

## **Deficiencia de la dehidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (G-6-PD) eritrocítica en Costa Rica**

### **I. Generalidades sobre el defecto y hallazgos en población de raza negra**

Dr. German F. Sáenz\*, Dr. Eduardo Brilla\*, Dr. Guido Arroyo\*,  
Eliécer Valenciano\* y Javier Jiménez\*

La dehidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (G-6-PD) es una enzima que se encuentra en una gran variedad de tejidos. La deficiencia de esta enzima en los eritrocitos acorta su período de vida y los hace susceptibles de hemólisis por ciertas drogas y productos químicos. La hemólisis que ocurre en el favismo, está asociada también con una deficiencia de G-6-PD y la mayoría de las drogas que se conocen como causa de hemólisis en eritrocitos con esta enzimopenia, son de uso común (21, 26, 53). La transfusión de sangre deficiente en G-6-PD puede constituir un peligro, para el receptor que haya recibido recientemente cualquiera de las drogas potencialmente hemolíticas en individuos con este trastorno hereditario (5, 8, 26) o que vaya a ser tratado con ellas.

También se ha encontrado deficiencia de esta enzima en casos de ictericia neonatal severa (7, 12, 16, 17, 40, 45, 51) y aproximadamente en un 30 % de los casos de anemia hemolítica congénita no esferocítica (8, 36).

La deficiencia de G-6-PD es transmitida por un gene mutante, de dominancia parcial y que se localiza en el cromosoma X (3, 54). En los hombres hemicigotas afectados, la expresión del defecto es total, ya que al gene anormal no se le opone un alelo normal. La expresión total del defecto se presenta también en mujeres homocigotas, es decir, en las que tienen dos genes mutantes. En las mujeres heterocigotas la expresión del defecto metabólico es parcial y heterogénea, lo que hace válida la hipótesis de Lyon (36, 54), de que uno de los dos cromosomas X, el defectuoso o el normal, se halla inactivo en cada célula. Si un cromosoma particular X está inactivo, habrá diferencia de una célula a otra en cuanto al grado de severidad de esta condición enzimopénica, lo cual se traduce en diferencias de paciente a paciente. Las células con un cromosoma X activo no afectado, no mostrarán anomalía y las que tengan

---

\* Cátedra de Hematología, Departamento de Análisis Clínicos, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica.

un cromosoma X defectuoso activo darán origen a elementos que sufrirán una hemólisis prematura.

El gene mutante para la deficiencia de G-6-PD está ampliamente distribuido en todo el mundo, pero la incidencia es más alta en razas con mayor pigmentación y en ciertos grupos étnicos (25, 26, 52, 53). Esta deficiencia es particularmente común en ciertas partes de Africa, en los países que rodean el mar Mediterráneo y en personas cuyo ancestro es originario de esas áreas. Por ejemplo, la incidencia del defecto en los judíos provenientes del Kurdistan, es de 58,2 % para los varones, lo que representa la más alta prevalencia en relación con todas las comunidades judías de Israel (17, 41). En el Cuadro 1 aparece la distribución por zonas geográficas donde este defecto es más frecuente (19).

CUADRO 1

*Zonas geográficas donde la deficiencia de G-6-PD es más frecuente*

País	Deficiencia de G-6-PD (margen %)
AFRICA	0 a 28
Angola	17 a 21
Gambia	12 a 22
Kenya	2 a 25
Ghana	24
Nigeria	10 a 27
Rhodesia Sur	4 a 20
Tanzania	2 a 28
República Árabe Unida	26,4
AMERICA	0 a 20
Estados Unidos de Norteamérica (población negra)	7 a 17
Trinidad	13
Surinam	7 a 20
Venezuela	2 a 12
Canadá	Casos esporádicos
ASIA	0 a 65
Arabia Saudita	0 a 65
Thailandia	7 a 33
Irán	7 a 12
Iraq	9 a 15
India	0,6 a 19
Filipinas	5 a 12,7
JUDIOS (No ashkenasitas)	10,3 a 58
EUROPA	0 a 35
Portugal	1
Grecia	1 a 32
España	Casos esporádicos
Italia	0 a 35

En términos generales se puede decir que la deficiencia de G-6-PD es un desorden metabólico muy común, que afecta probablemente a más de 100 millones de personas en todo el mundo (8, 9).

En el Cuadro 1 es posible observar, que en la raza negra de los Estados Unidos de Norteamérica, la incidencia en varones es de 7 - 17 %, mientras que para los caucásicos no mediterráneos la frecuencia es menor del 2 % (26, 41). La alta incidencia de este defecto en zonas tropicales y semitropicales corre parejas con la distribución de la malaria producida por *Plasmodium falciparum*. Esta observación, junto con la demostración de que ese parásito requiere para su crecimiento óptimo, de glutatión reducido y de glucólisis aeróbica, sugieren que la deficiencia de G-6-PD, lo mismo que la enfermedad por hemoglobina S y los síndromes talasémicos, pueden constituir una protección contra la malaria (32, 51) y por lo tanto el paludismo podría ser un factor en la extensión de esos genes mutantes que afectan a los eritrocitos (54).

