

“Lo que es comida para algunos hombres puede ser fiero veneno para otros.”
Lucretius Caro, *De Rerum Natura* 4641, 65 a.e.c.

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una enfermedad genética hematológica que predispone a hemólisis. Su forma de herencia se encuentra ligada al X. La deficiencia de G6PD es común en el área del mediterráneo, África y el sur de Asia. En México su prevalencia es menor al 0.5%. El gen *G6PD* posee poco más de 20 kilo bases (kb) de longitud y se encuentra formado por 13 exones y 12 intrones. Este gen produce dos variantes, una principal y otra secundaria. Sólo la principal, tras un procesamiento, posee actividad. La G6PD es requerida para catalizar la primera reacción de la vía pentosa fosfato. Consecuencias importantes de la actividad de esta enzima es la desintoxicación de peróxido de hidrógeno y la producción de NADPH. La baja actividad o baja producción de enzima funcional compromete la viabilidad del eritrocito y lo vuelve propenso a hemólisis. Diferentes situaciones, dietéticas, terapéuticas, infecciosas, etcétera, pueden disparar episodios hemolíticos de gravedad variable. Dominar éstos permite a médicos tratantes y familiares minimizar las posibilidades de aparición de eventos hemolíticos, así como optimizar el manejo y control de estos pacientes. La deficiencia de G6PD es, en la mayoría de los casos, un padecimiento asintomático, que cuando cuidadosamente manejado, poco limita la calidad y expectativa de vida del paciente.

ETIOLOGÍA E INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD.

La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (deficiencia de G6PD; MIM# 305900) es una enfermedad genética hematológica que predispone a hemólisis. Su forma de herencia se encuentra ligada al X, ya que el gen *G6PD* se encuentra localizado en Xq28 (lo que lo coloca dentro de la última banda del brazo largo del cromosoma X). Debido a que la presencia de mutaciones en este gen producen resistencia a la infección por *Plasmodium* (protegen contra la malaria, o como la conocemos mejor en México, el paludismo), su prevalencia varía -tal como lo predice la teoría de la evolución- de acuerdo a la endemidad histórica de estos parásitos. En México su prevalencia es menor al 0.5%, aunque en

algunos países en los que prospera el *Plasmodium*, como en la República Democrática del Congo, su prevalencia alcanza el 25%. Debe hacerse notar que la mayor prevalencia mundial de deficiencia de G6PD la poseen los judíos kurdos, en donde el 70% de los hombres la padecen.^{1,2,3,4,5}

HISTORIA DE LA DEFICIENCIA DE G6PD.

La deficiencia de G6PD es común en el área del mediterráneo, África y el sur de Asia. Estas regiones son las mismas en las que se observaba, desde antaño, el favismo. El favismo es una anemia hemolítica e ictericia que se desarrollan tras la ingesta de habas (aunque también puede observarse la misma reacción con otras legumbres y

algunos medicamentos; ver Tabla 1 y Tabla 2). Dos problemas de salud coincidían en estas regiones, la malaria y el favismo. Como veremos, la propensión a la malaria eliminaba el riesgo al favismo y la susceptibilidad al favismo confería resistencia a la malaria. Que el favismo era un problema de salud relativamente común en las comunidades antiguas de estas regiones endémicas de *Plasmodium* lo sabemos por varias vías, una de ellas, los registros escritos que han sobrevivido hasta nuestros días (dos muestras las encontramos en las citas con las que abre este documento).^{6,7}

Las habas se cultivaban en el cercano oriente al final del periodo neolítico. Griegos y egipcios se cuidaban de las habas, pero los romanos no, para ellos eran un alimento preciado. No deja de ser curioso que filósofos de la India también predicaran el tiento en su aproximación a las habas, seguramente como una perla de la sabiduría griega que llegó hasta ellos.⁶

Hasta que la medicina no acumuló ciertos avances en su entendimiento moderno de las bases de la enfermedad, las hipótesis para explicar el favismo no eran más que meras especulaciones. El carácter hereditario del favismo fue reconocido hasta el siglo XIX. En los albores del siglo XX, se fue esclareciendo la patofisiología del favismo, la hemólisis y la hemoglobinuria (no hematuria, que era lo que se esperaba). Las primeras hipótesis planteadas para explicar el favismo que podemos reconocer como científicas, en el sentido moderno, las encontramos en la formulación de dos explicaciones, la primera una explicación alérgica del fenómeno y la segunda una explicación tóxica. Estas hipóte

sis fueron gestadas hasta el siglo XX.⁶

En la primera mitad del siglo XX una serie de sucesos llevó al rápido entendimiento de la enfermedad. Primero se observó en Grecia e Italia que las actividades disminuidas de G6PD protegían contra la malaria. Posteriormente se observó que existía un marcado contraste entre el favismo relativamente común en griegos e italianos y lo prácticamente inexistente en Gran Bretaña, lo que sugería, una vez más, un carácter hereditario, pero no sólo eso, sino una marcada diferencia entre pueblos. Finalmente, durante la segunda guerra mundial, la malaria se convirtió en un problema relevante y medicamentos como la primaquina (un antipalúdico) evidenciaron que individuos que eran susceptibles de hemólisis dietética (por habas) también eran susceptibles de hemólisis a este medicamento.⁶

La aplicación de los medicamentos antipalúdicos en afroamericanos (específicamente primaquina; 30 mg por día) evidenció que muchos de éstos eran propensos a desarrollar hemólisis (típicamente acompañada de hemoglobinuria). La hemólisis ocurría de 2 a 3 días de haber iniciado el tratamiento y sólo empeoraba durante la primera semana. Inmediatamente se percataron que estos mismos individuos también presentaban favismo. Este último dato hizo relacionar a afroamericanos con mediterráneos, ambas poblaciones sufrían de la misma enfermedad.^{6,7}

La historia posterior se encuentra íntimamente entrelazada con los hallazgos moleculares y clínicos relevantes hoy día, por lo que no será tratada, sólo mencionaré que es precisamente el resto de su historia la que nos ha permitido comprender esta condición e intervenir apropiadamente.

GENÉTICA.

El 100% de los casos de deficiencia de G6PD son de origen genético (derivado de mutaciones en el gen G6PD) y la vasta mayoría de los casos de deficiencia de G6PD son hereditarios —es decir, pocas mutaciones son mutaciones *de novo*. El patrón de herencia



para la deficiencia de G6PD es característico de un desorden ligado al X (G6PD se encuentra en Xq28). Consecuentemente, los varones hijos de madres portadoras del gen defectuoso poseen un 50% de probabilidades de nacer afectados, mientras que las hijas de estas mismas mujeres poseen un 50% de probabilidades de ser portadoras, como sus madres.

