

ESTUDIOS SOBRE ALGUNAS CARACTERÍSTICAS  
HEMATOLÓGICAS HEREDITARIAS EN LA  
POBLACION MEXICANA.

III. Deficiencia en la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa  
eritrocítica en 7 grupos indígenas y algunos mestizos\*

Q. B. P. ALVAR LORÍA\*

DESDE 1926 en que se comenzó a usar la primaquina como antipalúdico, se observó que algunos individuos sufrían crisis hemolíticas después de ingerirla. En 1956,<sup>1</sup> se estableció la relación entre esta susceptibilidad y una alteración metabólica del eritrocito, evidenciada por la deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.\*\*\* Posteriormente se comprobó que otras sustancias,<sup>2</sup> diferentes de la primaquina, eran también capaces de provocar hemolisis en los sujetos que padecen el defecto metabólico citado; entre las principales, se pueden mencionar a la furadantina, la sulfanilamida, el naftaleno, la vitamina K, el frijol de fava y aún la aspirina. Actualmente prevalece la idea de que la falta de G-6-P D conduce en última instancia, a una menor producción de TAP, sustancia que se considera básica en la conservación de la integridad de la membrana eritrocítica por participar en la síntesis de lipoproteínas.

La demostración en el laboratorio de la deficiencia enzimática se realiza con 2 pruebas: una en la que se mide directamente la actividad de la G-6-P D, y la otra, indirecta, en la que se estudian los cambios de concentración del glutatión eritrocítico al poner en contacto los glóbulos rojos con algunas sustancias, usualmente la acetilfenil-hidracina. El fundamento de ambas pruebas se comprende

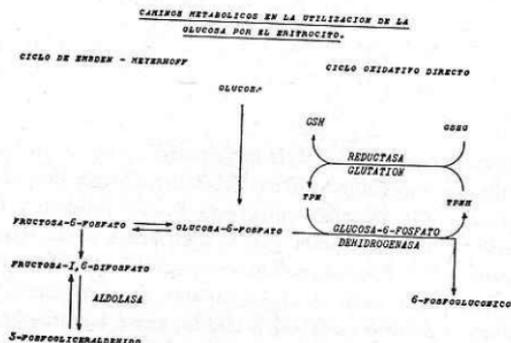
\* Trabajo de sección (Hematología), leído por su autor en la sesión del 18 de julio de 1962.

\*\* Departamento de Hematología del Hospital de Enfermedades de la Nutrición.

\*\*\* En la presentación se usarán las siguientes abreviaturas: G-6-P D = glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; ATP = adenosinatrifosfato; G-6-P = glucosa-6-fosfato; 6-P-G = ácido 6-fosfogluconico; TPN = trifosfopiridín-nucleótido; TPNH = trifosfopiridín-nucleótido reducido; GSH = glutatión reducido; GSSG = glutatión oxidado.

mejor si se recuerdan los primeros pasos en el esquema glicolítico de los eritrocitos:

Se puede ver que la glucosa se metaboliza por dos caminos: en el llamado ciclo de Embden-Meyerhoff se consume la mayor parte de la misma, siendo este ciclo normal en los sujetos susceptibles a las drogas arriba mencionadas. Por otro lado, aproximadamente un 10 por ciento de la glucosa se metaboliza por el llamado ciclo oxidativo directo. En este camino, la G-6-P sufre su primera oxidación a 6-P-G por acción de la G-6-P-D pero requiere el concurso coenzimático del TPN que actúa como aceptor del hidrógeno proveniente del sustrato. La determinación directa de actividad de G-6-P-D se realiza colocando sustrato (G-6-P), coenzima (TPN) y, como fuente de enzima, a los eritrocitos problema. La actividad se mide observando con luz ultravioleta, la velocidad con que dis-



minuye el TPN del sistema al recibir el hidrógeno para transformarse en TPNH. Sin embargo, debido a que la prueba es complicada, hemos preferido utilizar la técnica semicuantitativa de Motulsky en la que se agrega, al sistema descrito, azul de cresil brillante como indicador de la reacción enzimática ya que a su vez, el colorante se decolora al actuar como aceptor de hidrógeno indicando así, que la reacción se ha realizado.