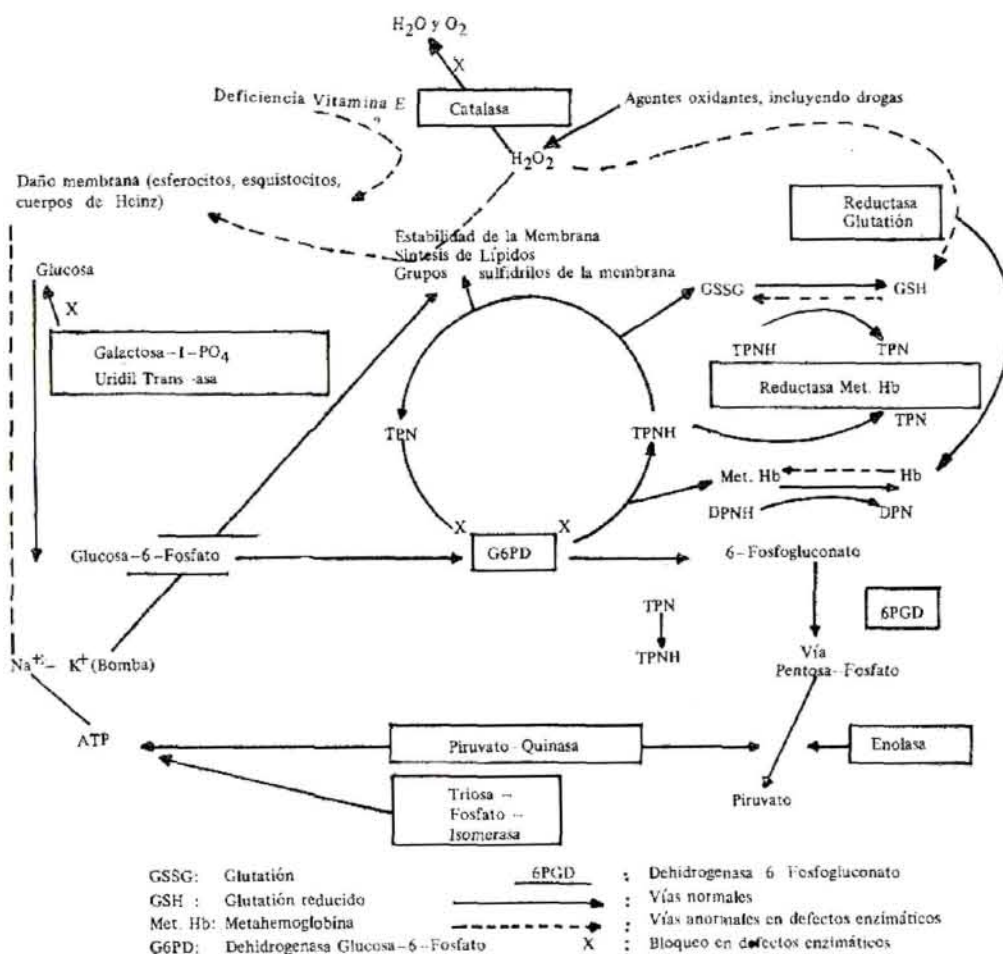
Función de la enzima G-6-PD y generalidades sobre el defecto:

En la figura 1 se señalan las principales enzimas eritrocitarias de importancia clínica (36). Expresado en términos relativamente simples, los procesos de hemólisis están favorecidos cuando las vías metabólicas de la glucólisis fallan en la provisión de suficiente glutatión reducido o de sustancias energéticas, tales como DPNH, TPNH o ATP, que suplen energía para funciones vitales del eritrocito. Son alrededor de veinte las enzimas involucradas en las vías metabólicas de la glucosa, pero sólo las de mayor importancia clínica se muestran en la Figura 1. Se puede observar cómo la G-6-PD cataliza la fase inicial en el ciclo de las pentosas fosforadas o ciclo glucolítico aeróbico. Este catabolismo oxidativo de la glucosa, es el único mecanismo por el cual los eritrocitos pueden reducir el TPN a TPNH, coenzima muy importante dentro de los mecanismos reductásicos de las células rojas (2, 52, 57). Desde que la deficiencia de G-6-PD interfiere con la regeneración del TPNH, los eritrocitos deficientes en esta enzima no tienen capacidad reductora de protección. Entonces, su habilidad para resistir el propio "stress" oxidativo endógeno así como el daño exógeno, está íntimamente ligada con el contenido de la enzima (10). Dado que el TPNH es el donador de hidrógeno preferido para la reducción del glutatión, esta última sustancia es particularmente susceptible de oxidación y el resultado de una deficiencia en glutatión reducido, condiciona la destrucción oxidativa de varios componentes eritrocíticos, sobre todo de la hemoglobina y de los grupos sulfidrílicos de las cadenas de la globina y de la membrana celular (32,36,45). Se ha estimado que la contribución del GSH en la reducción de la metahemoglobina no es mayor del 33 % (23). La oxidación de la hemoglobina culmina con la formación de compuestos semejantes a la sulfohemoglobina y metahemoglobina y a la precipitación de la hemoglobina desnaturalizada, lo cual es demostrable in vitro como cuerpos de Heinz por medio de tinciones especiales.

La secuencia de eventos en las células rojas deficientes en G-6-PD provocada por los compuestos redox es la siguiente (32): la droga o producto químico acelera el flujo de electrones hacia la hemoglobina y otros constituyentes celulares desde el oxígeno molecular, estimulándose el catabolismo de la glucosa por la vía de las pentosas fosforadas.

Fig. 1

Sistemas enzimáticos en eritrocitos y resultados de sus defectos (esquema muy simplificado). Los defectos por deficiencia de G6PD afectan reacciones secundarias que se muestran alrededor del círculo central.



En las células normales el exceso de  $H_2O_2$  que se forma, es rápidamente inhibido por la catalasa y otros mecanismos reductásicos intactos (36). En la deficiencia enzimática, se impide la generación de una cantidad adecuada de poder reductor en forma de TPNH. La insuficiencia de esta coenzima permite entonces un flujo continuo de electrones, con la consiguiente oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina, la destrucción oxidativa de enzimas que contienen hierro —como la catalasa— y una desviación a la izquierda de la ecuación  $GSSG \rightleftharpoons GSH$ .

Dependiendo de la magnitud y reversibilidad del daño oxidativo causado por una droga o por un producto químico, el eritrocito deficiente puede entrar de inmediato en hemólisis intravascular, ser secuestrado y destruido en el hígado o en el bazo o sufrir suficiente daño como para que su vida media lo convierta en un elemento que va a ser destruido prematuramente.

