

## artículo original

# Anemia hemolítica por déficit de G6PDH. A propósito de la Ozonoterapia

**Esteban González Sanchez**

Clinicanaria Internacional, Las Palmas, España

**Bernardino Clavo Varas**

Unidad de Investigación, Departamento de Radio Oncología, Unidad de dolor crónico, del Hospital Universitario Dr. Negrín, Las Palmas, España. Instituto Universitario de Investigaciones Biomédicas y Sanitarias (IUIBS), Grupo BIOPHARM, Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Grupo de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR), Madrid, España.

## Palabras clave

*déficit de Glucosa 6  
Fosfato  
Deshidrogenasa,  
ozono,  
anemias hemolíticas.*

## Resumen

Las anemias por déficit de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa (G6PD), afecta a 400 millones de personas en todo el mundo. La presente revisión bibliográfica tuvo el objetivo de actualizar el estado del conocimiento sobre esta enfermedad. Debido a que esta condición es una contraindicación de la ozonoterapia, es un tema de gran interés para los ozono terapeutas. La revisión abarca artículos científicos y libros especializados entre los años 1960 – 2018. Se hace énfasis en aspectos muy importantes como el carácter hereditario ligado al cromosoma X por lo que la gran mayoría de los pacientes afectados son hombres. Se describe la importancia de la G6PD en el equilibrio redox del hematíe en el que incrementa la producción de glutatión reducido. En la epidemiología revisamos su distribución geográfica y su vínculo con el Plasmodium. Su clasificación según la OMS y su cuadro clínico dado por la anemia hemolítica. Los factores desencadenantes son en general agentes oxidantes entre los que hay que destacar el ozono. El diagnóstico se basa en criterios clínicos-epidemiológicos y de laboratorio. El manejo de estos pacientes depende del momento en que se encuentren si hay hemólisis crónica o agudas y lo más importante es no exponerlos a agentes desencadenantes (oxidantes). La relación a las hemólisis en general por toxinas relacionadas con el estrés oxidativo es un elemento a tener en cuenta a la hora de diseñar el tratamiento con ozono por vía sistémica...

**Sugerencia sobre cómo citar este artículo:**

González Sanchez, Esteban et al.. (2019). Anemia hemolítica por déficit de G6PDH. A propósito de la Ozonoterapia. *Ozone Therapy Global Journal* Vol. 9, nº 1, pp 87-102

---

Autor para correspondencia.: Esteban González Sánchez, Clinicanaria Internacional, Las Palmas, España. E-mail: [egleza@yahoo.es](mailto:egleza@yahoo.es);

## Introducción

El déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), un trastorno hereditario ligado al cromosoma X (banda X q28),(1) en el que como su nombre indica está disminuida esta enzima a nivel eritrocitario con lo que se pierde la protección ante el estrés oxidativo y se produce hemólisis en consecuencia , es el trastorno enzimático más común en los glóbulos rojos, afecta a 400 millones de personas en todo el mundo. (2-4)

La acción fundamental de esta enzima es la producción de NADPH el cual facilita la producción de Glutathion reducido (GSH) y hace que existan altas concentraciones del mismo en los hematíes.

Los glóbulos rojos contienen concentraciones altas de GSH, agente reductor intracelular, que protege contra el daño oxidante al hematíe. Los oxidantes, como el radical anión superóxido ( $O_2^-$ ) y el peróxido de hidrógeno( $H_2O_2$ ), se forman dentro de los glóbulos rojos a través de las reacciones de la hemoglobina con el oxígeno y también pueden producirse por factores exógenos como los fármacos y la infección. Si estos oxidantes se acumulan dentro de los glóbulos rojos, la hemoglobina y otras proteínas se oxidan, lo que provoca la pérdida de la función y la muerte celular.

El objetivo de esta revisión es el de dar una actualización sobre el estado del conocimiento de esta enfermedad que constituye una contraindicación para la aplicación del ozono.

