

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA
SECRETARÍA DE
LA DEFENSA NACIONAL

SEMAR
SECRETARÍA DE MARINA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

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

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

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

Avenida Paseo de la Reforma 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06600, México D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC

© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social**, "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. El personal de salud que participó en su integración han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y, en caso de haberlo, lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento. 1º, 2º y 3er nivel de atención.** México: Secretaría de Salud; 03/11/2016.

Esta guía puede ser descargada de internet en:

<http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>

CIE 10: D55.0 ANEMIA DEBIDA A DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA [G6FD]

GPC: DEFICIENCIA DE GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA. TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN 2016

COORDINACIÓN

Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Pediatría Médica Nutriología Clínica	IMSS	Jefa de Área de Innovación de Procesos Coordinación Técnica de Excelencia Clínica Distrito Federal
-------------------------------	---	------	--

AUTORÍA

Dr. Mario Ángel Burciaga Torres	Epidemiología	IMSS	Coordinador de Programas Médicos Coordinación de Atención Integral a la Salud en el Primer Nivel Distrito Federal
Dr. Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Genética	IMSS	Jefe de Servicio de Genética Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico la Raza Distrito Federal
Dra. María Jazmín García Portillo	Pediatría Médica	IMSS	Médica adscrita Hospital General 46 Guadalajara, Jalisco
Dra. Lesly Aurora Yañez Funes	Patología Clínica	IMSS	Médico adscrita Hospital General Regional No. 200 Tecámac

VALIDACIÓN

Protocolo de Búsqueda

Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Pediatría Médica Nutriología Clínica	IMSS	Jefa de Área de Innovación de Procesos Coordinación Técnica de Excelencia Clínica Distrito Federal
-------------------------------	---	------	--

Guía de Práctica Clínica

Dr. Francisco Javier Perea Díaz	Investigador Asociado Nivel II SNI-CONACYT	IMSS	Investigador Asociado , Nivel II SNI-CONACYT Laboratorio de Bioquímica II División de Genética Centro de Investigación Biomédica de Occidente
Dra. Sandra Agustina Nieto Martínez	Hematóloga Pediatra Pediatría Médica	INP	Médica Especialista "C" Unidad de Genética de la Nutrición

ÍNDICE

_Toc451504505

1. CLASIFICACIÓN	5
2. PREGUNTAS A RESPONDER	6
3. ASPECTOS GENERALES	7
3.1 Justificación	7
3.2 Objetivo	9
3.3 Definición	10
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES	11
4.1 Tamiz neonatal.....	12
4.1.1 Utilidad del tamiz neonatal para la detección de la enfermedad (mujeres y hombres)	12
4.1.2 Limitantes en la detección de pacientes con deficiencia de G6PD mediante tamiz neonatal.....	15
4.2 Diagnóstico.....	17
4.2.1 Clínico	17
4.2.2 Bioquímico y molecular	21
4.3 Tratamiento	23
4.3.1 Paciente ambulatorio	23
4.3.2 Paciente hospitalizado con hemólisis.....	23
4.4 Medidas de prevención y educación para la salud.....	25
4.5 Genotipificación	26
4.5.1 Mutaciones más frecuentes en población mexicana y su utilidad clínica.....	26
4.5.2 Mutaciones más frecuentes relacionadas a complicaciones clínicas (medicamentos, alimentos)	26
4.6 Referencia y contrareferencia al servicio de genética	27
5. ANEXOS	28
5.1 Protocolo de Búsqueda.....	28
5.1.1 Primera Etapa.....	28
5.1.2 Segunda Etapa	29
5.2 Escalas de Gradación	30
5.3 Diagramas de Flujo	32
5.4 Listado de recursos.....	36
5.4.1 Tabla de medicamentos.....	36
5.5 Tablas.....	37
6. GLOSARIO	41
7. BIBLIOGRAFÍA	43
8. AGRADECIMIENTOS	47
9. COMITÉ ACADÉMICO	48
10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR	49
11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	50

1. CLASIFICACIÓN

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-247-16

Profesionales de la salud	Hematólogos, epidemiólogos, médicos familiares, médicos no familiares, genetista
Clasificación de la enfermedad	CIE 10: D55.0 Anemia debida a deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [G6FD]
Categoría de GPC	Primero, segundo y tercer nivel de atención
Usuarios potenciales	Hematólogos, epidemiólogos, médicos familiares, médicos no familiares, genetistas, pediatras
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano Del Seguro Social
Población blanco	Pacientes pediátricos con deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
Fuente de financiamiento / Patrocinador	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	Tamizaje, diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones
Impacto esperado en salud	Disminución de complicaciones y hospitalización secundario a la enfermedad, con la detección temprana mediante tamizaje
Metodología	Elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados y/o estudios de cohorte publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionaran las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 35 Guías seleccionadas: 0 Revisiones sistemáticas: 0 Ensayos controlados aleatorizados: 1 Reporte de casos: 19 Otras fuentes seleccionadas: 15
Método de validación:	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social Validación de la guía: Instituto Mexicano del Seguro Social
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés
Registro	IMSS247-16
Actualización	Fecha de publicación: 03/11/2016. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía se puede contactar al CENETEC-Salud a través de su portal <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cuál es la utilidad del tamiz neonatal para la detección de la enfermedad por deficiencia de G6PD?
2. ¿Cómo se realiza el diagnóstico clínico, bioquímico y genético de la enfermedad por deficiencia de G6PD?
3. ¿Cuál es el tratamiento del paciente con enfermedad por deficiencia de G6PD?
4. ¿Cuáles son las complicaciones y secuelas atribuibles a la enfermedad por deficiencia de G6PD?
5. ¿Cuáles son las mutaciones más frecuentes que presentan los pacientes mexicanos y la correlación fenotipo genotipo?
6. ¿Cuáles son los criterios de referencia y contra referencia para los pacientes con enfermedad por deficiencia de G6PD?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 Justificación

La deficiencia de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma X, fue descrita en 1956 en pacientes que desarrollaban anemia hemolítica posterior al tratamiento con primaquina para combatir la malaria. El cuadro hemolítico que desarrollaban esos pacientes se demostró que era similar al cuadro hemolítico desarrollado a los que comían habas, o a los de recién nacidos que desarrollaban ictericia neonatal. La deficiencia de G6PD es una de las anemias hemolíticas hereditarias de mayor prevalencia en regiones tropicales y subtropicales del mundo. Se presenta principalmente en varones y es la deficiencia enzimática humana más común en el mundo, se estima que afecta a más de 400 millones de sujetos a nivel mundial. La manifestación clínica, bioquímica y genética es heterogénea (Luzzato L 2014). La sospecha clínica está fundamentada en los hallazgos de crisis hemolíticas agudas principalmente secundarias a ingesta de habas, infecciones virales o bacterianas, consumo de medicamentos antimaláricos o antibióticos, que remite espontáneamente después de 4 a 5 días. El diagnóstico de certeza está determinado por los estudios de laboratorio (tabla I) de tipo cualitativos (prueba de Beutler o “mancha fluorescente” y electroforesis de G6PDasa), estudio cuantitativo como la cuantificación de actividad enzimática residual; y el estudio de biología molecular para detección de mutaciones presentes en el gen *G6PD* que determinan su genotipo (Luzzato L 2014).

La enzima Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PDasa) se encuentra en el citoplasma de todas las células, su forma activa se presenta como un homo-dímero (dos monómeros) o un homo-tetrámero (cuatro monómeros), cada monómero está constituido por 515 aminoácidos y un peso molecular de 59.2 kilodaltones. El monómero tiene dos regiones o dominios críticos para la función, el primer dominio está conformado por los primeros 198 aminoácidos y el sitio donde se une la coenzima (NADP) es de los aminoácidos 38 al 47. El segundo dominio lo forman del aminoácido 199 al 515, y el sitio activo de la unión al sustrato (glucosa 6 fosfato) lo conforman los residuos 198 al 206. La enzima G6PDasa cataliza la oxidación de glucosa 6 fosfato a 6-fosfoglucolactona con la reducción de NADP (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato) a NADPH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato reducido). (Luzzatto L, 2013)

En el eritrocito, la enzima G6PD tiene un promedio de vida de 62 días, participa en el primer paso de la vía de las pentosas, transforma cerca del 10% de la glucosa-6-fosfato para la formación de NADPH su función es primordial para mantener el poder reductor de las enzimas Glutación reductasa y Catalasa, la función de estas dos enzimas es destoxificar los radicales superóxido (peróxido de hidrogeno) formados en el intercambio de Oxígeno y CO₂. Los eritrocitos maduros y senescentes presentan una reducción fisiológica en la actividad de la enzima G6PD que en estados de alto estrés oxidativo estos eritrocitos pueden sufrir hemólisis. (Luzzatto L, 2013)

Un comité de la Organización Mundial para la Salud (OMS) desarrollo una clasificación de las variantes para G6PD basada en las características bioquímicas (actividad enzimática, Km para la enzima y por NADP, estabilidad al calor) y movilidad electroforética donde se presentan 4 grupos principales denominados G6PD^{B+} (variante normal o silvestre) G6PD^A (variante africana común) G6PD^{A-} (variante africana rara) y G6PD^{Med} (variante Mediterránea). Con el desarrollo de las técnicas de biología molecular se han descrito alrededor de 200 mutaciones que producen deficiencia de G6PD. Como algunas variantes bioquímicas de G6PD mostraron tener una o dos mutaciones, la OMS implemento una nueva clasificación que considera el porcentaje de actividad enzimática residual y las características clínicas, como se describen en la tabla 2 de este documento. (WHO) (Martín A, 2015).