Si bien es cierto que el efecto hemolítico de los compuestos oxidantes depende de la dosis de los mismos y del nivel de la actividad de la G-6-PD eritrocítica, también otros factores adicionales influyen en el grado de severidad de la hemólisis inducida en sujetos deficientes. Por ejemplo, la edad de las células es un factor importante, toda vez que las células jóvenes contienen más G-6-PD que las viejas, lo que las hace menos susceptibles a la destrucción oxidativa. Así, una dosis estándar de primaquina de 30 mg no destruye células que tengan menos de sesenta días (32, 51). Consecuentemente la severidad del proceso puede ser mitigada por cualquier condición que provoque una preponderancia de células jóvenes, como sería un proceso hemolítico o una fase de recuperación de hemorragia aguda (32). También otros desórdenes afectan la severidad de este tipo de hemólisis causada por drogas. Ciertas enfermedades gastrointestinales pueden determinar que la absorción de drogas o de productos químicos sea defectuosa y las enfermedades hepáticas o renales son capaces de interferir en el metabolismo o en la excreción de los compuestos redox. En estos casos los niveles sanguíneos de la droga tienden a perpetuarse, lo que complica el proceso de destrucción oxidativa.

Una variedad de infecciones bacterianas y virales y defectos metabólicos como la acidosis diabética y la hipoglicemia fisiológica del recién nacido, tienden a hacer más sensibles los eritrocitos deficientes, a la destrucción oxidativa (20, 53). Bajo esta circunstancia, drogas como la aspirina, en una dosis que en otras condiciones sería inocua, pueden provocar hemólisis seria (32).

En lo que se refiere a variaciones genéticas de esta enzima, una actividad menor que la normal, puede ser el reflejo de una disminución del grado de su síntesis, de la formación de moléculas anormales, de una deficiencia de activadores enzimáticos o de la presencia de sustancias inhibitorias de la enzima (10).

Un número de variantes genéticas podría expresar lo anterior clínicamente (37, 56) y de ahí que con el tiempo se haya demostrado que el defecto se manifiesta en cuatro diversos cuadros clínicos hiperhemolíticos (10, 37): a) la anemia primaquina-sensible del negro; b) el favismo, que es una anemia hemolítica aguda de origen tóxico por la ingestión de ciertos frijoles (vicia fava) o por la inhalación del polen (esta es una condición farmacológica del caucásico blanco que habita especialmente en ciertas regiones del Mediterráneo); c) una forma de ictericia neonatal espontánea o provocada por fármacos, que

también prevalece en individuos de raza blanca y d) una forma de anemia hemolítica congénita no esferocítica, en caucásicos.

La caracterización electroforética de la G-6-PD es uno de los parámetros indispensables para la identificación de las diversas variantes de la enzima. Mediante estos procedimientos electroforéticos es posible identificar las variantes comunes (A+ y B+) de la enzima (15) y otros patrones anormales (8, 27, 46, 56, 58, 59).

De acuerdo con lo anterior, se han descrito variados genotipos y fenotipos en los distintos grupos de población estudiados, por lo que el cuadro clínico puede variar en diferentes grupos étnicos y raciales (37). Esta situación se manifiesta claramente al comparar el problema hemolítico en negros africanos y caucásicos deficientes, lo cual pone en evidencia, que estos dos grupos reaccionan por lo general en forma diferente a diversos compuestos redox y por lo tanto no es atribuible a un defecto genético común (36, 50). Otras variaciones menos comunes corresponden a pocas personas con una completa o casi completa ausencia de la enzima en los eritrocitos (10, 37). Estos individuos presentan una anemia hemolítica crónica, que difiere de la de los negros hemicigotas, ya que en estos últimos la hemólisis franca aparece colateralmente después del contacto con alguno de los compuestos químicos conocidos.

### MATERIAL Y METODOS

Las muestras de sangre para el presente estudio fueron obtenidas de individuos de raza negra, de uno y otro sexo, entre 6 meses y 72 años de edad, todos ellos habitantes del área central de la provincia de Limón en la costa Atlántica de Costa Rica, residentes casi todos en los Barrios Roosevelt, Cieneguita y Cristóbal Colón.

En la mayoría de los casos los especímenes sanguíneos fueron recogidos con EDTA y en unos cuantos con solución ACD (0,15 ml de solución ACD por ml de sangre). Las pruebas de Laboratorio se realizaron dentro de las primeras tres horas siguientes a la obtención de las muestras, las cuales fueron mantenidas el mayor tiempo posible a 4°C. Es importante mencionar que si no es posible estudiar inmediatamente las muestras, éstas deben guardarse en refrigeración a 4°C y bajo las siguientes condiciones: a) durante ocho horas, la sangre con heparina o EDTA, sin ningún aditivo; b) durante treinta y seis horas, la sangre recogida con ACD; c) durante catorce días, sangre, ACD e inosina (2,45 g de inosina en 100 ml de solución ACD) (42, 52), o sangre, ACD y guanosina (4 mg por ml de sangre) (31).

Se descartaron las muestras cuyos valores de hemoglobina y de hematocrito, indicaran anemia. Aplicamos este criterio, aparentemente arbitrario, para no utilizar en la presente investigación, muestras sanguíneas de individuos anémicos. Además es bien sabido que durante la fase hemolítica, la identificación de los individuos sensibles puede resultar difícil si hay un alto número de reticulocitos, ya que éstos poseen suficiente enzima y pueden enmascarar las células viejas deficientes, muchas de las cuales de hecho pudiesen haber sido ya destruidas (32, 40). En todo caso, para obtener buenos resultados en la prueba de la

reducción de la metahemoglobina, se recomienda eliminar plasma de las muestras y determinar si el hematocrito es menor de 30 %, para trabajar siempre con muestras sanguíneas adecuadas cuyos valores de hematocrito sean de  $40 \pm 5$  % (52).