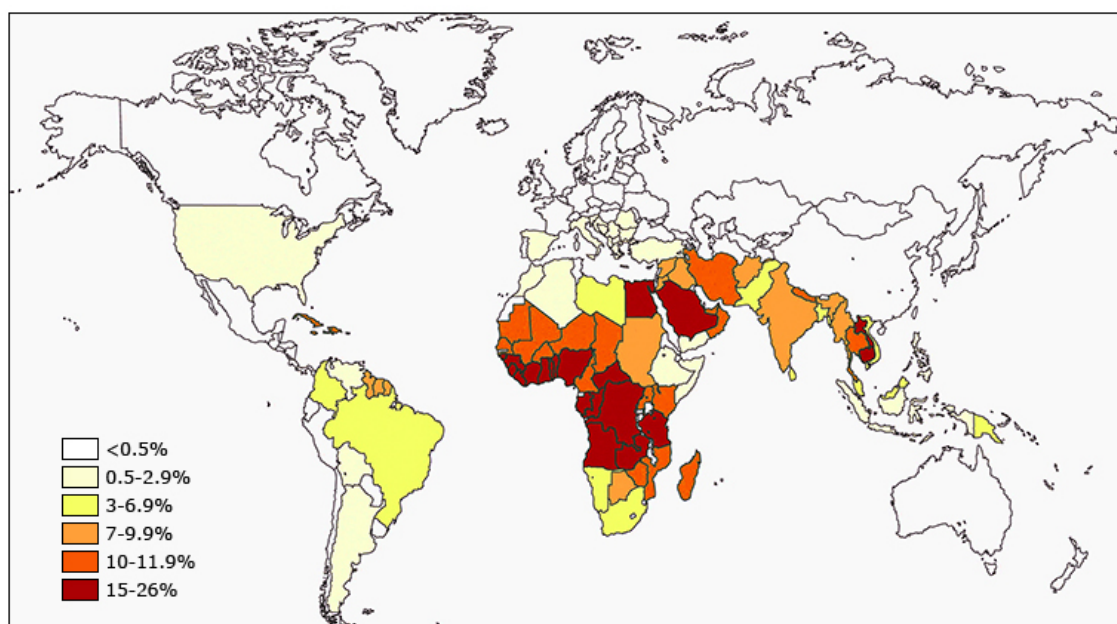
La búsqueda y localización de la información, incluyó una revisión de libros, artículos científicos en la Base de Datos MEDLINE (PubMed) y en la base de datos ISCO3 (Zotero), entre los años 1960 – 2018, para lo cual se utilizaron en lo fundamental, los descriptores siguientes: anemia hemolítica, déficit de G6PDH, déficit de G6PD, G6PD, ozono, ozono terapia, ozone, ozone therapy, ozonotherapy, oxígeno ozono terapia y tratamiento con ozono. Se localizaron las fuentes de información primaria (artículos originales, Abstracts). La búsqueda bibliográfica incluyó artículos científicos de revisión y de resultados experimentales. Los links de las asociaciones de pacientes se encontraron en Google.

## Epidemiología

La distribución es global y suele predominar en áreas vinculadas al paludismo ya que como muchas anemias hemolíticas congénitas se vincula a una forma de resistencia de la especie humana al paludismo. (5,6).

Es más frecuente en regiones tropicales y subtropicales del hemisferio oriental. (7,8) Muy relacionada con las zonas en que es endémico el paludismo al igual que otras hemoglobinopatías que ocurren como una forma de resistencia humana al *Plasmodium*. (9,10) Es más común en personas cuyos antepasados vinieron de África, el área del Mediterráneo o partes de Asia, América del Sur o el Medio Oriente.

El favismo ocurre con mayor frecuencia en personas de Italia, Grecia, África del Norte, Medio Oriente y Asia (Fig. 1).



**Figura 1.** Distribución por países de la deficiencia G6PD.

Tomado de: La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, Bull World Health Organ 1989; 67: 601, Copyright © 1989.

Hay reportes de prevalencia en: Griegos 6 % (11), Judíos Kurdos: 60-70 % (12), Sardinios: 4-35 % (13), Nigerianos: 22 % (14), Tailandeses : 17 % (15), Afroamericanos: 11-12 % (16,17), Negros Brasileños: 8 % (18), Personas del sur de China: 6 % (19), India: 3 % (20), Japoneses y coreanos: 0-1 % (21,22), España 0,1-0,5% de la población (hasta el 0,6% en Andalucía, Extremadura, País Vasco y Baleares)(23), La deficiencia de G6PD en Cerdeña es más común en el nivel del mar que en las elevaciones más altas. (24)

## Clasificación

Según la OMS en dependencia del grado de hemólisis y el valor de la deficiencia existen varias variantes. (25,26)

- **Clase I:** las variantes de Clase I tienen una deficiencia severa de enzimas (por ejemplo, <10 % de lo normal) asociada con la anemia hemolítica crónica.
- **Clase II** - Las variantes de Clase II también tienen una deficiencia severa de enzimas (<10 % de lo normal), pero generalmente solo hay hemólisis intermitente, por lo general, en la exposición al estrés oxidante, como la exposición a frijoles habas o la ingestión de ciertos medicamentos. **G6PD Mediterráneo es el ejemplo clásico.**
- **Clase III** - Las variantes de Clase III tienen una deficiencia moderada de enzimas (10 a 60 % de lo normal) con hemólisis intermitente, típicamente asociada con un estrés oxidante significativo. G6PD A- (la variante más común en individuos de ascendencia africana) es el ejemplo clásico.
- **Clase IV:** las variantes de Clase IV no tienen deficiencia de enzimas ni hemólisis. La enzima de tipo salvaje (normal) se considera una variante de clase IV, al igual que muchos otros cambios genéticos que no alteran los niveles de la enzima.
- **Clase V** - Las variantes de Clase V tienen una actividad enzimática incrementada (más del doble que la normal). Estos generalmente se descubren durante las pruebas de deficiencia de G6PD.

Estas dos últimas clases no tienen importancia clínica.

