

## Investigación de la Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenosa en personas que habitan a 3.600 y 4.000 m. sobre el nivel del mar

Dr. JORGE ERGUETA COLLAO.

**INTRODUCCION.**— Esta investigación se realizó por la importancia que tienen los déficits enzimáticos en la patología del glóbulo rojo, además de su actividad reductora sobre la metahemoglobina.

Dern y colaboradores, en 1954, demostraron por primera vez en los individuos de raza negra nacidos en los Estados Unidos de N. A., que la sensibilidad particular al poder hemolizante de la PRIMAQUINA, era debida a un defecto citotóxico de los eritrocitos.

El estudio de estos eritrocitos demostró un déficit de glucosa 6 - fosfato dehidrogenasa — (G. 6 - P. D.), comprobándose además, que se trataba de un defecto genético ligado al sexo. Posteriormente se descubrió una asociación entre la metahemoglobinización y la hemólisis tóxica, sugiriéndose que se trataría de una secuencia de fenómenos ligados a la destrucción eritrocitaria.

El estudio realizado en mujeres heterocigotas, demostró que el déficit en G 6-P. D. estaba ligado al sexo, sugiriéndose la idea de que uno de los cromosomas X, sería genéticamente inactivo, confirmando la existencia de un doble tipo de población eritrocitaria; una normal y otra, carente de G 6-P D. en el total de los hematíes provenientes de heterocigotos.

En las mujeres de raza negra, heterocigotas, se han hallado dos tipos electroforéticos principales, el A y el B, siendo interesante destacar el caso de un individuo de raza negra

muerto por linforma maligno, en el que se encontró solamente el tipo electroforético A, siendo el enfermo un heterocigoto A, B. Este hecho, demostró que la mayor parte de las células del tumor pertenecían a la línea A.

Este déficit en G 6-P D. ha estimulado el hallazgo de otras carencias enzimáticas susceptibles de provocar una enfermedad hemolítica. Actualmente, se estudia el déficit de Piruvato Kinasa, Triosa - Fosfato - Isomerasa, Difosfogliceromutasa y Adenosintriofosfatasa.

Existen enzimas que intervienen en los fenómenos de la glucólisis anaerobia o aerobia, así como en las síntesis de glutatión reducido.

### CLASIFICACION DE LAS ENZIMOPENIAS

Los síndromes que provocan las enzimopenias son los siguientes:

- 1º— Déficit que interesan al ciclo de las pentosas, fosfatos:
  - a.— déficit en glucosa - 6 - fosfato deshidrogenasa.
- 2º— Déficit que interesan a la síntesis del glutatión reducido (G - SH).
  - a.— déficit en glutatión reductasa.
  - b.— Déficit congénitos en glutatión reducido (déficit en la síntesis del glutatión?).
- 3º— Déficit que interesan la glucólisis anaerobia:
  - a.— déficit en Piruvato Kinasa.
  - b.— déficit en 2-3-difosfogliceromutasa.
  - c.— déficit en triosa - fosfato isomerasa.

los déficit del primer grupo son responsables de la regeneración de TPNH que da lugar a la formación de glutatión reducido.

REPARTICIÓN MUNDIAL DE LOS DEFICITS EN G. 6 — P.D.

Razas	Poblaciones Estudiadas	Autores	Expresado en %
	Españoles de Andalucía	Peláez — Redondo	Muy rara
	Franceses del Alto Languedoc	Vergnes	Muy rara
	Italianos del Norte	Sansone	0,2
	Griegos	Zannos	3
	Chipriotas	Zannos	3,2
Cauca- soides	Israelíes de Europa	Sheba	0,4
	Israelíes originarios del Kurdistán	—————	58 4,4
	Árabes de Israel	Bowman	7,9
	Musulmanes iraníenses	Ruffié	6,18
	Sunnitas libaneses	Suaudeau	11,8
	Kabyles		
	Chinos continentales	Ting Chien Lee	1,57
Mongoloi- des de Asia	Chinos de Kuantoug	Chan	5,5
	Chinos de Singapur	Vella	2,5
	Taiwaneses	Ting Chien Lee	
	Tailandeses	Harris	36
Razas	Melanesios Nueva Bretaña	Kidson	16,6
Primitivas	Melanesios Nueva Guinea	—	0,78
	Africanos del Este	Allison	27
	Nigerianos (Yoruba)	—————	24
Negroides	Niger	Gilles	22
	Congolese	Motulki	23
	Negros de EE. UU. A.	—————	20
	Negros del Brasil	—————	50

(Cuadro parcialmente reproducido de Vergnes).