En el esquema puede explicarse el fundamento de la prueba indirecta, la denominada prueba de inestabilidad del glutatión reducido: aparentemente, el nivel de GSH depende de la cantidad de TPNH presente ya que se forma GSH al regenerarse TPN. Consecuentemente, cuando hay niveles adecuados de enzima, se genera TPNH suficiente para mantener el nivel de GSH al colocar los eritrocitos en presencia de las drogas hemolizantes. Esto no acontece en el sujeto con la deficiencia enzimática por lo que la cifra de GSH baja a menos de 50 por ciento del valor original mientras que permanece arriba del 88 por ciento en

los sujetos normales. Más aún, existen respuestas intermedias en las que el GSH remanente después de la incubación, es de un 70 a 85 por ciento del original.

Habitualmente son congruentes los resultados de ambas pruebas y como única excepción se mencionaba a los recién nacidos que, entre las 30 y 75 horas de vida, presentan inestabilidad del GSH sin deficiencia de la enzima. Sin embargo, ya se han observado algunas incongruencias en sujetos adultos.

La deficiencia enzimática está determinada genéticamente y su frecuencia varía mucho en los distintos grupos étnicos y países por lo que se creyó interesante, médica y antropológicamente, determinar su incidencia en México.<sup>3</sup>

INVESTIGACION DE DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO  
DEHIDROGENASA ERITROCITICA EN INDIGENAS  
MESTIZOS MEXICANOS

Grupo	Sub-grupo	Núm. de casos	Sexo		Motulsky anormal
			M	F	
Macro-Maya	Mayas (Yucatán), Tzotzil-Tzeltales (Chiapas)	46	20	26	0
		32	14	18	0
Macro-Mixteca	Mixtecos (Oaxaca) Costa Sierra	64	56	8	2 (M)
		50	48	2	0
Tarasco	Tarascos (Michoacán)	133	55	78	0
Macro-Nahua	Nahua (Puebla), Tarahumaras (Chihuahua), Yaquis (Sonora)	167	124	43	0
		99	79	20	0
		70	66	4	0
Mestizos	Diversas zonas	140	82	58	0

La tabla muestra los resultados obtenidos, con la técnica de Motulsky, en las muestras de 661 indígenas y 140 mestizos de diversas zonas del país. Sólomente 2 sujetos, pertenecientes al grupo de los mixtecos, presentaron una prueba anormal. Los mixtecos se presentan separados en costeños y serranos porque los primeros viven en una zona palúdica, no así los otros, y se acepta que uno de los factores más importantes que determinan la persistencia de este defecto enzimático es el paludismo endémico.<sup>4</sup> A pesar de que nuestros 2 casos anormales se encuentran en esta situación, es más probable que el hallazgo se deba a mezcla con sujetos de la raza negra en quienes es alta la incidencia del defecto y que llegaron a esta zona durante la Colonia.

A la luz de estos resultados, es probable que la incidencia del error metabólico sea baja en nuestros aborígenes. Sin embargo, las diversas inmigraciones procedentes de regiones con elevada frecuencia de la alteración, hace necesario el considerar su existencia en ciertos grupos que residen actualmente en México.