Se usaron dos pruebas para la investigación de la enzima. La de MOTULSKY *et al.* (39), para la cual utilizamos los reactivos y procedimientos de la Casa Dade y una prueba simplificada de la reducción de metahemoglobina de BREWER *et al.* (6). En la prueba de MOTULSKY *et al.*, el TPNH producido en la mezcla reactiva reduce el azul de cresil brillante a una forma incolora, quedando visible únicamente en el tubo de prueba el color del hemolizado. En la prueba de BREWER *et al.*, que describiremos en detalle seguidamente, el tubo desconocido contiene una mezcla de nitrito de sodio, dextrosa y solución de azul de metileno. Según la interpretación corriente, el efecto del colorante consiste en la oxidación del TPNH a TPN, que es reducido nuevamente a TPNH durante la transformación de la glucosa-6-fosfato a 6-fosfogluconolactona, o de éste último a 6-fosfo-3-cetogluconato, es decir durante las dos primeras etapas de la glucólisis aeróbica (10, 43). En los eritrocitos carentes de G-6-PD, el azul de metileno no produce este defecto. Otra característica del colorante *in vitro*, se hace evidente cuando se mezcla el mismo con una suspensión de eritrocitos más una sustancia metahemoglobinizante, que en las condiciones de la prueba, lo es el nitrito de sodio. En esta situación, la metahemoglobina es rápidamente reducida en presencia de la glucosa.

Se atribuye este fenómeno a una reductasa de la metahemoglobina activada en presencia de glucosa y del mecanismo de óxido reducción TPN-TPNH (22,23). Se ha sugerido que el azul de metileno opera la reducción de la metahemoglobina de una manera indirecta, permaneciendo reducido a leucobase durante la oxidación del TPNH (32). Esta segunda hipótesis se fundamenta en la necesidad de que siempre exista TPNH en cantidades disponibles, o sea que el ciclo de las pentosas sea eficiente. En eritrocitos con deficiencia de G-6-PD, el ciclo de las pentosas fosforadas no puede apoyar esta actividad reductásica, persistiendo la metahemoglobina como un compuesto cafesusco que es fácil distinguir del control normal. Este procedimiento, simple, exacto y universalmente aceptado, permite detectar todos los hombres hemocigotas y mujeres homocigotas y alrededor de un 80% de las mujeres heterocigotas (32). Esto último significa que no es posible descubrir por este método a las mujeres heterocigotas con una expresión ligera del defecto, cuya ventaja es que no presentan crisis hemolíticas (40).

En la literatura aparecen muy diversas modificaciones de esta prueba, especialmente en cuanto a microprocedimiento (5, 30, 38), así como métodos citoquímicos basados en tinciones diferenciales que incluyen metahemoglobiniación y etapas de elusión (2, 18, 28, 29, 49, 55).

#### *Prueba de la reducción de la metahemoglobina*

(De acuerdo a las indicaciones de NEWMAN (40), TARLOV & KELLERMEYER (52) y LEAVELL & THORUP (31).

##### 1) Materiales:

## Reactivos:

- a) Solución de nitrito de sodio 0,18 M.  
Solución de dextrosa 0,28 M.  
(5 g de dextrosa y 1,25 g de nitrito de sodio se colocan en un frasco volumétrico de 100 ml. Ambos sólidos se mezclan progresivamente con agua destilada hasta llenar el frasco).
- b) Solución de azul de metileno 0,0004 M.  
(0,15 g de azul de metileno (cloruro trihidratado de azul de metileno, National Formulary, 10ª Ed., Mallinckrodt), se colocan en un frasco volumétrico de 1.000 ml. Se agrega agua destilada progresivamente hasta completar el volumen. Se debe mezclar continuamente para lograr una completa solución.

## 2) Tubos de incubación:

Se pueden emplear tubos cerrados, de vidrio, con tapón de rosca, cuyo diámetro sea de 10—15 mm. No se deben usar tubos de plástico. Para cada prueba se necesitan tres tubos de esta naturaleza: a) un tubo normal de referencia, en el cual no hay ningún reactivo; b) un tubo positivo de referencia, conteniendo 0,1 ml de la mezcla nitrito de sodio-dextrosa y c) un tubo con la muestra desconocida, dentro del cual se colocará con una pipeta, 0,1 ml de la mezcla nitrito dextrosa y 0,1 ml de la solución de azul de metileno.

Los tubos se pueden preparar por adelantado y dejar que el contenido se evapore hasta la sequedad completa a temperatura ambiente o por medio de un desecador o en una estufa a 37°C. Si después se cierran herméticamente los tubos, pueden conservarse hasta seis meses sin que se echen a perder los reactivos secos. Si los tubos no están preparados de antemano, los reactivos se pueden añadir inmediatamente antes de efectuar el análisis.

## 3) Método:

Con una pipeta se colocan 2 ml de sangre en cada uno de los tres tubos que se requieren para realizar la prueba (referencia normal, referencia positiva y desconocido). El contenido de los mismos se mezcla invirtiendo el tubo suavemente quince veces. Para los tubos de referencia se puede usar cualquier tipo de sangre, sin embargo en la mayoría de los casos nosotros realizamos las pruebas con la misma sangre del individuo estudiado.

Los tubos, sin la tapa, se someten a incubación en un baño de agua a 37°C durante tres horas exactamente. Luego son removidos y su contenido se mezcla varias veces por inversión.

De cada uno de los tubos se transfiere 0,1 ml a tubos separados de igual diámetro, cuyo volumen sea por lo menos de unos 15 ml, a los que se ha añadido previamente 10 ml de agua destilada y se mezcla por inversión varias veces.

## 4) Interpretación de la prueba:

El color de la muestra desconocida se compara visualmente con los tu-

bos de referencia normal y positivo, después de dos minutos, pero no más de diez luego de diluida la alícuota. Los resultados se interpretarán de la siguiente manera:

- a) Si la muestra desconocida es de color rojo claro en el tubo normal de referencia, se concluye que no hay deficiencia enzimática.
- b) Si la muestra desconocida es de color pardo oscuro o carmelita, tal y como se observa en el tubo positivo de referencia, la conclusión es que hay deficiencia de G-6-PD, propia de un hemocigota o de una hembra homocigota.
- c) Si el color del espécimen desconocido va del rojo al pardo, se considerará que la muestra corresponde a un patrón heterocigota (femenino). En estos casos la intensidad del color carmelita o cafesusco, dependerá del grado de deficiencia enzimática.