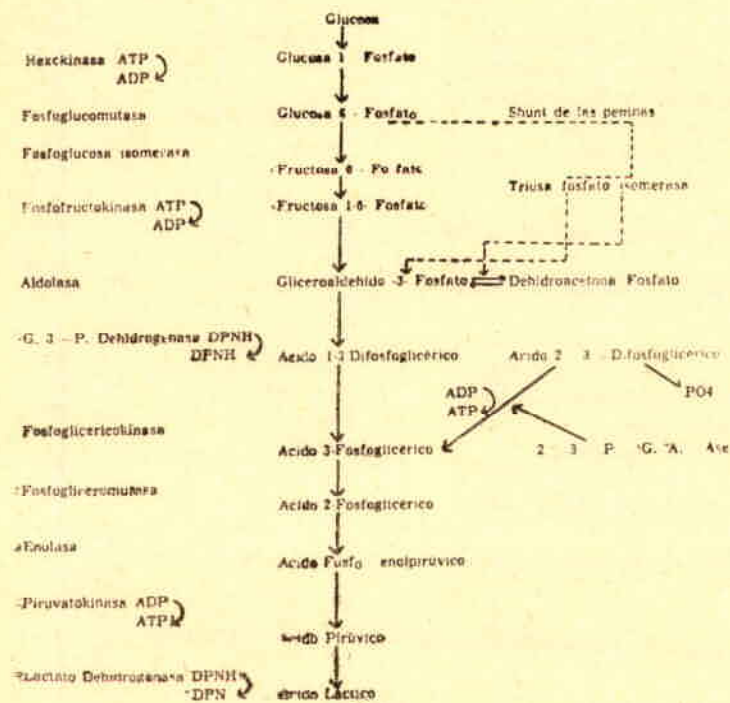
El glóbulo rojo, es una célula viva cuya energía necesaria proviene de la degradación de la glucosa en ácido láctico, esta degradación se produce siguiendo las dos vías siguientes:

1ª— Vía de las triosas fosfatos (Emden y Meyerhof) que proporciona el 90 por ciento de la energía sintetizando el A.T.P. Cualquier déficit en una sola de las enzimas de esta vía produce hemólisis de tipo II de Selmyn y Darcie.

2ª— La vía de las pentosas que suministra el 10 por ciento de la energía. Produce una primera reacción que consiste en la oxidación o la deshidrogenación de la glucosa 6-fosfato en ácido 6-fosfogluconico, gracias a la intervención de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa. La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa tiene por coenzima al N.A.D.P. (dinucleótido adenina nicotamida fosfato). El N.A.D.P.H. es necesario para la reducción de la metahemoglobina a hemoglobina.