Es de esperarse de desórdenes genéticos recesivos ligados al X que las mujeres afectadas sean mucho más escasas que los hombres afectados, simplemente porque ellas requieren portar dos cromosomas que alberguen, cada uno, un gen defectuoso. Sin embargo, la deficiencia de G6PD no es un desorden genético recesivo ligado al X estricto, más bien es un desorden genético que exhibe codominancia ligado al X, además, en regiones en donde la frecuencia de mutaciones en el gen G6PD es muy alta, no es infrecuente que mujeres exhiban este padecimiento también. El motivo por el que este desorden se dice que es codominante está relacionado con el hecho de que las mujeres son mosaicos.⁷

El mosaicismo femenino es el producto de un fenómeno denominado inactivación del cromosoma X. El cromosoma X es un cromosoma muy grande y con un gran número de genes. Normalmente, a mayor número de copias de un gen, mayor cantidad de producto de dicho gen es obtenido. Las concentraciones de los productos génicos deben encontrarse finamente reguladas, por lo que copias adicionales de los genes pueden llevar a sobreexpresión de algunos productos,

situación que puede generar trastornos (e.g., en las trisomías, donde la mayoría no son compatibles con la vida y las que lo son conllevan desarrollos anormales). Por supuesto la dosis génica adecuada requiere para la mayoría de los genes que dos copias se encuentren presentes, por lo que las monosomías no son compatibles con la vida, a excepción precisamente de la monosomía X. El cromosoma X se expresa, en su mayor parte, sólo en una copia (15% del cromosoma X se expresa en ambos cromosomas, el 85% restante sólo se expresa de uno de los cromosomas, es por esto que la monosomía X, aunque compatible con la vida, sí genera trastornos). Los hombres sólo poseen un cromosoma X y las mujeres que poseen dos inactivan uno de ellos casi en su totalidad, de esta forma compensando la dosis de productos y evitando así problemas. La inactivación del cromosoma X es estocástica y se lleva a cabo durante el desarrollo, posterior a este evento, las células de este linaje clonal contarán todas con el mismo cromosoma X -paterno o materno- inactivo.²

Este preámbulo nos permite comprender el motivo por el cual este desorden no posee una expresión estricta ligada al X, sino codominante. Las mujeres son mosaicos para los eritrocitos porque los precursores de éstos poseen, unos al cromosoma X paterno activo (y el materno inactivo) y otros al cromosoma X materno activo (y al paterno inactivo), es decir, unos eritrocitos serán G6PD(+) y otros G6PD(-). La consecuencia de este fenómeno es que las mujeres portadoras, en condiciones de

estrés fisiológico, pueden desarrollar ataques hemolíticos. Las mujeres portadoras poseen un buen número de eritrocitos normales, pero por azar, también un buen número de eritrocitos deficientes de G6PD, por lo que si son retadas por el ambiente, la hemólisis puede resultar.^{7, 10}

G6PD: GEN, PROTEÍNA Y METABOLISMO.

El gen que codifica para la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es denominado G6PD. Este gen posee poco más de 20 kilo bases (kb) de longitud y se encuentra formado por 13 exones y 12 intrones. Las secuencias codificantes son de longitudes muy variables, desde los 38 hasta los 236 pares de bases (pb). Los intrones son todos pequeños, con menos de 1 kb, a excepción del segundo intrón, que posee una longitud de 9857 pb. El extremo 5' alberga una sección que no se traduce que abarca a todo el exón 1 y una parte del exón 2. De lo anterior se desprende que la secuencia codificante inicia comenzado el exón 2. Es destacado que el prominente segundo intrón parece tener la función de detener la secuencia codificante en el codón 36. También se piensa que algunas citidinas metiladas en el extremo 3' de este gen regulan la transcripción.^{1, 7, 10}

El RNA mensajero (mRNA) de G6PD posee una región no traducida de 69 pb en su extremo 5' y de 655 pb en su extremo 3'. La región total traducida de este gen está compuesta por 15,860 pb. El promotor del gen posee varios sitios de unión a elementos SP1 (factor de transcripción con un motivo de dedos de zinc) y AP2 (factor de transcripción; se reconoce que SP1 y AP2 son importantes durante el desarrollo). Posee también secuencias análogas a las del promotor temprano de SV40 y una secuencia de la posición -30 a -25 que podría hacer las veces de caja TATA. El promotor abarca alrededor de 160 pb y posee, además de las regiones ya discutidas, dos cajas GC necesarias (y 5 secundarias) para la transcripción basal y otras regiones más involucradas en la regulación de la actividad transcripcional.^{1, 7}

Este gen se expresa en dos variantes: 1 (la principal) y 2 (la secundaria). La variante 1

codifica para un producto inactivo de 545 aminoácidos (isoforma a; 2395 pares de bases de mRNA lineal), que puede ser activado posteriormente cuando se procesa a su forma de 515 aminoácidos. La segunda variante difiere tanto en su región no traducida como en su secuencia codificante proteica. La isoforma b resultante es más corta en su extremo N-terminal (2270 pares de bases de mRNA lineal).⁸

La enzima activa G6PD puede encontrarse como un dímero o tetrámero (formado por dos subunidades idénticas). La enzima activa (515 aminoácidos) posee un peso molecular de 59,265 daltons.⁷ La G6PD es requerida para catalizar la primera reacción de la vía pentosa fosfato. En esta reacción la glucosa-6-fosfato se oxida a 6-fosfoglucono

-δ-lactona. La NADP⁺ acepta un electrón para formar NADPH en presencia de Mg²⁺. La NADPH es un donador de hidrógeno para numerosas reacciones enzimáticas celulares, así como un reductor importante que ofrece protección a la célula en contra del peligroso peróxido de hidrógeno (H₂O₂), radicales libres y otros productos oxidantes. El NADPH producido por la G6PD por medio de la glutatión reductasa reduce al glutatión, resultando en la oxidación del NADPH a NADP⁺. Este glutatión reducido es nuevamente oxidado por medio de la enzima glutatión peroxidasa, que reduce al H₂O₂ y produce agua (H₂O). Finalmente, una vía adicional relacionada con la G6PD es la de la catalasa, que también requiere para su función de NADPH. La catalasa destruye al peróxido de hidrógeno, produciendo H₂O y