Ejemplo de ello son las 5 familias en las que hemos comprobado el defecto por medio de la prueba de Motulsky y en las que hemos clasificado a sus miembros como normales, intermedios y anormales según los resultados de la prueba de inestabilidad del GSH presentados en la figura siguiente. Estas familias, de orígenes árabe, judío sefardita e italiano, no fueron estudiados tan ampliamente como hubiéramos deseado ya que solamente en las familias 1 y 4 se examinaron cuando menos al "propositus" y a ambos padres. La familia 1 se ajusta perfectamente al concepto de que la transmisión se realiza por un gene dominante incompleto ligado al sexo. Por otro lado, la familia 4 muestra, en la rama del tío del "propositus", resultados incompatibles con este concepto: en el primo varón del "propositus", cabría esperar un resultado anormal y, en la niña, uno



intermedio ya que la madre de ellos es anormal y presumiblemente es una homocigota; no obstante, los resultados son intermedio en varón e indefinido en la niña ya que ésta da un valor de 87 por ciento con la prueba, cifra muy cercana al límite inferior de 88 por ciento hallada por nosotros en los normales estudiados hasta la fecha.

#### RESUMEN

Nuestros resultados iniciales sobre la existencia de la deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa eritrocítica indican que, en la población indígena, es probable que la incidencia de este defecto sea baja ya que de los siete grupos estudiados, solamente se encontraron 2 casos anormales en mixtecos del estado de Oaxaca. La probable explicación de este hallazgo, posible mezcla con sujetos de raza negra, plantea la posibilidad de que en ciertas zonas de México, el defecto enzimático tenga una incidencia digna de consideración. Por último, se hace ver la conveniencia de recordar que ciertos grupos étnicos de inmigración reciente,

tales como judíos sefarditas, árabes, chinos, hindúes, etc., poseen una alta frecuencia de la anomalía, con sus inconvenientes conocidos: crisis hemolíticas al recibir drogas muy diversas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carson, P. E., Flanagan, C. L., Ickes, E. E. and Alving, A. S.: *Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes*. Science, 124, 484, 1956.
2. Beutler, E.: *The hemolytic effect of primaquine and related compounds: a review*. Blood, 14, 103, 1959.
3. Lisker, R., Loría A., González-Llaven, J., Guttman, S. and Ruiz-Reyes, G.: *Note préliminaire sur la fréquence des hémoglobines anormales et de la déficience en glucose-6-phosphate déshydrogénase dans la population mexicaine*. Rev. franc. études clin. et biol., 7, 76, 1962.
4. Allison, A. C.: *Abnormal haemoglobin and erythrocyte enzyme-deficiency traits*. En Harrison, G. A.: *Genetical Variation in Human Populations*. 1a. ed., Pergamon Press, Oxford, 1961, pp. 16.

COMENTARIO AL SYMPOSIUM "PADECIMIENTOS  
HEMATOLOGICOS DE ORIGEN GENETICO  
OBSERVADOS EN MEXICO"\*

DR. GUILLERMO SOBERÓN

CUANDO UN organismo sintetiza una proteína anormal, es muy probable que no se pueda efectuar de manera correcta la función encomendada a esta proteína y en consecuencia aparecen trastornos que muchas veces se manifiestan como enfermedad.

Este tipo de padecimientos, conocidos con el nombre genérico de Trastornos Congénitos del Metabolismo, han encontrado una clara expresión en el territorio de la hematología, según se ha podido apreciar por los trabajos presentados en este Symposium.

Queremos hacer resaltar el hecho de que el estudio de constituyentes de los eritrocitos ha proporcionado un material de incalculable valor para el entendimiento de los mecanismos de síntesis de proteínas y de transmisión de caracteres hereditarios. En efecto, una vez que estuvieron a nuestro alcance los métodos para dilucidar la secuencia de los aminoácidos que forman una proteína, se pudo establecer que muchos padecimientos que cursan con crisis hemolíticas se deben a que la hemoglobina sintetizada está alterada y difiere de la normal por sus características físicoquímicas; esta modificación se debe a que en alguna parte de su estructura un aminoácido ha sido substituído por otro diferente o bien a una substitución completa de una cadena peptídica. Las recientes y notables contribuciones emanadas de los laboratorios de Niremberg y de Ochoa, que en forma magistral han permitido empezar a descifrar el llamado código genético, nos enseñan ahora que la substitución de un aminoácido por otro en una cadena peptídica, es consecuencia de una alteración en la composición del ácido desoxiribonucleico. Hemos aprendido que estas moléculas, portadoras del material genético se valen de la síntesis de un ácido ribonucleico de recambio muy rápido y cono-

\* Leído por su autor en la sesión destinada al Symposium que organizó la Sección de Hematología para el día 18 de julio de 1962.

cido con el nombre de ácido ribonucleico mensajero, para enviar la información que determina la secuencia de aminoácidos en una proteína determinada hasta el sitio en donde se realiza la síntesis de estas moléculas o sea en los ribosomas.

