



# ***FAVISMO: DEFICIENCIA DE GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA***

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Autora: Sara Díez de Fuentes

Tutora: Dra. M<sup>a</sup> Teresa Agapito Serrano

GRADO DE NUTRICIÓN HUMANA Y  
DIETÉTICA

CURSO 2015/16

# RESUMEN

Favismo es una anomalía de carácter hereditario responsable de la hemólisis aguda que se produce cuando los individuos que la padecen entran en contacto con vicina y convicina, beta-glucósidos con alto poder oxidativo contenidos en Vicia Faba. Favismo es consecuencia de un déficit de una de las enzimas de la ruta de las pentosas-fosfato, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6PDH), ocasionado por mutaciones en la secuencia aminoacídica de la misma. La ruta de las pentosas – fosfato es una importante fuente de poder reductor en forma de NADPH + H<sup>+</sup>, ya que este último regenera la molécula de glutathion reducido (GSH) indispensable para la reducción de oxidantes en el eritrocito. El eritrocito carece de núcleo y mitocondrias siendo el ciclo de las pentosas fosfato su única fuente de poder reductor. La hemólisis aguda en el favismo se origina cuando se combina la limitación de producción de NADPH + H<sup>+</sup> consecuencia del déficit de G-6PDH, y el incremento de sustancias oxidantes por parte de vicina y convicina. De esta manera se acelera la senescencia prematura y rotura del hematíe. Por último la causa del déficit de G-6PDH parece ser una adaptación evolutiva con carácter protector hacia la enfermedad de la malaria.

**Palabras clave:** Favismo, hemólisis aguda, vicina, convicina, *Vicia Faba*, G-6PDH, deficiencia G-6PDH, NADPH +H<sup>+</sup>, eritrocito, GSH, malaria

---

## ABSTRACT

Favism is an hereditary disorder responsible for acute hemolysis occurring in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient (G6PDH) individual after eating or taking glycosides vicina and convicina, beta-glucosides which are compounds of Vicia faba. The deficiency is caused by changes in G-6PDH aminoacid sequence. Pentose-phosphate pathway provides reducing power in the form of NADPH +H<sup>+</sup> and this cofactor can preserve the reduced form of glutathione (GSH); GSH acts as a reducing agent in the red blood cell. In addition, red blood cells do not contain nucleus and mitochondria, consequently pentose phosphate pathway is their only source of NADPH + H<sup>+</sup>. Therefore, acute hemolysis in favism is triggered when pentose-phosphate pathway is unable to keep GSH levels because of G-6PDH deficiency and vicine and convicine increase oxidant agents. As a result this oxidative stress induces early senescence and hemolysis in red blood cells. Finally, the global distribution of G-6PDH deficiency is fairly similar to malaria.

**Key words:** Favism, acute hemolysis, vicine, convicine, *Vicia faba*, G-6PDH deficiency, NADPH + H<sup>+</sup>, erythrocyte / red blood cell, GSH, malaria.

# ÍNDICE

1. Introducción \_\_ Pág.- 4
2. Metodología \_\_ Pág.- 6
3. Justificación
4. Objetivos \_\_ Pág.- 7
5. Desarrollo \_\_ Pág.- 8
  - 5.1 Características generales de la enfermedad
    - 5.1.1 Definición
    - 5.1.2 Prevalencia
    - 5.1.3 Etiología
    - 5.1.4 Manifestaciones clínicas
    - 5.1.5 Diagnóstico
    - 5.1.6 Tratamiento
    - 5.1.7 Alteraciones relacionadas con favismo
  - 5.2 La enzima; Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa \_\_ Pág.- 12
    - 5.2.1 Estructura
    - 5.2.2 Deficiencia
    - 5.2.3 Polimorfismo
  - 5.3 Daño oxidativo en favismo. Consecuencias en el eritrocito. \_\_ Pág.- 17
    - 5.3.1 Estructura y metabolismo general del eritrocito
    - 5.3.2 Importancia del glutatión reducido (GSH) y NADPH + H<sup>+</sup>
    - 5.3.3 Ciclo de las pentosas fosfato y déficit de G-6PDH
    - 5.3.4 Consecuencias de la deficiencia de G-6PDH en el eritrocito
    - 5.3.5 Vicina y convicina; mecanismo de acción de divicina e isouramilo
    - 5.3.6 Hemólisis aguda en favismo
  - 5.4 *Plasmodium falciparum*; relación con la malaria \_\_ Pág.- 26
  - 5.5 Algunos efectos beneficiosos de *V.f.* y breve abordaje nutricional \_\_ Pág.- 28
6. Conclusiones \_\_ Pág.- 30
7. Referencias bibliográficas \_\_ Pág.- 31

# 1. INTRODUCCIÓN

“[El haba] se estima que embota los sentidos y también que infunde sueños, por lo cual la doctrina de Pitágoras condena su consumo; según otros, porque en el haba están las almas de los muertos.” Plinio el Viejo [N.H. XVIII. 117 – 122] <sup>1</sup> (p426)

Favismo es, en una breve definición, la anomalía de carácter hemolítico relacionada con el consumo o contacto con *Vicia faba* L. El término científico no se concretó como tal hasta su primera introducción en el 1843 por la autora Mira Franco en la revista científica portuguesa “Revista Universal Lisbonense”, en el artículo cuyo nombre es “Favas verdes produciendo ictericia”. <sup>2</sup>

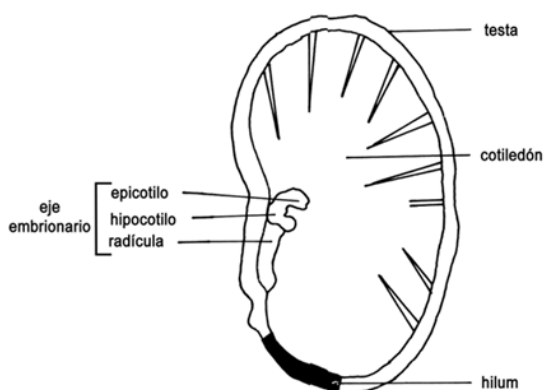
El origen de *Vicia faba* se sitúa en Oriente Medio, siendo una de las primeras plantas cultivadas por el hombre y constituyéndose su semilla, comúnmente conocida como haba, alimento básico en la Antigüedad y siglos posteriores. El vínculo de la legumbre con efectos nocivos data ya desde estos inicios, aunque los antiguos todavía no asociaban sus perjudiciales consecuencias a un origen clínico por lo que la explicación la atribuían a poderes mágicos del haba. De esta manera griegos, romanos y egipcios envolvieron al alimento en todo tipo de supersticiones y connotaciones negativas.

El ejemplo más destacable es el pavor que el matemático y filósofo griego Pitágoras (569 a. C. – 475 a. C) experimentaba ante la legumbre, hasta el punto que prohibió a sus discípulos ingerirla. Otra anécdota notable es que los sacerdotes también tenían censurado su consumo, e incluso su mención.

Avanzando en el tiempo, durante la Edad Media las habas se convirtieron en alimento esencial para mitigar las hambrunas que atacaban la población por ser alta fuente de proteínas, hasta que fueron desplazadas por las alubias a partir del descubrimiento de América. Actualmente es consumida en todo el mundo aunque predominan algunas áreas más que otras, como Asia, Oriente medio, norte de África y costa mediterránea. <sup>3</sup>

Científicamente hablando los componentes que originan el cuadro de anomalías al que tanto temían en la Antigüedad son los compuestos glucosídicos pirimidínicos (5-β-D glucopiranosidos) vicina y convicina, los factores no nutritivos más característicos y exclusivos de *Vicia faba*. Fueron descubiertos por Ritthausen y

Kreusler en 1870 en el caso de la vicina y por Ritthasuen en 1881 en el caso de la convicina, en semillas de *Vicia sativa*. Ambas moléculas fueron posteriormente identificadas, en 1914, en semillas de *Vicia faba* (Fig.- 1) y en 1953 fueron correctamente formuladas como  $\beta$ -glucósidos pirimidínicos por Bendich y Clemens. Estos compuestos son abundantes en la legumbre fresca e inmadura porque se forman en la semilla durante las primeras etapas de desarrollo, exactamente en la testa de la semilla pasando después a cotiledones y eje embrionario, aunque este porcentaje disminuye con la desecación y maduración.<sup>3</sup> Por otro lado en algunos textos actuales hace referencias al ascorbato también como oxidante, aunque no se ha encontrado evidencia suficiente.



**Fuente:** Carmen Goyoaga Jorba. Estudio de factores no nutritivos en "Vicia Faba I": Influencia de la germinación sobre su valor nutritivo. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2005

**Figura.- 1:** Sección transversal de la semilla de *Vicia faba* o haba

En cuanto a la investigación científica del trastorno, aparte de la cita ya comentada, fue a principios del siglo XX cuando se describió el cuadro clínico del favismo por doctores procedentes del sureste de Italia y Sardinia. Pero fue concretamente en 1956 cuando Carson e investigadores asociaron por primera vez la anomalía hemolítica a la deficiencia de una de las enzimas del ciclo de las pentosas fosfato, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa EC 1.1.1.49 (G-6PDH).

A estos hechos le siguieron sucesivas investigaciones que dieron como resultado la definición de 400 variantes bioquímicas de deficiencia de G-6PDH (año 1966-86), clonación de la secuencia del gen de G-6PDH (año 1986), determinación de 140 variantes moleculares de la enzima (año 1986-2006) observación por primera vez de la forma dimérica de la enzima en la bacteria *Leuconostoc mesenteroides* (1994), y por último desarrollo de un modelo tridimensional de la enzima humana (año 1996), entre otros.<sup>4</sup>

## 2. METODOLOGÍA

La metodología empleada para el siguiente trabajo ha sido la de revisión bibliográfica.

Como primera toma de contacto se realizó una búsqueda general en libros de texto vinculados con el área de nutrición, bromatología, bioquímica, y toxicología de los alimentos, consultados en la Biblioteca de Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina en Valladolid. Para profundizar se hizo uso de las bases de datos electrónicas PubMed, SCielo, ELSEVIER y Brenda Data Base, recopilando en una primera etapa artículos actuales (con publicación menor a 5 años) y de acceso a texto completo abierto con objetivo de revisar la última evidencia científica. Con ambos filtros para la palabra [Favism] en PubMed aparecen 18 artículos.