## RESULTADOS

Los resultados de las dos pruebas utilizadas en el presente trabajo para investigar G-6-PD eritrocítica, fueron consistentes. Sin embargo, por ser la prueba de BREWER *et al.* (6) más práctica, sencilla y menos costosa, decidimos utilizarla para el total de las muestras empleadas en nuestro estudio. Quien posea suficiente experiencia no hallará dificultad alguna para interpretar las reacciones que se obtienen con muestras de mujeres que dan reacción tipo heterocigota.

En el Cuadro 2 se consignan los valores obtenidos en 621 muestras analizadas. Entre las mujeres hubo 12 casos positivos tipo homocigota en 368 muestras, lo cual da una incidencia de 3,26 % y 29 casos positivos heterocigotas, que representan el 7,88 %, lo cual da un porcentaje total de casos positivos en mujeres, de 11,4 %. En 253 varones se encontraron 37 casos positivos (14,62 %).

CUADRO 2

*Deficiencia de G-6-PD*

	Homocigotas	Heterocigotas	% Total
Hombres	37/253 (14,62 %)		14,62
Mujeres	12/368 (3,26 %)	29/368 (7,88 %)	11,14

## DISCUSION

La primaquina es un medicamento que se usa en el tratamiento del paludismo. Desde el primer momento en que se usó, fue posible observar que provocaba anemia hemolítica en algunos enfermos, en especial en individuos de raza negra (53). La investigación más refinada de este fenómeno reveló que los

eritrocitos de las personas primaquina-sensibles, eran deficientes en G—6—PD y que el carácter recesivo se heredaba ligado a un cromosoma X(54).

También se confirmó que la G—6—PD de los negros sensibles a aquél medicamento era distinta a la de los individuos de raza caucásica que tenían deficiencia de la misma enzima (8, 36, 50). Ambas formas, la de los negros y la de los caucásicos, se hayan ligadas estrechamente con el locus para el tipo deutan de la ceguera para el color verde y laxamente con el locus del grupo Xg (54). Diferentes grupos de investigadores, parecen haber demostrado que en las mujeres heterocigotas existen dos poblaciones de eritrocitos (2, 18, 28, 29, 49, 55). Una derivaría de una línea o tronco en la cual el gene normal es activo, la otra correspondería a una línea o tronco en la cual es activo el gene anormal (54). Se ha observado por lo tanto que en la sangre de las mujeres heterocigotas, existe una amplia variabilidad de los fenotipos de G—6—PD, por lo que la frecuencia del gene anormal debe determinarse en varones (W.H.O., Techn. Rep. Ser., 338, 1966).

Nuestro trabajo, realizado en individuos de raza negra de la provincia de Limón, en la costa atlántica de Costa Rica, mostró una prevalencia bastante alta de este defecto, tanto en hombres como en mujeres: 14,62 % y 11,14 %, respectivamente. Por consiguiente, desde el punto de vista de salud pública es necesario que este problema sea entendido en el amplio sentido de la palabra y que nuestras autoridades médicas comprendan su importancia, especialmente cuando se trata de individuos susceptibles que van a recibir tratamiento con drogas que se sabe provocan problemas hemolíticos. Es asimismo importante considerar siempre la posibilidad de una deficiencia de G—6—PD en todo individuo de raza negra o piel oscura, como causa de una anemia hemolítica aguda inexplicable o de etiología dudosa y aun en caucásicos, sobre todo en aquellos en que la esferocitosis no es hallazgo prominente (32). La historia de exposición a alguna droga, compuesto químico o planta, reconocidos como causantes de hemólisis en individuos deficientes en G—6—PD, es de gran valor, así como un detalle de la historia familiar.

En este padecimiento metabólico lo usual es que el paciente susceptible no presente anemia si no se ve expuesto a drogas. Después de que se administra una droga oxidante, la hemólisis aguda comienza a manifestarse al tercer día algunas veces al cuarto o quinto días, con una caída total de la hemoglobina de alrededor de 4 g % o más y reticulocitosis (37). Cuando la ingestión de la droga se suspende, la reacción hemolítica se autolimita después de 4 - 8 días; si se mantiene, la anemia continúa a un nivel de equilibrio con solamente un pequeño grado de hemólisis activa que se produce cuando los eritrocitos llegan a la edad de células susceptibles (47,52).

En cuanto a los Bancos de Sangre, conviene detectar esta deficiencia en los donadores, ya que los eritrocitos deficientes tienen solamente ochenta días de sobrevivida y por lo tanto podrían ser destruidos o eliminados de la circulación, especialmente en receptores que se encuentran bajo cierta terapéutica química o que estén sufriendo infección severa, insuficiencia renal, enfermedad hepática o acidosis diabética (5, 8).

Asimismo parece importante evitar las transfusiones, pues estos enfermos son propensos a la evolución grave (44) o fatal, cuando desarrollan en-

fermedades hepáticas (11).

La rareza de la ictericia neonatal severa debida a deficiencia de G—6—PD en niños negros americanos de origen africano y en niños del oriente de Israel, se opone a la alta incidencia de tal ictericia tan evidente en Grecia, Italia, Singapur, lo cual hace suponer que algún factor aún no reconocido o sustancia tóxica no identificada, es responsable en estos últimos países de la alta incidencia de este problema hemolítico (17).

Por otra parte FESSAS *et al.* (14) han encontrado una tendencia familiar a la ictericia neonatal, en los niños con el defecto, por lo cual ellos sugieren la existencia de un segundo factor genético hereditario independiente de la deficiencia de G—6—PD en esas familias, razonamiento que apoyan también FREIER *et al.* (17).

En el Hospital de la Escuela de Medicina de la Universidad de Virginia (Charlottesville), el Laboratorio de Hematología al reportar cualquier resultado de la prueba de BREWER *et al.*, señala también en la misma hoja de reporte, lo siguiente: "En este paciente se ha encontrado deficiencia de G—6—PD. Las siguientes drogas no se le deben administrar en ningún momento, porque se sabe que las mismas producen hemólisis en tal deficiencia. Las drogas marcadas con un asterisco producen hemólisis solamente en pacientes caucásicos".

Compuestos que favorecen la hemólisis en individuos deficientes en G—6—PD eritrocítica (de W. H. O., Techn. Rep. Ser., 366, 1967), ligeramente modificada (19, 31).

