficiencia de G6PD debe ser siempre considerada en el diagnóstico diferencial de la anemia hemolítica, tener presente la deficiencia de G6PD cuando se prescriba un medicamento potencialmente hemolítico	D NICE Leong, 2007
Posterior a cirugía vigilar de 1 a 3 días la presencia de hemólisis en el paciente con deficiencia de G6PD. Buscar signos y síntomas de alarma de crisis hemolítica como cianosis, dolor de cabeza, disnea, fatiga, dolor retroesternal o lumbar, ictericia escleral o generalizada, coluria	D NICE Watchko JF, 2012
Evitar administrar primaquina o dapsona en las zonas donde la deficiencia de G6PD tiene una alta prevalencia. En estas zonas la prueba para la detección de la deficiencia de G6PD debe estar disponible y deberán contar con medicamentos alternativos	D NICE Leong, 2007
Educar a los familiares para que identifiquen al recién nacido con ictericia y acudan inmediatamente a atención médica, en especial a aquellos con antecedentes de hermanos con ictericia o hemólisis	Punto de buena práctica

DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO

Recomendación	GR*
Las discrepancias sobre el valor de corte cuantitativo en los diferentes ensayos deben ser definidos en cada población y tamizaje. Utilizar al menos 2 controles normales y 3 mediciones por muestras, controles y problemas	Punto de buena práctica
En caso de sospecha de la enfermedad con prueba de tamizaje negativa realizar frotis de sangre periférica y conteo de reticulocitos, realizar nuevamente la prueba y realizar otras pruebas confirmatorias	Punto de buena práctica
Se recomienda realizar las pruebas bioquímicas cuantitativas con eritrocitos maduros separados por centrifugación en capilares de hematocrito, lavados con solución salina, hemolizados por congelación-descongelación y diluidos 1:20 como fuente directa de enzima	Punto de buena práctica
Es recomendable realizar el estudio molecular en los familiares directos de un paciente en el que se haya establecido genotipo	Punto de buena práctica

TRATAMIENTO

Recomendación Clave	GR*
Evitar ingesta de alimentos y fármacos potencialmente oxidantes (Ver Tabla 4. Fármacos asociados a hemólisis y Tabla 5. Fármacos que deben ser evitados de acuerdo a la variante)	B NICE Eandi S, 2011
Iniciar fototerapia cuando los niveles de bilirrubinas no conjugadas superen 150umol/L Realizar transfusión sanguínea con niveles de bilirrubina no conjugada de 300umol/L	B NICE Suldrup N, 2014 B NICE Cappellini M, 2008
Realizar transfusión sanguínea en pacientes que cursen con niveles de Hb por debajo de 7g/dl o con Hb menor de 9g/dl y evidencia de hemólisis persistente (hemoglobinuria)	D NICE Sociedad Argentina de Hematología, 2012
Usar ácido fólico a dosis de 1mg/día, en anemia no severa	B NICE Eandi S, 2011

Realizar hemodiálisis en pacientes con falla renal aguda	D NICE García-Magallanes N, 2014
--	---

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y EDUCACIÓN PARA LA SALUD

Recomendación Clave	GR*
Asesorar al familiar para la prevención de cuadros hemolíticos e identificación de datos de alarma (palidez o ictericia, cuadros infecciosos acompañados de fiebre, trauma o cirugía, cansancio, fatiga, anorexia, decaimiento sin causa explicable, orina oscura, dolor abdominal, dificultad respiratoria)	D NICE Gómez-Manzo, 2014
Los padres deben conocer factores desencadenantes como: Exposición a productos químicos (naftaleno) Alimentos: Habas Medicamentos: Antipalúdicos, ácido acetilsalicílico, nitrofurantoina, antiinflamatorios no esteroideos, quinidina, quinina, sulfamina, infecciones virales y bacterianas (Ver Anexo 5.5. Tabla 4 y 5) Ejercicio físico vigoroso	D NICE Watchko, 2013 D NICE Verdugo, 2014 D NICE Gómez-Manzo, 2014