A continuación se realizó una nueva revisión sin filtro de tiempo para concretar términos que no quedaban claros; en este caso en PubMed para [Favism] dió como resultado 92 artículos. Otra término clave como [G-6PDH deficiency] dio como resultado 274 y 1011 artículos respectivamente. De todo este volumen se han seleccionado aquellos textos que tuviesen relevancias respecto a las palabras claves, dando como resultados textos en lengua inglesa, española y portuguesa. Por último, también se hizo uso de una tesis doctoral.

Todo este material ha sido analizado y resumido para su inclusión en la revisión.

# 3. JUSTIFICACIÓN

Cuando he hablado del contenido y temática de mi trabajo final en mi entorno personal, no ha habido aquel que no me haya preguntado, “¿Qué es favismo?” incluyendo en este abanico incluso a profesionales de carreras sanitarias.

El favismo en términos generales no es una enfermedad que concierna un peligro mortal a aquel que la padece, aun así no deja de sorprenderme el inmenso desconocimiento acerca de la misma. Por esta razón, y por qué a su vez quería investigar en el campo de la bioquímica y metabolismo, me decidí por este tema.

Por otro lado desde el punto de vista dietista – nutricionista me llama destacablemente la atención que un alimento tan humilde como el haba pueda llegar a producir semejantes manifestaciones. Además de que a lo largo del desarrollo del trabajo me ha gratificado descubrir interesantes propiedades del mismo, así como sus usos y creencias a lo largo de la historia.

A parte de lo anteriormente expuesto considero que esta investigación se adecúa a mi titulación porque, además de la bioquímica, abarca distintas áreas contempladas en el grado tales como toxicología, bromatología, historia de los alimentos o fisiopatología.

# 4 .OBJETIVOS

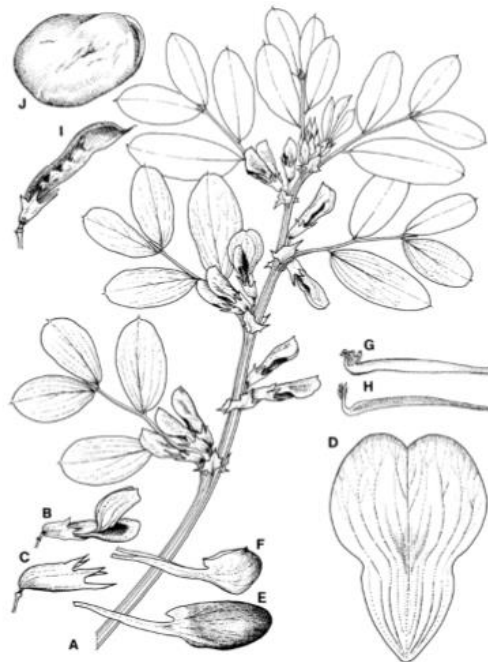
- √ Abarcar toda la información disponible y actual acerca del favismo y reunirla en un mismo trabajo.
- √ Discernir las diferentes variantes que genera la deficiencia de G6PDH y dentro de ellas diferenciar de forma clara el favismo.
- √ Desarrollar el metabolismo del eritrocito y relacionarlo con el daño oxidativo que se produce en favismo.
- √ Vincular el consumo de *Vicia faba* con la protección ante la malaria.

# 5. DESARROLLO

## 5.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ENFERMEDAD

### 5.1.1 Definición

Favismo se define como una enfermedad de origen metabólico y transferencia hereditaria, donde la tendencia de los individuos a experimentar hemólisis aguda está relacionada con el consumo o contacto con *Vicia Faba L.*<sup>5</sup> (Fig.- 2)



**Fuente:** Carmen Goyoaga Jorba. Estudio de factores no nutritivos en "*Vicia faba* L":Influencia de la germinación sobre su valor nutritivo. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2005

**Figura.- 2:** *Vicia faba* L. A planta; B flor, C cáliz; D, E y F pétalos; G estambre; H pistilo; I fruto; J semilla (haba)

### 5.1.2 Prevalencia

Su localización se encuentra en los países del mediterráneo, concretamente en Sur de Italia, Sicilia, Cerdeña, Grecia, Irak, Portugal, Egipto y España además de Oriente Medio, lejano Oriente y norte de África, zonas geográficas en las que el consumo y cultivo de habas es habitual. En zonas como América del Norte y Sur también se han referenciado casos aunque el cultivo de habas no es frecuente.<sup>6</sup> Destacar que en estas zonas susceptibles, la incidencia anual es de 1 y 9 casos por 10.000 personas.<sup>3</sup> Por otro lado su carácter hereditario, correspondiendo al grupo de



anomalías de herencia recesiva ligada al sexo, hace que sea más prevalente en hombres.<sup>5</sup> También se encuentra que la edad es una característica diferenciadora siendo más acusado en niños.<sup>7</sup>

### 5.1.3 Etiología

El desencadenante de las manifestaciones, como ya se ha referido, es producido por el contacto del individuo con la planta *Vicia faba L.*, en ocasiones por inhalación del polen, aunque lo más común es que su origen sea el consumo de su semilla conocida como habas o de componentes de las mismas, ya sea de forma directa o mediante contaminación cruzada. Incluso se han dado casos en neonatos por ingesta de leche materna de madres que habían ingerido habas, por esta misma razón en fetos, o por ingesta de animales que hubiesen consumido el alimento.<sup>8</sup>

Esto es debido a que el haba cuenta dentro de sus componentes con vicina y convicina, beta-glucósidos que cuando liberan sus aglucones divicina e isouramilo respectivamente tienen capacidad de generar alto poder oxidante que en última instancia someten a las células, y al eritrocito en especial, a una situación de estrés oxidativo adicional. Lo esencial es que los sujetos con favismo son siempre portadores de un déficit en el funcionamiento de la enzima G-6PDH, algo que está vinculado indirectamente con la protección del hematíe ante este estado oxidativo; sin embargo el presentar este déficit no siempre es causa suficiente para que se produzca el trastorno. De tal manera que un individuo que presente esta situación tan solo experimentará clínica de forma esporádica e incluso en numerosas ocasiones el contacto con dicho alimento resultará asintomático. Esto es porque la reacción a la exposición de la legumbre no es siempre de la misma manera ni con la misma intensidad, influyendo varios factores tales como: <sup>7, 8, 9</sup>

- Estado físico de la legumbre: las habas frescas son más dañinas que las tratadas como consecuencia de que las primeras cuentan con mayor concentración de beta-glucósidos.
- Edad del individuo: los infantes son más susceptibles que los adultos, probablemente por poseer una superficie corporal menor respecto a la misma concentración de oxidante.
- Proporción ingerida de la misma.
- Época del año: más a nivel general que por individuo. La anomalía suele ser más frecuente en aquellos ciclos anuales que pertenecen a la cosecha del haba, que suelen coincidir con el inicio de la primavera.

#### **5.1.4 Manifestaciones clínicas**

Como ya se contempla en su definición la manifestación particular del favismo es la hemólisis aguda, la cual se desarrolla en las 24 – 48 horas posteriores al consumo de habas que puede derivar en una anemia aguda.<sup>4</sup> Aunque lo más probable es que sea de carácter leve y remita en pocas horas por sí sola a pesar de que la exposición al oxidante persista debido a la regeneración por parte de la médula ósea marrón de poblaciones eritrocitarias nuevas. En ausencia de complicaciones su desaparición es completa en un rango de 6 a 12 días.<sup>9</sup>

Además de la hemolisis, durante el brote y según la intensidad son observables distintos síntomas clínicos derivados de la misma. Entre las primeras 5 y 24 horas puede aparecer debilidad, letargo, palidez, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, dolor lumbar o abdominal y fiebre.<sup>9</sup> A partir de las 24 - 48 horas comienza el desarrollo de signos clínicos más evidentes de la destrucción de hematíes tales como hiperbilirrubinemia indirecta que deriva en ictericia, hemoglobinuria por la liberación de hemoglobina al torrente, metahemoglobina en sangre (que raramente llega a niveles de metahemoglobinemia) y en los casos más graves un estado de insuficiencia renal por depósito de hemoglobina.<sup>8</sup>

Aun con todo no se han encontrado casos en los que el favismo afecte de manera exageradamente negativa la calidad de vida de aquellos que lo padecen.

#### **5.1.5 Diagnóstico**

La manera más concreta de determinar el origen de la crisis es medir el nivel de actividad de G-6PDH en los eritrocitos mediante cuantificación espectrofotométrica o por técnicas fluorimétricas. Esta prueba se debe realizar no tras un episodio hemolítico agudo ya que la población de eritrocitos más afectados o débiles cae prevaleciendo los eritrocitos funcionales, lo que daría lugar a falsos negativos.<sup>9</sup>

#### **5.1.6 Tratamiento**

El único tratamiento actualmente existente para evadir la aparición de las manifestaciones clínicas características no es otro que evitar que el paciente se ponga en contacto con las sustancias que las desencadenan. En los casos raros de hemólisis intensa en los que se ha requerido transfusión de sangre se debe monitorizar el cuadro. Por otro lado los suplementos de ácido fólico y hierro pueden ayudar a reestablecer los niveles de hemoglobina.<sup>8</sup>

En cuanto a prevención primaria es aconsejable llevar a cabo programas de screening neonatal y educación acerca del trastorno en aquellas zonas geográficas donde la anomalía es prevalente.<sup>4</sup>

### 5.1.7 Alteraciones relacionadas con favismo

Los aglucones divicina e isouramilo no son los únicos compuestos exógenos con capacidad de generar estrés oxidativo. De tal manera que el tipo de hemólisis que se produce en favismo siempre se relaciona con la que se produce en la ingesta de fármacos o drogas hemolíticas y determinadas infecciones, además de producirse con otros productos no farmacéuticos como bolas de naftalina, henna, hierbas chinas y el trinitrotolueno. Estos principios, aunque con variaciones, generan similares manifestaciones en presencia del déficit de G-6PDH, y son componentes que cualquier individuo que experimente favismo debe de evitar.<sup>10</sup> (Tabla.- 1)