Por otra parte, el hecho de que la hemoglobina se encuentre en gran concentración en el eritrocito (34% del peso seco) ha proporcionado un instrumento de gran utilidad para el estudio de la síntesis de proteína, ya que los experimentos realizados en sistemas libres de células con ribosomas obtenidos de reticulocitos de diferentes especies, han ofrecido datos de gran interés en este complicado problema.

Aunque, como se ha mencionado anteriormente, la hemoglobina es con mucho la proteína más abundante en el glóbulo rojo, existen otras muchas que por tener actividad catalítica determinada revisten gran interés. Nadie se atrevería en la actualidad a aceptar la connotación anteriormente adjudicada a los eritrocitos como pequeñas bolsitas llenas de hemoglobina cuya única función es la del transporte de oxígeno. El eritrocito tiene enzimas que le confieren una actividad metabólica peculiar precisamente encaminada a preservar esta función. Tanto el sistema glicolítico como la vía colateral de los fosfatos de hexosa tienen gran actividad, en cambio carece de un ciclo íntegro de los ácidos tricarbónicos; no tiene ácidos nucleicos y está incapacitado para la síntesis de proteínas; la concentración de glutatión reducido y de trifosfato de adenosina parecen ser críticas para mantener la integridad de las células.

A la luz de estos conocimientos, podemos razonar por qué la deficiencia de ciertas actividades enzimáticas se traduce en la destrucción de estas células y por tanto en crisis hemolíticas. En efecto, la actividad disminuida de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa que se observa en sujetos con favismo y en aquellos que tienen baja tolerancia a las drogas de tipo de la primaquina, ocasiona que el trifosfopiridin-nucleotido reducido (TPNH) sea sintetizado en una proporción menor de la que es probablemente necesaria para mantener una adecuada concentración de glutatión reducido que es necesario para la actividad de una de las enzimas del sistema glicolítico, la gliceraldehido-3-fosfato deshidrogenasa y puesto que el eritrocito sintetiza el trifosfato de adenosina por esta vía metabólica, es lógico pensar que en estas circunstancias no se forme la cantidad de este compuesto que es conveniente para mantener la integridad de las lipoproteínas de la membrana. Por otra parte, sabemos que la bomba osmótica del eritrocito, que mantiene potasio dentro de la célula y sodio fuera de ella, funciona solamente cuando existen cantidades adecuadas de trifosfato de adenosina. En la esferocitosis hereditaria se ha descrito que hay defecto de dos enzimas que participan en el sistema glicolítico y que son la fosfofructoquinasa y la enolasa; es pues probable que la menor estabilidad de los eritrocitos en pacientes afectados de esta

enfermedad sea debida a su menor capacidad en la síntesis de trifosfato de adenosina.

Estamos aún muy lejos de pretender conocer el mecanismo íntimo de otros trastornos hematológicos como aquellos relacionados a una perturbación en el proceso de la coagulación de la sangre, con el mismo detalle de los que han sido señalados. Sin embargo, el número de investigadores interesados en este tipo de problemas nos da la esperanza de que en un futuro cercano puedan ser esclarecidos.

Me permito felicitar muy calurosamente a los ponentes, quienes, conociendo de estos conceptos, han buscado los medios adecuados para poner de manifiesto los diferentes trastornos metabólicos que son la causa de los padecimientos con que nos han ilustrado.