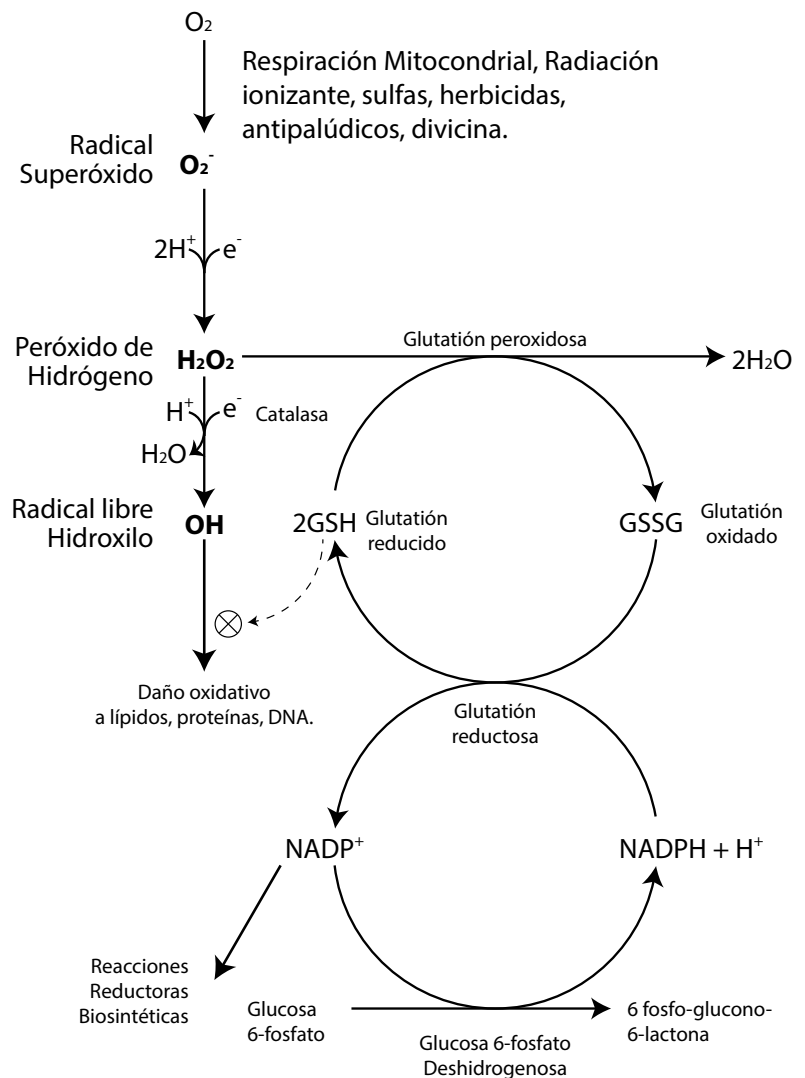


Fig. 1. Bioquímica Relacionada a la G6PD

O₂.(ver Fig. 1).^{7,9}

El peróxido de hidrógeno y otros superoxidantes son dañinos para la célula. En general, los pacientes con deficiencia de G6PD no logran desintoxicar sus eritrocitos eficientemente del H₂O₂, lo que lleva a una serie de ataques del oxidante a la membrana celular y otras moléculas.⁹ La clave de estos daños se encuentra en la baja producción de NADPH debido a la baja actividad de la G6PD. Cualquier sustancia oxidante en estas condiciones posee altas probabilidades de terminar dañando físicamente algunas de las estructuras celulares, importantemente la membrana celular, así como generando los cuerpos de Heinz (proteínas que se acumulan dentro de la célula). La rigidez resultante de la membrana del eritrocito facilita su destrucción.²

Es importante esquematizar las necesidades energéticas del eritrocito como lo hace Ernst Beutler:¹⁰

- (1) Para mantener al hierro de la hemoglobina en su forma divalente.
- (2) Para mantener alto al potasio y bajo al calcio y al sodio intracelular con respecto a sus valores en plasma.
- (3) Para mantener a los grupos sulfidrilo de las enzimas eritrocitarias, hemoglobina y su membrana en la forma activa y reducida.
- (4) Para mantener la forma celular bicóncava.

Cuando la G6PD no funciona apropiadamente, los puntos anteriores se ven afectados de acuerdo a la severidad de las mutaciones génicas del paciente, aunque típicamente, es su afectación membranal la que lleva al eritrocito a ser removido por el bazo y por el sistema monocito/macrófago. Hay que destacar que el eritrocito es una célula especial, ya que no contiene un núcleo. El núcleo forma parte del reticulocito, su antecesor. El eritrocito maduro no cuenta, por lo tanto, con la materia prima para producir más enzimas y el RNA de su citoplasma se pierde para el día 1 ó 2 de su vida (aproximada de 120 días). Cualquier pérdida enzimática –cuantitativa o cualitativa- es una pérdida irremplazable que irremediamente compromete la vida media del eritrocito.¹⁰

La multitud de diferentes mutaciones ha llevado al desarrollo de un sistema de clasificación de variantes, que se agrupan en base al nivel de actividad enzimática en cinco grupos:

- Deficiencias de enzima de clase I con anemia hemolítica crónica no esferocítica.
- Deficiencia enzimática severa clase II (menos de 10% de actividad).
- Deficiencia enzimática de moderada a ligera clase III (entre 10% y 60% de actividad).
- Deficiencia enzimática muy ligera o ausente clase IV (60% o más de actividad).
- Incremento de actividad enzimática clase V.

Cero actividad enzimática -por deficiencias estructurales o falla en la producción de la enzima- es incompatible con la vida. Las mutaciones responsables de anemias hemolíticas se encuentran físicamente localizadas en el extremo carboxilo de la enzima, específicamente entre los aminoácidos 362 y 446. La mayoría de las mutaciones clínicamente ligeras se encuentran localizadas en el extremo amino de la enzima. Las mutaciones que provocan variantes de clase I parecen aglomerarse alrededor del exón 10 (aunque otros exones también pueden ser responsables de fenotipos de clase I, como se reporta también para una variante del exón 8). La región del exón 10 parece estar involucrada en el proceso de dimerización de la proteína.^{1,11}

Por si lo anterior no fuera suficiente, el NADP⁺ parece también ser un componente necesario de la enzima, no sólo un sustrato de la reacción (el único rol tratado hasta el momento para el NADP⁺). Para que los monómeros de la enzima se unan y formen dímeros o tetrámeros activos, es necesaria la presencia de NADP⁺ (el equilibrio de dímeros y tetrámeros dependerá de la fuerza iónica y pH del medio). Se sabe que el sitio de unión para la glucosa-6-fosfato se encuentra en el aminoácido 205 y que los aminoácidos 386 y 387 se unen a uno de los fosfatos del NADP⁺. De lo anterior se desprende que una deficiencia en la actividad enzimática de la G6PD provoca un círculo vicioso en el que se afecta, no sólo el aporte de NADP⁺ necesario para reparar la

membrana celular, sino para formar la misma G6PD funcional (o en algunos casos, dependiendo de la mutación particular que se porte, deficiente).^{10, 11}

VARIACIÓN GÉNICA DE LA G6PD.

