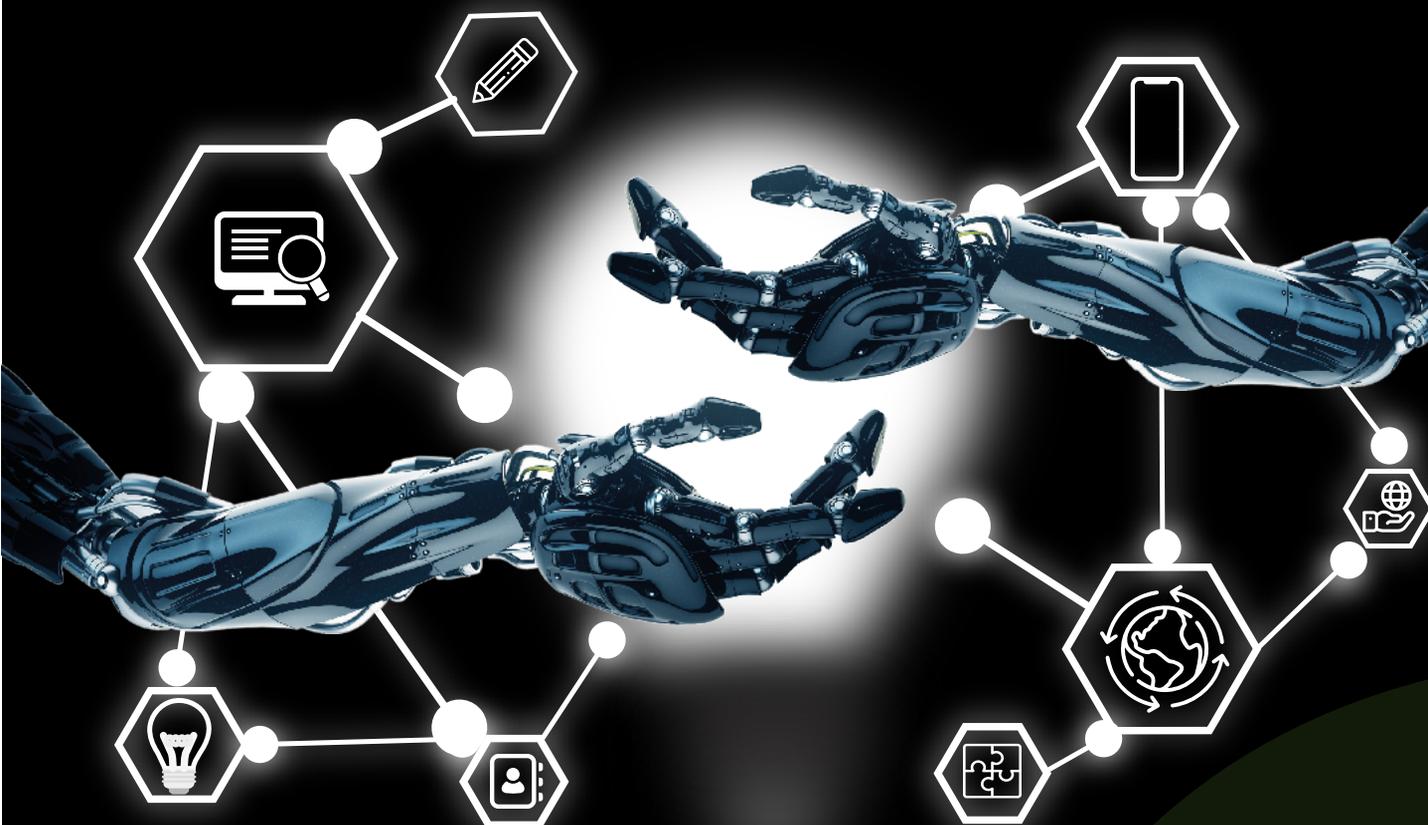


FACTORES QUE DETERMINAN DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA Y SU ASOCIACIÓN CON LA MALARIA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

“La principal fuente de innovación es el capital humano”

Gelca Gutiérrez (2020)



Natalia Frías Solano , Omar Guerrero Suárez, Juan Suárez Barreto, Christian Loperena Carrascal, Valentina Campo Salcedo, Rosalba Martínez Zubiría .