Acetanilida	Fenacetina	Quinidina*
Acetilfenidacina	Fenilhidracina	Quinina*
Acido acetil salicílico	Furacín	Quinocida
Acido nalidíxico	Furadantina	Sulfacetamida
Acido paraminosalicílico (PAS)	Furaltadona	Salicilazosulfapiridina
N <sub>2</sub> -Acetil-Sulanilamida	Furoxona	Sulfametoxipiridacina
Aminopirina	Isoniazida (INH)	Sulfanilamida
Antipirina	Naftaleno	Sulfapiridina
Atebrina	Neosalvarsan	Sulfonas
Azul de metileno	Orinasa (Tolbutamida)	Sulfosoxazol (Gantrisin)
Cloranfenicol*	Pamaquina	Sulfoxona
Cloroquina	Pentaquina	Tiazolsufona
Colamina	Piramidona	Trinitrotolueno
Diamino-Difenilsulfona	Plasmoquina	Vitamina K
Dimercaprol (Bal)	Primaquina	(grandes dosis de análogos solubles en agua)
Fava Beans*	Probeneciol	

Nota: Usualmente las siguientes drogas no producen hemólisis bajo condiciones normales, pero pueden provocarla en situaciones anormales, por ejemplo en presencia de infección (19):

Fenacetina	Sulfoxona	Acido ascórbico
Acido acetil-salicílico	Nitritos	Dimercaprol
Gantrisin	Azul de metileno	Cloroquina
	Quinacrina	

Se han publicado pocos reportes sobre la deficiencia de G—6—PD en Latinoamérica y sólo sabemos de uno en Centro América efectuado en El Salvador en donadores de sangre (4). El Dr. ARENDS (1) de Venezuela, ha recopilado en nuestro continente la mayoría de los estudios al respecto, tanto en población indígena como en otras razas, concluyendo en que los indios americanos no poseen deficiencia de G—6—PD. En el Cuadro 3 se señala la frecuencia de la deficiencia de G—6—PD en población negroide de Latinoamérica y del área del Caribe (1).

CUADRO 3

País	Casos estudiados	Deficiencia %
Curazao	344	12,2
Guayana Holandesa	311	20,2
Puerto Rico	199	3,5
Trinidad	175	13,0
Venezuela	70	11,5
Este estudio	368 (+)	11,14 *
	252 (o)	14,62

\* 3,26 % homocigotas.

La alta incidencia encontrada en las poblaciones que aparecen en el cuadro anterior, no deja la menor duda sobre la importancia de este problema en salud pública.

En México, LISKER *et al.* (34) encontraron un porcentaje de positividad en varones en las zonas de Cuajinicuilapa y Ometepec de 6,9 y 1,4 respectivamente. Resultados similares encontraron en la costa este de México (35).

Al analizar este problema, LISKER (33) señala que lo mismo que para el caso de la hemoglobina S, se puede afirmar que la presencia del defecto enzimático en las zonas costeras de México se debe a mezcla con sujetos de raza negra. Asimismo el autor logra demostrar que los individuos afectados con esta enzimopenia tienen una enzima con movilidad electroforética, característica del tipo de deficiencia encontrada en el negro y que el número de sujetos afectados es mayor que en el caso de la hemoglobina S, puesto que basta la presencia del gene anormal en una sola dosis para producir la deficiencia enzimática en el varón.

El autor considera que este problema no está completamente estudiado en México, toda vez que la deficiencia existe en proporción importante en poblaciones caucásicas de ascendencia mediterránea. En los últimos años se han encontrado varias familias con esta anomalía en el Distrito Federal. Las consideraciones del Dr. LISKER y de sus colaboradores resaltan una vez más la importancia práctica de estas investigaciones, particularmente por cuanto la malaria está todavía presente en algunas de las zonas costeras de México y las drogas anti-maláricas pueden producir crisis hemolíticas en individuos con deficiencia de G—6—PD. A semejanza de lo que se ha encontrado en México, la presencia

de hemoglobinas anormales y de deficiencia de G—6—PD en Costa Rica, se debe con seguridad a la inmigración de africanos de raza negra tal y como lo han señalado autores nacionales (13,48).

## RESUMEN

Se comenta la deficiencia de G—6—PD eritrocítica como problema médico y de interés antropológico.

De acuerdo con el resultado de la encuesta realizada en el cantón central de la provincia de Limón en 621 individuos de raza negra, la incidencia de la deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa es de un 12,56 %, correspondiendo a los varones el 14,62 %, a las mujeres el 11,14 % y entre éstas el 3,26 al carácter homocigótico y el 7,88 % al heterocigótico. A pesar del pequeño número de casos estudiados, los datos obtenidos son similares a los que se reportan en otros estudios, en los cuales se demuestra la alta incidencia del defecto en individuos de raza negra y de origen mediterráneo. Se corrobora que la prueba de la reducción de la metahemoglobina, es un método adecuado por su simplicidad y por su conocida correlación con hemólisis *in vivo*, tanto en hombres como en mujeres.

Asimismo se señala la importancia clínica y como problema de salud pública de este padecimiento metabólico. En vista de que en la mayor parte de los individuos con el defecto, la hemólisis es provocada iatrogénicamente, el problema se puede obviar si la deficiencia es reconocida a tiempo.

## AGRADECIMIENTO

A nombre de la Facultad de Microbiología, los autores agradecen las siguientes Instituciones, su valiosa colaboración que hizo posible la realización del presente trabajo: Colegio de Microbiólogos y Químicos Clínicos, Caja Costarricense de Seguro Social, Ministerio de Salubridad Pública, Hospital Tony Facio de Limón e I. C. M. R. T.

## BIBLIOGRAFIA

1. ARENDS, T.  
Haemoglobinopathies, thalassaemia and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Latin America and the West Indies.  
New Zealand Med. J. Suppl. 65(412): 831, 1966.
2. BEUTLER, E. & M. BALUDA  
The separation of glucose-6-phosphate-dehydrogenase deficient erythrocytes from the blood of heterozigotes for glucose 6-phosphate-dehydrogenase deficiency.  
Lancet 25: 189, 1964.
3. BEUTLER, E.  
The genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, pág. 114.  
En Beutler, E. Hereditary disorders of erythrocyte metabolism. XII + 343.  
Grune & Stratton, N. Y., 1968.