El gen *G6PD* es uno altamente polimórfico. Reportes previos numeraban alrededor de 400 variantes, pero gracias a los análisis moleculares más recientes hemos sido capaces de determinar que en muchos casos, la misma variante estaba siendo cuantificada más de una vez. Un conteo de variantes en el Grupo de Bioinformática del Andrew C. R. Martin en UCL (ver referencia 11) despliega 193 variantes (aunque otras referencias publicadas reportan más).^{7, 11}

Ya repasamos la clasificación de variantes de acuerdo a la OMS, que es una clasificación basada en la clínica y el fenotipo. Las variantes también son caracterizadas de forma molecular, destacando molecularmente el (o los) sitio(s) de variación. Los resultados de tales análisis nos han dado un entendimiento profundo de la génesis de la deficiencia de G6PD.

Cinco puntos son destacables:

- La vasta mayoría de las variantes en *G6PD* se deben a mutaciones puntuales con pérdida de sentido. Esto quiere decir que un solo cambio nucleotídico que impacte en un aminoácido particular en algún punto sensible de la enzima provoca que ésta se vuelva inestable. Que este sea el modo más común de variantes nos habla sobre lo importante que es para la molécula que sus aminoácidos sean exactamente los que deben ser en la mayoría de sus posiciones.
- Mutaciones importantes, como grandes deleciones, rearrreglos importantes y mutaciones puntuales sin sentido (en donde la mutación codifica para un codón de terminación y entonces la transcripción se detiene en ese punto prematuro) no han sido descritas. Comúnmente el desenlace de este tipo de mutaciones (en otros genes)

es la pérdida total de la actividad enzimática (por lo destructivo de estos cambios), esto apoya que la ausencia de actividad G6PD no es compatible con la vida.

- Tampoco se observan mutaciones que afecten notablemente los sitios de unión de los sustratos ni el mecanismo catalítico, lo cual sugiere que mutaciones de este tipo son letales.

- La mayoría de las mutaciones en *G6PD* producen inestabilidad en la enzima, lo cual puede tener consecuencias menores en la mayoría de las células del cuerpo, que poseen el ciclo del ácido cítrico para obtener NADP⁺ (así como el gen *G6PD* en su núcleo que pueden transcribir a placer), pero los eritrocitos que carecen de alternativas y núcleo para producir más enzima se ven comprometidos y mermados en su vida media.

- Entre los aminoácidos 380 y 410 existe un conglomerado notable de mutaciones por la severidad de los cuadros a los que se asocian (fenotipos severos de clase I). Esta región es crucial para la formación estable de la molécula dimérica por medio de enlaces no covalentes.⁷

África presenta una alta prevalencia de mutaciones en el gen *G6PD*. Una variante enzimática inocua común en África se denomina G6PD A+ (la porta alrededor del 20% de los varones africanos). La forma normal de la enzima se denomina G6PD B. La sustitución aminoacídica Asn126Asp ha sido identificada y confirmada con el hallazgo de la mutación 376 A→G -ésta se localiza en el exón 5. Esto trae como consecuencia que la variante deletérea más común en África sea G6PD A- (alrededor del 11% la portan), que presenta una actividad entre el 10 y 15% de la actividad normal de la enzima (clase III). La mutación que produce G6PD A- posee, además del cambio en 376, un cambio en la posición nucleotídica 202 (G→A; Val→Met), aunque esta variante es heterogénea, lo que quiere decir que más de una mutación puede generarla. Otras mutaciones descritas incluyen 680 G→T (Arg227Leu) y 968 T→C

(Leu323Pro).^{10, 12, 13, 14}

La variante más común en la región del mediterráneo se denomina elocuentemente G6PD Mediterráneo, aunque hay que aclarar que la clasificación está basada en su patrón de corrimiento electroforético, no génico, por lo que se debe agregar que -al igual que con G6PD A-, que también se encuentra en el mediterráneo- esta variante es homogénea, es decir, más de una mutación puede generar el patrón que se reconoce como Mediterráneo. La mutación provoca una actividad enzimática muy baja y presenta una afinidad aumentada por su sustrato (clase V). Existen varios cambios aminoacídicos que presentan el fenómeno de una afinidad incrementada de la enzima por su sustrato (NADP⁺), lo que apunta hacia una optimización de la función enzimática en la afinidad normal de G6PD (i.e., es claro que menos actividad enzimática es desventajoso y esta puede ser provocada tanto por una mayor afinidad al sustrato como por una menor afinidad al sustrato). La K_m G6P normal es óptima, si es mayor o menor, existe actividad enzimática disminuida.^{7, 10, 13}

Como se describe en la clasificación de la ONU, algunas variantes de G6PD producen anemia hemolítica hereditaria no esferocítica. La hemólisis crónica que producen estas variantes es en cierta forma compensada por un ligero aumento en su actividad. Aún existen incógnitas en este fenómeno.¹⁰

ASPECTOS CLÍNICOS.

La gran mayoría de los individuos que padecen de deficiencia de G6PD son asintomáticos. Incluso, uno podría pensar que los ejercicios extenuantes podrían no estar recomendados para estas personas, pero esto parece no ser un problema, cuando menos no para muchos. Es por esto que muchas personas que padecen este desorden lo ignoran. Ocasionalmente, algunas personas pueden desarrollar hemólisis aguda, que si es oportunamente compensada por el cuerpo mismo, puede inclusive pasar desapercibida por el

individuo afectado. Es un hecho que las formas comunes de deficiencia de G6PD son usualmente asintomáticas. Como ya se mencionó antes, los disparadores clínicos de hemólisis son situaciones que crean estrés, habiendo descartado el ejercicio extenuante, debemos destacar algunos medicamentos, infecciones, y en algunas personas, su exposición a las habas y algunas legumbres (Tabla 1 y Tabla 2).^{7, 10, 15, 16}

A esta altura es importante destacar que existen reportes donde desordenes (o rasgos) concomitantes exacerbaban la condición. Con respecto al ejercicio, se puede citar el caso clínico de un hombre de 34 años portador para anemia de células falciformes y afectado por deficiencia de G6PD, que desarrolló, tras una sesión de ejercicio vigoroso y en menos de 24 horas, malestar general y mialgia. Recibió atención hospitalaria tras 24 horas del ejercicio. El individuo desarrolló una severa hemólisis oxidativa y rhabdomiólisis. Ciertamente la hemólisis aguda se ha presentado acompañando y complicando diferentes escenarios clínicos, como en cetoacidosis diabética, hipoglucemia e infarto agudo al miocardio con tamponamiento pericárdico. El embarazo es una situación que se sabe no produce, por sí misma, episodios hemolíticos en estos individuos.^{7, 17}

ANEMIA HEMOLÍTICA INDUCIDA POR MEDICAMENTOS.