Las series de documentos de trabajo de la Fundación Universitaria del Área Andina se crearon para divulgar procesos académicos e investigativos en curso, pero que no implican un resultado final. Se plantean como una línea rápida de publicación que permite reportar avances de conocimiento generados por la comunidad de la institución.

FACTORES QUE DETERMINAN DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA Y SU ASOCIACIÓN CON LA MALARIA: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Natalia Frías Solano

Estudiante del programa de medicina, primer semestre. Docente asignatura ciencias básicas. Correo: nfrías2@estudiantes.areandina.edu.co

Omar Guerrero Suárez

Estudiante del programa de Medicina, primer semestre.

Juan Suárez Barreto

Estudiante del programa de Medicina, primer semestre.

Christian Loperena Carrascal

Estudiante del programa de Medicina, primer semestre.

Valentina Campo Salcedo

Estudiante del programa de Medicina, primer semestre.

Rosalba Martínez Zubiría

Bacterióloga, MSc gerencia de proyectos, docente asignatura ciencias básicas. Fundación Universitaria del Área Andina. Correo: rmartinez65@areandina.edu.co

Cómo citar este documento:

Frías Solano, N., Guerrero Suárez, O., Suárez Barreto, J., Loperena Carrascal, C., Campo Salcedo, V. y Martínez Zubiría, R. (2020). Factores que determinan deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y su asociación con la malaria: revisión bibliográfica (Documentos de trabajo Areandina, 2020-2. III Encuentro de Investigación Formativa). Bogotá: Fundación Universitaria del Área Andina. DOI: 10.33132/26654644.1691

Resumen

La deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, también llamada deficiencia de G6FD es una enfermedad genética hematológica que predispone a hemólisis y su forma de herencia se encuentra ligada al cromosoma X. El objetivo del presente artículo es caracterizar mediante revisión de bases bibliográficas científicas la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, obteniendo como resultado un listado de aquellos factores que activan el gen de esta deficiencia dando lugar a una serie de síntomas y enfermedades como la anemia hemolítica. Finalmente, se puede concluir que, al realizar esta revisión, permitió acrecentar los conocimientos, descubriendo que la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, ocasiona una forma de protección frente a la enfermedad de la malaria, debido a que los pacientes que poseen la deficiencia de G6PD desarrollan cierta inmunidad hacia esta.

Palabras clave: deficiencia, G6PD, malaria.



Introducción

La vía de las pentosas fosfato (VPF) constituye una de las derivaciones más importantes de la vía glucolítica, una alternativa metabólica que se orienta fundamentalmente a la síntesis del NADPH, compuesto involucrado en secuencias anabólicas reductivas y a la generación de las pentosas necesarias para la conformación de los ácidos nucleicos (Uribe, 2017).

La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa está ubicada en el citoplasma de todas las células. Dicha enzima es la encargada de catalizar la primera reacción de la vía de las pentosas fosfato, convirtiendo la glucosa-6-fosfato en 6-fosfogluconato y reduciendo el NADP a NADPH, un producto fundamental para contrarrestar el estrés oxidativo de los eritrocitos. La deficiencia de G6FD es el defecto enzimático más frecuente, siendo descrito en 1956 cuando algunos pacientes que recibieron tratamiento con primaquina desarrollaron anemia hemolítica y se determinó en 1958 que su base hereditaria se encontraba ligada al cromosoma X² (Vasquez-Bonilla, W. O., Calix-Pineda, D. F., Chavarria-Mejia, J. D., Yáñez, L. F. S., y Raudales-Martínez, C. E., 2017). Este trastorno es conocido por encontrarse frecuentemente en varones. La predominancia es mayor en personas de raza negra, pertenecientes a la cuenca mediterránea; sin embargo, la expresión de la enfermedad es más grave en la raza blanca (Sánchez, N. S., Benito, M. A., & Gómez, M. H., 2020).