La detección y caracterización bioquímica de la deficiencia de G6PD en México se ha realizado desde 1968 con los trabajos pioneros del Dr Rubén Lisker, en distintos grupos de población desde pacientes con anemia hemolítica (Vaca 1982), población hospitalaria, poblaciones abiertas indígenas, afroestizos y mestizos; en varones donadores de sangre de distintos estados de la república cuyas frecuencias son mostrados en la tabla III (Vaca 2003; García-Magallanes, 2014).

En México se determinó la deficiencia de G6PD en individuos de la población general y pacientes con anemia hemolítica, encontrando prevalencia de 0.95% (García-Magallanes N, 2014; Romo-Martínez, 2014). Zamorano-Jiménez reporta 189 tamices neonatales positivos en 100,000, de 21619 neonatos tamizados (Zamorano-Jiménez, 2015). La deficiencia en nuestro país es heterogénea, tiene como variante más común la G6PD A⁻ y en un estudio en 10 estados de la República Mexicana se encontraron 18 variantes.

La Secretaría de Marina Armada de México publica la tasa de 9.6/10000 recién nacidos de la enfermedad con deficiencia de G6PD, aclarando que su población tiene características especiales al resto de las otras instituciones de salud (Trigo-Madrid M, 2014).

La identificación de los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa diagnosticados en etapas tempranas de la vida evita que los pacientes sean diagnosticados en una crisis hemolítica, con riesgo a la muerte o a complicaciones incapacitantes; también nos permite orientar a los pacientes en relación a los fármacos o alimentos prohibidos y permitidos para evitar crisis hemolítica.

3.2 Objetivo

La Guía de Práctica Clínica “Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Tamizaje, diagnóstico y tratamiento” forma parte de las guías que integrarán al Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primero, segundo y tercer nivel de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- Diagnóstico en los pacientes con la deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Prevención de complicaciones y tratamiento de los pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, prevención, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3 Definición

La deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa es una enfermedad resultado de la deficiencia enzimática con herencia recesiva ligada al X. La G6PD tiene 19 variantes en México que dan un 82% de prevalencia en la población mexicana y permiten la caracterización en nuestro país (García-Magallanes 2014).

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de evidencias y/o recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, los autores utilizaron la escala: NICE.

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia 

Recomendación 

Punto de buena práctica 

En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación, el número y/o letra representan la calidad de la evidencia y/o fuerza de la recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; las siglas que identifican el nombre del primer autor y el año de publicación se refiere a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de “BRADEN” tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud.	la Shekelle <i>Matheson S, 2007</i>

4.1 Tamiz neonatal

4.1.1 Utilidad del tamiz neonatal para la detección de la enfermedad (mujeres y hombres)

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El objetivo del tamiz neonatal para la detección de la Deficiencia de la Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa, es la detección temprana de posibles causas de episodios hemolíticos graves, hiperbilirrubinemia neonatal y encefalopatía por kernicterus, así como prevenir la exposición a medicamentos oxidantes que desencadene crisis hemolíticas	4 NICE Nair H, 2009
	Se estima que las tasas de morbilidad y mortalidad pueden ser reducidas efectivamente por el tamizaje neonatal para la deficiencia de G6PD. Cohan mostró que después del tamizaje, la tasa de hospitalización de pacientes con deficiencia de G6PD disminuyó significativamente en el sur de Irán	3 NICE Jiang J, 2014 2+ NICE Cohan N, 2010
	En Singapur han implementado un programa de tamizaje universal para la detección de la G6PD, se mide la actividad enzimática en sangre colectada de cordón umbilical y en los casos positivos se orienta a los padres sobre las medidas a considerar para evitar crisis hemolíticas. La incidencia de kernicterus se redujo drásticamente y en los último 20 años no ha existido un solo caso en recién nacidos	4 NICE Leong A, 2007
	A través del tamiz neonatal se detecta la actividad enzimática en los eritrocitos utilizando diferentes metodologías en muestras de sangre seca en papel filtro	2+ NICE Suldrup N, 2014
	En Estados Unidos existe controversia sobre la utilidad del tamizaje para deficiencia de G6PD. Realizar el tamizaje específicamente en grupos de alto riesgo proporcionará un mayor rendimiento relativo y reducirá los costos del programa de tamizaje, pero con el riesgo de tener casos perdidos en la población no tamizada	4 NICE Watchko J, 2012
	Ante un esquema universal, se identificarán varones hemocigotos deficientes y homocigotos mujeres en todos los recién nacidos, sin embargo representa un mayor costo. El costo-efectividad de cada estrategia puede depender en última instancia de la proporción de grupos de alto riesgo en una población	4 NICE Watchko J, 2012

	La Academia Americana de Pediatría recomienda actualmente el tamizaje sólo en los recién nacidos con ictericia que están recibiendo fototerapia cuya historia familiar, la etnia o el origen geográfico sugieren riesgo para la enfermedad o para los lactantes cuya respuesta a la fototerapia es pobre	4 NICE <i>Watchko J, 2012</i>
	En Estados Unidos de América consideran que es necesario un estudio costo-beneficio en el que se analice la reducción de la carga de la hiperbilirrubinemia grave con el programa universal de tamizaje para DG6PD en todos los estados	4 NICE <i>Watchko J, 2012</i>
	En un estudio en Tailandia, el ensayo fluorescente obtuvo una sensibilidad (S) del 43% una especificidad (E) del 100%, un valor predictivo positivo (VPP) del 100% y un valor predictivo negativo (VPN) del 91%. El estudio de la reducción de la metahemoglobina obtuvo una S del 50%, una E del 98% un VPP del 84% y un VPN del 92%	3 NICE <i>Nantakomol D, 2013</i>
	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 <i>Nantakomol D, 2013</i>
	Debe evaluarse la idoneidad de cualquiera de estas tecnologías para cualquier grupo de población o área geográfica antes de establecer un programa universal de tamizaje para DG6PD	D NICE <i>Nantakomol D, 2013</i>
	Las enfermedades candidatas a ser incluidas en el Tamiz Neonatal Ampliado varían de acuerdo a la población blanco donde será aplicada, por lo que se requiere la validación de cada prueba en el contexto clínico particular	3 NICE <i>Zamorano-Jiménez C, 2015</i>
	En nuestro país hasta el 2015 solo Petróleos Mexicanos (PEMEX) y la Secretaría de Marina (SEMAR) han incluido a nivel nacional la detección universal de Deficiencia de G6PD dentro del tamiz ampliado a sus derechohabientes. Por otra parte, algunos estados como Nuevo León por parte de la Secretaría de Salud Estatal también ha realizado esta detección	3 NICE <i>Trigo-Madrid M, 2014</i>
	La SEMAR ha tamizado a 5,205 recién nacidos vivos durante 2012 al 2014. El método de tamizaje utilizado fue el ensayo fluorométrico	3 NICE <i>Trigo-Madrid M, 2014</i>

	La pesquisa masiva o tamizaje universal tendría utilidad, no solo por la afectación neonatal, sino para detectar a todas aquellas personas que, en caso de ser asintomáticos y debido a la morbilidad que presenta esta condición, eviten situaciones o sustancias que pueden poner en riesgo su salud	2+ NICE <i>Suldrup N, 2014</i>
	En Latinoamérica la incidencia varía de acuerdo al mestizaje africano poblacional, para México se reporta del 0.39-4.09% de acuerdo a la zona geográfica mientras que en grupos indígenas se presenta del 0.28 al 6.22% de la población estudiada	3 NICE <i>Zamorano-Jiménez C, 2015</i>
	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 <i>Vela-Amieva M, 2009</i>
	A nivel internacional, con las metodologías cuantitativas más comúnmente utilizadas, se considera como resultado anormal aquellos por debajo del valor de corte en un rango < 7 a 8 UI/g/Hb. En México, los ensayos cuantitativos definen como caso sospechoso a aquel que presente valor menor a 2.6 UI/g/Hb	2+ NICE <i>Doherty A, 2014</i> 3 NICE <i>Zamorano-Jiménez C, 2015</i>
	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