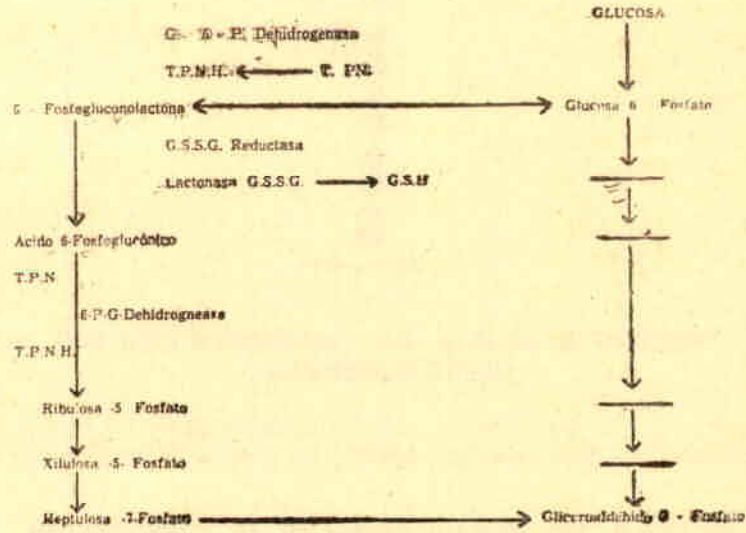
C U A D R O N.º 1

GLUCOLISIS ANAEROBIA

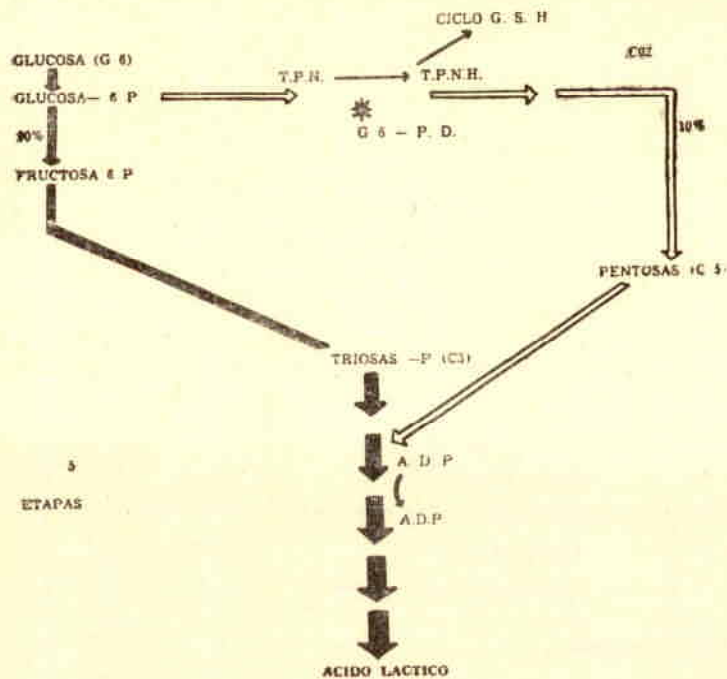


CUADRO N° 5

GLICOLISIS ANAEROBLA O VIA DE LAS PENTOSAS FOSFATOS







### FUNCION DE LA G. 6—P.D. (GLUCOSA 6 FOSFATO DESHIDROGENASA)

La G. 6—P.D. Juega un rol muy importante en la utilización de la glucosa en la célula y en particular en el hematíe.

### ESQUEMA DEL CATABOLISMO DE LA GLUCOSA EN EL HEMATIE

(Tomada de Vergnes. H.).

#### Genética de la G. 6—P. D.

Se ha demostrado que el gen "NORMAL" que condiciona la síntesis de G. 6—P.D. está situado en el cromosoma X, por tanto se trata de un carácter ligado al cromosoma sexual.

Se sabe que no solamente existen sujetos que tienen o que no tienen una tasa normal de G. 6—P.D., sino que, en condiciones normales la G. 6—P.D. se puede presentar bajo dos formas biológicas ligeramente diferentes en su estructura.

La G. 6—P.D. de tipo A, parece localizada en las poblaciones negroides. Los enzimopénicos de tipo A, presentan siempre una tasa residual siempre superior al déficit que crea el tipo B, por eso los accidentes hemolíticos son discretos.

Pertenece a las razas caucasoides, mongoloides, rara vez negroides.

3.— Sujetos con un quinto fenotipo A + B que se podría encontrar solamente en las mujeres negras o en las mestizas procedentes de uniones de negros y blancos. Este fenotipo no puede aparecer en el hombre, porque porta un solo cromosoma X.

La mayor parte de las grandes moléculas proteicas de estructura específica, producen la síntesis, bajo el control de dos pares de genes situados cada uno en el cromosoma X y, que son:

- a) Un gen de estructura A o B que asegura la síntesis del tipo de G. 6—P.D., correspondiente.
- b) Un gen condicional que regula el débito de esta síntesis.

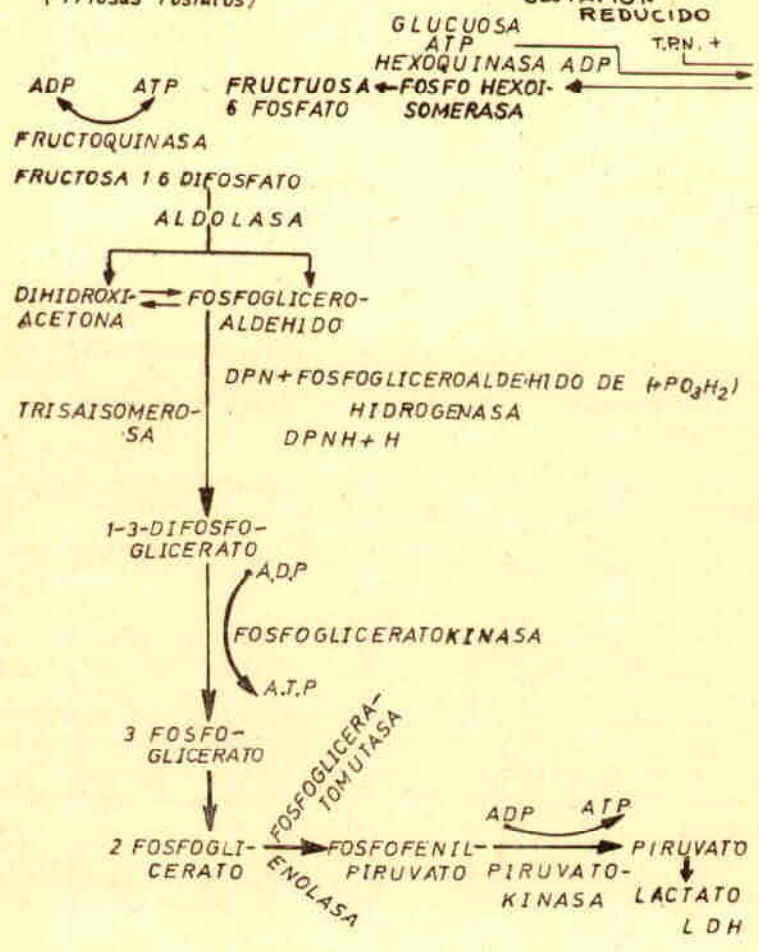
Por mutación del gen condicional frena el débito de fabricación de enzimas entrañando una deficiencia.