En el caso de los eritrocitos carecen de mitocondrias, la G6PD es la única fuente de NADPH obtenida por medio de la vía de la PPP, permitiendo de esta manera contrarrestar el estrés oxidativo intracelular, causado por especies reactivas de oxígeno y H₂O₂. De esta manera, estos agentes no pueden ser reducidos, debido que los eritrocitos no pueden producir suficiente NADPH, afectando la generación agente reductores de H₂O₂ en las células, como el glutatión peroxidasa, la catalasa y la tiorredoxina reductasa a través del sistema de tiorredoxina/tiorredoxina reductasa dentro de los eritrocitos (Inestroza, M. Á. Z., y Fontecha, G. A., 2015).



Este problema afecta alrededor de 500 millones de personas en el mundo. Es la enzimopatía más frecuente a nivel mundial y es por esto por lo que podemos considerarla como un problema de salud pública, especialmente en regiones con alta incidencia de malaria. Algunos estudios han documentado la existencia de un factor de protección asociado a la deficiencia de G6PD, así mismo informan las alteraciones que ocurren al suministrar el tratamiento antimalárico en estos pacientes, sin embargo, es escasa la literatura científica de esta deficiencia como se esperaría. (Vasquez-Bonilla, W. O., Calix-Pineda, D. F., Chavarria-Mejia, J. D., Yáñez, L. F. S., y Raudales-Martínez, C. E., 2017; Inestroza, M. Á. Z., y Fontecha, G. A., 2015).

Metodología

Para este trabajo se realizó la búsqueda y revisión bibliográfica de artículos científicos, estudios y casos clínicos de bases de datos electrónicas académicas. Los artículos seleccionados para información actualizada fueron publicados entre 2009 y 2019.

Resultados

Revisión Características Bioquímicas de la G6PD

La G6PD es una enzima citoplasmática que podemos encontrar en las células de todos los organismos. En los humanos, la G6PD cataliza la primera reacción en la vía de las pentosas fosfato, convirtiendo la glucosa-6-fosfato en 6-fosfogluconato y reduciendo una molécula de NADP⁺ a NADPH. Esta enzima también puede degradar glucosa o pentosas de los nucleótidos procedentes de la hidrólisis de los ácidos nucleicos de la dieta hasta CO₂ y agua. La vida media de la G6PD en el eritrocito es de 60 días, acorde con la del glóbulo rojo que es incompetente para la síntesis de novo (Pacheco, G. A. B., Pérez, H., & Vizzi, E., 2015).

El NADPH producido por las reacciones de esta vía intervendrá como transportador de electrones en la producción de glutatión reducido (GSH), un antioxidante indispensable para proteger a los eritrocitos del daño oxidativo, este actúa reduciendo el peróxido de hidrógeno y los radicales libres. Es importante resaltar que en el eritrocito, la vía de las pentosas fosfato es el único método de producción de NADPH, este como guardián de estas células. El ciclo de las pentosas no genera ATP, pero tiene

muchas funciones, entre las que destacan su participación en la biosíntesis de ácidos grasos y esteroides al igual que precursores de nucleótidos (Pacheco, G. A. B., Pérez, H., & Vizzi, E., 2015; Gómez-Manzo, S., López-Velázquez, G., García-Torres, I., Hernández-Alcantara, G., Méndez-Cruz, S. T., Marcial-Quino, J., ... & Oria-Hernández, J., 2014).

La estructura activa de la G6PD humana existe en un rápido equilibrio dímero ⇌ tetramero influenciado por el pH y la fuerza iónica, explicable por la naturaleza electrostática de las superficies de contacto. Un pH alcalino (>8) y fuerza iónica elevada, desplazan el equilibrio hacia el dímero, mientras que un pH ácido (<6) y fuerza iónica baja, inclina el equilibrio a favor del tetramero. (Pacheco, G. A. B., Pérez, H., & Vizzi, E., 2015)