4.1.2 Limitantes en la detección de pacientes con deficiencia de G6PD mediante tamiz neonatal

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Un retraso en la colección de la sangre en papel filtro puede no ser propicio para el diagnóstico precoz de la deficiencia de G6PD. Como la actividad G6PD en la muestra de sangre es atenuada rápidamente in vitro, la actividad de la G6PD se redujo hasta un tercio en 1 semana después de la toma de sangre y sólo 50% de la G6PD actividad se mantuvo después de 2 semanas. La frescura de las muestras es crítico para los resultados	3 NICE <i>Jiang J, 2014</i>
	Realizar el tamiz neonatal entre el tercer y el quinto día e implementar la recolección y envío de las muestras en 48 horas	4 NICE <i>Jiang J, 2014</i>
	Puede existir diagnóstico presuntivo erróneo cuando se mide la actividad enzimática durante un episodio de hemólisis aguda o la presencia de reticulocitosis, ya que el nivel de actividad en los eritrocitos jóvenes y reticulocitos es mayor que en las células maduras, lo que puede conducir a resultados falso-negativos para la detección de la deficiencia G6PD	2+ NICE <i>Suldrup N, 2014</i>

E	Estudios sugieren que los recién nacidos prematuros poseen una actividad enzimática de G6PD más elevada que los neonatos a término. Incluso los resultados esperados en niños son mayores que en adultos, es por eso que los valores de actividad enzimática se deben ajustar para las diferentes poblaciones estudiadas	2+ NICE <i>Suldrup N, 2014</i>
E	Ninguna de estas pruebas de detección permite diagnosticar a mujeres heterocigotas de manera confiable, porque el mosaicismo del cromosoma X conduce a una deficiencia parcial. En grupos de mujeres heterocigotas con inactivación X muy sesgada se pueden obtener resultados de actividad enzimática prácticamente nula (como en la hemicigocidad) hasta resultados totalmente normales	2 + NICE <i>Suldrup N, 2014</i>
R	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 <i>Suldrup N, 2014</i>
E	Cualquier recién nacido con una actividad por debajo de esta marca debe ser considerado como potencialmente deficiente de G6PD, se deben tomar medidas preventivas y realizar estudios confirmatorios de actividad y el estudio de alteraciones genéticas	2 + NICE <i>Suldrup N, 2014</i>
E	Países como Taiwán han establecido programas internacionales para el control de la calidad de la detección de G6PD	4 NICE <i>Nair H, 2009</i>
R	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 <i>Nair H, 2009</i>

4.2 Diagnóstico

4.2. 1 Clínico

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La mayoría de las personas deficientes de G6PD son asintomáticas y solo se manifiesta la enfermedad cuando consumen medicamentos, presentan algunas infecciones o consumen habas, lo que desencadena una hemólisis masiva intravascular resultante en anemia hemolítica aguda	3 NICE <i>Kaplan, 2013</i>
	La gravedad de la hemólisis va a depender de la deficiencia enzimática de G6PD. Si la deficiencia es moderada, la anemia hemolítica es autolimitada porque solo son destruidos los eritrocitos viejos, ya que los jóvenes tienen actividad enzimática normal o casi normal y no sufren hemólisis, salvo que se pongan en contacto con sustancias desencadenantes del estrés oxidativo	3 NICE <i>Kaplan M, 2013</i>
	En una revisión sistemática de publicaciones realizadas en Latinoamérica sobre DG6PD, se encontró que en el 28.0% de los casos, no fue posible identificar el factor desencadenante de la anemia hemolítica aguda. La hemólisis inducida por medicamentos fue la responsable del 60.7% (primaquina del 43.9% y otros medicamentos del 16.8%). El 8.4% de los casos se debieron a favismo y sólo el 2.8 % fue por hemólisis inducida por la infección	3 NICE <i>Mañú M, 2007</i>
	Las formas clínicas de la deficiencia de G6PD son las siguientes: a) Hemólisis inducida por drogas: Después de la ingestión de medicamentos oxidantes, el paciente puede presentar una crisis hemolítica intensa la cual se manifiesta como coluria, fiebre, ictericia, dolor abdominal ó de espalda y anemia	3 NICE <i>Kaplan, 2011</i>

	<p>b) Hemólisis inducida por infección: La infección es probablemente la causa mas frecuente de desencadenamiento de las crisis hemolíticas. La gravedad y las consecuencias clínicas de la hemólisis son influenciadas por numerosos factores que incluyen la administración simultánea de drogas oxidantes, la concentración de hemoglobina, la función hepática y la edad</p>	<p>3 NICE <i>Kaplan, 2011</i></p>
	<p>c) Favismo: Posterior al consumo de habas (frijoles <i>fava</i>) ó inhalación de su polen, los pacientes presentan un cuadro clínico similar a la hemólisis inducida por medicamentos, el cual se desencadena de 24 a 48 horas de la ingesta. Los más comunes son las náuseas, vómitos, malestar y vértigo. Los síntomas remiten entre 2 y 6 días del inicio del cuadro</p> <p>No todos los pacientes con deficiencia de G6PD presentan hemólisis posterior a su consumo</p>	<p>3 NICE <i>Kaplan, 2011</i></p>
	<p>La hemoglobinuria que presentan los pacientes con deficiencia de G6PD con favismo es más intensa que la relacionada al consumo de medicamentos o por infecciones; así mismo, la anemia es aguda lo que puede llevar a falla renal</p>	<p>3 NICE <i>Kaplan, 2011</i></p>
	<p>d) Ictericia neonatal (Hiperbilirrubinemia neonatal) y kernicterus. En muchas ocasiones ocurre del 4º al 7º día, por lo que se distingue de las ictericias neonatales secundarias a incompatibilidad Rh o ABO. Sin embargo, la hiperbilirrubinemia puede comenzar en el período perinatal, incluso puede tener un comienzo con hemólisis intraútero. La ictericia resultante se debe a la inmadurez de las funciones hepáticas del neonato más que del resultado de la hemólisis. La elevación de la bilirrubina indirecta suele ser muy alta</p>	<p>3 NICE <i>Kaplan, 2011</i></p>
	<p>Existen informes sobre la asociación de hiperbilirrubinemia neonatal y la deficiencia de G6PD para neonatos que regresan al hospital por ictericia, hasta el 47% de ellos presenta deficiencia de G6PD</p>	<p>3 NICE <i>Zamorano-Jiménez C, 2015</i></p>

	<p>e) Anemia hemolítica crónica no esferocítica: Debido al grado intenso de la deficiencia enzimática, los pacientes con este tipo de deficiencia presentan un cuadro clínico que se caracteriza por presentar esplenomegalia y cálculos biliares. La hemólisis es fundamentalmente extravascular</p>	<p>3 NICE <i>Kaplan, 2011</i></p>
	<p>Sospechar la deficiencia enzimática en un paciente cuando la anemia sea subclínica o severa y requiera transfusiones, ya que el rango de anemia 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</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>La deficiencia de G6PD debe ser siempre considerada en el diagnóstico diferencial de la anemia hemolítica, se debe tener presente la deficiencia de G6PD cuando se prescriba un medicamento potencialmente hemolítico</p>	<p>D NICE <i>Leong, 2007</i></p>
	<p>Ciertas condiciones metabólicas, como la cetoacidosis diabética, también son capaces de desencadenar la destrucción de eritrocitos por la deficiencia de G6PD. Tanto la acidosis como la hiperglucemia son factores desencadenantes potenciales y su corrección se asocia con la inversión del proceso hemolítico</p>	<p>3 NICE <i>Watchko JF, 2012</i></p>
	<p>En pacientes diabéticos una infección oculta puede desencadenar una hemólisis masiva aguda acompañada de cetoacidosis</p>	<p>3 NICE <i>Watchko JF, 2012</i></p>
	<p>Los estudios generales de laboratorio en pacientes con deficiencia de G6PDH presentan diferentes alteraciones como: leucocitosis con predominio de granulocitos, hemoglobina disminuida, poiquilocitosis, reticulocitosis (incremento de 20% o más), hiperbilirrubinemia a expensas de indirecta</p>	<p>4 NICE <i>Ho L, 2015</i></p>

	<p>Después de alguna intervención quirúrgica, el paciente con deficiencia de G6PD puede presentar ciertas manifestaciones clínicas que desencadenan la necesidad de apoyo o tratamiento adicional. En general, la hemólisis se ve 1 a 3 días después del evento. La hemólisis aguda es autolimitada, pero en casos raros pueden ser lo suficientemente grave como para justificar una transfusión sanguínea. La sintomatología del paciente es cianosis, cefalea, fatiga, taquicardia, disnea, letargo, dolor retroesternal/lumbar, dolor abdominal, esplenomegalia, hemoglobinuria e ictericia escleral</p>	<p>3 NICE <i>Watchko JF, 2012</i></p>
	<p>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</p>	<p>D NICE <i>Watchko JF, 2012</i></p>
	<p>Deberá evitarse administrar primaquina o dapsona en las zonas donde la deficiencia de G6PD tiene una alta prevalencia: la prueba para la detección de la deficiencia de G6PD debe estar disponible y se deberá contar con medicamentos alternativos</p>	<p>D NICE <i>Leong, 2007</i></p>
	<p>Hay que 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</p>	<p>Punto de buena práctica</p>
	<p>En población mexicana se demostró que aproximadamente del 8.0% al 10.0% de los individuos deficientes de G6PD pueden ser portadores del polimorfismo que conduce a síndrome de Gilbert por lo que se deberá descartar la posibilidad de síndrome de Gilbert en pacientes adolescentes deficientes de G6PD y que presenten al menos tres evaluaciones distintas con bilirrubina indirecta mayor a 2.0 mg/dL</p>	<p>2+ NICE <i>Arámbula E, 2002</i></p>