**Tabla.- 1:** Factores desencadenantes de hemolisis en deficientes de G-6PDH

Factor desencadenante	Ejemplo		Mecanismo
Fármacos oxidantes (ejemplificados en este caso solo aquellos que tienen una asociación definida)	Antimaláricos,	Primaquina Pamaquina	Generación de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
	Sulfonamidas	Sulfanilamida Sulfacetamida Sulfapiridina Sulfametoxazol	
	Sulfonas	Dapsona	
	Antipiréticos o analgésicos	Acetanilida	
	Otros	Ácido nalixídico Niridazol Metiltionino Fenazopiridina Cotrimoxazol	
Infecciones	Virus hepatitis A y B, cytomegalovirus, neumonia, fiebre tifoidea.		Estrés oxidativo y acidosis metabólica
Vicia Faba	Divicina e isouramilo		Formación de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> al interactuar con O <sub>2</sub>
Otros	Naftalina henna, hierbas chinas y trinitrotolueno		

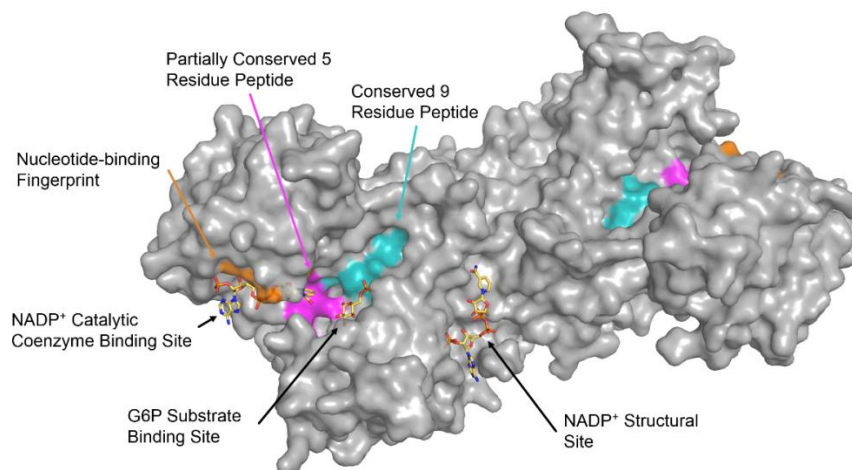
**Fuente:** Demetrio Torres C, Mauricio Chandía C. Insuficiencia renal aguda secundaria como manifestación inicial de favismo en un adulto mayor. Caso clínico. Rev Med Chile 2012; 140: 1043 – 1045

## 5.2 LA ENZIMA; GLUCOSA-6-FOSFATO DESHIDROGENASA (G-6PDH)

La enzima G-6PDH es una deshidrogenasa, que participa en la primera reacción de la ruta metabólica de las pentosas – fosfato, presente en distinto porcentaje en todas las células del ser humano. Su función es deshidrogenar la molécula de Glucosa-6-fosfato generando como productos de esta reacción una molécula de 6-Fosfoglucono- $\delta$ -lactona y poder reductor en forma de NADPH + H<sup>+</sup>. Su papel desempeñado en el favismo es clave, siendo su deficiencia lo que provoca la enfermedad.<sup>11</sup>

### 5.2.1 Estructura

G-6PDH generalmente se encuentra activa en forma de dímero aunque en función de distintas condiciones, como es el pH, también puede encontrarse de forma tetramérica. El dímero (Fig.- 3) está formado por dos monómeros idénticos compuestos por 500 aminoácidos cada uno (515 en la enzima humana) y un peso molecular aproximado de 12650. Estos monómeros, nombrados como  $\beta$ - $\alpha$  y  $\beta$ + $\alpha$  respectivamente, están unidos entre sí mediante una estructura alfa-hélice. Ambos contemplan un sitio de unión de sustrato (Glucosa-6-fosfato) y un sitio de unión de coenzima NADP+/NADPH situado este último en el plegamiento de Rossman. Mientras que los dos anteriores tienen función catalítica, en organismos superiores como el ser humano existe un tercer sitio de unión para NADP+, denominado como NADP+ estructural cuya función todavía no ha sido esclarecida. El tetramero de G6PDH es un dímero de dímeros, con cuatro monómeros idénticos y, a excepción de la mayoría de células, es la forma en la que se encuentra la enzima en el eritrocito.<sup>12</sup>



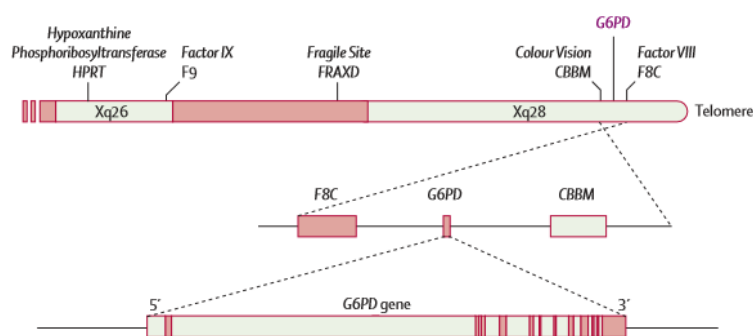
Fuente: "cedida por Dra. M<sup>a</sup> Teresa Agapito

**Figura.- 3:** Estructura de G-6PDH en forma dimérica

## 5.2.2 Deficiencia

La deficiencia de G-6PDH se genera por una mutación en su secuencia de aminoácidos, algo que por otro lado no es extraño que ocurra ya que dicha enzima es una de las más polimórficas conocidas. A partir de la enzima original o tipo salvaje (“wild type”) se originan un total de 442 variantes dando como resultado deshidrogenasas heterogéneas en cuanto a su actividad enzimática y su fenotipo. Dentro de estas variantes sobresalen dos alelos por ser los que están más extendidos a nivel mundial; la variante B presente en asiáticos, caucásicos y 80% de los africanos, y la variante A+ frecuente en africanos. Sin embargo, lo notable para el presente trabajo son las 140 mutaciones que producen su déficit. Destacar que la mayor parte de estas modificaciones son por cambio de aminoácidos más que por delección de los mismos, además casi todas las mutaciones se desarrollan en aminoácidos dispuestos en la interfaz de ambos monómeros, lo que insinúa que la estructura cuaternaria es la más importante para determinar la estabilidad de la G-6PDH. Por otro lado todas estas mutaciones se han clasificado en aleatorias y esporádicas o polimórficas.<sup>11,13</sup>

El gen de la G-6PDH se encuentra insertado en la región telomérica del brazo largo del cromosoma X, concretamente en Xq28. Su estructura está compuesta por 13 exones y 12 intrones.<sup>13</sup> (Fig.- 4) El estar ubicado en este cromosoma, el X, incluye esta anomalía en el grupo de las enfermedades de herencia recesiva ligada al sexo.



Fuente: MD Cappellini, G Fiorelli. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008; 371: 64-74

**Figura 4:** Localización del gen G-6PDH en cromosoma X

Esto significa que el déficit de G-6PDH y, por ende del favismo, prevalecerá más en varones que en mujeres. Los varones son homocigóticos respecto al gen X (solo poseen una copia) lo que provoca que siempre que se les transmita un gen X

con la deficiencia codificada presentarán la anomalía. Sin embargo, como las mujeres tienen dos copias del mismo, puede ocurrir que estas sean heterocigóticas (con un gen X afectado y un gen X normal) siendo únicamente portadoras sin presentar manifestaciones, u homocigóticas (ambos genes X afectados) en cuyo caso desarrollaran la deficiencia de similar manera que los hombres. Naturalmente es más complicado que dos genes X afectados coincidan, sin embargo en las zonas con alta prevalencia de deficiencia y frecuente endogamia, (poblaciones aisladas ej. Islas...) no es extraño hallar mujeres homocigóticas. En cuanto a las heterocigóticas no están completamente exentas de padecer la anomalía y en ocasiones pueden presentar mosaico genético que supone que el fenotipo del déficit se desarrolle en un pequeño porcentaje. Aunque estos sucesos no son nada habituales.<sup>14</sup>

### 5.2.3 Polimorfismo

Centrándonos en el déficit, la carencia de G-6PDH es característicamente la enzimopatía más común del mundo afectando a más de 400 millones de personas. Su prevalencia se ha definido en África, sureste asiático y central, zona mediterránea Europea, Oriente medio e incluso centro y sur de las islas Pacíficas. Asimismo, en los últimos años se ha extendido a Norte América y norte de Europa.<sup>5</sup> Su extensión en las 5 primeras zonas mencionadas se relaciona prácticamente en todas las literaturas con el carácter protector ante la malaria que asignan a la deficiencia de la enzima, tema que se desarrolla en el penúltimo apartado.