- **G6PD Mediterráneo:** la variante mediterránea G6PD (563C> T) es la variante anormal más común en los caucásicos, en particular los individuos de la región mediterránea y el Medio (12). Es una variante de clase II asociada con hemólisis severa. La vida media de esta variante se mide en horas. Por lo tanto, la mayoría de los glóbulos rojos (RBC) circulantes tienen una actividad enzimática G6PD muy deficiente y son susceptibles a hemólisis tras la exposición a un estímulo oxidante. Sin embargo, en ausencia de estrés oxidante, la hemólisis generalmente no se produce y no hay anemia o reticulocitosis.
- **G6PD A:** la variante G6PD A- (202G> A / 376A> G) es la variante más común en individuos de ascendencia africana. Es una variante de clase III asociada con hemólisis leve a moderada, así como sensibilidad a la primaquina, un medicamento antimalárico. La actividad enzimática de esta variante es normal en los reticulocitos, pero disminuye más rápidamente que la enzima normal (vida media, 13 días, en comparación con 62 días para la enzima normal) (27,28). Como resultado, solo los RBC más antiguos se someten a hemólisis tras la exposición al estrés oxidante.

- **Variantes en asiáticos:** varias variantes diferentes de G6PD aparecen en asiáticos (29).
- **En China, se reconocen tres variantes principales.** La más común es el Cantón G6PD (1376G> T), que generalmente se considera una variante de clase II, aunque a veces se considera que está en la clase III. Otra variante común es G6PD Kaiping (1388G> A), que generalmente se clasifica como una variante de clase III, aunque ocasionalmente se considera que está en la clase II. Una tercera variante es G6PD Gaohe (95A> G), que casi siempre se considera una variante de clase II. Estas tres variantes representan más del 70 por ciento de los casos de deficiencia de G6PD en China.
- La variante más común en el sudeste asiático es el G6PD Mahidol (487G> A), una variante de clase III.
- De interés, aunque India limita con China, ninguna de las variantes del G6PD chinas se encuentra en la India, donde el tipo más común es el G6PD Mediterráneo (563C> T).

## Herencia

Herencia ligada al cromosoma X. Por lo tanto (según la asociación española de Hematología y Hemoterapia):

**Madre portadora y padre normal:** Probabilidad de hijo varón con déficit de G6PD es del 50%. Las mujeres portadoras, un 50% (en general no padecen la enfermedad o tienen crisis hemolíticas de forma más leve). ESTA ES LA POSIBILIDAD MÁS FRECUENTE.

**Padre con déficit de G6PD y madre normal:** Hijos varones normales y todas las hijas portadoras.

**Padre con déficit de G6PD y madre portadora:** los hijos varones un 50 % normales y el otro 50% padecerán la anomalía. Las mujeres serán un 50 % portadoras y transmisoras y el otro 50% con favismo.

La probabilidad de desarrollar hemólisis y la gravedad de la enfermedad están determinadas por las características bioquímicas de la variante G6PD. Normalmente la actividad de G6PD disminuye exponencialmente a medida que los glóbulos rojos envejecen, ya que la enzima normal (G6PD B) tiene una vida media *in vivo* de 62 días (30). Sin embargo, los glóbulos rojos viejos normales todavía contienen suficiente actividad de G6PD para mantener los niveles de GSH frente al estrés oxidante. En contraste, la vida media es mucho más corta en las variantes de G6PD asociadas con la hemólisis. Como ejemplo, la actividad enzimática de G6PD A- es normal en los reticulocitos, pero a partir de entonces disminuye rápidamente con una vida media de 13 días. (30,31) La variante G6PD Mediterránea es aún más inestable, con una vida media de horas. (30)

La hemólisis que se produce después de una lesión oxidante suele deberse a una deficiencia de G6PD. Sin embargo, puede ocurrir una secuencia similar con la hemoglobina H y algunas hemoglobinopatías inestables, ya que estas hemoglobinas anormales son altamente susceptibles al estrés oxidante leve.

## **Manifestaciones Clínicas**

Van a depender del grado de deficiencia y de la intensidad de la hemólisis.

La mayoría de los individuos son asintomáticos y no tienen hemólisis en estado estable. No tienen anemia, evidencia de aumento de la destrucción de glóbulos rojos (eritrocitos) ni alteración en la morfología de la sangre, aunque se puede demostrar un modesto acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos mediante técnicas isotópicas (32,33). Esto incluye a casi todos los individuos con las variantes de G6PD más prevalentes, G6PD A y G6PD Mediterránea. *Sin embargo, los episodios de hemólisis aguda con anemia hemolítica pueden desencadenarse por medicamentos, ciertos alimentos y enfermedades agudas, especialmente infecciones.* Esto incluye a casi todos los individuos con las variantes de G6PD más prevalentes, G6PD A y G6PD Mediterráneo.

Los individuos con enfermedad grave (variantes de clase I) generalmente tienen hemólisis crónica.