Características genéticas

El gen de la G6PD se localiza en la región subtelmérica del brazo largo del cromosoma X en el locus Xq28; por lo tanto, la deficiencia de esta enzima es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X. Algunas investigaciones bibliográficas difieren en el tamaño de este gen, afirmando que tiene un tamaño completo de 18,5 Kb (Kilobases) o pudiendo encontrar otra fuente que afirma que tiene un tamaño de 20 Kb. Está conformado por 13 exones y 12 intrones. La secuencia codificadora comienza en el exón 2, ya que el exón 1 no codifica, por lo que el ATG de inicio se encuentra en la base 115 de las 127 pb que forman el exón 2. El ARNm (que lleva la información del núcleo a los ribosomas para la síntesis de proteínas) consta de 2269 nucleótidos. La región promotora de este gen posee un alto contenido de CG (más del 70%) además la clásica caja TATA es sustituida por la secuencia ATTAAAT ubicada a -202 pb del codón de inicio. (Pacheco, G. A. B., Pérez, H., & Vizzi, E., 2015; Gómez-Manzo, S., López-Velázquez, G., García-Torres, I., Hernández-Alcantara, G., Méndez-Cruz, S. T., Marcial-Quino, J., ... & Oria-Hernández, J., 2014)

Características geográficas

La deficiencia de G6PD es uno de los trastornos hereditarios más distribuidos a nivel mundial en los seres humanos, con altos índices en población afroamericana, judíos, mediterráneo, italianos y franceses del sur. La frecuencia masculina de la deficiencia de G6FD es variable, en Europa es de uno a 35 %, en África de 0 a 28 %, en Asia

de 1 a 19 %, en la población negra de los Estados Unidos de 7 a 17 %, en Colombia, Chile, México y Perú es prácticamente de 0 %, en las Islas del Caribe de 0 a 13 %, en Brasil de 1,7 a 10 % y en Venezuela 2 a 12 % 13,14. La G6PD posee una incidencia anual estimada de alrededor de 1/100.000 nacimientos. La distribución geográfica de la deficiencia de G6FD también es paralela a la de la malaria, por lo cual, la prevalencia se ve en África, Asia, países del Mediterráneo y América Latina. Un reciente meta análisis mostró una prevalencia mundial de la deficiencia de G6FD 4,5 % e indicó una incidencia de 1,8 % en Pakistán. La prevalencia estimada en el Líbano es de 1 a 3,1 %, estos comparten una sola mutación, lo que indica una baja tasa de nuevas mutaciones en esta región del Mediterráneo. Sin embargo, presentan mayor riesgo de desarrollar favismo relacionado con la ingesta de habas, lactancia materna prolongada mayor de un año de vida y la introducción temprana de alimentos sólidos antes de los seis meses (Vasquez-Bonilla, W. O., Calix-Pineda, D. F., Chavarria-Mejia, J. D., Yáñez, L. F. S., y Raudales-Martínez, C. E., 2017).

Su distribución también se correlaciona con zonas endémicas de malaria en regiones geográficas tropicales y subtropicales. Áreas con una representación del 5-30 % en África, Asia, Medio Oriente, el Mediterráneo y Papúa en Nueva Guinea. La explicación a dicha protección se asocia a que, en algunos individuos, la G6PD es relacionada como un factor de protección frente a *P. falciparum* y las infecciones por *P. vivax*. El efecto que ha tenido la malaria sobre la evolución de las poblaciones humanas, ha llevado a proponer que esta enfermedad podría ser considerada como la mayor fuerza selectiva en la historia reciente de la humanidad, dada la presión ejercida sobre el genoma humano (Inestroza, M. Á. Z., y Fontecha, G. A., 2015).