4. BLOCH, M. & H. RIVERA  
Hemoglobinas anormales y deficiencia de glucosa-6-fosfato-dehidrogenasa en El Salvador.  
Sangre 14(2): 121, 1969.
5. BOWMAN, T. E., P. E. CARSON, H. FRISCHER, M. KAHN & F. A. AJMAR  
A capillary tube, Nile blue methemoglobin reduction test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.  
Proc. 10th. Congr. Int. Soc. Blood Trans., Stockholm, 592, 1965.
6. BREWER, G. J., A. R. TARILOV & A. S. ALVING  
The methemoglobin reduction test for primaquine type sensitivity of erythrocytes. A simple procedure for detecting a specific hypersusceptibility for drug hemolysis.  
J. A. M. A. 180: 386, 1962.
7. CAPPS, F. P., H. M. GILLES, H. JOLLY & S. WORLEDGE  
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice in Nigeria.  
Lancet 379, 1963.
8. CARSON, P. E. & H. FRISCHER  
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and related disorders of the pentose phosphate pathway.  
Amer. J. Med. 41(5): 744, 1966.
9. CARTWRIGHT, G. E.  
Diagnostic laboratory hematology. IX + 441 pp. IV Ed.  
Grune & Stratton, Inc., N. Y., 1968.
10. CIAMPI, G.  
Anemie da deficienze enzimatiche. Eritrocitarie e loro diagnosi di laboratorio, pág. 73 En Quaderni Sclavo di diagnostica. Clínica e Di laboratorio, Vol. 6, Fasc. 1. Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano "Sclavo", S. P. A., Siena, Italia, 1970.
11. CONN, H. F.  
Terapéutica XXXII + 1082 pp.  
Salvat Edit., S. A., Barcelona, 1970
12. DOXIADIS, S. A., PH. FESSAS & T. VALAES  
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. A new aetiological factor of severe neonatal jaundice.  
Lancet: 297, 1961.
13. ELIZONDO, J. & M. ZOMER  
Hemoglobinas anormales en la población asegurada costarricense.  
Acta Méd. Cost. 13(3): 249, 1970.
14. FESSAS, P., S. A. DOXIADIS & T. VALAES  
Neonatal jaundice in glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficient infants.  
Brit. Med. J. 2: 1359, 1962.
15. FIORELLI, G.  
Caratterizzazione elettroforetica della glucosio-6-fosfato: problema metodologici, pág. 100, en Quaderni Sclavo di Laboratorio, Vol. 6, Fasc. 1.  
Istituto Sieroterapico e Vaccinogeno Toscano, "Sclavo", S.P.A., Siena, Italia, 1970.

16. FLATZ, G., S. SRINGAM, CH. PREMYOTHIN, S. PENBTTARKKUL, R. KETUSINGH & R. CHULAJATA  
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and neonatal jaundice.  
Arch. Dis. Child. 38: 566, 1963.
17. FREIER, S., K. MAYER, C. LEVENE & A. ABRAHAMOV  
Neonatal jaundice associated with familial G-6-PD deficiency in Israel.  
Arch. Dis. Child. 40(211): 280, 1965.
18. FRISCHER, H., P. E. CARSON & J. E. BOWMAN  
Methemoglobin reduction in intact G-6-PD deficient and Hb M erythrocytes.  
Proc. 10th Congr. Int. Soc. Blood Transf., Stockholm: 568, 1965.
19. GARLICK, M.  
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in blood donors. Canad. J. Med. Tech. 31: 125, 1969.
20. GOODALE, R. H. & F. K. WIDMANN  
Clinical interpretation of laboratory tests XII + 568 pp., F. A. Davis Co., Philadelphia, U. S. A., 1969.
21. GROSS, R., R. HURWITZ & P. A. MARKS  
An hereditary enzymatic defect in erythrocyte metabolism: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.  
J. Clin. Invest. 37: 1176, 1958.
22. JAFFÉ, E. R.  
The reduction of methemoglobin in erythrocytes of a patient with congenital Methemoglobinemia, subjects with erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and normal individuals.  
Blood 21(5): 562, 1963.
23. JAFFÉ, E. R.  
Hereditary methemoglobinemias associated with abnormalities in the metabolism of erythrocytes.  
Amer. J. Med. 41: 786, 1966.
24. JAFFÉ, E. R. & G. NEUMANN  
A comparison of the effect of menadione, methylene blue and ascorbic acid on the reduction of methaemoglobin *in vivo*.  
Nature 202(4932): 607, 1964.
25. KELLERMEYER, R. W., A. R. TARLOV, S. L. SCHRIER, P. E. CARSON & A. S. ALVING  
The hemolytic effect of primaquine. XIII. Gradient susceptibility to hemolysis of primaquine-sensitive erythrocytes.  
J. Lab. Clin. Med. 58(2): 225, 1961.
26. KELLERMEYER, R. W., A. R. TARLOV, G. J. BREWER, P. E. CARSON & A. S. ALVING  
Hemolytic effect of therapeutic drugs. Clinical considerations of the primaquine-type hemolysis.  
J. A. M. A. 180(5): 388, 1962.
27. KIRKMAN, H. N., CH. KIDSON & M. KENNEDY  
Variants of human glucose-6-phosphate dehydrogenase, pág. 126. Study of samples from New Guinea. En Beutler, E.: Hereditary disorders of erythrocyte metabolism XII + 343 pp.  
Grune & Stratton, N. Y., 1968.