Anemia hemolítica aguda: algunas personas con deficiencia de G6PD tienen episodios de **hemólisis aguda en el contexto de una lesión oxidante** causada por medicamentos, enfermedades agudas y ciertos alimentos. Los episodios de hemólisis aguda son más comunes en individuos con G6PD Mediterránea, que tiene una vida media (de la G6PD) medida en horas, que con G6PD A-, que tiene una vida media medida en días.

La anemia hemolítica asociada a la deficiencia de G6PD puede disminuir falsamente el nivel de HbA1C debido al aumento de la rotación de glóbulos rojos, como ocurre con otras anemias hemolíticas, pero la deficiencia de G6PD no altera la HbA1C por mecanismos distintos a la hemólisis.

La presentación típica es con un cuadro hemolítico después de la exposición a agentes desencadenantes, en que aparece un íctero repentino de dos a cuatro días después de dicha exposición, palidez y orinas oscuras. La hemólisis es variable. (34)

Secundario a la anemia hay un aumento de la producción de reticulocitos, que se ven 5-7 días después del inicio de los síntomas. Los reticulocitos y los hematíes jóvenes tienen habitualmente valores más elevados de G6PD que ayudan a revertir el cuadro. En la variante mediterránea como la G6PD tiene una vida media más corta la hemólisis puede durar mas tiempo. (35,36)

### Factores desencadenantes:

#### Medicamentos:

- Dapsona (diaminodifenil sulfona)
- Azul de metileno (cloruro de metiltioninio)
- Nitrofurantoína, nifuratel y nitrofurazona (nitrofural)
- Fenazopiridina (piridium)
- Primaquina
- Rasburicasa y pegloticasa

#### Exposiciones químicas y alimentos:

- Habas
- Compuestos de henna (negro y rojo egipcio, utilizados en tintes y tatuajes).
- Naftalina (bolas de naftalina, desodorante de lavabo)
- Fenilhidracina
- "RUSH" (nitrato de isobutilo, nitrato de amilo)

#### Enfermedades:

- Infecciones (virus, bacterias, rickettsias). Mas frecuente en neumonías y hepatitis. (37,38)

**Ictericia neonatal:** la anemia y la ictericia a menudo se observan por primera vez en el período del recién nacido en personas con deficiencia grave de G6PD (variantes de Clase I). (39) En los neonatos con deficiencia de G6PD de clase II o III, la ictericia rara vez se presenta al nacer; el pico de inicio es de dos a tres días después del nacimiento. (40)

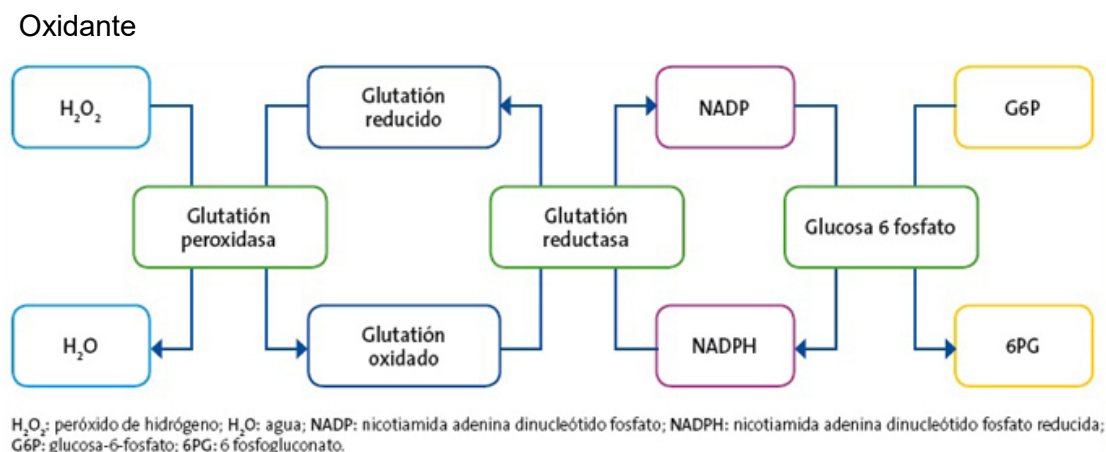
La mayoría de los individuos con hemólisis crónica tienen anemia leve a moderada (hemoglobina de 8 a 10 g / dL) con un recuento de reticulocitos del 10 % al 15 %. La palidez es infrecuente, la ictericia escleral es intermitente y la esplenomegalia es rara. La hemólisis puede exagerarse por la exposición a desencadenantes. (41)

El **Favismo** se conoce desde el siglo XX, inicialmente identificado como **propio de países mediterráneos** por su relación con la **variante mediterránea**, se ha ido extendiendo a medida que este producto se ha ido consumiendo en otros países. Deben existir múltiples factores individuales, ya que no todos los pacientes desarrollan síntomas después de su ingesta y puede variar en relación a la cantidad tomada. (42)



## Papel de la G6PD.

Normalmente los hematíes están sometidos a un estrés oxidativo continuo por la importancia del oxígeno en la formación de hemoglobina y de metahemoglobina (el 0,5 %- 3% de la hemoglobina se convierte en metahemoglobina por día). (43,44) Por eso es necesario un mecanismo de protección especial en el hematíe del cual se encarga la G6PD. (Fig. 2)