Como ya se ha referido, las variantes son fenotípicamente heterogéneas entre sí, lo cual se cumple de la misma manera para aquellas mutaciones que producen el déficit. Esto quiere decir que en función del tipo de deficiencia se presentan variados cuadros clínicos de los que se han identificado 4 principales: anemia hemolítica congénita no esferocítica, favismo, anemia hemolítica aguda (inducida por infección o fármacos) e ictericia neonatal. Dentro de esto, los dos últimos suelen ser los más habituales.<sup>4</sup> En consecuencia a las similitudes entre estas clínicas, a continuación se ilustra una tabla donde se destacan las manifestaciones más características de cada una con el objeto de diferenciarlas. (Tabla.- 2)

Aclarar que a pesar de la existencia del cuadro clínico los deficientes de G-6PDH por lo general son asintomáticos durante toda su vida, lo cual les permite llevar una vida completamente normal, definiéndose como un trastorno de baja mortalidad y morbilidad.<sup>4</sup>

**Tabla.- 2:** Cuadros clínicos de la deficiencia de G-6PDH.

<b>Cuadro</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
<b>Anemia hemolítica congénita no esferocítica</b>	Anemia hemolítica crónica frecuente en niños que se exagera por estrés oxidativo dando lugar a hemólisis extravasculares intensas que suelen precisar de transfusión sanguínea. Historias relacionadas son la ictericia neonatal, colelitiasis y esplenomegalia y se acompaña de reticulocitosis y aumento de las concentraciones de lactato deshidrogenasa y bilirrubina.
<b>Ictericia neonatal</b>	Pigmentación amarilla de piel y mucosas de neonatos a los 1 – 4 días de vida. El mecanismo que produce la hemólisis es desconocido. Una tercera parte de infantes varones que presentan ictericia neonatal es debido a la deficiencia de G-6PDH.
<b>Favismo</b>	Anemia hemolítica aguda intravascular y en pequeño porcentaje extravascular, producida en torno a las 24-48 horas posteriores al consumo de habas. La hemoglobinuria es más severa que en el resto de hemolisis agudas pero la concentración de bilirrubina en sangre es más baja.
<b>Anemia hemolítica aguda (fármacos)</b>	Hemolisis aguda e ictericia a las 24 – 72 horas del consumo del fármaco. Su signo más característico es la hemoglobinuria originando orinas oscuras.
<b>Anemia hemolítica aguda (infección)</b>	Causa más típica de hemólisis en deficiencia de G6PDH, cuyo origen podría ser la actividad fagocitaria en el seno de la infección que puede derivar en necrosis tubular e isquemia renal. La hepatitis también exagera la hemolisis.

**Fuente:** MD Cappellini, G Fiorelli. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008; 371: 64 – 74. /

P.Bello Gutiérrez, L.Mohamed Dafa. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015; 17: 361-8

En cuanto a la clasificación de variantes de la mutación la “World Health Organization (WHO)” u OMS las organiza en 5 grupos según su nivel de deficiencia y manifestaciones clínicas.<sup>9</sup> (Tabla.- 3)

**Tabla.- 3:** Variantes de la mutación de G-6PDH

	Nivel de deficiencia	Actividad enzimática	Características	Prevalencia
<b>I</b>	Grave	Muy pobre	Anemia hemolítica no esferocítica y esplenomegalia	Poco común
<b>II</b> <b>(Variante mediterránea)</b>	Severa	Menos del 10% de lo normal	Hemólisis por fármacos, hiperbilirrubinemia neonatal y <b>favismo</b>	Poblaciones de origen español, italiano, griego, arábico y descendientes judíos
<b>III</b> <b>(G-6PDH A<sup>-</sup>)</b>	Moderada	Entre el 10 y el 60% de lo normal	Hemólisis por fármacos, hiperbilirrubinemia neonatal y <b>favismo</b>	Género masculino en la raza negra de USA y descendientes africanos
<b>IV</b> <b>(alelos B y A<sup>+</sup>)</b>	Leve a ninguna	60 a 150% de lo normal		Rara, más prevalente en África
<b>V</b>	Ninguna	>150% de lo normal		Rara

**Fuente:** Patricia Verdugo L, Marlene Calvanese T, Diego Rodríguez V, Cassandra Cárcamo C. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en niños. Caso clínico. Rev Chil Pediatr. 2014; 85 (1): 74 – 79

Las clases de deficiencia que más afectados abarca son la variante mediterránea (clase II) y la variante A<sup>-</sup> (clase III) que precisamente son las mutaciones más comunes de los alelos ya citados variante B y variante A<sup>+</sup> respectivamente. Ambas contemplan signos clínicos similares además de ser las causantes del favismo y corresponden a la categoría de variantes polimórficas; el resto se categorizan como variantes esporádicas.<sup>13</sup> La mutación mediterránea (188 Ser→Phe) es prevalente en el sur de Europa, Medio Oriente e India mientras que la G-6PDH A<sup>-</sup> (68 Val→Met) y (126Asn→Asp) es más común en África y descendientes africanos. La mediterránea por su nivel de deficiencia es más severa, dando lugar a



una mayor probabilidad de desencadenar favismo y desarrollando hemolisis más intensas que en los casos más graves no se auto limitan.<sup>12</sup> Otros ejemplos de clase II conocidos y más específicos de determinadas zonas geográficas son Canton (China del Sur y Taiwán), G-6PDH Viangchan (Cambodia, Laos, y Malaysia), G-6PDH Mahidol (Myanmar), G-6PDH Markham y G-6PDH Union (Papua Nueva Guinea).<sup>13</sup>

En un breve comentario acerca del resto de variantes, la de clase I es poco prevalente ocurriendo de forma esporádica aunque su fenotipo es de los más graves siendo la responsable de la anemia hemolítica congénita no esferocítica. Respecto a las dos últimas son poco comunes y no se ha encontrado información relevante. Para concluir este apartado cuando en un individuo comparezca crisis hemolítica siempre se deberá sospechar en primer lugar de deficiencia de G-6PDH.<sup>12</sup>

### **5.3 DAÑO OXIDATIVO EN FAVISMO. CONSECUENCIAS EN EL ERITROCITO.**

#### **5.3.1 Estructura y metabolismo general del eritrocito**

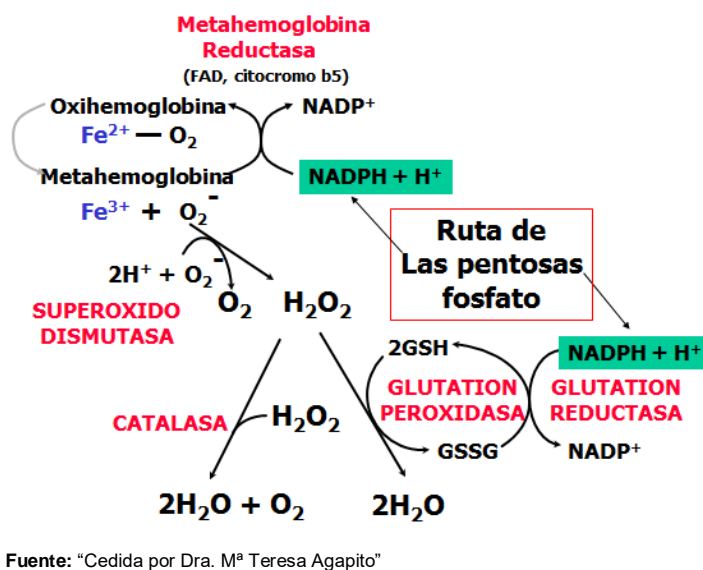
Ya se ha referido que el favismo es el desarrollo de una hemolisis aguda provocado por los oxidantes contenidos en las habas; es decir este estrés oxidativo afecta de especial manera a los eritrocitos.

El glóbulo rojo, hematíe o eritrocito es una célula sanguínea con una vida media de 120 días cuya función es el transporte de  $O_2$  a todas las células del organismo, unido a la proteína hemoglobina contenida en su interior. Esta situación se produce gracias al grupo hemo continente del hierro en estado ferroso ( $Fe^{2+}$ ) ya que es el átomo al que se une el oxígeno. Morfológicamente posee forma bicóncava y estructura flexible imprescindible para el paso a través de los capilares sanguíneos. Además carece de mitocondrias y núcleo, siendo la degradación anaeróbica de la glucosa su única fuente de energía. Esta carencia de orgánulos también supone que a lo largo de su vida el glóbulo rojo no tenga capacidad de síntesis de nuevas proteínas.<sup>15</sup>

Los eritrocitos están continuamente sometidos a estrés oxidativo por la autooxidación de la oxihemoglobina, (OxHb), debido a su constante contacto con el  $O_2$ . De esta manera se produce la reacción espontánea de oxidación de ión ferroso ( $Fe^{2+}$ ) a ión férrico ( $Fe^{3+}$ ) y la transformación de oxihemoglobina en metahemoglobina además de generarse un ion superóxido  $O_2^{\cdot-}$ ,<sup>15</sup> pasando la oxihemoglobina a un estado afuncional de metahemoglobina (MetHb). El eritrocito cuenta con la enzima metahemoglobina reductasa (dependiente de citocromo b5) que revierte esta

situación manteniendo los niveles de metahemoglobina por debajo del 1% del total de hemoglobina, utilizando como último cofactor reductor la molécula de  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ .<sup>16</sup>

El ión  $\text{O}_2^-$  debe de ser neutralizado debido a que el hematíe es especialmente sensible al ataque de estas especies reactivas del oxígeno (“reactive oxygen species”, ROS) tanto endógenas como de origen externo. En consecuencia, estas células poseen un potente sistema de defensa protectora compuesta por enzimas implicadas en reacciones de óxido-reducción, las cuales son metahemoglobina reductasa, superóxido dismutasa, catalasa, y glutatión peroxidasa. De este modo la superóxido dismutasa realiza la dismutación del anión superóxido transformando dos iones superóxidos en  $\text{O}_2$  y peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Este último es transformado o bien por la catalasa a  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{O}_2$ , o bien por la glutatión peroxidasa utilizando como cofactor dos moléculas de glutatión en su estado reducido (GSH), a dos moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$  y una molécula de glutatión oxidado (GSSG). El GSSG es nuevamente reducido a través de glutatión reductasa utilizando como último dador de electrones el  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ . Por último los  $\text{NADP}^+$  generados se utilizan en el ciclo de las pentosas fosfato para recuperar el poder reductor en forma de  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ . (Fig.- 5) Tanto  $\text{O}_2^-$  como  $\text{H}_2\text{O}_2$  a través de la reacción de Fenton, que ocurre en presencia de metales pesados como en este caso sería el  $\text{Fe}^{2+}$ , los transforma en el radical hidróxilo ( $\text{OH}^\cdot$ ) con gran poder reactivo.