GENOTIPIFICACIÓN Y MUTACIONES RELACIONADAS A COMPLICACIONES CLÍNICAS (MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS)

Recomendación Clave	GR
El estudio molecular ofrece la identificación de mutaciones, variantes y polimorfismos. Se basa en la amplificación por PCR y digestión por diversas enzimas de restricción (RFLPs) cuyos sitios de corte específicos están diseñados a las regiones más comúnmente mutadas en la población, llamados alelos G6PD y suelen correlacionar con los alelos reportados en los lugares de origen de sus inmigrantes	Punto de buena práctica
Identificar en las bases de datos de farmacogenómica la lista de medicamentos que causan hemólisis	Punto de buena práctica

REFERENCIA Y CONTRAREFERENCIA

Recomendación Clave	GR*
<p>Referir al servicio de genética para identificar mutaciones predictivas, mutaciones polimórficas, variantes y polimorfismos (genotipificación, diagnóstico molecular) a los siguientes pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Varones con tamizaje positivo y actividad enzimática entre 0 y 6.0 UI/gHb con o sin estados hemolíticos graves -Recién nacidos varones con hemólisis aguda que por la reticulocitosis las pruebas fluorométricas de actividad G6PD dan falsas negativas 	<p>D NICE Gómez-Manzo S, 2014</p>
<p>Referir al servicio de genética para identificar mutaciones predictivas, mutaciones polimórficas, variantes y polimorfismos (genotipificación, diagnóstico molecular) a los siguientes pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujer sospechosa de ser portadora con antecedente de hermanos varones afectados o antecedente de recién nacidos con hemólisis en el periodo neonatal inmediato - Mujer portadora que de acuerdo a una lyonización preferencial (sesgo aleatorio o por tener translocación X:autosoma) tenga inactivo el cromosoma X sano y mantiene activo el X enfermo de tal manera que se comporte como deficiente de G6PD 	<p>D NICE Gómez-Manzo S, 2014</p>
<p>Referir al servicio de genética para asesoramiento genético a matrimonios con un hijo varón detectado como deficiente de G6PD</p>	<p>Punto de buena practica</p>

3. TABLAS

TABLA 1. VARIANTES DE LA G6PD

CLASES	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA* (Fenotipo)	MANIFESTACIONES CLÍNICAS**
Clase I	Deficiencia severa Actividad enzimática 0%	Anemia hemolítica crónica no esferocítica
Clase II	Actividad residual enzimática 1-10%	Hemólisis aguda
Clase III	Actividad residual enzimática 10- 60%	Hemólisis aguda ocasional
Clase IV (No son de importancia para el clínico)	Actividad residual enzimática 60- 150%	Sin manifestaciones
Clase V (No son de importancia para el clínico)	Actividad residual enzimática >150%	Sin manifestaciones

*Perioperative management of the G6PD-Deficient patient: A review of literature. Anesth Prog 2009; 56: 86-91
** Gómez-Manzo S, López V, García T, Hernández A, Méndez C, Marcial Q, Castillo V, Enríquez F, De la Mora I, Torres A, Reyes V, Oria H. Deficiencia de glucosa- 6 fosfato deshidrogenasa: De lo clínico a lo bioquímico. Acta Bioquím Clín Latinoam 2014; 48 (4): 409-20

TABLA 2. POSIBLES GENOTIPOS Y FENOTIPOS

Sexo	G6PD Genotipo	Fenotipo esperado	G6PD Actividad
Masculino	$X^{nl} Y$	Hemicigoto normal	Normal
	$X^{def} Y$	Hemicigoto deficiente	Deficiente
Femenino	$X^{nl} X^{nl}$	Homocigoto normal	Normal
	$X^{nl} X^{def}$	Heterocigoto	Intermedio, puede ser normal o deficiente
	$X^{def} X^{def}$	Homocigoto deficiente	Deficiente