(tomado de P. Bello Gutiérrez y L. Mohamed Dafa)

**Figura 2.** Los oxidantes generan peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) que se convierte en agua (H<sub>2</sub>O) en una reacción catalizada por glutatión peroxidasa (GSH Px) y se asocia con la conversión de glutatión reducido (GSH) a glutatión oxidado (GSSG). En los glóbulos rojos, el GSH se regenera en una reacción catalizada por el glutatión reductasa (GSSG Red) y se asocia con la conversión de NADPH a NADP. El NADPH se regenera en una reacción catalizada por G6PD en la que la glucosa-6-fosfato (G-6-P) se convierte en 6-fosfogluconato (6-PG). La última reacción (conversión de G-6-P en 6-PG) es el paso inicial en la derivación de monofosfato de hexosa (o fosfato de pentosa).

La concentración de G6PDH varía según los tejidos. En los glóbulos rojos sanos, esta enzima funciona al 1-2% de su capacidad. Esto nos da una idea del potencial reductor que se pierde cuando existe un DG6PDH. El DG6PDH es un trastorno con gran heterogeneidad genética. Se han descrito más de 140 mutaciones, con más de 400 variantes bioquímicas de la enzima. (23)

## Diagnóstico

En pacientes que presenten la sintomatología sugestiva de una anemia hemolítica descritas anteriormente como parte del estudio de la misma se debe indicar la analítica correspondiente, así como aquellos pacientes que reúnan criterios epidemiológicos y que vayan a ser sometidos a tratamientos con sustancias oxidantes, (como el ozono). Debemos tener presente que cerca del 90% de los pacientes con déficit de G6PD son hombres.

- Evaluación de ictericia neonatal o anemia hemolítica inexplicable.
- Pacientes asintomáticos con alto riesgo de DG6PDH antes de tratamientos oxidantes.

Recordar que las pruebas se basan en mediciones directas de la G6PD en los glóbulos rojos, por lo que en pacientes con un proceso hemolítico importante pueden dar normales (falso negativo) ya que los hematíes con mayor déficit de la enzima se ha roto. También se pueden ver falsos negativos en las personas con reticulocitosis inicial por tener valores normales de G6PD en esa fase.

Hay varias pruebas cualitativas y cuantitativas. (45) Cuando las pruebas cualitativas que miden la reducción de NADP a NADPH son positivas deben ir seguidas de pruebas de confirmación cuantitativas. Estas pruebas analizan cuantitativamente la formación de NADPH.

Las pruebas cuantitativas se realizan agregando una cantidad medida de hemolizado de glóbulos rojos a una mezcla de ensayo que contiene sustrato (glucosa-6-fosfato) y un cofactor (NADP); la velocidad de generación de NADPH se mide espectrofotométricamente (absorbancia a una longitud de onda de 340 nanómetros). (46,47)

Los resultados se expresan como unidades de actividad enzimática por gramo de hemoglobina. Los intervalos normales pueden diferir según la metodología utilizada y la temperatura del ensayo.

- Intervalo normal típico a 25 ° C - 5.5 a 8.8 unidades / gramo de hemoglobina
- Intervalo normal típico a 37 ° C - 8.0 a 13.5 unidades / gramo de hemoglobina

Los valores de G6PD son más altos en el recién nacido que en el adulto (48,49). Cuando se observan valores más altos de lo normal en pacientes de edad avanzada, se evidencia casi invariablemente la presencia de una población joven de glóbulos rojos con reticulocitosis.

### *Diagnóstico Diferencial*

- Anemias hemolíticas hereditarias o no.
- Procesos que cursan con ictericia del recién nacido.

## Tratamiento

Si hay hemólisis crónica se debe suplementar con ácido fólico 1mg/día.

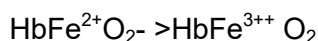
Si la hemólisis es aguda **todos los pacientes deben ser ingresados**, incluso en cuidados intensivos si no hay control de la hemólisis, con necesidad de transfusiones frecuentes, o si hay inestabilidad hemodinámica mantenida tras transfusión de concentrado de hematíes. (23)

- Eliminar el agente o factor causal
- Tratamiento específico de las infecciones si fuese el caso.
- Hidratación adecuada.
- Si el valor de hemoglobina es inferior a 7G/dL transfundir concentrado de hematíes (15-20 mL/kg)
- Alcalinizar la orina.
- Ácido fólico 5mg/día.
- Control clínico-analítico con la frecuencia necesaria de acuerdo al estado del paciente (horas, diario, etc.)