4.2.2 Bioquímico y molecular

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La OMS recomienda como prueba inicial cualitativa el ensayo fluorescente que detecta con luz ultravioleta la producción de NADPH. La interpretación consiste en que si existe fluorescencia hay actividad normal, si no hay fluorescencia o hay poca fluorescencia se concluye que hay alteración enzimática de la enzima G6PD	4 NICE <i>Ho L, 2015</i>
	El ensayo fluorescente para la deficiencia de G6PDH tiene limitante en su interpretación, siendo que el valor de corte con esta prueba es <2.1 U/gHb, cuando por definición la enfermedad está presente con niveles <7-10 U/g Hb. Secundario al valor de corte, las variedades severas son las que se detectan (<20% de la actividad enzimática residual) existiendo falsos negativos para las otras variedades y la mayoría de las mujeres heterocigotas	4 NICE <i>Ho L, 2015</i> 4 NICE <i>Kaplan, 2011</i>
	Las metodologías del tamizaje para la detección de DG6PD incluyen ensayos cualitativos o cuantitativos, mediciones cuantitativas de la actividad enzimática de la G6PD por método citoquímico, espectrofotométrico y la detección molecular mediante diferentes estrategias con Reacción en Cadena de la Polimerasa y secuenciación del ADN	2+ NICE <i>Suldrup N, 2014</i> 3 NICE <i>Zamorano-Jiménez C, 2015</i>
	Realizar ensayo enzimático cuantitativo en caso de fluorescencia positiva, con punto de corte para hombres de <7.0 U/gHb para ser considerado deficiente y ≥ 9.0 U/gHb para normal; en mujeres se considera de <7.0 U/gHb deficiente, 7.0-9.4 U/gHb intermedio, ≥ 9.5 U/gHb normal	2+ NICE <i>Algurt, 2012</i>
	La OMS recomienda el diagnóstico bioquímico basado en la cuantificación de la actividad enzimática remanente empleando eritrocitos maduros, siguiendo la reducción del NADPH a 340nm con rangos normales de entre 7-10 UI/gHb	3 NICE <i>Gómez, 2014</i>

	Los ensayos cuantitativos espectrofotométricos miden la generación de NADPH en micromoles por minuto por gramo de Hb. Esta prueba se contraindica cuando: a) hay reticulocitosis secundaria por hemólisis y b) transfusión con paquete globular reciente (máximo de 30 días)	4 NICE <i>Ho L, 2015</i>
	Las pruebas bioquímicas no son específicas para diferenciar entre las 3 subpoblaciones de mujeres. Las pruebas de biología molecular (PCR) es la tecnología disponible y la más idónea para categorizar el genotipo de la deficiencia de G6PD	4 NICE <i>Kaplan, 2011</i>
	Las discrepancias sobre el valor de corte cuantitativo en los diferentes ensayos, deben ser definidos en cada población y tamizaje. Se deberá utilizar al menos 2 controles normales y 3 mediciones por muestras, controles y problemas	Punto de buena práctica
	En la medición de la actividad enzimática algunos eventos provocan interferencia, como la hemolisis o una cuenta elevada de reticulocitos	3 NICE <i>Gómez, 2014</i>
	La caracterización molecular del defecto genético constituye el método de certeza para el diagnóstico inequívoco de esta patología	3 NICE <i>Gómez, 2014</i>
	El ensayo molecular reconoce todos los individuos deficientes de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, incluyendo mujeres heterocigotas. Identifica el 99% de las mutaciones conocidas	4 NICE <i>Ho L, 2015</i>
	La PCR es la única tecnología disponible para categorizar el genotipo G6PD sin embargo a pesar de determinar heterocigocidad molecular, la variación de la inactivación del cromosoma X puede conducir a una amplia variación en el fenotipo	3 NICE <i>Kaplan, 2011</i>
	Para indicar las pruebas de biología molecular en la población hay que identificar las mutaciones más frecuentes en el área geográfica donde se lleva a cabo el tamizaje	3 NICE <i>Kaplan, 2011</i>

	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 practica
	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 practica
	Es recomendable realizar el estudio molecular en los familiares directos de un paciente en el que se haya establecido su genotipo	Punto de buena practica

4.3 Tratamiento

4.3.1 Paciente ambulatorio

4.3.2 Paciente hospitalizado con hemólisis

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	El manejo de esta enzimopatía se basa en prevenir las crisis de hemólisis, evitar la ingesta de alimentos y fármacos potencialmente oxidantes (Ver anexos. Tabla 4 y 5)	2 + NICE <i>Eandi S, 2011</i>
	Las crisis de hemólisis aguda en individuos deficientes de G6PD generalmente es de corta duración y el cuadro es autolimitado, por lo que no necesita tratamiento específico	3 NICE <i>Verdugo L, 2014</i> 2 + NICE <i>Suldrup N, 2014</i>
	Las complicaciones que se presentan en los pacientes con hemólisis son: Litiasis vesicular Kernicterus Daño renal por obstrucción tubular de cilindros de hemoglobina Esplenomegalia	3 NICE <i>Verdugo L, 2014</i>

E	La ictericia neonatal se maneja de la misma manera que la debida a otras causas, aunque aún existen controversias en cuanto a relación en concentraciones de bilirrubina no conjugada; se sugiere fototerapia cuando supera 150 umol/L y 300 umol/L transfusión sanguínea, para prevenir alteraciones neurológicas	2+ NICE <i>Suldrup N, 2014</i> 2+ NICE <i>Cappellini M, 2008</i>
E	La terapia transfusional es una decisión individualizada, basada en el estado clínico del paciente y factores agravantes. Está indicada por lo general con niveles de Hb por debajo de 7 g/dl, o bien con Hb menor de 9 g/dl y evidencia de hemólisis persistente (hemoglobinuria). Hb entre 7 y 9g/dl control clínico estricto	4 NICE <i>Aixalá, 2012</i>
E	Los pacientes con anemia hemolítica no esferocítica congénita bien compensados deben de ser supervisados, ya que en cualquier evento que provoque estrés oxidativo se puede exacerbar el grado de anemia	2+ NICE <i>Suldrup N, 2014</i>
E	Si la anemia no es severa, se recomienda el uso de ácido fólico a dosis de 1mg/día	2+ NICE <i>Eandi S, 2011</i>
E	Si existe falla renal aguda, valorar hemodiálisis	3 NICE <i>García-Magallanes N, 2014</i>
E	La esplenectomía, aunque controversial, es realizada generalmente en pacientes con formas graves de la enfermedad	3 NICE <i>Gómez-Manzo S, 2014</i>
R	Evitar ingesta de alimentos y fármacos potencialmente oxidantes (Ver anexo 5.5. Tabla 4. Fármacos asociados a hemólisis y Tabla 5. Fármacos y alimentos)	B NICE <i>Eandi S, 2011</i>
R	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 <i>Suldrup N, 2014</i> B NICE <i>Cappellini M, 2008</i>

R	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 <i>Axialá M, 2012</i>
R	Usar ácido fólico a dosis de 1mg/día, en anemia no severa	B NICE <i>Eandi S, 2011</i>
R	Realizar hemodiálisis en pacientes con falla renal aguda	D NICE <i>García-Magallanes N, 2014</i>

4.4 Medidas de prevención y educación para la salud

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	Una vez que se emite el diagnóstico de certeza se debe informar a los padres sobre las características de la enfermedad, complicaciones y letalidad por un seguimiento clínico inadecuado	4 NICE <i>Gómez-Manzo, 2014</i>
R	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 <i>Gómez-Manzo, 2014</i>
R	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 <i>Watchko, 2013</i> D NICE <i>Verdugo, 2014</i> D NICE <i>Gómez-Manzo, 2014</i>