Desde que a mediados del siglo pasado se descubrió que la primaquina (30 mg/día) provocaba hemólisis en algunos individuos, principalmente de ascendencia africana, un gran número de otros medicamentos y sustancias químicas se han identificado como desencadenantes de hemólisis en individuos con deficiencia de G6PD. Es muy importante comprender que el fenómeno de hemólisis es mucho más complejo de lo que podría aparentar a simple vista. Primero tenemos el asunto de la mutación particular que provoca la deficiencia. Algunas mutaciones afectan la cantidad de enzima, mientras que otras afectan la calidad de la enzima. Aunado a

esto, también debemos asesorar la combinación de mutaciones en las mujeres (cuando cuentan con dos genes *G6PD* mutados) y su proporción (recordemos que son mosaicos, dos poblaciones eritrocitarias son expresadas y cada una en una proporción estocásticamente determinada; ver la sección de Genética), pues cada alelo provocará un comportamiento enzimático distinto y poseerá un peso específico determinado y único. Y no sólo las mutaciones reconocidamente deletéreas por sí mismas son importantes, pues el gen *G6PD* contiene a su vez polimorfismos, es decir, cambios nucleotídicos que se presentan con una frecuencia mayor al 1% en la población, que generalmente no se relacionan con enfermedad, pero que pueden modificar el efecto deletéreo particular cuando lo acompañan (cuando coexisten en el mismo alelo una mutación deletérea y un polimorfismo).

Adicionalmente, existen alelos modificantes también (otros genes que se relacionen, en este caso, con *G6PD*), como ocurre con el estatus acetilador del individuo. Una persona particularmente hábil para catabolizar la región hemolítica de la molécula en cuestión (digamos primaquina), aún y con deficiencia de *G6PD*, puede tolerar ciertas dosis de un medicamento hemolítico (para este tipo de pacientes) que un catabolizador lento no tolere. Por último, no podemos dejar fuera los efectos que el ambiente puede tener en estos casos, particularmente la administración concomitante de otros medicamentos, alimentos, suplementos o simplemente agentes del medio en donde se desenvuelve el paciente. Por mencionar un ejemplo, un agente que dificulte la eliminación renal de un medicamento con moderado potencial hemolítico, puede facilitar concentraciones intravasculares de éste que rebasen su umbral hemolítico.

Algunos medicamentos, como el cloranfenicol, inducen hemólisis sólo en individuos que cargan con mutaciones muy comprometedoras. Existen sustancias, como el ácido ascórbico, que si se administran en dosis muy altas (para el ácido ascórbico por encima de los 80g vía

intravenosa) pueden producir hemólisis severa o hasta fatal. La tiosulfona y el sulfometoxazol producen hemólisis en unos, pero no en otros individuos que exhiben las mismas mutaciones.¹⁰

La administración de medicamentos hemolíticos en pacientes con deficiencia de *G6PD* es seguida, típicamente de 24 a 72 horas, con hemólisis e ictericia. La hemólisis es primordialmente intravascular y normalmente se asocia con hemoglobinuria. Los eritrocitos vistos al microscopio evidencian la aparición de cuerpos de Heinz y la hemoglobina cae abruptamente. Días después los cuerpos de Heinz desaparecen, aparentemente porque el bazo elimina a los eritrocitos más afectados. Del cuarto al sexto día, los reticulocitos entran en circulación, aunque no ocurre así si el medicamento ha sido administrado para tratar una infección. La hemoglobinuria puede hacerse evidente a simple vista. La anemia empeora hasta el día 7 u 8. De aquí en adelante la hemoglobina comienza a mejorar de los días 8 a 10.^{7, 10}

HEMÓLISIS INDUCIDA POR INFECCIÓN.

La hemólisis también puede ocurrir en individuos con deficiencia de *G6PD* durante una infección. Este fenómeno no es extraño, por lo que es importante estar alerta. Qué tan severo sea el episodio hemolítico dependerá –como con la hemólisis inducida por medicamentos- de numerosos factores.

Algunos de los factores relevantes son el grado de oxidación de los medicamentos administrados durante la infección, el nivel de hemoglobina preexistente, la función hepática y la edad. Las infecciones más relevantes son las hepatitis infecciosas (incluso la hepatitis A), la neumonía y la fiebre tifoidea. La ictericia normalmente no acompaña a las hemólisis por infección, a menos que ésta sea secundaria a hepatitis infecciosa, cuando es así, la ictericia es bastante marcada. A pesar que pacientes con hepatitis infecciosa pueden desarrollar falla renal, en pacientes con deficiencia de *G6PD* este fenómeno podría estar exacerbado por obstrucción tubular de cilindros de hemoglobina. Afortunadamente,

si la hemodiálisis se inicia oportunamente, la mayoría de los pacientes con deficiencia de *G6PD* que hayan desarrollado falla renal se recuperarán totalmente.

Es importante hacer notar que generalmente las infecciones virales de vías aéreas respiratorias superiores y del tracto gastrointestinal provocan hemólisis más severas que sus contrapartes bacterianas. Existe también una hemólisis fulminante en pacientes que se infectan con *Rickettsia rickettsii* que provoca la Fiebre Moteada de las Montañas Rocallosas.^{7, 10}

FAVISMO.

El favismo es una complicación muy seria de la deficiencia de *G6PD*, potencialmente pone en peligro la vida del individuo. El favismo es más común en niños que en adultos. No todos los individuos con deficiencia de *G6PD* desarrollan favismo, algunas mutaciones –aquellas que comprometen más la actividad de la enzima- confieren una alta susceptibilidad a presentar favismo. Sin embargo, hay que reconocer que aún en individuos que han presentado en el pasado reacciones hemolíticas por favismo, la gravedad de las mismas puede ser muy variable.^{7, 10}

La anemia hemolítica por favismo típicamente ocurre de 24 a 48 horas tras la ingesta de las habas. Se espera observar palidez y hemoglobinuria. Invariablemente se observa ictericia, aunque los niveles de bilirrubina tienden a ser menores que en aquellos casos en los que la ictericia es provocada por medicamentos o infección. La anemia aguda suele ser muy marcada y en adultos, la falla renal es común (no así en niños, aunque también puede ocurrir). Si la reacción es vigorosa el paciente puede entrar en estado de shock. Es importante cuidar la dieta de las madres que amamantan, la ingesta de habas por parte de madres ha provocado favismo en lactantes.^{7, 10}

Contrario a lo que muchos piensan, el favismo puede presentarse no sólo en

aquellos individuos con mutaciones que provocan una gran deficiencia en la actividad de la G6PD. Aunque muchos individuos G6PD A- normalmente no sufren favismo, algunos casos de favismo han sido documentados, lo mismo ocurre para otras variantes.^{7, 10}

ICTERICIA NEONATAL.