El emplazamiento de los locus de los genes, es conocido con precisión, gracias al factor sanguíneo eritrocitario Xg, que ha permitido calcular la tasa de recombinación entre ese factor y la deficiencia en G. 6—P.D. o de otros caracteres sexlinered.

La deficiencia de G. 6—P.D., presenta un porcentaje universal bastante importante. La forma B que sería una mutación determinando una condición desfavorable, podría ser eliminada progresivamente por las condiciones de la selección natural.

CICLO DE EMBDEN-MEYERDOFF  
(Triosas fosfatos)

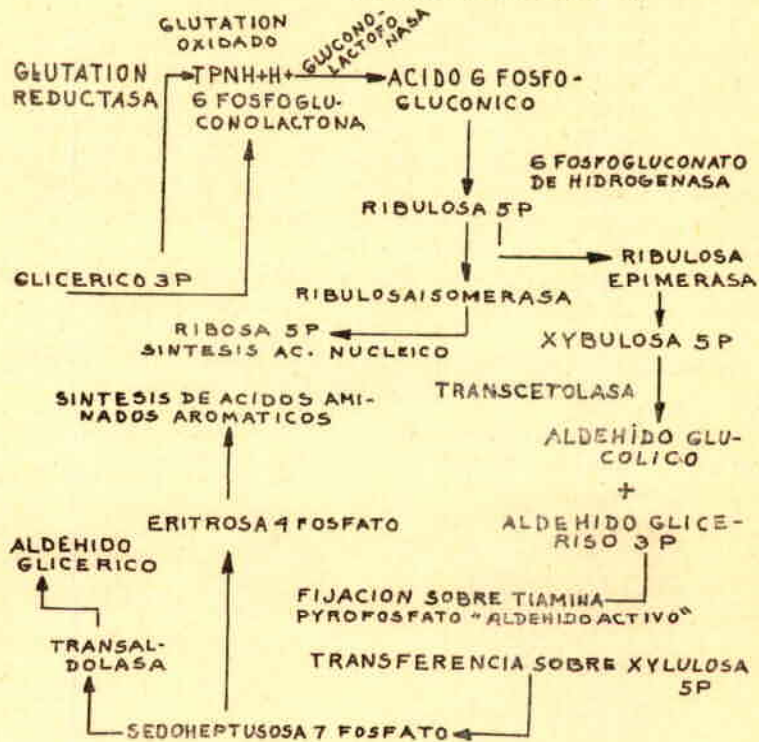
CATABOLISMO DE LA  
GLUTATION  
REDUCIDO





GLUCUOSA

CICLO de HORRECKER-DICKENS  
(Pentosa fosfatos)



**DEFICITS EN GLUCOSA 6-FOSFATO DEHIDROGENASA  
QUE PRESENTAN ACCIDENTES HEMOLITICOS  
AGUDOS DE CAUSA MEDICAMENTOSA**

Existen observaciones interesantes, que se hicieron con relación a los accidentes hemolíticos provocados por el uso MODERADO de preparados antipalúdicos (8 aminoquinoleina). La hemólisis observada en estas personas, se produjo frecuentemente usando dosis del medicamento de 30 mg. por día. Desde las 48 horas a las 72 horas se observó una manifiesta caída del hematocrito, que persistió aún hasta al cabo de ese tiempo pese a que se siguió suministrando la droga. La anemia se reparó al cabo del 30° al 40° día. Cuando se

detuvo el tratamiento, fue necesario esperar aproximadamente unos cuatro meses, para volver a provocar el fenómeno hemolítico medicamentoso.

Posteriormente, fue explicada la causa de la detención de la hemólisis, aceptándose que élla depende únicamente de la edad de los hematíes circuantes. el uso de Fe59, permitió demostrar que los hematíes de 8 a 20 días de edad, resisten a la acción de la droga antipalúdica, mientras que los hematíes con más de 60 días de edad son fácilmente destruidos. Posteriormente se comprobó que los hematíes jóvenes pueden también ser destruidos cuando se aumenta la dosis de la droga.

En todas esas observaciones y en otras posteriores, se comprobó el déficit en glucosa 6-fosfato dehidrogenasa.