4.5 Genotipificación

4.5.1 Mutaciones más frecuentes en población mexicana y su utilidad clínica

4.5.2 Mutaciones más frecuentes relacionadas a complicaciones clínicas (medicamentos, alimentos)

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Las mutaciones G6PD muestran una gran correlación genotipo-fenotipo (Anexo 5.5 tabla 2), quiere decir que determinados alelos corresponden con mayor o menor actividad enzimática residual	3 NICE <i>Martin A, 2015</i>
	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. El tipo de mutación más frecuente es la sustitución de un aminoácido, por lo que RFLP es la técnica molecular más utilizada, aunque existen muchas otras técnicas basadas en hibridación por complementariedad como microarreglos, Dot Blot y secuenciación de ADN	Punto de buena práctica
	La lista de fármacos contraindicados en pacientes con deficiencia de G6PD correlacionan de manera específica con el tipo de alelo en el que el fármaco causaría reacción adversa, con esta identificación se evitan posibles eventos hemolíticos y sus consecuencias a la exposición al fármaco, también señala el acceso a fármacos que serían contraindicados (Anexo 5.5 tabla 4 y 5)	3 NICE <i>Martin A, 2015</i>
	Identificar en las bases de datos de farmacogenómica la lista de fármacos que causan hemólisis	Punto de buena práctica

4.6 Referencia y contrareferencia al servicio de genética

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La deficiencia de G6PD presenta heterogeneidad genética a nivel mundial, se reportan 200 mutaciones causantes de la enfermedad	4 NICE Gómez-Manzo S, 2014
	Referir al servicio de genética para identificar mutaciones predictivas, mutaciones polimórficas, variantes y polimorfismos (genotipificación, diagnóstico molecular) a los siguientes pacientes: - 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 (hematíes inmaduros con gran actividad G6PD), las pruebas fluorométricas de actividad G6PD dan falsas negativas	D NICE Gómez-Manzo S, 2014
	Referir al servicio de genética para identificar mutaciones predictivas, mutaciones polimórficas, variantes y polimorfismos (genotipificación, diagnóstico molecular), a los siguientes pacientes: - Mujer sospechosa de ser portadora, por antecedente de hermanos varones afectados, 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	D NICE Gómez-Manzo S, 2014
	Referir al servicio de genética para asesoramiento genético a matrimonios con un hijo varón detectado como deficiente de G6PD	Punto de buena practica

5. ANEXOS

5.1 Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó a documentos obtenidos acerca de la temática tamizaje, diagnóstico, tratamiento y prevención en el paciente con Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en español e inglés.

Documentos publicados los últimos **5 años** o en caso de encontrarse escasa o nula información, documentos publicados los últimos **10 años**.

Documentos enfocados a tamizaje, diagnóstico, tratamiento, prevención de complicaciones de pacientes con Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

Estrategia de búsqueda

5.1.1 Primera Etapa

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en PubMed. Las búsquedas se limitaron a humanos, documentos publicados durante los últimos 5 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica revisiones sistemáticas, metaanálisis y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizaron los términos deficiency glucose 6 phosphate dehydrogenase, favism,

Búsqueda	Resultado
"glucosephosphate dehydrogenase deficiency"[MeSH Terms] OR ("glucosephosphate"[All Fields] AND "dehydrogenase"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields]) OR "glucosephosphate dehydrogenase deficiency"[All Fields] OR "deficiency, glucose 6 phosphate dehydrogenase"[All Fields]) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "loattrfull text"[sb] AND "2011/03/14"[PDat] : "2016/03/11"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	13/2
(("glucosephosphate dehydrogenase deficiency"[MeSH Terms] OR ("glucosephosphate"[All Fields] AND "dehydrogenase"[All Fields] AND "deficiency"[All Fields]) OR "glucosephosphate dehydrogenase deficiency"[All Fields] OR "g6pd"[All Fields]) AND ("favism"[MeSH Terms] OR "favism"[All Fields])) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND "loattrfull text"[sb] AND "2011/03/14"[PDat] : "2016/03/11"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	1/0

5.1.2 Segunda Etapa

En esta etapa se realizó la búsqueda en sitios Web en los que se buscaron Guías de Práctica Clínica con el término glucose 6 phosphate deficiency, screening, hemolisis. A continuación se presenta una tabla que muestra los sitios Web de los que se obtuvieron los documentos que se utilizaron en la elaboración de la guía.

Sitios Web	# de resultados obtenidos	# de documentos utilizados
http://www.nice.org.uk/Search?q=%22glucose+6+phosphate%22	2	1
http://www.tripdatabase.com/	13	1
http://lilacs.bvsalud.org/es/	2	0
Total	17	2

No se encontrar revisiones sistemáticas en el sitio

Sitios Web
http://www.cochrane.org/search/site/glucose%206%20phosphate%20dehydrogenase%20deficiency;
http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpchttps://www.icsi.org/search/?q=GLUCOSE+6+PHOSPAHTE+DEFICIENCY+&site=www_icsi_org&num=10&client=amm_default_frontend&output=xml_no_dtd&ie=UTF-8&ulang=en&ip=10.0.0.10&access=p&sort=date%3AD%3AL%3Ad1&entqr=0&entqrm=0&wc=200&wc_mc=1
http://www.health.govt.nz/search/results/favism

5.2 Escalas de Gradación

Niveles de evidencia para estudios de terapia (NICE)

NIVEL DE EVIDENCIA	INTERPRETACIÓN
1++	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con muy bajo riesgo de sesgos
1+	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con bajo riesgo de sesgos
1-	Meta-análisis de gran calidad, RS de EC con asignación aleatoria o EC con asignación aleatoria con alto riesgo de sesgos*
2++	RS de alta calidad de estudios de cohortes o de casos-controles, o estudios de cohortes o de casos-controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos-controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo*
3	Estudios no analíticos, como informe de casos y series de casos
4	Opinión de expertos

*Los estudios con un nivel de evidencia ‘-’ no deberían utilizarse como base para elaborar una recomendación. Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Grados de recomendación para estudios de terapia (NICE)

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	INTERPRETACIÓN
A	Al menos un meta-análisis, o un EC con asignación aleatoria categorizados como 1++, que sea directamente aplicable a la población diana; o una RS o un EC con asignación aleatoria o un volumen de evidencia con estudios categorizados como 1+, que sea directamente aplicable a la población diana y demuestre consistencia de los resultados. Evidencia a partir de la apreciación de NICE
B	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2++, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia que incluya estudios calificados de 2+, que sean directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados, o extrapolación de estudios calificados como 2++
D	Evidencia nivel 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+, o consenso formal

D (BPP): Un buen punto de práctica (BPP) es una recomendación para la mejor práctica basado en la experiencia del grupo que elabora la guía. IP: Recomendación a partir del manual para procedimientos de intervención de NICE.

La Escala Modificada de Shekelle y Colaboradores

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

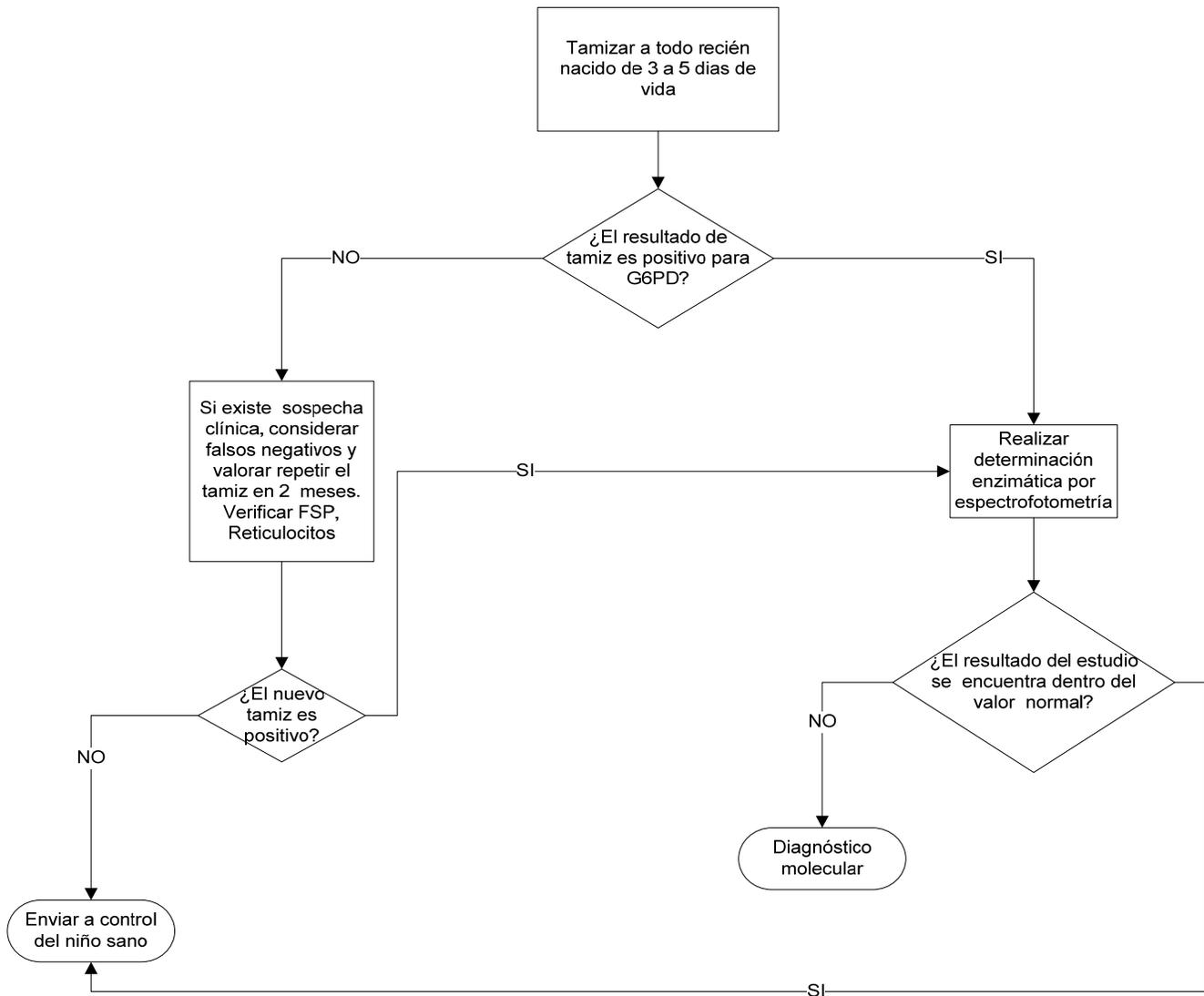
Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
la. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
lb. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
Ila. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