**Figura.- 5:** Red de defensa antioxidante enzimática del eritrocito.

A su vez la común presencia de la molécula  $\text{NO}^\cdot$  en eritrocitos también tiene capacidad de reaccionar con el ión  $\text{O}_2^{\cdot-}$  generando otro potente agente oxidante, el peroxinitrito ( $\text{ONO}_2^-$ ). Todas estas reacciones quedan resumidas a continuación (Tabla.- 4) Además de este sistema el hematíe cuenta con otros sistemas de defensa no enzimáticos como las vitaminas antioxidantes C y E, las cuales son eficientes en situaciones de bajo o moderado estrés oxidativo.<sup>15</sup>

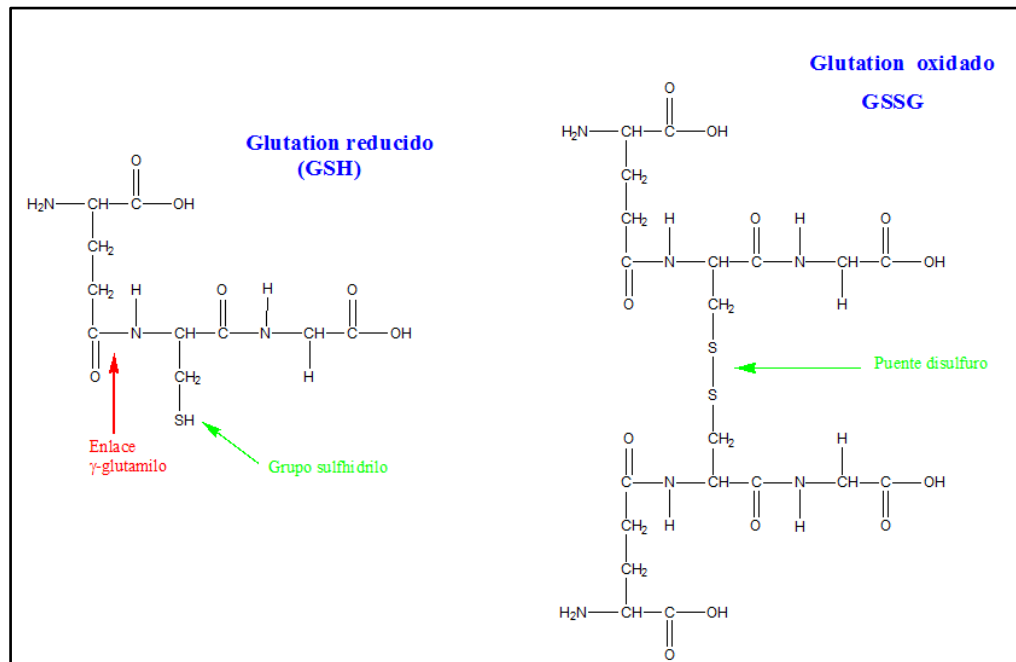
**Tabla.- 4:** Esquema de reacciones enzimáticas en el metabolismo antioxidante del hematíe

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxidación del hierro de la hemoglobina: <math>\text{Fe}^{2+} + \text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \text{O}_2^{\cdot-}</math></li> <li>• Metahemoglobina reductasa: <math>\text{MetHb} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow \text{OxHb} + \text{NADP}^+</math></li> <li>• Superóxido dismutasa: <math>2\text{O}_2^{\cdot-} + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2</math></li> <li>• Glutation peroxidasa: <math>\text{H}_2\text{O}_2 + 2\text{GSH} \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{GSSG}</math></li> <li>• Catalasa: <math>2\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2</math></li> <li>• Glutation reductasa: <math>\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow 2\text{GSH} + \text{NADP}^+</math></li> <li>• Reacción de Fenton: <math>\text{O}_2^{\cdot-} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{OH}^\cdot + \text{OH}^- + \text{O}_2</math></li> <li>• Peroxinitrito: <math>\text{O}_2^{\cdot-} + \text{NO}^\cdot \rightarrow \text{ONO}_2^-</math></li> </ul>
---

Fuente: "Elaboración propia"

### 5.3.2 Importancia del glutacion reducido (GSH) y $\text{NADPH} + \text{H}^+$ .

Dentro de este complejo ciclo de reacciones que suceden en el hematíe la molécula de GSH (Fig.- 6) es esencial, encontrándose en su interior altas concentraciones (2-10mM). Es un tripéptido constituido por L-ácido glutámico, L-cysteina y L- glicina (L-glutamil-cisteinil-glicina) que no solo es el reductor más común para  $\text{H}_2\text{O}_2$ , sino que también tiene capacidad de reaccionar directamente con peróxidos lipídicos generados por reacción de lípidos con ROS, protegiendo así la membrana celular, y disulfuros, manteniendo los grupos sulfhidrilo de las proteínas celulares en su estado reducido incluyendo la hemoglobina; además de regular la señalización celular de apoptosis. El mecanismo de actuación del GSH es donar un protón y un electrón para eliminar las ROS, de tal manera que son necesarias dos moléculas de glutacion reducido (GSH) dando en su lugar una molécula de glutacion oxidado (GSSG).<sup>15</sup> (Fig.- 6) Esta vuelve a su estado inicial por la acción de glutacion reductasa y  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ . El 90% del total del glutacion en el eritrocito está en su estado reducido en un ratio reducido/oxidado de 100:1.<sup>12</sup>



**Figura.- 6:** Estructura química de GSH y GSSG

De lo anteriormente expuesto se intuye a su vez la importancia de la molécula de NADPH + H<sup>+</sup> (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en estado reducido); cuya constante reducción a partir de NADP<sup>+</sup> es fundamental para mantener en funcionamiento el total de reacciones que protegen al glóbulo rojo del daño oxidativo ya que además de ser imprescindible para mantener los niveles de glutatión reducido del eritrocito interviene en la reducción de la metahemoglobina.<sup>16</sup> El NADP<sup>+</sup> a su vez procede de la molécula de NAD<sup>+</sup> originada a partir de la niacina o vitamina B3. La reducción del NADP<sup>+</sup> se produce en el ya mencionado ciclo de las pentosas fosfato, siendo el primer enzima de esta vía la G-6PDH.<sup>17</sup>

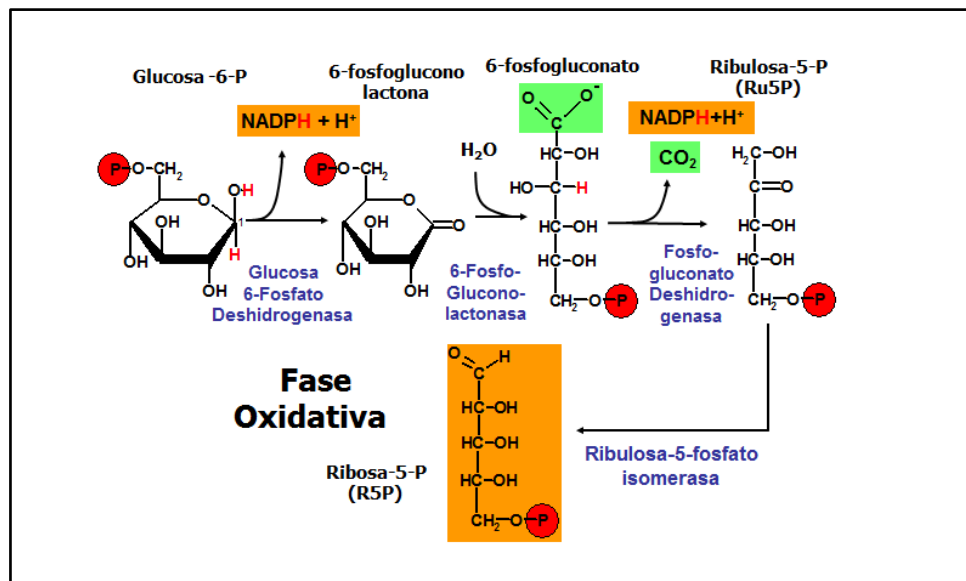
### 5.3.3 Ciclo de las pentosas fosfato y déficit de G-6PDH

El ciclo de las pentosas fosfato, también conocido como ruta del 6-fosfogluconato o ruta de las pentosas fosfato además de generar poder reductor tiene otras funciones importantes como suministrar a la célula Ribosa-5P para la producción de nucleótidos u originar intermediarios glucídicos de interés metabólico. Además esta vía se relaciona con otras rutas como la glucolítica o gluconeogénica. De hecho, según la demanda fisiológica del organismo el ciclo abastecerá en mayor medida uno u otro metabolito.<sup>17</sup> La ruta se divide en dos etapas: la etapa oxidativa (Fig.- 7) donde dos reacciones de deshidrogenación producen dos moléculas de NADPH + H<sup>+</sup> y una molécula de ribosa-5P, que es la parte en la que nosotros

estamos interesados; y la etapa de interconversión no oxidativa de azúcares donde se generan monosacáridos monofosfato que pueden ser glucolíticos o no. La molécula que inicia la etapa oxidativa y en consecuencia el ciclo, es la Glucosa 6 fosfato, paso clave debido a que este compuesto es oxidado por la G-6PDH y en este paso se genera el primer  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  y 6-Fosfogluconolactona; el segundo  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  se origina en la deshidrogenación del 6 fosfogluconato catalizado por la 6-fosfogluconato DH produciendo ribulosa-5-P.<sup>18</sup> Tras un conjunto de 4 reacciones la estequiometría de esta etapa queda resumida de la siguiente manera:



En la etapa oxidativa se obtienen 2 moléculas de  $\text{NADPH} + \text{H}^+$ .



Fuente: "Cedida por Dra. M<sup>a</sup> Teresa Agapito"

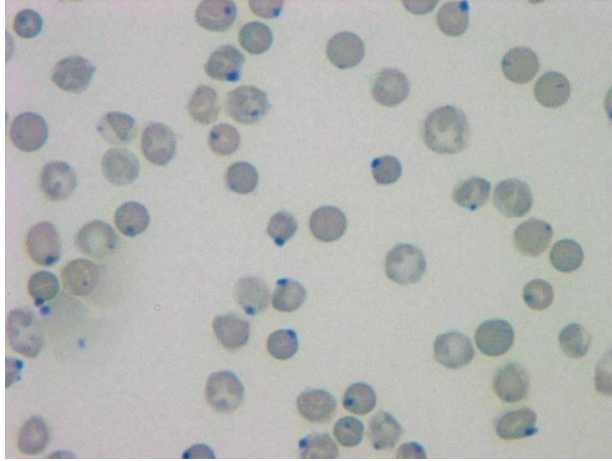
**Figura.- 7:** Etapa oxidativa del ciclo de las pentosas fosfato.