Para profundizar en la orientación a los pacientes se pueden usar las siguientes fuentes de información: 1) Association Française des personnes atteintes du déficit génétique en G6PD ou Favisme (VIGIFAVISME) (Francia): [www.vigifavisme.com](http://www.vigifavisme.com). 2) Associazione Italiana Favismo - Deficit di G6PD (Italia): [www.g6pd.org/it](http://www.g6pd.org/it). 3) Volwassenen, Kinderen en Stofwisselingsziekten (VKS) (Países ajos): [www.stofwisselingsziekten.nl](http://www.stofwisselingsziekten.nl). 4) The Purine Metabolic Patients' Association (PUMPA) (Reino unido): [www.pumpa.org.uk](http://www.pumpa.org.uk). 5) G6PD deficiency association: [www.g6pd.org](http://www.g6pd.org)

### Otros aspectos relacionados con hemólisis y sustancias oxidantes

Los glóbulos rojos normalmente pueden sufrir destrucción auto oxidativa durante la formación de oxihemoglobina a partir de desoxihemoglobina y oxígeno molecular, un electrón se transfiere parcialmente desde el hierro hemo al oxígeno, formando un complejo de anión superóxido férrico ( $\text{Fe}_3^+ \text{-O}_2^-$ ). Durante la desoxigenación, la mayor parte del oxígeno abandona la molécula como oxígeno molecular, pero una pequeña cantidad sale como un radical superóxido ( $\text{O}_2^-$ ). El electrón parcialmente transferido en superóxido no se devuelve al resto de hierro, dejando al hierro en estado férrico y formando metahemoglobina: (50)



La auto oxidación de hemoglobina a metahemoglobina en condiciones normales ocurre espontáneamente a una velocidad lenta, convirtiendo 0.5 % a 3 % de la hemoglobina disponible en metahemoglobina por día. (51,52)

La metahemoglobina en condiciones normales representa aproximadamente el 1 % de la hemoglobina total. Compuestos exógenos (como el ozono), pueden oxidar la hemoglobina a la metahemoglobina directamente por medio de un derivado metabólico, o generando  $O_2$  y  $H_2O_2$ . Las moléculas de hemo férrico en la metahemoglobina son incapaces de unirse al oxígeno. Además, los hemos ferrosos que se acompañan en el tetrámero de hemoglobina han aumentado la afinidad por el oxígeno. (53) Como resultado, la curva de disociación de oxígeno se desplaza hacia la izquierda y el suministro de oxígeno a los tejidos disminuye.

La metahemoglobina no es directamente dañina para los glóbulos rojos, sin embargo, si hay un gran ataque oxidativo, la metahemoglobina se convierte en hemicromos (intermedios de hemoglobina con desnaturalización variable). La oxidación continua da como resultado la oxidación irreversible del hemicromo, la precipitación y, finalmente, la formación de cuerpos de Heinz. La eliminación de los cuerpos de Heinz unidos a la membrana a través del sistema de monocitos-macrófagos en el bazo puede producir "células mordidas" o en "hemiblisters". (54,55) El ataque oxidativo se dirige tanto a la hemoglobina (donde la metahemoglobina puede representar hasta el 50 % a 60 % de la hemoglobina total) como a la membrana de los glóbulos rojos. Sin embargo, estos sitios pueden no ser fácilmente separables porque algunos de los hemicromos precipitados y los cuerpos de Heinz se encuentran contra la cara citosólica de la membrana. Los hemicromos por sí mismos, o sus porciones de hierro que actúan como reactivo de Fenton, median la generación de radicales libres hidroxilo, que agregan su efecto al de superóxido y peróxido de hidrógeno. (56)

La lesión oxidativa también puede conducir a la peroxidación lipídica, al entrecruzamiento de las proteínas de la membrana y a la formación de aductos entre la espectrina y la globina desnaturalizada. (52) Los hemicromos y los cuerpos de Heinz (intermedios de hemoglobina desnaturalizados y formas precipitadas, respectivamente) pueden interferir con la función de la membrana directamente o mediante la oxidación de las proteínas de la membrana y los lípidos. (51)

## Conclusiones

Con toda esta información del potencial efecto hemolítico de las sustancias oxidantes y como el ozono es un oxidante muy potente, (57) de hecho según Bocci (58) es el tercer oxidante más potente conocido después de fluoruro y persulfato **se puede afirmar que debemos ser cuidadosos a la hora de administrar ozono a los pacientes por vía sistémica sobre todo cuando se proponga usar dosis altas, con altas concentraciones o sesiones repetidas se podría desencadenar una hemólisis importante y poner en riesgo al paciente.**

Es muy importante cuando se comience tratamiento con ozono por vía sistémica comenzar siempre (si no tenemos otra información) con dosis bajas e ir incrementándolas lentamente por dos motivos fundamentales 1) El estrés oxidativo que se produce, el cual va a ser menor como es lógico a menor dosis 2) El efecto terapéutico Hormético del Ozono. (59)

En caso de producirse hemólisis ésta lo más probable es que ocurra de inmediato, pero como hemos visto en el desarrollo del trabajo puede aparecer horas después e incluso al siguiente día. Entre los síntomas más importantes están: **orinas oscuras por la hemoglobinuria, mal estar general, palidez e ictericia (flavínica).**

***Por esto recomendamos mantener las dosis según la vía de administración recomendadas por el ISCO3 y la Declaración de Madrid 2015. (60)***