5.3 Diagramas de Flujo

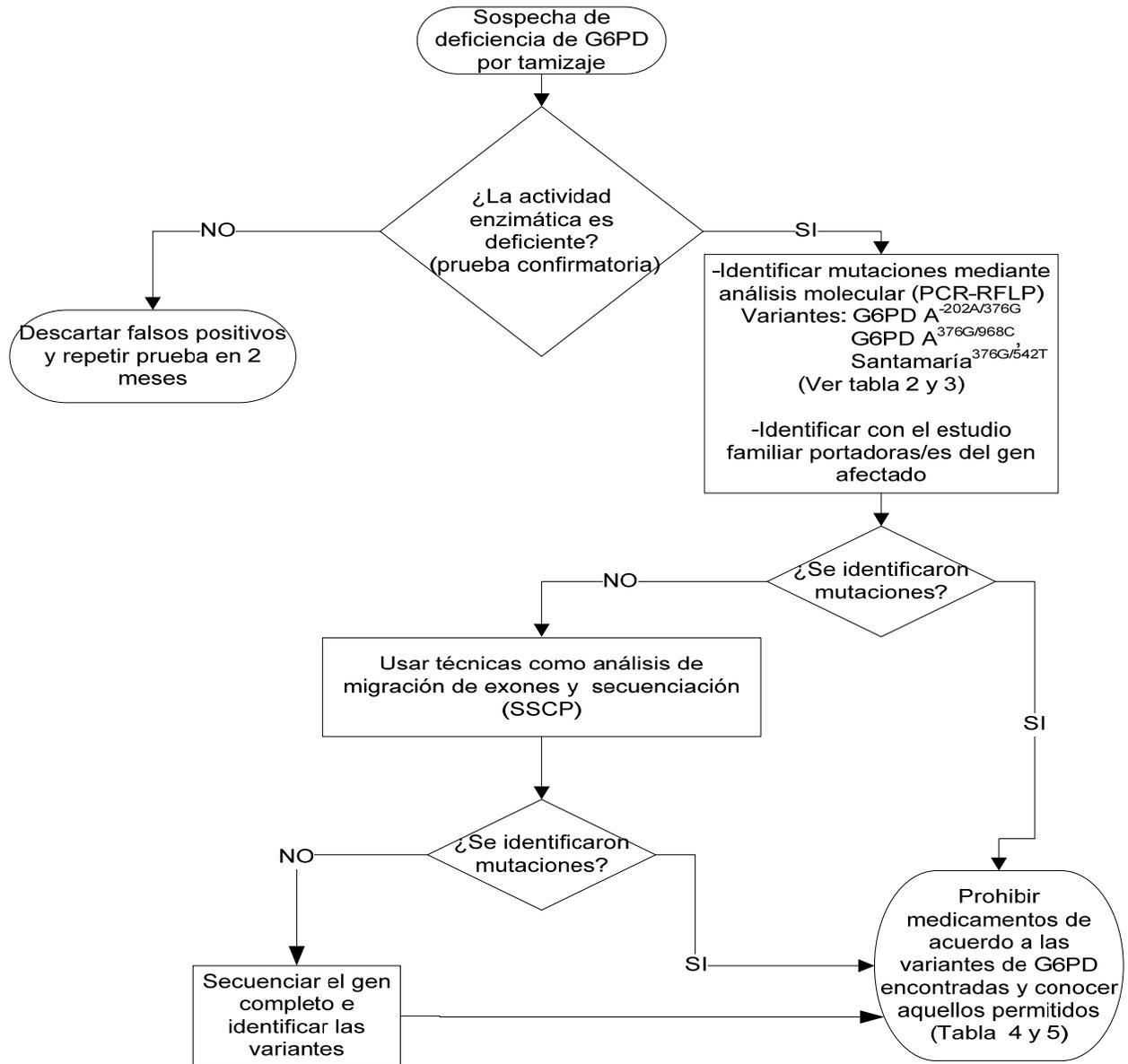
5.3.1 TAMIZAJE

Tamizaje neonatal Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa



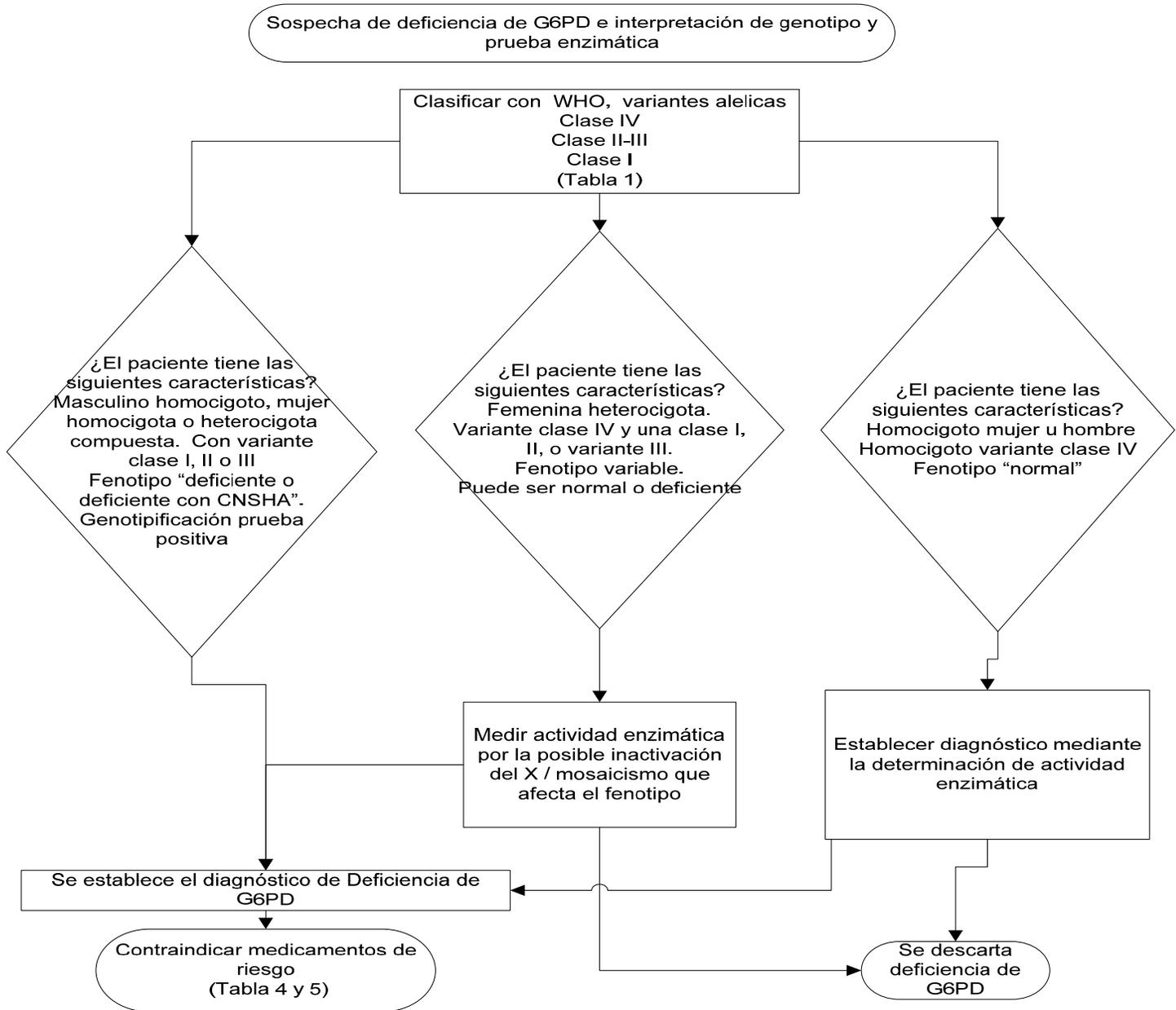
5.3.2 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Diagnóstico molecular Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa

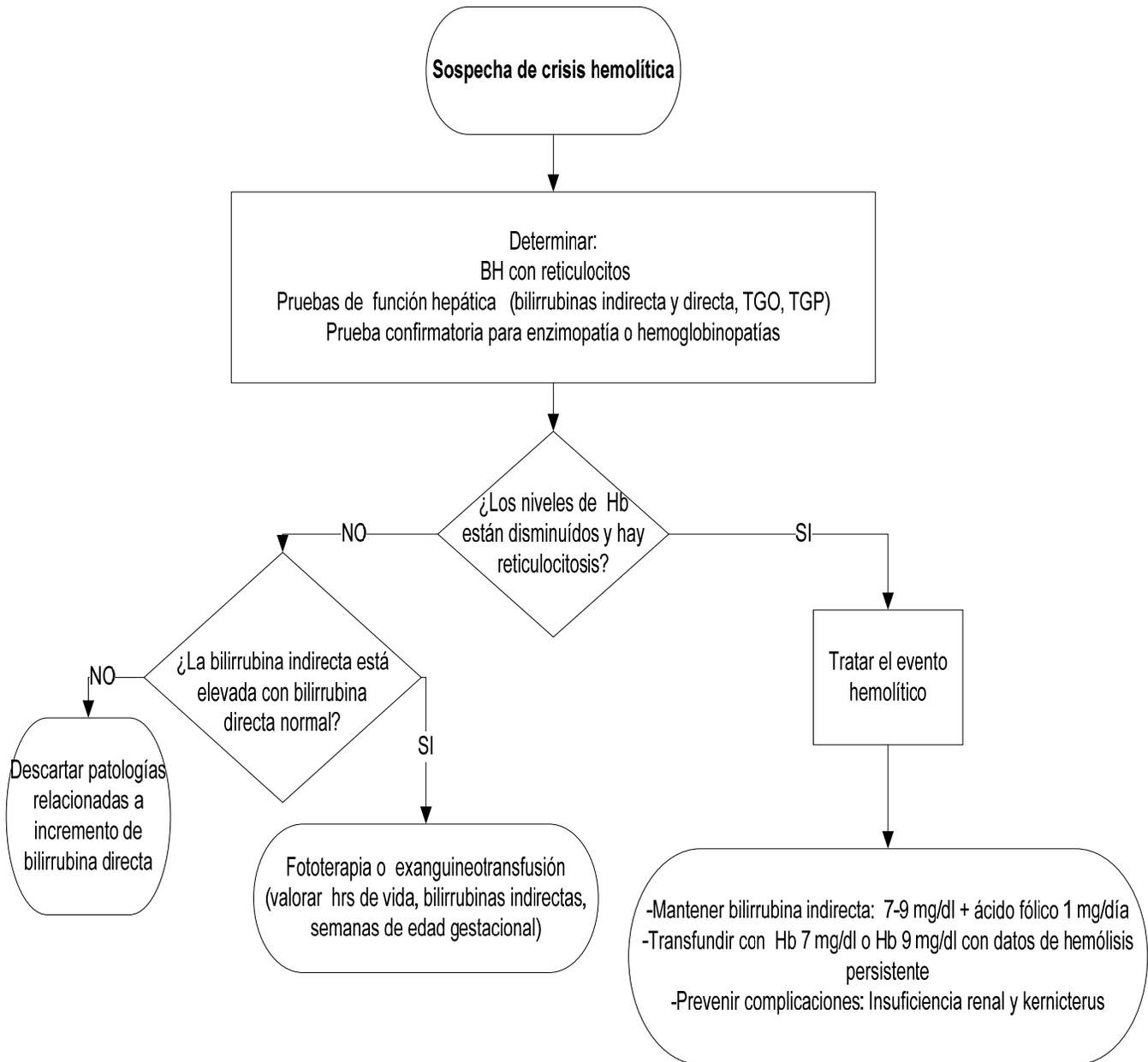


5.3.3 INTERPRETACIÓN DEL GENOTIPO Y PRUEBA DE ACTIVIDAD ENZIMÁTICA

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.

5.3.4 PACIENTE CON CRISIS HEMOLÍTICA

5.4 Listado de recursos

5.4.1 Tabla de medicamentos

Medicamentos mencionados en la guía e indicados en el tratamiento del paciente con Deficiencia de Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa del **Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos**.

Clave	Principio activo	Dosis recomendada	Presentación	Efectos adversos	Interacciones	Contraindicaciones
010.000.1706	Ácido fólico	1 mg/día	Tabletas 5mg	Reacciones alérgicas: eritema, broncoespasmo	Disminuye absorción de fenitoína, sulfalacina, primidona, barbitúricos, etc	Hipersensibilidad al fármaco
010.000.1711	Ácido fólico	1 mg/día	Tabletas 0.4 mg			

5.5 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
	Estreptomina
	Sulfametopiridazina
	Sulfisoxazol
	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			
Estreptomicina			
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.

6. GLOSARIO

ADN: Molécula de dos cadenas nucleotídicas presente en los núcleos de las células humanas donde se cifra la herencia biológica de todos los organismos

Caso probable: caso positivo para el tamiz neonatal y/o con sintomatología probable

Caso descartado: caso probable en quien la prueba diagnóstica descartan inequívocamente la enfermedad

Caso confirmado: caso probable en quien la prueba diagnóstica confirman inequívocamente la enfermedad

Caso no confirmado: caso probable al que no se le realizan pruebas de confirmación diagnóstica por causas ajenas a la responsabilidad de los servicios de salud que otorgan la atención

Caso incierto: caso que con la prueba diagnóstica inicial no cumple por completo criterios diagnósticos ni se puede descartar con certeza el diagnóstico de G6PD

Coenzima: Molécula biológica que participa como sustrato asociado y es esencial para que se efectúe la reacción bioquímica catalizada por una enzima

Deficiencia enzimática: Carencia de una proteína con función biológica de catalizador bioquímico que transforma un sustrato en un producto como parte del metabolismo celular. Dicha carencia produce la acumulación del sustrato y la carencia de su producto

Diagnóstico predictivo: aquel se realiza previo a los signos o síntomas

Ensayo enzimático: Procedimiento in vitro que permite medir la cantidad de los elementos que participan en una reacción bioquímica catalizada por una enzima

Enzima. Proteína con función de catalizador bioquímico que participa en los procesos de transformación del metabolismo de los organismos

Especificidad: proporción de verdaderos negativos identificados por la prueba del total de sanos

Falso positivo: caso probable o confirmado con criterios bioquímicos , que no tiene el diagnóstico definitivo de G6PD

Falso negativo: caso normal o descartado por criterios bioquímicos al que tiene el diagnóstico definitivo de G6PD

Polimorfismo: Concepto de genética de poblaciones que se refiere a encontrar dos o más formas de una característica específica en una población determinada, en la cual la forma menos frecuente se presenta en más del 1% de los individuos que conforman dicha población. Como ejemplo tenemos los determinantes antigénicos del grupo sanguíneo ABO

Prueba diagnóstica: determinaciones bioquímicas o genéticas indicadas en presencia de un caso probable de G6PD

Sensibilidad: es la proporción de verdaderos positivos identificados por la prueba, del total de enfermos

Valor de referencia (Punto de corte): nivel de valor determinado por el percentil 99 de un límite de decisión de referencia

Valor predictivo negativo: proporción de sujetos verdaderamente sanos sobre el total de los que resultaron negativos

Valor predictivo positivo: proporción de sujetos que verdaderamente tienen la enfermedad, entre los que resultaron positivos

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Algurt N, Avraham I, Hammerman C, Kaplan M. Quantitative Neonatal Glucose 6 Phosphate dehydrogenase Screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. *J Pediatr* 2012; 161 (2): 197-200.
2. Aixalá M, Basack N, Deana A, Depaula S, Donato H, Eandi E, Erramuspe B, Estrada G, Feliú T, Fink N, García E, Lazarowski A, Musso A, Nucifora E, Pennesi S, Varela V. Anemias. *Sociedad Argentina de Hematología* 2012; 1-78.
3. Andrew CR Martin's Group. G6PD Introduction. The database. Institute of Structural Molecular Biology. Consultado el 11 de marzo de 2015 en <http://www.bioinf.org.uk/g6pd/>
4. Arámbula E, Vaca G. Genotyping by "cold single-strand conformation polymorphism" of the UGT1A1 promoter polymorphism in Mexican mestizos. *Blood Cell Mol Dis* 2002; 28(1): 86-90.
5. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 9606:64-74.
6. Cohan N, Karimi M, Hossein A, et al. The efficacy of a neonatal screening programme in decreasing the hospitalization rate of patients with G6PD deficiency in southern Iran. *J Med Screen* 2010; 17:66-67. DOI: 10.1258/jms.2010.009105
7. Doherty AN, Kring EA, Posey YF, Maisels MJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity levels in white newborn infants. *J Pediatr* 2014; Jun 164 (6): 1416-1420.
8. Eandi S, García R, Urtasun C, Sciuccati G, Díaz L, Saviotto V, Candás A, Avalos G, Cervio C, Bonduel M, Feliú T. Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Serie de casos clínicos. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109 (4): 354-361.