La ictericia neonatal ocurre en algunos casos de deficiencia de G6PD, sin que aparentemente exista incompatibilidad inmunológica. La ictericia se presenta del primero al cuarto día de edad, temprano o aproximadamente al mismo tiempo comparado con la ictericia fisiológica neonatal y tarde en comparación con la aloinmunización de grupos sanguíneos. La severidad del cuadro es muy variable y el kernicterus es una complicación infrecuente pero delicada. Como muchos otros desordenes detectados en un tamiz neonatal ampliado, la deficiencia de G6PD potencialmente puede provocar retraso mental si se desarrolla, en este caso, kernicterus. Al igual que con otros desordenes detectados también en un tamiz metabólico neonatal ampliado, este retraso mental es prevenible.^{7, 10}

ANEMIA HEMOLÍTICA CRÓNICA NO-ESFEROCÍTICA.

Todos los pacientes con deficiencia de G6PD experimentan hemólisis crónica.

Habitualmente la hemólisis ocurre sólo bajo sujeción a estrés, aunque las variantes para deficiencia de G6PD de clase I manifiestan una hemólisis más marcada que también aumenta aún más bajo estrés. Estos pacientes con deficiencia de G6PD que manifiestan anemia hemolítica crónica no-esferocítica suelen poseer factores agravantes adicionales a su(s) mutacione(s) en el gen G6PD, como pueden ser otras anomalías genéticas como la anemia diseritropoyética congénita, esferocitosis hereditaria, deficiencia de piruvato cinasa o deficiencia de 6-fosfogluconolactonasa, así como con condiciones asociadas infrecuentes como disfunción granulocítica, que contribuye a la hemólisis al incrementar la susceptibilidad del individuo a adquirir infecciones.⁷

GENERALIDADES DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS.

Es importante notar que la supervisión de un equipo multidisciplinario que cuente cuando menos entre sus filas con un hematólogo calificado es imperativo en el manejo de un paciente con deficiencia de G6PD. La terapéutica detallada de las complicaciones de este trastorno rebasa la finalidad del presente artículo, por lo que sólo se esbozarán los principios que la rigen, y aún éstos están sujetos al buen criterio del médico tratante.

Como se ha mencionado antes, las sustancias contenidas en la Tabla 2 deben evitarse por su potencial para iniciar eventos hemolíticos. Si por algún motivo deviene hemólisis tras un tratamiento o una infección en un paciente con un trastorno moderado o ligero, la transfusión usualmente no es necesaria. En caso de favismo, o en una situación que como ésta provoque una hemólisis acelerada, la transfusión de sangre total o un paquete globular puede ser muy beneficiosa.¹⁰

En el caso de infantes que padecen de deficiencia de G6PD con ictericia neonatal, el tratamiento recomendado es la fototerapia o la exanguíneo transfusión (el donante no debe ser deficiente en G6PD). Aparentemente una dosis única de Sn-mesoporfirina –un inhibidor de oxigenasa hemo- elimina la necesidad de fototerapia.¹⁰

Para evitar daños renales en pacientes con hemoglobinuria es imperativo asegurar un buen flujo urinario.¹⁰

Los pacientes que padecen de anemia hemolítica no esferocítica secundaria a una deficiencia de G6PD normalmente no requieren de terapia. Habitualmente la remoción del bazo no produce mejoras significativas. Sólo si la anemia es severa, lo cual es inusual, estos pacientes necesitarán de transfusiones.¹⁰

Tabla 1. Alimentos a Evitar en Pacientes con Deficiencia de G6PD.^{18,19}

<ul style="list-style-type: none"> • Leguminosas del género Vicia, particularmente Vicia faba. Hay que ser cuidadosos, ya que además de comercializarse como grano seco, también puede formar parte de harinas. Existen dos moléculas de la familia de las pirimidinas: (1) la divicina o 2,6-diamino-5-hidroxi-4 (1H)-pirimidinona, algunas plantas desarrollan una forma glucosilada, la vicina ó 5-O-D-glucopiranosido. La otra es (2) el isouramilo o 6-amino-5-hidroxi-2,4 (1H,3H)-pirimidinadiona-6-amino-2,4,5-ácido pirimidinetriol o 6-aminobarbitúrico, se ha descrito una forma glucosilada, la convicina ó 5-O-D-glucopiranosido. Los granos frescos o congelados son los más peligrosos, por su alta concentración de vicina y convicina (a menudo superior al 2% de la materia seca). Los productos de panadería y algunas sopas secas pueden contener harina de habas. Las semillas y harinas de habas secas poseen un contenido menor de vicina y convicina (de 0.5 a 1.5%). Variedades de habas con la variante vc (gen-vc), poseen concentraciones menores de estas 	<p>sustancias (por ejemplo en habas secas del 0.01 al 0.1%).</p> <ul style="list-style-type: none"> • A pesar de que a la fecha no se han establecido límites para el consumo de vitamina C, se sabe que ésta posee un umbral por encima del cual puede desencadenar hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD (el cual puede variar de un paciente a otro pero se establece alrededor de 1.5g/día). La recomendación es, cuando menos evitar los suplementos alimenticios que la contienen (que además tienden a suplementarla en altas cantidades) y los alimentos fortificados con ella, sólo consumirla de sus fuentes naturales y moderar este consumo para mantenerla en alrededor de 1g/día. • La quinina debe ser evitada porque desencadena episodios hemolíticos en pacientes con G6PD. Aunque será incluida en la Tabla 2 (de medicamentos), su lugar aquí obedece a que existen algunas bebidas que contienen derivados de quinina. Una vez más se desconoce el umbral preciso para 	<p>estas sustancias (que de cualquier forma será variable de acuerdo al caso), pero la recomendación es evitarlas.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La anilina (fenilamina o aminobenceno) es una impureza de ciertos colorantes que pueden utilizarse en la industria alimentaria (como el sólido amarillo E105 que ha sido utilizado en helados y productos de pastelería) que puede interferir con el metabolismo de los eritrocitos. Emitir recomendaciones al respecto es difícil, ya que de cualquier forma la anilina no se encuentra jamás deliberadamente adicionada a los productos para consumo humano (es tóxica también en personas sin deficiencia de G6PD, aunque alguien con deficiencia de G6PD será más sensible a sus efectos nocivos). Es importante notar que la anilina puede absorberse por la piel o se puede inhalar, lo que la convierte en un riesgo pues su exposición podría ser laboral (en el caso de la industria, por ejemplo) o de otro tipo.
--	--	--

Tabla 2. Medicamentos y Sustancias Químicas a Evitar en Pacientes con Deficiencia de G6PD.^{7,10}

<ul style="list-style-type: none"> • Acetanilida • Ácido dimercaptosuccínico • Ácido nalidíxico (NeGram) • Azul de metileno • Azul de tolouildina • Dapsona • Fenazopiridina (Pyridium) • Fenilhidrazina • Furazolidona (Furoxona) • Glibenclamida 	<ul style="list-style-type: none"> • Naftaleno • Niridazola (Ambilhar) • Nitrito de isobutilo • Nitrofurantoína (Furadantin) • Pamaquina • Primaquina • Septrin • Sulfacetamida • Sulfanilamida • Sulfametoxasol 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfapiridina • Tiazolesulfona • Trinitrotolueno (TNT) • Urato oxidasa <p>Nota: Una lista exhaustiva y en constante revisión puede consultarse en: http://www.g6pd.org/en/G6PDDeficiency/SafeUnsafe/DaEvitare_ISS-it.</p>
--	--	---

Algunos Sitios Web de Interés Para Pacientes y sus Familiares.