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. [Kirkman Hn, Hendrickson Em. Sex-linked electrophoretic difference in glucose-6-phosphate dehydrogenase. Am J Hum Genet 1963; 15:241.](#)
2. Glader B. Hereditary hemolytic anemias due to red blood cell enzyme disorders. In: Wintrobe's Clinical Hematology, 13th edition, Greer JP, Arber D, Glader B, et al (Eds), Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2014. p.728.
3. [Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. Blood Rev 2007; 21:267.](#)
4. [Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet 2008; 371:64.](#)
5. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO working group. Bulletin of the World Health Organization, 67 (6): 601-611 (1989).
6. [Nkhoma ET, Poole C, Vannappagari V, et al. The global prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a systematic review and meta-analysis. Blood Cells Mol Dis 2009; 42:267.](#)
7. [Beutler E. G6PD deficiency. Blood 1994; 84:3613.](#)
8. [Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Engl J Med 1991; 324:169.](#)
9. [Hill AV, Allsopp CE, Kwiatkowski D, et al. Common west African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. Nature 1991; 352:595.](#)
10. [Hill AV, Elvin J, Willis AC, et al. Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. Nature 1992; 360:434.](#)
11. [Stamatoyannopoulos G, Panayotopoulos A, Motulsky AG. The distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Greece. Am J Hum Genet 1966; 18:296.](#)
12. [Oppenheim A, Jury CL, Rund D, et al. G6PD Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. Hum Genet 1993; 91:293.](#)
13. [Siniscalco, M, et al. Favism and thalassemia in Sardinia and their relationship to malaria. Nature 1961; 190:1179.](#)
14. [Bienzle U. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Part 1: Tropical Africa. Clin Haematol 1981; 10:785.](#)
15. [Charoenkwan P, Tantiprabha W, Sirichotiyakul S, et al. Prevalence and molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2014; 45:187.](#)
16. [Heller P, Best WR, Nelson RB, Becketl J. Clinical implications of sickle-cell trait and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in hospitalized black male patients. N Engl J Med 1979; 300:1001.](#)
17. [Chinevere TD, Murray CK, Grant E Jr, et al. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in U.S. Army personnel. Mil Med 2006; 171:905.](#)
18. [Saldanha PH, Nóbrega FG, Maia JC. Distribution and heredity of erythrocyte G6PD activity and electrophoretic variants among different racial groups at São Paulo, Brazil. J Med Genet 1969; 6:48.](#)
19. [Chan Tk, Todd D, Wong CC. Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in chinese. br med j 1964; 2:102.](#)
20. [Panich V. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Part 2. Tropical Asia. Clin Haematol 1981; 10:800.](#)
21. [Nakatsuji T, Miwa S. Incidence and characteristics of glucose-6-phosphate dehydrogenase variants in Japan. Hum Genet 1979; 51:297.](#)
22. [Goo YK, Ji SY, Shin HI, et al. First evaluation of glucose-6-phosphate dehydrogenase \(G6PD\) deficiency in vivax malaria endemic regions in the Republic of Korea. PLoS One 2014; 9:e97390.](#)
23. P. Bello Gutiérrez y L. Mohamed Dafa. Déficit de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa: revisión a propósito de un caso. Rev Pediatr Aten primaria vol. 17 no.68 Madrid oct./dic.