9. Elyassi A, Henry M, Rowshan. Perioperative management of the G6PD-Deficient patient: A review of literature. *Anesth Prog* 2009; 56: 86-91.
10. García M, Romo-Martínez E, Luque-Ortega F, Torres-Duarte M, Arámbula-Meraz E. Panorama de la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa en México. *Revista Iberoamericana de Ciencias* 2014; 93, Vol 1 (2): 31-40. ISSN 2334-2501.
11. García-Magallanes N, Luque-Ortega F, Aguilar-Medina M, et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Mexico and description of a novel mutation. *RelbCi* 2014; 1 (2).
12. García-Magallanes N, Luque-Ortega F, Aguilar-Medina EM, Ramos-Payán R, Galaviz-Hernández C, Romero-Quintana JG, Del Pozo-Yauner L, Rangel-Villalobos H, Arámbula-Meraz E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Mexico and description of a novel mutation. *Journal of Genetics* 2014; 93 (2): 1-6.
13. 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.
14. Ho L, Johan RM, Understanding and managing G6PD deficiency. *The Jour Nurse Practitioners* 2015; 11:5.
15. Jiang J, Li B, Cao W, Jiang X, Jia X, Chen Q, Wu J. Screening and prevention of neonatal glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in Guangzhou, China. *Genetics and Molecular Research* 2014; 13 (2): 4272-4279.
16. Kaplan M, Hammerman C. Neonatal screening for Glucose-6- phosphate Dehydrogenase Deficiency: Biochemical versus genetic technologies. *Semin Perinatol* 2011; 35:155-161
17. Leong A. Is There a Need for Neonatal Screening of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Canada? *Mc Gill Journal of Medicine* 2007; 10(1): 31-34.
18. Luzzatto L, Metha A, Vullamy T. Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency. En: *Scriver's The Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. Valle, Beaudet,

Vogelstein, Kinzler, Antonarakis, Bellabio (Editors). Chapt 179. Mc Graw Hill Medical. USA. 2013 (www.ommbid.com),

19. Luzzatto L, Seneca E. G6PD deficiency: a classic example of pharmacogenetics with on-going clinical implications. *Bri J Hematol* 2014. 164:469-480.
20. Mañú M, Cabotf A, Martínez G, et al. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en Cataluña. Estudio molecular de la anemia falciforme asociada a alfatalasemia y déficit de G6PD. *Med Clin (Barc)* 2007; 129(5):161-164.
21. Martin A. The database. G6PD Introduction. Consultado el 11 de Marzo de 2015 en <http://www.bioinf.org.uk/g6pd/>
22. Medina MD, Vaca G, López G. Molecular genetics of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico. *Blood Cells Mol Dis* 1997; 23: 88-94.
23. Nair H. Neonatal Screening Program for G6PD Deficiency in India: Need and Feasibility. *Indian pediatrics* 2009, 46: 1045-1049.
24. Nantakomol D, Paul R, Palasuwan A, Day N, White N, Imwong. Evaluation of the phenotypic test and genetic analysis in the detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Malaria Journal* 2013; 12:289.
25. Suldrup N, Césari N, Streitenberger E, Naretto A. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en recién nacidos en Argentina. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2014; 48 (2): 169-82.
26. Trigo-Madrid M, Díaz G, Mar A, Ruiz O, Moreno G, Martínez C, Herrera P, De la Torre G. Resultados del Programa de Tamiz Neonatal Ampliado y epidemiología perinatal en los servicios de sanidad de la Secretaría de Marina Armada de México. *Acta Pediatr Mex* 2014; 35:448-458.
27. 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.

28. Vaca G, Ibarra B, Hernández A, Velázquez A, et al. Screening for inborn errors of the erythrocyte metabolism in Northwestern Mexico. *Acta Anthropogenet* 1982; 6(4): 255-64.
29. Vela-Amieva M, Belmont M, Ibarra G, Lainez F. Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 431-439.
30. Vela F L, Boo N Y, Ainoon O, Wong MK. Comparison of detection of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency using fluorescent spot test, enzyme assay and molecular method for prediction of severe neonatal hyperbilirubinaemia. *Singapore Med J* 2009; 50 (1): 62-7.
31. Velázquez A, Vela A, Naylor E, Chace D. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67(5); 206-213.
32. Verdugo L, Calvanese M, Rodríguez V, Cárcamo C. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en niños. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2014; 85 (1): 74-79.
33. Watchko JF. Screening for Glucose- 6- phosphate Dehydrogenase Deficiency in Newborns- Practical considerations. *Journal of Pediatrics* 2012; 161 (2): 191-197.
34. Watchko JF, Kaplan M, Stark AR, Stevenson DK, Bhutani VK. Should we screen newborns for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the United States? *Journal of Perinatology* 2013; 499-504.
35. 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.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades de **Instituto Mexicano de Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano de Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de los autores.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAЕ
-------------------------------------	---

Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero Coordinación Técnica de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAЕ
-------------------------------	--

9. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD COORDINACIÓN TÉCNICA DE EXCELENCIA CLÍNICA

Dr. Gilberto Pérez Rodríguez	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dr. Antonio Barrera Cruz	Jefe del Área del Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa del Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa del Área de Innovación de Procesos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzures Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Brendha Rios Castillo	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Manuel Vázquez Parrodi	Coordinador de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

Directorio sectorial Directorio del centro desarrollador

Secretaría de Salud

Dr. José Narro Robles
Secretario de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José de Jesús Arriaga Dávila
Director de Prestaciones Médicas

Instituto Mexicano del Seguro Social

Mtro. Mikel Arriola Peñalosa
Directora General

Unidad de Atención Médica

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Lic. José Reyes Baeza Terrazas
Director General

Dr. Gilberto Pérez Rodríguez
Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia

Lic. Laura Vargas Carrillo
Titular del Organismo SNDIF

Dr. Arturo Viniegra Osorio
Coordinador Técnico de Excelencia Clínica

Petróleos Mexicanos

Dr. José Antonio González Anaya
Director General

Secretaría de Marina Armada de México

Almte. Vidal Francisco Soberón Sanz
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

Gral. Salvador Cienfuegos Zepeda
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Jesús Ancer Rodríguez
Secretario del Consejo de Salubridad General

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

	Dr. José Meljem Moctezuma	Presidente
	Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud Dr. Pablo Antonio Kuri Morales	Titular
	Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud Dr. Guillermo Miguel Ruíz-Palacios y Santos	Titular
Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad	Dr. Gabriel Jaime O' Shea Cuevas	Titular
Comisionado Nacional de Protección Social en Salud	Dr. Isidro Ávila Martínez	Titular
Secretario Técnico del Consejo Nacional de Salud	Dr. Jesús Ancer Rodríguez	Titular
Secretario del Consejo de Salubridad General	General de Brigada M. C. Daniel Gutiérrez Rodríguez	Titular
Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional	Cap. Nav. SSN. M.C. Derm. Luis Alberto Bonilla Arcaute	Titular
Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México	Dr. José de Jesús Arriaga Dávila	Titular
Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social	Dr. Rafael Manuel Navarro Meneses	Titular
Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado	Dr. Marco Antonio Navarrete Prida	Titular
Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos	Lic. Mariela Amalia Padilla Hernández	Titular
Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Dr. Ricardo Camacho Sanciprián	Titular
Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia	Dr. Onofre Muñoz Hernández	Titular
Comisionado Nacional de Arbitraje Médico	Dr. Sebastián García Saisó	Titular
Director General de Calidad y Educación en Salud	Dr. Adolfo Martínez Valle	Titular
Director General de Evaluación del Desempeño	Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
Director General de Información en Salud	Dr. Francisco Ramos Gómez	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
Director General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud	Dr. Álvaro Emilio Arceo Ortíz	Titular 2016-2017
Secretario de Salud y Director General del Instituto de Servicios Descentralizados de Salud Pública del Estado de Campeche	Dr. Jesús Pavel Plata Jarero	Titular 2016-2017
Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud en el Estado de Nayarit	Dr. Neftalí Salvador Escobedo Zoletto	Titular 2016-2017
Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud del Estado de Puebla	Dr. Enrique Luis Graue Wiechers	Titular
Presidente de la Academia Nacional de Medicina	Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía	Dr. Arturo Perea Martínez	Titular
Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría	Lic. José Ignacio Campillo García	Titular
Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C.	Dr. Ricardo León Bórquez M.C.A.	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C.	Dr. Francisco Hernández Torres	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C.	Dr. Carlos Dueñas García	Asesor Permanente
Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C.	Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud	Dr. Jesús Ojino Sosa García	Secretario Técnico
Director de Integración de Guías de Práctica Clínica		