28. KLEIHAUER, E.  
Methode und anwendung des nachweises von methämoglobin in einzelnen erythrozyten auf dem objektträger.  
Proc. 10th. Congr. Int. Soc. Blood Tranf. 564 pp.  
Stockholm, 1965.
29. KLEIHAUER, E. & K. BETKE  
Elution procedure for the demonstraton of methaemoglobin in red cells of human blood smears.  
Nature 199(4899): 1196. 1951.
30. KNUITSEN, C. A. & G. J. BREWER  
The micro-methemoglobin reduction test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency.  
Amer. J. Clin. Path. 45(1): 82, 1966.
31. LEAVELL, B. S. & O. A. THORUP  
Hematología clínica 2a. Ed. Esp. XVI + 596 pp.  
Edit. Interamericana, México, 1967.
32. LINMAN, J. W.  
Principles of hematology XII + 621 pp.  
The MacMillan Co., N. Y., 1966.
33. LISKER, R.  
Características genéticas de la población mexicana, pág. 229.  
En IV Simposio Panamericano de Farmacología y Terapéutica, México, 1967.  
Excerpta Medica Foundation, N. Y., 1969.
34. LISKER, R., A. LORÍA & S. CORDOVA  
Studies on several genetic. Hematological traits of the Mexican population VIII. Hemoglobin S, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, and other characteristics in a malarial region.  
Amer. J. Hum. Gent. 17(2): 179, 1965.
35. LISKER, R., M. S. CORDOVA & G. ZÁRATE  
Studies on several genetic hematological traits of the Mexican population XVI. Hemoglobin S and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the east coast.  
Amer. J. Phys. Anthrop. 30(3): 349, 1969.
36. LYNCH, M. J., S. S. RAPHAEL, L. D. MELLOR, P. D. SPARR & M. J. H. INWOOD  
Medical laboratory technology and clinical pathology 2a. Ed. XI + 1359 pp.  
W. B. Saunders Co., Pha., U. S. A., 1969.
37. MAIZELS, M. T., A. J. PRANKER & J. D. M. RICHARDS  
Hematology in diagnosis and treatment VII + 319 pp.  
Bailliere Tindall and Cassell, London, 1968.
38. MILLER, D. R. & D. KOTOK  
The micro-methemoglobin. Reduction screening test for G-6-PD deficiency in childhood.  
Pediatrics 41(2): 528, 1968.
39. MOTULSKY, A. G., J. M. KRAUT, W. THIEME & D. F. MUSTO  
Biochemical genetics of glucose-6- phosphate dehydrogenase deficiency.  
Clin. Res. 7: 89. 1959.

40. NEWMAN, D.  
Screening for glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in a Hospital laboratory.  
Canad. J. Med. Technol. 29(5): 164, 1967.
41. OLSEN, J. E.  
Neonatal nonspherocytic hemolytic anemia due to glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in a danish infant.  
Acta Paediat. Scand. 58: 187, 1969.
42. ORLINA, A. R., A. M. JOSEPHSON & B. McDONALD  
The poststorage viability of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient erythrocytes.  
J. Lab. Clin. Med. 75(6): 930, 1970.
43. PANIZON, F. & L. DEPTIS  
Effetti in vitro del blu di metilene sulle emazie carenti in glucoso-6-fosfato deidrogenasi.  
Acta Paed. Lat. 16(6): 575, 1963.
44. PHILLIPS, S. M. & N. P. SILVERS  
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, infectious hepatitis, acute hemolysis and renal failure.  
Ann. Intern. Med. 70(1): 99, 1969.
45. PLATT, W. R.  
Color atlas and textbook of hematology XVII + 445 pp.  
J. B. Lippincott Co., Philadelphia, U. S. A., 1969.
46. RATAZZI, M. C.  
Isolation and purification of human erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase from small amount of blood.  
Biochim. Biophys. Acta I-II, 181, 1969.
47. RAVEL, R.  
Clinical laboratory medicine, 415 pp.  
Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 1969.
48. RIVERA, A. & G. F. SAENZ  
Datos numéricos y estadísticos mínimos sobre la incidencia de hemoglobinas anormales en Costa Rica.  
Rev. Méd. Hosp. Nal. Niños 3(2): 95, 1968.
49. SANSONE, G., A. RASJRE-QUARTINO & G. VENEZIANO  
Dimostrazione su strisci di sangue di una doppia popolazione eritrocitaria nelle donne eterozigoti per la deficienza in glucoso-6-P-deidrogenasi pathologica, Vol LV: 371, 1963.
50. SHAFER, W.  
The carbohydrate intermediates of erythrocytes deficient in glucose 6-phosphate dehydrogenase.  
Blood 26(1): 82, 1965.
51. SMITH, C. H.  
Hematología pediátrica XVIII + 741 pp.  
Salvat Edit. S. A., Barcelona, 1969.

52. TARLOV, A. R. & R. W. KELLERMEYER  
The hemolytic effect of primaquine XI. Decreased catalase activity in primaquine-sensitive erythrocytes  
J. Lab. Clin. Med. 58: 204, 1961.
53. TARLOV, A. R., G. J. BREWER, P. E. CARSON & A. S. ALVING  
Primaquine sensitivity.  
Arch. Intern. Med. 109: 209, 1962.
54. THOMPSON, J. S. & M. THOMPSON  
Genética Médica XII + 351 pp.  
Salvat Edit., S. A., Barcelona, 1968.
55. TÖNZ, VON O.  
Zur problematik der heterozygotie beim glucose-6-phosphodehydrogenasemangel.  
Ann. Paediat. 204: 24, 1965.
56. VECCHIO, F., F. SCETTINI, L. DIFRANCESCO, MELONI & G. RUSSINO  
Electrophoretic studies of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase in normal and enzyme deficient sardinian subjects.  
Acta Haemat. 35, 46, 1966.
57. VUOPIO, P.  
Red cell enzymes in anemia.  
Suppl. 72, Scand. J. Clin. & Lab. Invest. Vol 15, 1963.
58. YOSHIDA, A., G. STAMATOYANNOPOULOS & A. G. MOTULSKY  
Negro variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (A—) in man.  
Science 155 (3758): 97, 1967.
59. YOSHIDA, A.  
The structure of normal and variant human glucose-6-phosphate dehydrogenase, pág. 146. En Beutler, E: Hereditary disorders of erythrocyte metabolism. XII + 343 pp.  
Grune & Stratton, N. Y. 1968.