24. [Tishkoff SA, Varkonyi R, Cahinhinan N, et al. Haplotype diversity and linkage disequilibrium at human G6PD: recent origin of alleles that confer malarial resistance. Science 2001; 293:455.](#)
25. Beutler E. The molecular biology of enzymes of erythrocyte metabolism. In: The Molecular Basis of Blood Disease, Stamatoyannopoulos G, Nienhus AW, Majerus PW, et al. (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1993.
26. [Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. Bull World Health Organ 1989; 67:601.](#)
27. [Piomelli S, Corash LM, Davenport DD, et al. In vivo lability of glucose-6-phosphate dehydrogenase in GdA- and GdMediterranean deficiency. J Clin Invest 1968; 47:940.](#)
28. [Yoshida A, Stamatoyannopoulos G, Motulsky AG. Negro variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency \(A-\) in man. Science 1967; 155:97.](#)
29. [Jiang W, Yu G, Liu P, et al. Structure and function of glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient variants in Chinese population. Hum Genet 2006; 119:463.](#)
30. [Piomelli S, Corash LM, Davenport DD, et al. In vivo lability of glucose-6-phosphate dehydrogenase in GdA- and GdMediterranean deficiency. J Clin Invest 1968; 47:940.](#)
31. [Yoshida A, Stamatoyannopoulos G, Motulsky AG. Negro variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency \(A-\) in man. Science 1967; 155:97.](#)
32. [Brewer GJ, et al. The hemolytic effect of primaquine. XII. Shortened erythrocyte life span in primaquine-sensitive male negroes in the absence of drug administration. J Lab Clin Med 1961; 58:217.](#)
33. [Corash L, Spielberg S, Bartsocas C, et al. Reduced chronic hemolysis during high-dose vitamin E administration in Mediterranean-type glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Engl J Med 1980; 303:416.](#)
34. [Pamba A, Richardson ND, Carter N, et al. Clinical spectrum and severity of hemolytic anemia in glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient children receiving dapsone. Blood 2012; 120:4123.](#)
35. [Pannacciulli I, Salvidio E, Tizianello A, Parravidino G. Hemolytic effects of standard single dosages of primaquine and chloroquine on G-6-PD-deficient caucasians. J Lab Clin Med 1969; 74:653.](#)
36. [George JN, Sears DA, McCurdy PR, Conrad ME. Primaquine sensitivity in Caucasians: hemolytic reactions induced by primaquine in G-6-PD deficient subjects. J Lab Clin Med 1967; 70:80.](#)
37. [Burka ER, Weaver Z 3rd, Marks PA. Clinical spectrum of hemolytic anemia associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Ann Intern Med 1966; 64:817.](#)
38. [Shannon K, Buchanan GR. Severe hemolytic anemia in black children with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Pediatrics 1982; 70:364.](#)
39. [Johnson L, Bhutani VK, Karp K, et al. Clinical report from the pilot USA Kernicterus Registry \(1992 to 2004\). J Perinatol 2009; 29 Suppl 1:S25.](#)
40. [Kaplan M, Hammerman C. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a hidden risk for kernicterus. Semin Perinatol 2004; 28:356.](#)
41. [Rattazzi MC, Corash LM, van Zanen GE, et al. G6PD deficiency and chronic hemolysis: four new mutants--relationships between clinical syndrome and enzyme kinetics. Blood 1971; 38:205.](#)
42. [Hebbel RP, Eaton JW. Pathobiology of heme interaction with the erythrocyte membrane. Semin Hematol 1989; 26:136.](#)
43. [Chiu D, Lubin B. Oxidative hemoglobin denaturation and RBC destruction: the effect of heme on red cell membranes. Semin Hematol 1989; 26:128.](#)
44. WHO Scientific Group. Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. WHO Tech Rep Ser 366, Geneva 1967.
45. Fonseca, Dora, Mateus, Heidi, Silva, Claudia, Contreras, Nora, Restrepo, Carlos, Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa: Aspectos generales de la eritroenzimopatía más frecuente en el mundo. Acta Médica Colombiana [en línea] 2005, 30 (Abril-Junio) : [Fecha de consulta: 22 de marzo de 2019] Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163113344005> ISSN 0120-2448

46. Beutler E. Red cell metabolism. In: A Manual of Biochemical Methods, 3rd ed, Grune and Stratton, New York 1984.
47. Motulsky AG, Yoshida A. Methods for the study of red cell, glucose-6-phosphate dehydrogenase. In: Biochemical Methods in Red Cell Genetics, Yunis JJ (Ed), Academic Press, New York 1969.
48. [Doherty AN, Kring EA, Posey YF, Maisels MJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase activity levels in white newborn infants. J Pediatr 2014; 164:1416.](#)
49. [Algur N, Avraham I, Hammerman C, Kaplan M. Quantitative neonatal glucose-6-phosphate dehydrogenase screening: distribution, reference values, and classification by phenotype. J Pediatr 2012; 161:197.](#)
50. [Misra HP, Fridovich I. The generation of superoxide radical during the autoxidation of hemoglobin. J Biol Chem 1972; 247:6960.](#)
51. [Hebbel RP, Eaton JW. Pathobiology of heme interaction with the erythrocyte membrane. Semin Hematol 1989; 26:136.](#)
52. [Chiu D, Lubin B. Oxidative hemoglobin denaturation and RBC destruction: the effect of heme on red cell membranes. Semin Hematol 1989; 26:128.](#)
53. [Darling R, Roughton F. The effect of methemoglobin on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. Am J Physiol 1942; 137:56.](#)
54. [Chan TK, Chan WC, Weed RI. Erythrocyte hemighosts: a hallmark of severe oxidative injury in vivo. Br J Haematol 1982; 50:575.](#)
55. [Yoo D, Lessin LS. Drug-associated "bite cell" hemolytic anemia. Am J Med 1992; 92:243.](#)
56. [Hebbel RP. Auto-oxidation and a membrane-associated 'Fenton reagent': a possible explanation for development of membrane lesions in sickle erythrocytes. Clin Haematol 1985; 14:129.](#)
57. Schwartz, A: Manual de ozonoterapia clínica. MEDIZEUS - SOLUCIONES MÉDICAS, S.L. Madrid 2017 Cap 2 pag 21.
58. Bocci Velio. Ozone a new medical drug. Spinger2005. Pag 5
59. Re L, Malcangi G, Martinez-Sanchez G. Medical ozone is now ready for a scientific challenge: current status and future perspectives. J Exp Integr Med. 2012; 2(3): 193-196. [doi:10.5455/jeim.070612.ir.012](#)
60. <https://aepromo.org/declaracion-de-madrid-sobre-ozonoterapia-2a-edicion/>