- <http://www.g6pd.org/en/Home.aspx>. (Inglés)
- http://rarediseases.info.nih.gov/GARD/Condition/6520/Glucose6phosphate_dehydrogenase_deficiency.aspx. (Inglés)
- <http://www.jewishgenetics.org/?q=content/g6pd-deficiency>. (Inglés)
- <http://www.mdjunction.com/g6pd-deficiency>. (Inglés)
- <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000528.htm>. (Español)
- http://www.umm.edu/esp_ency/article/000528.htm. (Español)
- <http://www.yalemedicalgroup.org/stw/Page.asp?PageID=STW024236>. (Español)
- http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=ES&Expert=362.0. (Español)

Glosario.

Caja TATA: Una secuencia consenso nucleotídica corta, compuesta por timinas y adeninas, a la que se une la proteína de unión a TATA (un factor de transcripción), que se localiza entre -30 y -25 pb del inicio de la secuencia transcrita. La caja TATA es una de varias secuencias promotoras existentes.

Exón: Una secuencia de DNA que codifica para la producción de la proteína génica. Cada exón se encuentra separado del siguiente por intrones. Cada exón codifica para porciones específicas de la proteína, esta característica posee importantes implicaciones, por ejemplo, en la evolución.

Intrón: Una secuencia de DNA que no codifica para proteínas (cada intrón se encuentra en medio de dos exones dentro de un mismo gen), pero que, sin embargo, es inicialmente copiada a RNA, pero eliminada antes que el mRNA salga a través de un poro nuclear a ser transcrito por los ribosomas.

Kilo base: Unidad común de distancia utilizada en ácidos nucleicos que representa un segmento de 1,000 bases (adenina, guanina, citocina o timina [DNA]/uracilo [RNA]).

Pares de Bases: Unidad común de distancia utilizada en el DNA que representa un segmento de 1 base apareada con su base complementaria (adenina/timina ó guanina/citocina).

Potenciador: Región de DNA que activa a distancia la utilización de un promotor. Se dice que posee acción Cis, que quiere decir que se encuentra físicamente localizado en mismo cromosoma que el promotor (y por consiguiente el gen) que activa.

Promotor (o secuencia promotora): Región de un gen sobre la cual interactúan los factores de transcripción para promover o inhibir la transcripción del gen.

RNA mensajero: Una cadena de RNA que es complementaria al gen del cual es transcrita. Su función es servir de templatado para la producción de proteína en los ribosomas.

Bibliografía

1. OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man. Creador, Victor A. McKusick; Contribuidor, Ada Hamosh. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase; G6PD. 03 de mayo 2012. Johns Hopkins University. 08 de noviembre 2012. <http://omim.org/entry/305900>.
2. Nussbaum, Robert L., Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard, Ada Hamosh. Thompson & Thompson: Genetics in Medicine. 7th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
3. WHO Working Group. "Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency." Bull World Health Organ 67 (1989): 601-611.
4. Nkhoma, Ella T., Charles Poole, Vani Vannappagari, Susan A. Hall, Ernest Beutler. "The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: A systematic review and meta-analysis." Blood Cells, Molecules, and Diseases. 42 (2009): 267-278.
5. Oppenheim, Ariella, Corrine L. Jury, Deborah Rund, Tom J. Vulliamy, Lucio Luzzatto. "G6PD Mediterranean Accounts for the High Prevalence of G6PD Deficiency in Kurdish Jews." Hum Genet. 91 (1993): 293-294.
6. Meletis, J. "Favism: A brief history from the 'abstain from beans' of Pythagoras to the present." Archives of Hellenic Medicine. 29(2) (2012): 258-263.
7. Luzzatto, L., Atul Mehta, Tom Vulliamy. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th Ed. Vol. 3 USA: McGraw Hill, 2001.
8. National Center for Biotechnology Information. Última actualización: 10 de noviembre de 2012; acceso: 15 de noviembre de 2012. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=gene&cmd=retrieve&dopt=full_report&list_uids=2539.
9. Nelson, David L, Michael M. Cox. Lehninger: Principles of Biochemistry. 4th Ed. New York: W. H. Freeman and Company, 2005.
10. Lichtman, Marshal A., Ernest Beutler, Thomas J. Kipps, Uri Seligsohn, Kenneth Kaushansky, Joseph T. Prshal. Williams Hematology. 7th Ed. New York: McGraw Hill, 2006.
11. Andrew C. R. Martin's Bioinformatics Group at UCL. Última actualización: 7 de diciembre de 2012; acceso: 14 de diciembre de 2012. <http://www.bioinf.org.uk/g6pd/index.html>.
12. Hirono, Akira, Ernest Beutler. "Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA for human glucose-6-phosphate dehydrogenase variant A(-)." Proc. Natl. Acad. Sci. 85(11) (1998): 3951-3954.
13. Vives-Corrons, J.-L., W. Kuhl, M. A. Pujades, E. Beutler. "Molecular Genetics of the Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Mediterranean Variant and Description of a New G6PD Mutant, G6PD Andalus1361A. Am. J. Hum. Genet. 47 (1990): 575-579.
14. Guízar-Vázquez J.J. Genética Clínica: Diagnóstico y Manejo de las Enfermedades Hereditarias. 3ª Ed. México D.F.: Manual Moderno, 2001.
15. Nikolaidis, Michalis G., et al. "Exercise-Induced Oxidative Stress in G6PD Deficient Individuals". Med. Sci. Sports Exerc. 38(8) (2006): 1443-1450.
16. Jamurtas, Athanasios Z., et al. "Effect of Exercise on Oxidative Stress in Individuals with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency". In Vivo. 20(6B) (2006): 875-880.
17. Kimmick, Gretchen, John Owen. "Rhabdomyolysis and Hemolysis Associated with Sickle Cell Trait and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency". South Med. J. 89(11) (1995): 1097-1098.
18. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. "Avis relatif à la demande d'élaboration de recommandations concernant l'alimentation des personnes porteuses d'un déficit en Glucose-6-Phosphate déshydrogénase (G-6-PD)". Afssa-Saisine No. 2006-SA-0033. 25 de agosto 2006. http://www.esculape.com/generale/g6pd_deficit_nutrition.pdf.
19. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. "Anilina (Aniline) CAS # 62-53-3". Abril 2002. http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts171.pdf.