Una deficiencia de la enzima G-6PDH supone que la eficiencia de este ciclo disminuya y, por tanto, que la producción de poder reductor no sea tan eficaz.

### 5.3.4 Consecuencias de la deficiencia de G-6PDH en el eritrocito.

Por la escasez de  $\text{NADPH} + \text{H}^+$  la hemoglobina mantiene el estado oxidado perdiendo la funcionalidad, ya que en forma de metahemoglobina no tiene capacidad de unirse al oxígeno.<sup>19</sup> Por otro lado sus grupos sulfhidrílos al no ser reducidos provoca que se enlacen con otras moléculas de hemoglobina y se aglutinen en la zona periférica del hematíe generando en la célula roja unas formaciones

características del favismo conocidas como “corpúsculos de Heinz”,<sup>19</sup> observables en frotis sanguíneo. (Fig.- 8) Sin embargo estas inclusiones son visibles durante un tiempo limitado ya que inmediatamente son fagocitadas dejando en su lugar eritrocitos con el aspecto de haber sido “mordidos” referido en inglés como “bite cells”.<sup>20</sup>



**Fuente:** Atlas de Hematología [sede web]. Equipo de redacción de IQB. 20 Octubre 2007. [Fecha de actualización] 18 Junio 2016 [fecha de acceso] [http://www.iqb.es/hematologia/atlas/variantes\\_eritrocitos/cuerpos\\_heinz.htm](http://www.iqb.es/hematologia/atlas/variantes_eritrocitos/cuerpos_heinz.htm)

**Figura.- 8:** Corpúsculos de Heinz (tintados en azul)

De la misma manera el déficit de GSH permite que los niveles de los oxidantes  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$  y  $OH^{\cdot}$  se eleven reaccionando con proteínas y lípidos. La oxidación de proteínas de membrana, las cuales son en su mayor parte intercambiadores iónicos con diferentes actividades fisiológicas destacando la proteína banda 3, y la peroxidación de ácidos grasos, producen un cambio de estructura y fisiología que deriva en un envejecimiento prematuro de la célula roja.<sup>13</sup> Asimismo la morfología se modifica dando lugar a hematíes hinchados, de superficie rugosa y con proyecciones espinosas lo que supone que pierde su funcionalidad. Un último evento es la presencia de glóbulos rojos con las áreas opuestas de su membrana unidas entre sí, denominadas como “cross-bonded”.<sup>21</sup>

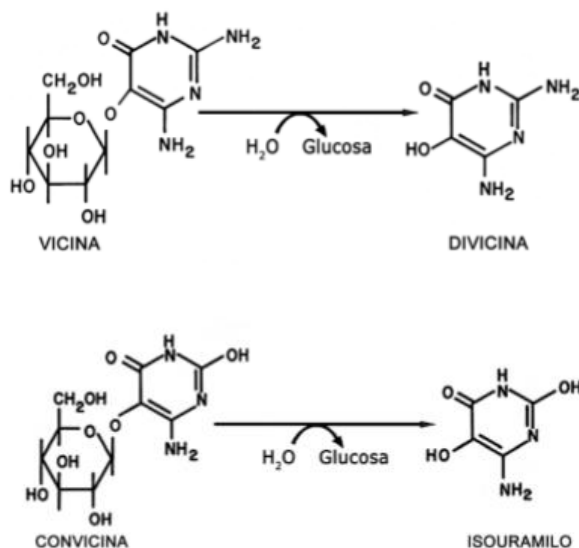
El conjunto completo de eventos explicado tiene dos consecuencias. O bien que el eritrocito exponga en la membrana la molécula de fosfatidilserina, la cual es un indicador de envejecimiento prematuro reconocido por el sistema reticuloendotelial que indica que el mismo debe ser retirado de la circulación;<sup>20</sup> o que se genere lisis del

glóbulo rojo liberando hemoglobina, metahemoglobina y oxidantes al torrente sanguíneo.<sup>15</sup>

Estos eventos suceden de manera común en los individuos fávicos, de lo que se deduce que sus niveles de GSH respecto a un individuo sano están disminuidos provocando que sus hematíes sean más susceptibles al estrés oxidativo y envejecimiento prematuro. Sin embargo, la proporción en la que se produce es baja por lo que estos sujetos son asintomáticos mientras no se pongan en contacto con sustancias que exacerban la oxidación, como son divicina e isouramilo.<sup>20</sup>

### 5.3.4 Vicina y convicina; mecanismo de acción de divicina e isouramilo

Vicina y convicina (Fig. 9) son alcaloides glicósidos denominados como compuestos glucósidos pirimidínicos en una proporción de 1,3% y 0,4% respectivamente en semillas de Vicia Faba imaduras. Constan de un residuo de glucosa unido por enlace  $\beta$ -glucosídico al aglucón divicina (2,6-diamino-4,5-dihidroxipirimidina) con radical  $R-NH_2$  o isouramilo (6-amino-2,4,5-trihidroxipirimidina) con radical  $R-OH$ , respectivamente.<sup>22</sup>

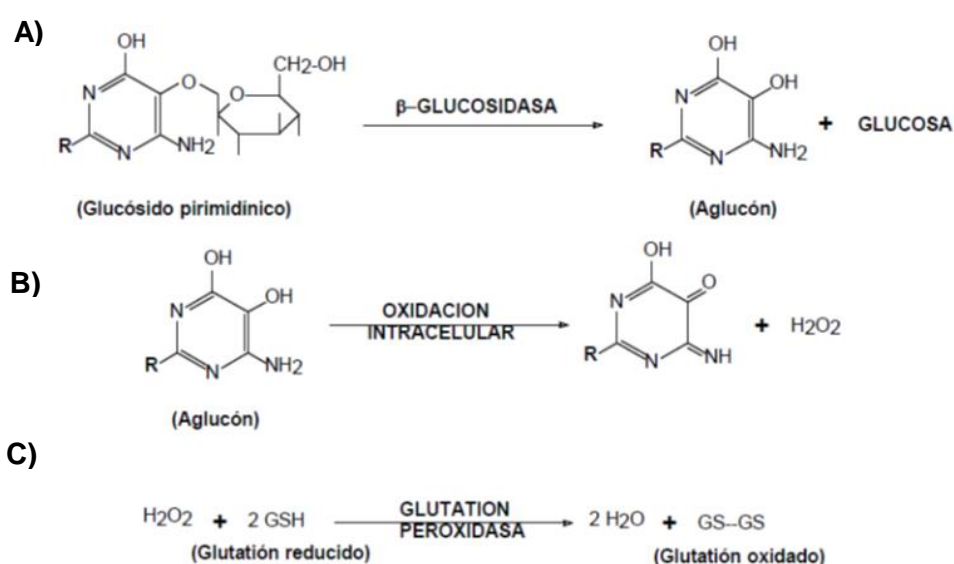


**Fuente:** Carmen Goyoaga Jorba. Estudio de factores no nutritivos en "Vicia Faba I": Influencia de la germinación sobre su valor nutritivo. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2005

**Figura.- 9:** Estructura bioquímica de vicina y convicina junto a sus aglucones.

Cuando la vicina y convicina procedente de las habas llega al tracto intestinal son hidrolizadas por las  $\beta$ -glucosidasas de la microflora anaerobia<sup>23</sup> liberando sus

aglucones. Estos compuestos en un medio altamente oxigenado como es la sangre reaccionan con el  $O_2$  produciendo  $H_2O_2$ . El GSH actúa para reducir al peróxido de hidrógeno además de para neutralizar directamente los aglucones, necesitando en consecuencia el doble de moléculas de GSH, (Fig.- 10) lo que se convierte en un desafío para células deficientes de G-6PDH<sup>24</sup> Aun así, aunque la eficiencia de producción de poder reductor de cualquier célula nucleada este comprometida en esta situación, cuentan con importantes vías metabólicas como fuente secundaria de producción de  $NADPH + H^+$ . Sin embargo, como ya se ha explicado, el hematíe carece de núcleo y mitocondria por lo que su única fuente de defensa ante el estrés oxidativo es el ciclo de las pentosas–fosfato.<sup>18</sup>



Fuente: "Cedida por Dra. M<sup>a</sup> Teresa Agapito"

**Figura.- 10: A)** Hidrólisis del glucósido. **B)** Oxidación del aglucón y generación de  $H_2O_2$ , **C)** Reducción de  $H_2O_2$  por medio de GSH (R= $NH_2$  divicina R= $OH$  isouramilo)

### 5.3.5 Hemólisis aguda en favismo

En el momento en el que coexista el conjunto de factores que los intensifica, el GSH comienza a oxidarse a una velocidad mayor y la deficiencia de G-6PDH limita la producción de poder reductor que contrarreste el daño oxidativo; en esta situación, harán su aparición las manifestaciones clínicas ya descritas en el apartado 5.1.4, destacando la hemoglobinuria.