#### **PRODUCTOS QUE PRODUCEN HEMOLISIS EN PERSONAS QUE TIENEN DEFICITS EN G. 6—P.D.**

Los productos conocidos actualmente, que son capaces de producir accidentes hemolíticos, son los siguientes:

ACETANILIDA  
ANTIPIRINA  
FENACETINA  
SULFANILAMIDA  
SULFACETAMIDA  
SULFOXONE  
PRIMAQUINA  
QUINACRINA  
VITAMINA K (hidrosol)  
ACIDO ASCORBICO  
FURASOLIDONE  
NITROFURANTOINA  
FENILHIDRAZINA  
CLOROANFENICOL  
ACIDO PARA-AMINO SALICILICO  
NAFTALINA  
TRINITROTOLUGENO  
AZUL DE METILENO  
QUININA  
QUINIDINA

#### **Material Investigado**

Se estudió la sangre de 666 personas, correspondiendo 446 a adultos y 200 a recién nacidos.

**Adultos**

224 personas de raza blanca  
176 personas de raza mestiza  
66 personas de raza indígena (aimaras)

**Recién Nacidos**

96 personas de raza blanca  
96 personas de raza mestiza  
7 personas de raza indígena  
1 persona de raza negra

**Técnicas Utilizadas**

Test de Brewer  
Test de Matulsky  
Test de Fairbanks y Bentler

La técnica de Brewer se utilizó en el total de las muestras investigadas, mientras que los tests de Matulsky y de Fairbanks y Bentler, se emplearon en un 69 por ciento con objeto comparativo con el Test de Brewer

## A.— MUESTRA DE SANGRE DE ADULTO

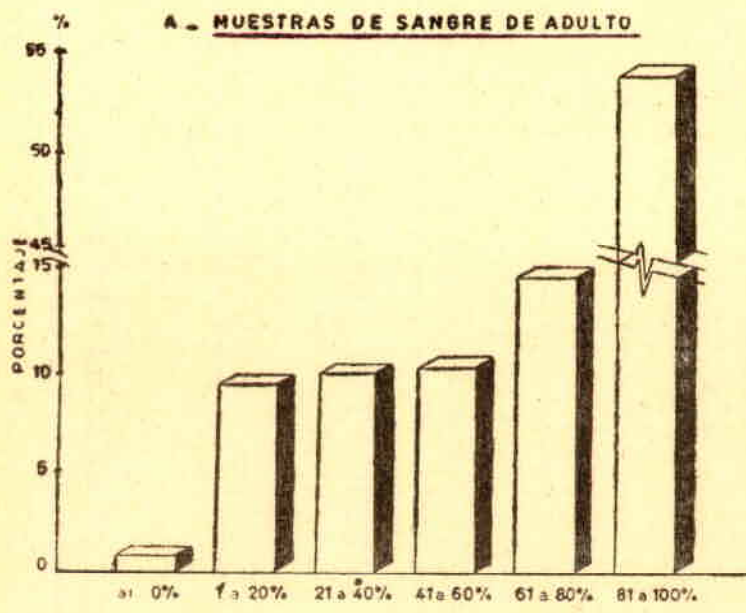
PORCENTAJE GRAMOS	SEXO			RAZA		
	Masculino	Femenino	TOTAL			
				Blanca	Mestiza	Indigena
TOTAL	320	146	466			
100	46	14	60	224	175	66
99	9	—	9	43	14	3
98	19	3	22	1	7	1
97	13	—	13	4	14	4
96	19	3	22	—	1	12
95	12	32	44	1	17	4
94	5	—	5	25	14	5
93	8	1	9	—	5	—
92	2	2	4	—	7	2
91	2	—	2	1	3	—
90	18	9	27	—	1	1
89	2	—	2	21	6	—
88	5	—	5	—	2	—
87	1	—	1	—	1	—
86	4	2	6	2	4	—
85	9	8	17	1	6	10
84	—	1	1	1	—	—
80	20	8	28	17	11	—
79	1	—	1	1	—	—
78	10	1	11	—	1	—
74	1	—	11	2	5	4
70	17	8	1	1	—	—
69	—	2	25	15	4	6
67	—	1	2	1	1	—
62	—	1	1	—	1	—
61	—	1	1	1	—	—
60	9	5	1	7	5	2
59	1	—	14	—	1	—
58	1	2	1	2	1	—
54	—	1	3	—	1	—
52	1	—	1	1	—	—
51	1	—	1	20	1	—
50	21	—	21	1	—	—
48	—	1	1	1	—	—
47	1	—	1	1	1	—
46	1	1	2	—	1	—
45	1	—	1	—	1	—
44	—	1	1	—	1	—
42	—	1	1	11	2	—