TABLA 1 VARIANTES ASOCIADAS A LA DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA G6FD

Clase	% Residual de actividad enzimática	nivel de deficiencia	manifestaciones
I	No detectable	Deficiencia severa	Anemia hemolítica esferocítica crónica
II	1 -10 %	Deficiencia Severa	Hemólisis aguda inducida por compuestos o fármacos causales de estrés oxidativo
III	10 – 60 %	Deficiencia moderada	Hemólisis aguda ocasional
IV	60 – 100 %	Leve a ninguna	asintomáticos
V	≥ 120 %	Ninguna	asintomáticos

Fuente: Uribe, A. (2017). Manifestaciones clínicas según el grado de la Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Relación de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa con la malaria

La malaria se constituye una problemática en salud pública a nivel mundial, ya que cada año ocasiona de 250 a 500 millones de enfermos y un millón de muertes, de estas el 90 % ocurre en menores de cinco años de edad, la mayoría en África (89 %) donde también se concentra 59 % de los casos clínicos y 74 % de los casos por *P. falciparum*, recordemos que el tratamiento en casos de malaria no complicada la opción principal es la cloroquina. Sin embargo, los pacientes con infectados por *P. vivax* y *P. ovale* ameritan otro medicamento conocido como primaquina, el cual elimina los parásitos latentes en hígado, este se debe administrar a dosis de 0,25 mg/kg/día, ya que causa hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD. Sin embargo, las personas afectadas por la deficiencia de G6FD pueden llegar a presentar cuadros clínicos de hemólisis más severos, es importante considerar esto en el tratamiento de la malaria, respecto al aumento de la dosis, número de días, casos de resistencia y casos de recidiva. (Vasquez-Bonilla, W. O., Calix-Pineda, D. F., Chavarria-Mejia, J. D., Yáñez, L. F. S., y Raudales-Martínez, C. E., 2017).

La elevada frecuencia de la deficiencia de G6FD surge como consecuencia de que sus variantes confieren cierto factor de protección o resistencia contra la malaria cau-

sada por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*, esto es importante ya que varios países endémicos para malaria se encuentran en fase previa de eliminación, por lo cual la deficiencia de G6PD es necesario tenerla en cuenta en estos pacientes como factor protector. (Vasquez-Bonilla, W. O., Calix-Pineda, D. F., Chavarria-Mejia, J. D., Yáñez, L. F. S., y Raudales-Martínez, C. E., 2017).

Discusión

Algunos estudios realizados sobre el impacto de la deficiencia de la glucosa-6-fosfatos deshidrogenasa en zonas endémicas de malaria, realizado por Zuñiga y Fontecha, (2015), señala que la malaria se encuentra en fase previa a la eliminación de esta enfermedad y en este sentido es necesario tener en consideración la G6PD, dadas las implicaciones en el tratamiento y manejo de casos de malaria, a comparación de este trabajo que tiene casi la misma similitud, va encaminado a resaltar las características bioquímicas de esta deficiencia sus características geográficas y su relación con la enfermedad endémica conocida como la malaria. Ahora, según los resultados la deficiencia de G6PD se puede inferir que es un trastorno hereditario muy frecuente a nivel mundial y en nuestro estudio realizado logramos profundizar más sobre el tema. Nuestro objetivo es determinar los factores de esta deficiencia ya que es muy recurrente en poblaciones afroamericanas, el mediterráneo y América latina, la frecuencia de esta deficiencia varía dependiendo en qué zona geográfica se esté refiriendo, una característica de la deficiencia de esta enzima es que es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, dándonos a entender que afectará mayormente a los individuos de sexo masculino.

Un ejemplo claro puede ser, los índices de frecuencia masculina de esta deficiencia G6PD en regiones como Europa cuyo índice es de 1 a 35 %, en África de 0 a 28 %, en Asia de 1 a 19 %, en la población negra de los Estados Unidos de 7 a 17 %, en Colombia, Chile, México y Perú es prácticamente de 0%, en las islas del Caribe de 0 a 13 %, en Brasil de 1,7 a 10 % y en Venezuela 2 a 12 % 13, 14. Ahora, esta deficiencia suele ser inofensiva o asintomática en unos casos dependiendo el nivel de deficiencia en el cual un individuo se encuentre siendo 120% el índice de actividad enzimática en el cual un individuo no expresará ninguna manifestación con relación a esta deficiencia, y menor de 1 a 10% representará un nivel de deficiencia severa que puede conducir a una serie de complicaciones clínicas por parte de esta deficiencia (Vasquez-Bonilla, W. O., Calix-Pineda, D. F., Chavarria-Mejia, J. D., Yáñez, L. F. S., y Raudales-Martínez, C. E., 2017; Inestroza, M. Á. Z., y Fontecha, G. A., 2015).