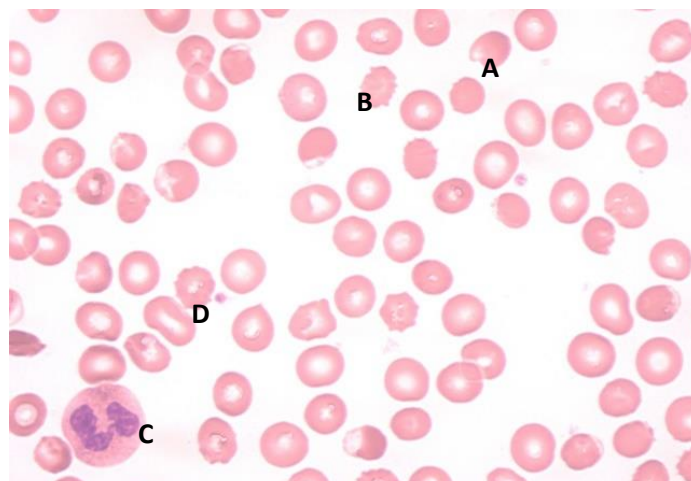
Como ya se refiere también en dicho apartado en general la destrucción de glóbulos rojos se autolimita cuando se destruye la población de eritrocitos más



longevos y aparecen hematíes jóvenes. A pesar de su déficit enzimático estos últimos contemplan mayor reserva de poder reductor y mejor actividad de G-6PDH con lo que poder hacer frente al daño oxidativo. Sin embargo en crisis fávicas masivas se puede perder hasta un 20% del total de eritrocitos. <sup>15</sup>

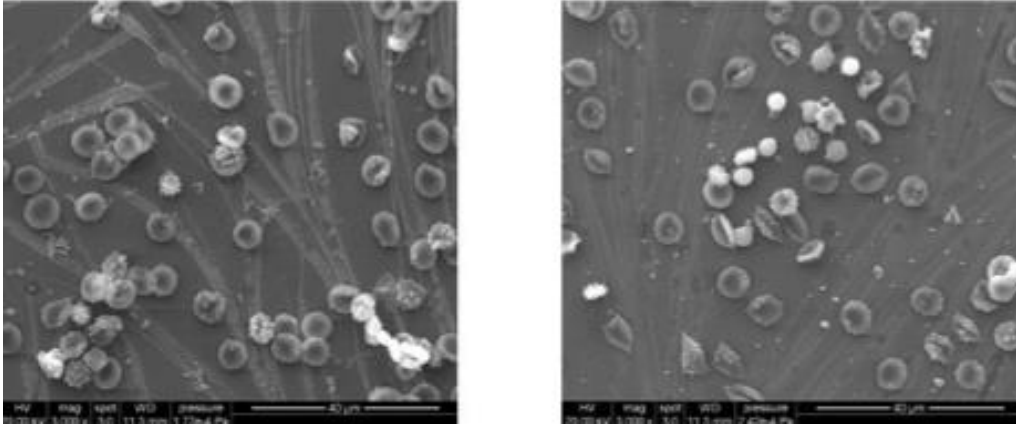
Por último, aclarar que la hemólisis aguda del favismo se considera intravascular por la lisis de hematíes en el interior de capilares sanguíneos aunque también tiene carácter extravascular por la movilización de los eritrocitos dañados por parte de macrófagos procedentes del endotelio vascular.<sup>9</sup>

A continuación dos imágenes ilustran lo anteriormente expuesto; la primera corresponde a un frotis sanguíneo extraído de un bebé de 15 meses de edad de origen Oriental que cursó con ictericia días posteriores al consumo de habas (Fig.- 11); la segunda es una comparación entre dos frotis sanguíneos pertenecientes a un individuo sano y a otro individuo con déficit de G-6PDH tras exponerse al oxidante t-BHP; donde se observa principalmente macrófagos, disminución de masa eritrocitaria y cambios en la morfología. (Fig.- 12).



**Fuente:** Muhajir Mohamed, Ingrid Els. Favism in a 15-month-old baby. Blood Jour. [Internet] 2013 [citada 28 May 2016] 122(17) Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/122/17/2933>

**Figura.- 11:** A) “Bite cell”, B) Proyecciones espinosas, C) Macrófago, D) “Cross Bonded”



**Fuente:** Z. Fang, C. Jiang, J. Tang, X. Ling, X. Chen, L.Han et al. A comprehensive analysis of membrane and morphology of erythrocytes from patients with Glucose – 6 – Phosphate Dehydrogenase deficiency. J Struct Biol. 2015: 194 (3): 235-243

**Figura.- 12:** Individuo sano (izq). Individuo con déficit de G-6PDH (der.)

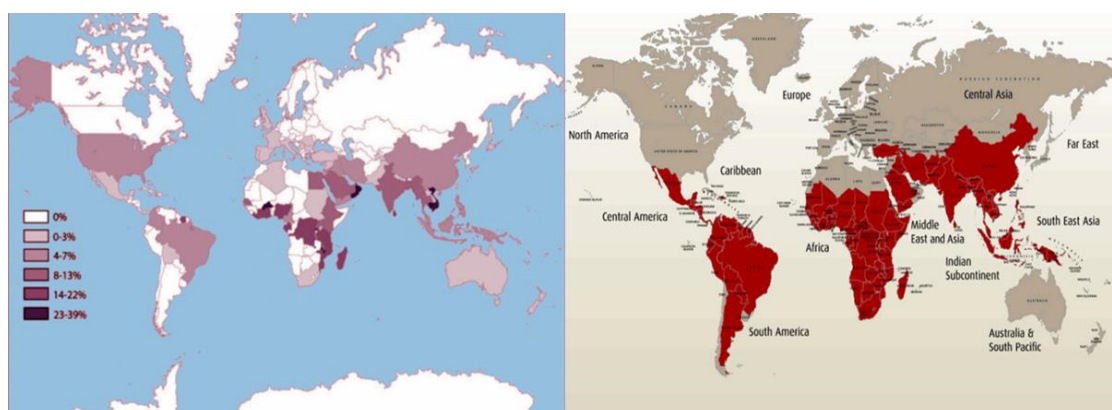
### **5.5 PLASMODIUM FALCIPARUM; RELACIÓN CON LA MALARIA**

Una vez expuesto el metabolismo del eritrocito y su mecanismo antioxidante se puede comprender mejor la relación de la deficiencia de G-6PDH con la ya mencionada enfermedad de la malaria. La malaria o paludismo es una patología considerada problema de salud pública en la mayoría de los países tropicales, siendo prevalente en África Tropical, Oriente medio, costa mediterránea y Sudeste Asiático. Su sintomatología se caracteriza por la aparición de escalofríos, fiebre, anemia y sudoración, acompañado eventualmente de emesis, diarrea, mialgias y malestar general, con una tasa de mortalidad en casos severos entre el 10-50% y afectando especialmente a niños. Es generado por 4 tipos de parásitos dentro de los cuales el *Plasmodium falciparum* es el más letal, asociado al 95% de las muertes por malaria en el mundo.<sup>25</sup> El protozoo coloniza los glóbulos rojos del ser humano requiriendo un ambiente reducido para su desarrollo, tal como el que confiere el GSH y los productos generados en la vía de las pentosas fosfato siendo a su vez muy sensible a condiciones oxidantes, las cuales inhiben su desarrollo y crecimiento. El fármaco que hace frente a esta enfermedad es la primaquina, cuyo mecanismo de acción es precisamente originar una atmósfera oxidativa tolerable para el huésped pero insoportable para el parásito.<sup>17</sup>

Esto se vincula con la deficiencia de G-6PDH porque curiosamente cuando se introdujo el uso de la primaquina, en el 1926, se observó que un determinado

porcentaje de la población consumidora de la misma padecía manifestaciones clínicas injustificables como orina de color pardo, ictericia, anemia hemolítica, descenso del contenido de hemoglobina en sangre y, en los casos más graves, la muerte. Fue en el 1950 cuando, tras una crisis similar en un grupo de soldados americanos que estaban en tratamiento anti-malaria, se relacionaron estos problemas hemolíticos con la deficiencia de la enzima y como el estrés oxidativo que originaba la primaquina los desencadenaba.<sup>18</sup>

Por otro lado que la deficiencia de G-6PDH sea un protector contra la malaria no es algo fortuito. Resulta que la distribución geográfica del déficit coincide con las zonas con mayor prevalencia de la patología, ya comentadas, (Fig.- 13) llegando en estas geografías a cifras de 25% de individuos del total de la población afectados y del 11% en poblaciones afroamericanas para la variante mediterránea. En consecuencia, actualmente se intuye que la mutación de la enzima es originada por selección natural con predisposición defensiva ante el mencionado *Plasmodium Falciparum*.<sup>26</sup> La prevalencia de la deficiencia en el norte de Europa y norte de América, zonas donde la malaria no es endémica, se explica por la inmigración y porque en el norte de Europa la enfermedad fue completamente eliminada hace tan solo menos de un siglo.<sup>18</sup>



**Fuente:** Saúl Gómez-Manzo et.al Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: De lo clínico a lo bioquímico. Acta bioquímica clínica latinoamericana. 2014; 48(4): 409-420

**Fuente:** Sudesteasiatico [sede web]. Cecilia. 6 Agosto 2007. [Fecha de actualización] 18 Junio 2016 [fecha de acceso] <http://sudesteasiatico.es/malaria-prevencion-y-tratamiento/>

**Figura.- 13:** Distribución geográfica de deficiencia de G-6PDH.(izq.) Distribución geográfica de malaria (der.)

De tal manera que la atmósfera generada por la deficiencia en el interior del eritrocito, aunque es imperceptible para el huésped, impide que el parásito se

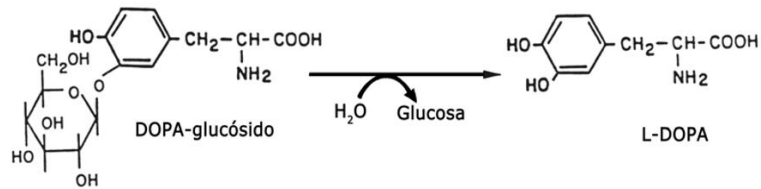
desarrolle; <sup>17</sup> otra hipótesis es que estos hematíes infectados por el protozoo exponen la fosfatidilserina en la membrana mucho más prematuramente que células libres de deficiencia, por lo que estos son fagocitados junto al *Plasmodium* combatiendo así más tempranamente la patología.<sup>12</sup> De esta modo los individuos deficientes quedan protegidos y no tendrán problemas mayores mientras no se expongan a oxidantes exógenos como son los fármacos hemolíticos o de igual manera la divicina e isouramilo. Obviamente esta protección se da en individuos homocigóticos para la deficiencia, y en células que expresen el fenotipo del déficit en mujeres heterocigóticas.<sup>26</sup>

Concluir que las sustancias con poder oxidante de las habas, por tanto, pueden tener carácter protector cumpliendo una función similar a la de la primaquina. Por lo que, haciendo referencia a la introducción de este trabajo, cuando los discípulos de Pitágoras o los sacerdotes de la antigüedad tenían la prohibición de consumir habas se les estaba inconscientemente negando a su vez una protección adicional hacia la malaria. <sup>17</sup>

## **5.6. ALGUNOS EFECTOS BENEFICIOSOS DE VICIA FABA Y BREVE ABORDAJE NUTRICIONAL**

Para finalizar considero adecuado realizar una breve aclaración acerca de algunos efectos beneficiosos que han mostrado poseer los beta – glucósidos de las habas.