## A.— MUESTRA DE SANGRE DE ADULTO

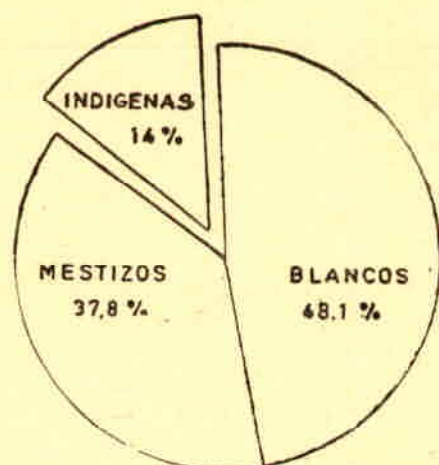
	SEXO		TOTAL	R A Z A		
	Masculino	Femenino		Blanca	Mestiza	Indigena
	PORCENTAJE					
	GRAMOS					
39	—	2	2	—	1	—
39	1	—	1	—	1	—
37	—	1	1	1	—	—
36	1	—	1	—	1	—
36	1	—	1	1	1	—
34	—	2	2	10	2	3
30	10	5	15	2	1	—
29	3	—	3	—	1	—
28	—	1	1	—	2	—
27	2	—	2	1	1	—
26	2	1	3	—	1	—
24	1	—	1	1	—	—
23	—	1	1	—	1	—
21	—	1	1	14	5	2
20	17	4	21	—	1	—
19	—	1	1	—	1	—
18	—	1	1	1	—	—
17	—	1	1	—	—	5
15	5	—	5	1	1	—
13	1	1	2	—	2	1
12	1	2	3	6	2	—
10	4	4	8	1	1	—
5	—	2	2	—	1	—
2	—	1	1	2	1	1
0	—	3	4	—	—	—

X = 72.6%

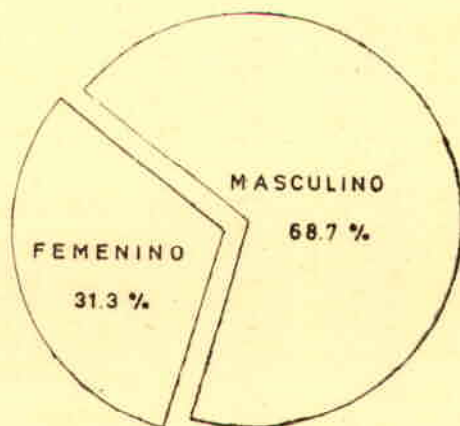




A. MUESTRAS DE SANGRE DE ADULTO



DISTRIBUCION PORCENTUAL DE RAZAS



PORCENTAJE DE SEXO DE LAS MUESTRAS OBTENIDAS

B.— MUESTRA DE SANGRE FETAL  
(Sexo femenino)

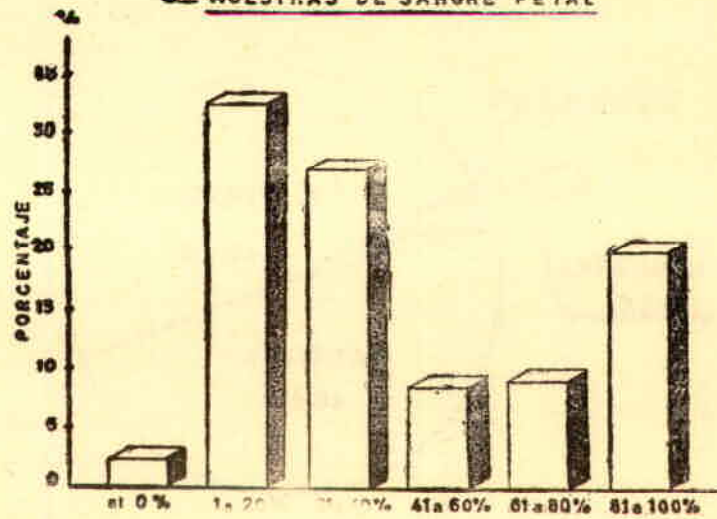
GRAMOS PORCENTAJE	TOTAL	R A Z A			
		Blanca	Mestiza	Indigena	Negra
TOTAL	200	96	55	7	7
100	19	13	5	—	1
96	1	1	—	—	—
90	20	12	6	2	—
85	1	1	—	—	—
80	10	5	4	1	—
70	5	2	1	2	—
67	1	—	1	—	—
61	2	2	—	—	—
60	5	5	—	—	—
50	3	2	1	—	—
49	1	—	—	—	—
48	2	—	—	—	—
46	1	1	2	—	—
45	1	1	1	—	—
43	2	—	1	—	—
42	1	—	8	—	—
41	1	—	3	—	—
40	10	2	1	—	—
39	4	1	2	—	—
38	1	—	1	—	—
37	1	—	2	—	—
36	3	1	2	—	—
36	1	—	1	—	—
34	3	1	2	—	—
33	2	1	1	—	—
32	2	—	2	—	—
31	4	2	2	—	—
30	7	4	3	—	—
29	1	—	1	—	—
27	3	1	2	—	—
25	4	1	4	—	—
25	4	—	3	—	—
24	4	1	1	—	—
23	1	—	1	—	—
22	2	1	1	—	8
20	22	14	8	—	—
19	2	1	1	—	—
18	4	4	—	—	—
17	4	2	—	—	—
15	2	1	2	—	—
13	1	—	1	—	—