En este contexto con la revisión del tema, se pudo evidenciar el efecto de la relación a la enfermedad endémica de la malaria, cuya distribución geográfica va en paralelo con la deficiencia G6PD, ya que el individuo o la población afectada por esta deficiencia G6PD pueden llegar a desarrollar inmunidad. Ahora bien, la elevada frecuencia de la deficiencia de G6PD puede surgir como consecuencia de que sus variantes confieren factor protector o resistencia frente a esta enfermedad endémica causada por *Plasmodium falciparum* y *vivax*, se enfatiza que en casos de malaria no complicada la opción más viable es la cloroquina, sin embargo, los pacientes que han sido infectados por estas enfermedades endémicas necesitan otro tipo de medicamento llamado primaquina, el cual elimina los parásitos que ocasionan estas complicaciones y están latentes en el hígado. No obstante, este último medicamento se debe administrar con cuidado manejando una dosis de 0,25mg/kg/día ya que puede alterar el porcentaje residual de la actividad enzimática y ocasionar una hemólisis aguda en pacientes con deficiencia de G6PD. (Vasquez-Bonilla, W. O., Calix-Pineda, D. F., Chavarria-Mejia, J. D., Yáñez, L. F. S., y Raudales-Martínez, C. E., 2017).

Conclusión

Por último, podemos concluir según las fuentes consultadas, que la deficiencia de la glucosa 6- fosfato deshidrogenasa se desencadena debido a la insuficiencia o carencia de la enzima conocida como glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, lo cual da paso a la destrucción de los glóbulos rojos, producido mayoritariamente por la ingesta de algunos alimentos como las habas o medicamentos como lo son los antiinflamatorios no esteroides, quinidina, sulfamidas, etc.

Esta investigación es de gran importancia ya que se obtuvieron conocimientos acerca de la temática y se dio el análisis sobre la correlación de dicha deficiencia con la malaria, en donde se visualiza que en algunos individuos la G6PD se asocia con cierto grado de protección frente a factores como *p.falciparum* y *p.vivax*, mejorando el pronóstico en cuanto al manejo de los pacientes con base en esta patología, la cual es una problemática de salud que año tras año produce de 250 a 500 millones de enfermos al igual que un millón de muertes, principalmente en África y países de Medio Oriente. La realización de este proyecto se constituyó en una fortaleza para la adquisición de conocimientos sobre las características genéticas, geográficas, bioquímicas y clínicas del trastorno, entendiendo de esta manera cómo se genera y a qué individuos afecta.

Referencias

- Gómez-Manzo, S., López-Velázquez, G., García-Torres, I., Hernández-Alcantara, G., Méndez-Cruz, S. T., Marcial-Quino, J., ... & Oria-Hernández, J. (2014). Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: De lo clínico a lo bioquímico. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 48(4), 409-420.
- Inestroza, M. Á. Z., y Fontecha, G. A. (2015). Impacto de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en individuos de zonas endémicas de malaria. *Portal de la Ciencia*, pp. 45-58.
- Pacheco, G. A. B., Pérez, H., & Vizzi, E. (2015). Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa: características bioquímicas y moleculares. Prevalencia de la deficiencia. *Archivos de Medicina (Manizales)*, 15(1), 138-150.
- Sánchez, N. S., Benito, M. A., & Gómez, M. H. (2020). Déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD) en países occidentales. Revisión bibliográfica. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 46(1), 68-74.
- Uribe, A.. (2017). Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa en Colombia: memorias de 22 años de tamizaje de alto riesgo. *Revista Med*, 25(2), pp. 7-21.
- Vasquez-Bonilla, W. O., Calix-Pineda, D. F., Chavarria-Mejia, J. D., Yáñez, L. F. S., y Raudales-Martínez, C. E. (2017). Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa: Revisión de la literatura. *Revista S Científica*, 15(1).