Kaplan M, Hammerman C. Neonatal screening for G6PDH versus genetic technologies. Semin Perinatol 2011; 35:155-161

TABLA 3. VARIANTES DE G6PD OBSERVADAS EN MÉXICO

Medina 1997	Vaca 2002	García-Magallanes 2014	Zamorano-Jiménez 2015
G6PD A-202A/376G	G6PD A-202A/376G	G6PD A-202A/376G	G6PD A-202A/376G
G6PD A376G/968C	G6PD A376G/968C	G6PD A376G/968C	G6PD A376G/968C
	Santamaría376G/542T	Santamaría376G/542T	G6PD A-202A
	Tsukui del561-563	Tsukui delección 561-563	
México City680A	México680A	México City680A	
Seattle844C	Seattle844C	Seattle844C	
Guadalajara 1159T	Guadalajara 1159T	Guadalajara 1159T	
	Nashville 1178A	Nashville 1178A	
	Union1360T	Union1360T	
		México DF193G	
		G6PD San Luis Potosí 3761	
		Zacatecas770T	
		Veracruz1094A	
		Yucatán 1285G	
		Durham713G	
		Valladolid406T	
		Viangchan871A	
		Vanua Lava 383C	

-Medina MD, Vaca G, López G. Molecular genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico. Blood Cells Mol Dis 1997; 23: 88-94.

-Vaca G, Arámbula E, Esparza A. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico: Overall results of a 7-year Project. Blood cells, molecules and diseases 2002; 28 (3): 436-444.

-García-Magallanes N, Romo-Martínez E, Luque-Ortega F, Torres-Duarte M, Arámbula-Meraz E. Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México. RelbCi Jul 2014; 1: 31-40. ISSN 2334-2501.

- Zamorano-Jiménez C, Baptista G, Bouchán V, Granados C, Trueba G, Coeto B, Rosenfeld M, Rosa M, Meléndez R. Identificación molecular de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) detectada en el tamiz neonatal. Gac Med Mex 2015; 151:34-41.

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

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

TABLA 5. FÁRMACOS QUE DEBEN SER EVITADOS DE ACUERDO A LA VARIANTE			
NOMBRE	RIESGO	VARIANTES DE G6PD	
Acetanilida	Alto	Mediterránea, asiática	
Acetilfenilhidrazina		Todas	
Ácido nalidíxico		Mediterránea, asiática	
Ácido acetilsalicílico		Mediterránea, asiática	
Azul de metileno		Todas	
Ciprofloxacina		Mediterránea, asiática	
Cloranfenicol		Mediterránea, asiática	
Cloroquina		Mediterránea, asiática	
Dapsona (diafenilsulfona)		Todas	
Dimercaprol		Todas	
Doxorrubicina		Mediterránea, asiática	
Estibofeno		Todas	
Fenacetina		Mediterránea, asiática	
Fenazopiridina		Todas	
Fenilhidrazina		Todas	
Furazolidona			
Glibenclamida			
Glucosulfona sódica			
Menadiol (vitamina K4)			
Menadiona (menaftona)			
Menadiona sódica bisulfito (vitamina K3)			
Mepacrina			Mediterránea, asiática
Mesalazina-ácido 5 aminosalicílica			Mediterránea, asiática
Sulfafurazol (sulfisoxazol)			Mediterránea, asiática
Nitrofurantoína			Todas
Nitrofurazona			
Primaquina			
Probenecid			
Sulfacetamida			
Sulfanilamida			
Sulfadimidina			
Sulfapiridina			
Ácido ascórbico			
Ácido para-aminobenzoico			
Colchicina			
Difenilhidramina			
Dopamina			
Estreptomina			
Fenilbutazona			
Fenitoina			
Fitomenadiona (vitamina K1)			
Isoniazida			
Norfloxacina			
Paracetamol (acetaminofeno)			
Trimetropima			
Eandi S, García R, et al. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. Arch Argent Pediatr 2011; 109 (4): 354-361.			