## B.— MUESTRA DE SANGRE FETAL

(Sexo femenino)

PORCENTAJE GRAMOS	TOTAL	R A Z A			
		Blanca	Mestiza	Indigena	Negra
12	1	1	—	—	—
11	2	1	1	—	—
10	9	4	4	1	—
9	1	1	—	—	—
8	1	—	1	—	—
7	2	—	1	—	—
6	1	—	1	—	—
5	3	2	2	—	—
4	4	1	3	—	—
3	1	—	1	—	—
2	2	1	1	—	—
1	4	3	1	—	—
0	4	—	3	1	—

8. MUESTRAS DE SANGRE FETAL



## RESUMEN

### Muestras de sangre de adulto

Total examinado: 466.

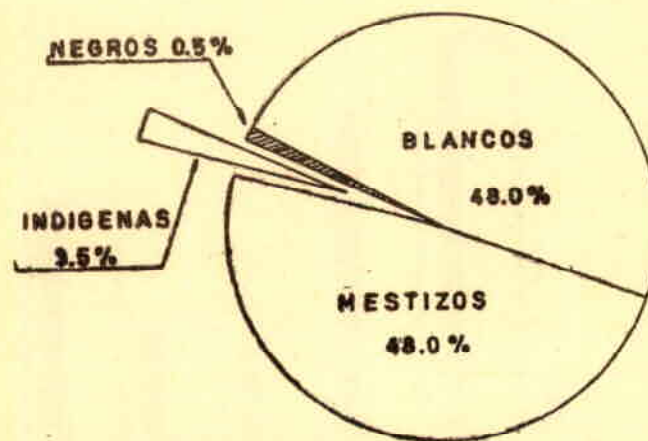
Raza indígena, 14.1% con relación al total  
Raza blanca, 48.1% con relación al total  
Raza mestiza, 37.8% con relación al total  
Varones, 320 muestras, corresponden a 68.7%  
Mujeres, 146 muestras, corresponden a 31.3%

### Muestras de sangre fetal

Total de material examinado: 200.

Raza blanca, 48% con relación al total  
Raza mestiza, 48% con relación al total  
Raza indígena, 3,5% con relación al total  
Raza negra, 0,5% con relación al total

### B. MUESTRAS DE SANGRE FETAL





## CONCLUSIONES

Los resultados de actividad de glucosa 6— fosfato deshidrogenasa en la sangre de ADULTOS son los siguientes:

---

— a	0%:	4 muestras que corresponden del total a:	0.9%
1 a	20%:	45 muestras que corresponden del total a:	9.7%
21 a	40%:	48 muestras que corresponden del total a:	10.3%
41 a	60%:	49 muestras que corresponden del total a:	10.5%
61 a	80%:	71 muestras que corresponden del total a:	15.2%
81 a	100%:	249 muestras que corresponden del total a:	53.4%

---

El déficit de 0.9% (0% de actividad), tiene similitud al encontrado en otras poblaciones de raza diferente.

Los resultados hallados en la sangre FETAL, son los siguientes:

---

— a	06%:	4 muestras que corresponde del total a:	2 %
1 a	20%:	66 muestras que corresponde del total a:	33 %
12 a	40%:	54 muestras que corresponde del total a:	27 %
41 a	60%:	17 muestras que corresponde del total a:	8.5%
61 a	80%:	18 muestras que corresponde del total a:	9 %
81 a	100%:	41 muestras que corresponde del total a:	20.5%

---

Solamente se ha estudiado 5 muestras de eritrocitémicos por déficit ventilatorio, habiendo hallado los siguientes resultados:

4 muestras con una actividad de	100%
1 muestra con una actividad de	30%

**Agradezco la efectiva colaboración que me ha prestado el Servicio de Obstetricia del Hospital de Clínicas, cuyo jefe, el Prof José Valle Antelo, ha brindado toda su ayuda para el logro de este estudio.**