Uno de esos componente es la forma levo de dihidroxifenilalanina L-DOPA (3,4-L-dihidroxifenilalanina) compuesto fenólico que dentro de *Vicia faba* se encuentra localizado en mayor proporción en su tallo, vaina y semillas jóvenes, unido a una molécula de glucosa (3-(3'- β -D-glucopiranosido-4'-hidroxifenil) formando así el beta – glucósido. (Fig.- 14) En ocasiones este compuesto también se ha relacionado con favismo aunque no tiene tanta evidencia como vicina y convicina; sin embargo L-DOPA es una molécula de gran interés para la cura del Parkinson y se sugiere que la ingestión de esta parte de la planta podría funcionar como potencial tratamiento.<sup>27</sup> Por otro lado estudios muestran que vicina y convicina también tienen efectos positivos además del antimalárico, pudiendo influir en la prevención de la arritmia cardíaca o incluso que sus aglucones por su poder oxidativo podrían funcionar como compuestos con carácter antitumoral. <sup>3</sup>



**Fuente:** Carmen Goyoaga Jorba. Estudio de factores no nutritivos en “*Vicia Faba* I”: Influencia de la germinación sobre su valor nutritivo. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2005

**Figura.- 14:** Molécula de DOPA-glucósido con su aglucón L-DOPA

Por último nutricionalmente hablando y como cualquier leguminosa, *Vicia faba* presente numerosas ventajas alimenticias destacando por ser una económica fuente proteica, constituyendo este macronutriente un 30% de su composición nutricional; además de su bajo contenido en grasa y ser fuente de proteínas del grupo B y de minerales como Fe, Ca y Zn.<sup>3</sup> La única manera de prevenir el favismo es la eliminación absoluta de las habas en la dieta de aquellos individuos que lo padecen; afortunadamente para estos sujetos existe la posibilidad de sustituir la semilla de *Vicia faba* por cualquier otra leguminosa, evitando así la pérdida de los beneficios que aporta este amplio grupo alimenticio.

## 6. CONCLUSIONES

Las referencias al favismo y a la deficiencia de G-6PDH aparecen prácticamente en la misma proporción siendo el salto de un tema a otro simultáneo, no solo en el presente texto, si no en la mayoría de la bibliografía consultada. La completa comprensión del favismo para su posterior descripción solo es posible en el momento en el que se aprende a delimitar esta anomalía dentro del resto de manifestaciones y características de la deficiencia de G-6PDH debido a que, aunque en la literatura vayan de la mano, son conceptos diferentes. Una de las estrategias que se ha seguido en el trabajo para este objetivo es la explicación y clarificación a modo de tabla de los tres elementos que considero que pueden llevar a confusión, como son otros tipos de oxidantes que comparten clínica con favismo, los diferentes cuadros clínicos derivados de G-6PDH y la clasificación de las variantes de mutación.

Por otro lado me parece importante destacar que un individuo con deficiencia de G-6PDH en general y de favismo en particular, siempre, incluso en condiciones fisiológicas, tiene comprometida la defensa contra el estrés oxidativo de sus eritrocitos; razón por la que el añadido de sustancias oxidantes que para otras personas es asintomático, en ellos produce el cuadro.

Asimismo el vínculo que se establece de vicina y convicina con la protección ante la malaria en individuos no deficientes me parece que es un importante tema a explotar, confirmando una vez más la relación que tiene la alimentación con la prevención y promoción de la salud y elevando a las habas a otro punto de vista diferente al meramente gastronómico.

Por último considero que hay abundancia de artículos que explican la deficiencia de G-6PDH, el estrés oxidativo para el glóbulo rojo y el mecanismo de la ruta de las pentosas fosfato, en comparación a la escasez de textos que exclusivamente se centren en el favismo. De tal manera que este proyecto ha sido escrito en su mayor parte entresacando información de los primeros.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santiago Segura Munguía, Javier Torres. Historia de las plantas en el mundo antiguo. Bilbao-Madrid. Editorial CSIC - CSIC Press. 2009
2. S. Oliveira, S. Pinheiro, P. Gomes, A. Bayao Horta, A. Santos Castro. Favismo. Acta Med Port. 2000; 13: 237-240
3. Carmen Goyoaga Jorba. Estudio de factores no nutritivos en "*Vicia Faba* l": Influencia de la germinación sobre su valor nutritivo. [Tesis doctoral]. Universidad Complutense de Madrid; 2005
4. MD Cappellini, G Fiorelli. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008; 371: 64-74
5. H.G. Osman, F.M. Zahran, A.M.A. El-Sokkary, A.M. Sabry. Oxidative stress and antioxidant defense in Egyptian favism patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013; 17: 1211-1217
6. José Mataiz Verdú. Nutrición y Alimentación Humana. Nutrientes y Alimentos (I). 2ª ed. Madrid: Ergon, 2009
7. Gian Vincenzo Zuccotti, Francesca Redaelli, Valentina Gualdi, Valeria Rizzi, Chiara Mameli, Dario Dilillo et al. Hemolytic crisis in a G6PD-deficient infant after ingestión of pumpkin. Ital J Pediatr. 2014 40:71
8. P. Bello Gutiérrez, L. Mohamed Dafa. Déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: revisión a propósito de un caso. Rev Pediatr Aten Primaria. 2015; 17: 361-8
9. Patricia Verdugo L, Marlene Calvanese T, Diego Rodríguez V, Cassandra Cárcamo C. Deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en niños. Caso clínico. Rev Chil Pediatr. 2014; 85 (1): 74-79
10. Demetrio Torres C, Mauricio Chandía C. Insuficiencia renal aguda secundaria como manifestación inicial de favismo en un adulto mayor. Caso clínico. Rev Med Chile 2012; 140: 1043-1045.
11. Akbar Dorgalaleh, Muhammad Shahid Shahzad, Mohammad Reza Younesi, Esmail Sanei Moghaddam, Mohammad Mahmoodi, Bijan Varmaghani, et al. Evaluation of liver and kidney function in favism patients. Med J Islam Repub Iran. 2013; 27 (1): 17-22
12. Philip J Mason, José M Bautista, Florinda Gilsanz. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. Blood Rev. 2007; 21: 267-283

13. Paolo Arese, Valentina Gallo, Antonella Pantaleo, Franco Turrini. Life and Death of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Deficient Erythrocytes – Role of Redox Stress and Band 3 Modifications. *Trasfus Med Hemother.* 2012; 39: 328-334
14. Beutler E, Yeh M, Fairbanks VF. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the genes of G6PD deficiency as a marker. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1962; 48: 9-16.
15. Rob van Zwieten, Arthur J. Verhoeven, Dirk Roos. Inborn defects in the antioxidant systems of human red blood cells. *Free Radic Biol Med.* 2014; 67: 377-386.
16. Marijn Schuurman, Dick van Waardenburg, Joost Da Costa, Hendrik Niemarkt, Piet Leroy. Severe hemolysis and methemoglobinemia following fava beans ingestion in glucose-6-phosphatase dehydrogenase deficiency – case report and literature review. *Eur J Pediatr*, 2009.168: 779-782.
17. David L. Nelson Michael M. Cox. Lehninger. *Principios de Bioquímica.* 6ª Ed. Barcelona: Omega, 2014
18. Lubert Stryer, Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko. *Bioquímica.* 7º Ed. Barcelona: Reverte, 2012
19. Aguilar-da-Silva Rinaldo H., Moraes Thiago P., Moraes Gilberto. Implicações do estresse oxidativo sobre o metabolismo eritrocitário de pessoas com Síndrome de Down. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2003; 25(4): 231-237.
20. Z. Fang, C. Jiang, J. Tang, X. Ling, X. Chen, L. Han et al. A comprehensive analysis of membrane and morphology of erythrocytes from patients with Glucose – 6 – Phosphate Dehydrogenase deficiency. *J Struct Biol.* 2015; 194 (3): 235-243
21. Margaret A. Baker, Amalia Bosia, Gianpiero Pescarmona, Franco Turrini, Paolo Arese. Mechanism of Action of Divicina in a Cell-free System and in Glucose-6-phosphate Dehydrogenase-deficient Red Cells. 1984; 12(4): 331-336.
22. Heather Ray & Fawzy Georges. A genomic approach to nutritional, pharmacological and genetic issues of fava bean (*Vicia faba*): Prospects for genetic modifications. *GM Crops.* 2010; 1(2): 99-106
23. McKay A.M. Hydrolysis of vicine and convicine from faba beans by microbial  $\beta$ -glucosidases enzymes. *J Appl Microbiol*, 1992. 72: 475-478
24. Mordechai Chevion, Tikva Navok, Gad Glaser, Jacob Mager. The Chemistry of Favism-Inducing Compounds. *Eur.J.Biochem* 1982; 127: 405-409.



- 25.** Angélica Knudson-Ospina, Ricardo Sánchez-Pedraza, Manuel Alberto Pérez-Mazorra, Liliana Jazmín Cortés-Cortés, Angela Patricia Guerra Vega, Rubén Santiago Nicholls-Orejuela. Perfil clínico y parasitológico de la malaria por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax* no complicada en Córdoba, Colombia. *Rev.Fac.Med*, 2015; 63(4): 597-607
- 26.** Wuelton M Monteiro, Gabriel P Franca, Gisely C Melo, Amanda LM Queiroz, Marcelo Brito, Henry M Peixoto et al. Clinical complications of G6PD deficiency in Latin American and Caribbean populations: systematic review and implications for malaria elimination programmes. *Malar. J.* 2014; 13. Disponible en: <https://malariajournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2875-13-70> (último acceso 18 Junio 2016)
- 27.** J.M. Ramírez-Morenoa, I. Salguero Bodes b, O. Romaskevycha, M.C. Duran-Herrera. Broad bean (*Vicia faba*) consumption and Parkinson's disease: a natural source of L-dopa to consider. *Neurología.* 2015; 30(6): 375-391