TELÉFONO: (833) 800.16.44 al 47
Servicio 24/365

TAMAULIPAS

TAMPICO

SUC. BENE
URGENCIAS 24 HRS.
Av. Hidalgo #3909 Col. Guadalupe.

SUC. CENTRO
Altamira #104 Ote.
Zona Centro.

SUC. MEDICA PLAZA
Cristóbal Colón #104 Sur
Zona Centro.

SUC. CENTRO MÉDICO
Dr. Carlos Canseco #201 nte.
Zona Centro.

SUC. CFE
Av. Chairel #100
Col. Jardín

SUC. EJÉRCITO MEXICANO
Av. Ejército Mexicano #1100 L-2
Col. Allende.

SUC. ICEST
Calle E #901
Col. E. Cárdenas González.

SUC. MÉDICA SALVE
Prolongación Av. Hidalgo #6317
Col. Nuevo Aeropuerto.

SUC. MORELOS
Vicente Guerrero #802
Col. Morelos.

SUC. NORTE
Av. Tamaulipas #732-D
Col. Nuevo Rastro Municipal

SUC. NVO. PROGRESO
Josefa Ortiz de Domínguez #204
Col. Nuevo Progreso.

SUC. NVO. PROGRESO II
Josefa Ortiz de Domínguez #309
Col. Nuevo Progreso.

SUC. PLAZA PALMAS
Paul P. Harris #102
Fracc. Vista Hermosa

SUC. TANCOL
Av. Rivera de Champayan #126-B
Col. Naranjal.

SUC. UNIDAD MODELO
Av. Norte #101
Col. Ampl. Unidad Modelo.

MADERO

SUC. ZONA CENTRO MADERO
G. Rivas Guillén Local 2
Edificio B #318
Zona Centro.

SUC. IMSS
Blvd. A. López Mateos #821
Col. Esfuerzo Nacional.

SUC. MADERO
1ro. de Mayo #510 Pte.
Col. 1ro. de Mayo.

SUC. UNIDAD NACIONAL
Av. Tamaulipas #212 Nte
Col. Unidad Nacional.

SUC. UNIDAD NACIONAL II
Calle 7ª #101
Col. Jardín 20 de Noviembre.

SUC. UNIDAD NACIONAL III
Av. Tamaulipas #217-101
Col. Unidad Nacional.

SUC. UNIMEDEM
Morelia #103 Sur.
Col. Primero de Mayo.

ALTAMIRA

SUC. ALTAMIRA
Morelos #3 Nte.
Zona Centro.

SUC. ARBOLEDAS
Av. P.D. Lote 24 Mzn. 1 #151
Fracc. Arboledas IV

SUC. DUPONT
Av. Cuarta #306
Col. Miramar.

SUC. MASECA
Francisco I. Madero #400.
Francisco I. Madero.

SUC. MORITA
Calle 2 #114
Col. La Morita.

MATAMOROS

SUC. HOSPITAL CMI 24/hrs
Sergio Martínez Calderoni #20
Col. Victoria, Sección Fiesta.
Tel. (868) 817-5296
y (868) 811-0000 ext #010

SUC. HOSPITAL GUADALUPE
Calle 6ta. #72 entre Rayón y Victoria
Zona Centro.
Tel. (868) 813-9415

CENTRO MÉDICO SPEED MED
Calle Norte 4 # 1,
Av. Lauro Villar y Ote.2 (consultorio 5)
Col. Cd. Industrial
Tel. (868) 149-0927

CD. VICTORIA

SUC. HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD
Libramiento Naciones Unidas S/N
Fracc. Área Pajaritos entre
Carr. Matamoros y Biv. Praxedis Balboa
Tel. (834) 153-6100 ext. #1563

SUC. OCHO CARRERA
Ocho Juan B. Tijerina #876
Col. Morelos.
Tel. (834) 316-2032

SUC. PROVIDENCIAL
Av. Norberto T. Zapata #4835
Col. Fracc. Ampliación Villarreal.
Tel.: (834) 112-0580

S.L.P.

SUC. BENEFICENCIA S.L.P.
Av. Carranza #1076
Col. Tequisquiapan.
Tel. (444) 833-8740
(444) 813-4048 ext.150, 204

SUC. MÉDICA ARISTA
Calle Mariano Arista #931-L
Col. Tequisquiapan.
Tel: (444) 808-4071
(444) 822-4258

VERACRUZ

CARDEL

SUC. CARDEL
Av. Emiliano Zapata #70 int 2
Col. Centro.

COATZINTLA

SUC. COATZINTLA
Av. A. López Mateos #23-D
Col. Adolfo Ruíz Cortínez.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. OLMECAS
Calle Cazonas #8
Fracc. Olmecas.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

CD. CUAUHTEMOC

SUC. CASA BLANCA
Geranio S/N Depto. #7
Cong. Anáhuac.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

VILLA CUAUHTEMOC

SUC. VILLA CUAUHTEMOC
Fco. I. Madero S/N
Zona Centro.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

POZA RICA

SUC. ARCANGELES
Blvd. Lázaro Cárdenas #715
Col. Morelos.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. ICHANTE
Av. Independencia #1307 Local 1
Col. Manuel Ávila Camacho.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

SUC. LÁZARO CÁRDENAS
Blvd. Lázaro Cárdenas #821
Col. Morelos.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

TAMPICO ALTO

SUC. TAMPICO ALTO
Blvd. Rafael Murillo Vidal #116
Zona Centro.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

TUXPAN

SUC. CENTRO MÉDICO TUXPAM
Av. Cuahtemoc #82 Int. Q
Col. Del Valle.
Tel. (833) 800.16.44 al 47

VERACRUZ

SUC. CLÍNICA SAN LUIS
Av. Cristóbal Colón #520
Fracc. Reforma.
Tel. (229) 100-2424 ext.103
(229) 100-2424

SUC. ICAZO
Icazo #1301 A y B
Col. Formando Hogar.
Tel. (229) 939-4206

SUC. HOSPITAL ESPAÑOL DE VERACRUZ
URGENCIAS 24 HRS.
Av. 16 de Sep. #955
Zona Centro.
Tel. (229) 931-2865
y (229) 931-2993

 **LISTER**
LABORATORIOS

 @Lister_Lab

 GrupoLister

 ListerTV

www.lister.com.mx