**Agradezco la valiosa colaboración de mi ayudante, Srta. Margot Molina y del Sr. Ronald Urquidi.**

## BIBLIOGRAFIA:

- 1 ALLISON, A.: Erythrocyte glucosa 6-phosphate dehydrogenase deficiency in East Africa. *Nature*, 186, 1960.
- 2 ALLISON, A.: Erythrocyte glucosa 6-phosphate dehydrogenase deficiency in West Africa. *Nature*, 190, 1961.
- 3 BERNINI, L.: Latte, B., Siniscalco, M., Pionelli, S., Spada, V., Adinolfi, M. and Mollison P. L. Survival of Cr 5 Labelled Red Cells in Subjects With Thalassemia Trait O R. G-6 PD deficiency or both Abnormalities *Brit. J. Hemat.* 1964, 10, 171.
- 4 BEUTLER, E. DERN, R. J. y ALVING, A.S. The hemolytic effect of Primaquine. The relationships of Cell age to hemolysis. *J. Lab. Clin. Med.* 1954, 44, 177.
- 5 BERNSTEIN, R. E. A rapid screening dye test, for the detection of Glucose -6-Phosphate dehydrogenase deficiency in Red Cells. *Nature*, 1962, 194, 192.
- 6 CARSON, P. E., FLANAGAN, C.L., IKES, C. and Alving, A.S. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. *Science* 1956, 124, 484.
- 7 CHAN, T.K., Todd, D. y Wong, C. Erythrocyte glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency in Chinese. *British Med. Journal*, II, 102, 1964.
- 8 DERN, R. J., Beutler, E. y Alving, A. S. The hemolytic effect of Primaquine. The natural course of the hemolytic anemia and the mechanism of its cell Limited Character. *J. Lab. Clin. Med.* 1954, 44, 171.
- 9 ELLS, H.A. and Kirman, H.S.A. Colorimetric method for assay of erythrocyte glucose 6-phosphate dehydrogenase. *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1961, 106, 607.
- 10 KELLERMEYER, R. W., TARLOV, A. R., SOHENER S. L., CARSON, P. E. y ALVING, A. S. The hemolytic effect of primaquin sensitive erythrocytes *J. Lab. Clin. Med.*, 1961, 58, 225.
- 11 MATULSKY, A. G. *Human Biology*, 1960.
12. MATULSKY, A. G., KRAVIT, J. M. THIEME, W. T., MUSTO, D. F. *Biochemical Genetics Glucosa 6-phosphate Dehydrogenase Deficiency.* *Clin. Res.* 1959, 7, 89.

- 13 MARKS, P., Szeinberg, A., Banks, J. Erythrocyte Glucose 6-phosphate dehydrogenase of normal and mutant subjects. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 236, 1, 1961.
- 14 PELAEZ REDONDE, J. Rico-Irles, J. Mora-Lara, R. y Navarro, A. Glucose 6-phosphate dehydrogenase des globules rouges. Alteration de son activité enzymatique dans une famille espagnole. *Proc. 9th Congreso Europ. Sec. Hemat. Lisboa*, 1963.
- 15 RIGAS, D. A., Daud, Koller, A. D., Decreased erythrocytes survival in hemoglobin H. The benefit of splenectomy. *Blood*, 1961, 18, 1.
- 16 TONZ, O and Betke, K., einfacher farbtest zur bestimmung der glucose 6-phosphate, dehydrogenase in menschlichen erythrocyten. *Klin. Wschr.*, 1962, 40, 649.
- 17 VERGNES, H. La Place de la glucose 6-phosphate deshydrogenase en antropologie Biologique *Bull et Memories de la Societé d'Antropologie Biologique de Paris*, 7, XI, 1965

---

Imprimé avec le périodique **Journal de Physiologie**, extrait du Tome 59, 1967, N° 1 bis, 255. Association des Physiologistes, Réunion complémentaire, Bordeaux, 9-11 février 1967.

### RESUME

406 blood samples were examined, they corresponded to adults and 200 fetal blood samples. In the adult samples it was taken into account the following percentage:

white race	48.1%
mestizo	37.8%
indian	14.1%

320 males were examined and their samples correspond to 68.7%

146 females were examined their samples correspond to 31.3%.

The fetal blood samples are distributed according to the following list:

white race	48%
mestizo	48%
indian	3.5%
neegro	0.5%

### RESUMEN

Se han examinado 406 muestras de sangre de adulto y 200 muestras de sangre fetal. En las muestras de adultos se ha tomado en cuenta el siguiente porcentaje:

Raza blanca	48.1%
" mestiza	37.8%
" indígena	14.1%

En varones se examinaron 320 muestras que corresponden al 68.7%.

En mujeres se examinaron 146 muestras que corresponden a 31.3%.

Las muestras de sangre fetal se reparten en el siguiente porcentaje:

Raza blanca	48%
" mestiza	48%
" indígena	3.57%
" negra	0.57%

#### Conclusión.—

Los resultados de la actividad de la glucosa 6 - fosfato deshidrogenasa en la sangre de adulto, no ofrecen variación con los hallados a nivel del mar.

En a sangre fetal los resultados hallados, fueron los siguientes:

	9%	—	4	muestras	=	2%
1 α	20%	—	66	"	=	33%
21 α	40%	—	54	"	=	27%
41 α	60%	—	17	"	=	8.5%
61 α	80%	—	18	"	=	9%
81 α	100%	—	41	"	=	20%