Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *G6PD* y la prescripción de Rasburicasa

Fecha y versión del documento: v1, 31 de marzo de 2025; v2, 27 julio 2025 v3; 25 mayo 2026; v3.1, 2 julio 2026

Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *G6PD* y la prescripción de Rasburicasa

Gladys G. Olivera-Pasquini[1], Elena García[2], Xandra García-González[3], Rocío Núñez[4], Paula Zapata[3], Rocío Rosas-Alonso[5], Ana M. Peiró[6], Maria Apellaniz-Ruiz[7], Francisco Abad-Santos[8], Juliana Salazar[9], en representación del SEFF GWG* (ver lista completa en el apéndice)

[1]Unidad de Farmacogenética y Terapia Génica, Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe), Valencia, España; gladysmjiv@hotmail.com
[2]Laboratorio de Genética y Farmacogenética, Servicio de Análisis Clínicos, Hospital General Universitario Dr. Balmis, Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España
[3]Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IiSGM), Madrid, España.
[4]Human Genotyping Unit, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, España
[5]Laboratorio de Farmacogenética, Genética, Hospital Universitario La Paz. Madrid, España
[6]Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante; Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández (UMH), Alicante, España; peiro_ana@gva.es ORCID 0000-0002-2385-3749
[7]Unidad de Medicina Genómica, Navarrabiomed - Centro de Investigación Biomédica, Pamplona, España
[8]Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, IIS-Princesa, Madrid, España; francisco.abad@salud.madrid.org
[9]Laboratorio de Oncología Médica Traslacional, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Barcelona, España; jsalazar@santpau.cat

*Correspondencia: secretariatecnica@seff.es

1. Introducción

La rasburicasa es un agente uricolítico de elevada potencia que cataliza la oxidación enzimática del ácido úrico a alantoína, un producto hidrosoluble, que se excreta fácilmente por vía renal. Está indicada para el tratamiento y la profilaxis de la hiperuricemia aguda, con el fin de prevenir insuficiencia renal aguda en pacientes de 0 a 17 años y adultos con neoplasias hematológicas malignas, alta carga tumoral y riesgo de lisis o reducción tumoral rápida antes y durante el inicio de la quimioterapia [1].

La oxidación enzimática del ácido úrico conduce a la formación estequiométrica de peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El incremento de H_2O_2 por encima de los niveles normales puede ser eliminado por antioxidantes endógenos y únicamente se incrementa el riesgo de acumulación en pacientes con hemólisis por déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y en pacientes con anemia congénita. Esto se debe a que esta enzima es importante en la preservación de la integridad de los eritrocitos y su defensa contra el daño oxidativo.

La G6PD es una enzima fundamental en los eritrocitos, ya que interviene frente al daño oxidativo produciendo NADPH. Variantes genéticas causantes de deficiencia de G6PD hacen que los eritrocitos sean vulnerables al estrés oxidativo, ya que no cuentan con vías alternativas de producción de NADPH [2]. Generalmente, las personas con deficiencia de G6PD permanecen asintomáticas a lo largo de su vida. En los casos de deficiencia grave los pacientes presentan anemia hemolítica crónica no esferocítica (AHCNE). Sin embargo, algunos agentes externos tales como la ingesta de alubias (también llamado favismo), determinados fármacos, infecciones bacterianas o la exposición a químicos (como tintes de pelo con naftol) pueden desencadenar anemia hemolítica aguda o severa, y en algunos casos puede resultar mortal [2-7].

G6PD es uno de los primeros genes asociados con una respuesta variable a fármacos. Aunque los fármacos *per se* no son substratos de G6PD, la deficiencia de esta enzima predispone a sufrir hemólisis al recibir compuestos como la rasburicasa, primaquina, cloroquina, dapsona, azul de metileno, entre otros. Por otro lado, hay que tener en cuenta que varios factores no-genéticos pueden contribuir a la anemia hemolítica producida por la toma de fármacos en individuos con deficiencia de G6PD, incluyendo una dosis alta de medicamento, combinación con otros fármacos, o la presencia concomitante de infecciones [4,8,9]

El déficit de G6PD es un trastorno ligado al cromosoma X. De forma general, los hombres tendrán una copia del gen *G6PD* (hemicigotos) y las mujeres tendrán dos copias, excepcionalmente existen aneuploidías sexuales como el Síndrome de Klinefelter (47,XXY), Síndrome de Turner (45,X0) o Síndrome de Triple X (47, XXX) o reordenamientos cromosómicos en Xq28 que pueden alterar el número de copias del gen *G6PD*. Por consiguiente, los hombres (individuos con un cromosoma X) presentarán dos genotipos distintos (i) hemicigoto tipo salvaje o *wild type* o (ii) hemicigoto mutado. Las mujeres (individuos con dos cromosomas X) presentarán tres genotipos distintos: (i) homocigoto del alelo salvaje o *wild type*, (ii) heterocigoto para el alelo mutado u (iii) homocigoto para el alelo mutado. Por otro lado, hay que tener en cuenta que en mujeres con dos cromosomas X, se produce la inactivación aleatoria de uno de estos, un fenómeno epigenético ligado al desarrollo embrionario. En el caso de individuos heterocigotos para alelos deficientes de *G6PD*, se traduce en un mosaico de eritrocitos con una actividad enzimática variable, que puede abarcar potencialmente todo el rango de normal a deficiente. Por lo tanto, estas personas pueden mostrar un perfil de riesgo de anemia hemolítica aguda inducido por fármacos similar al de los homocigotos.

2. Marco regulatorio

Las recomendaciones farmacogenéticas para la rasburicasa han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación, las cuales son presentadas a continuación por el Grupo de Trabajo de Regulación (GdT_R) de la SEFF. La Agencia de Alimentos y Fármacos estadounidense (FDA) y la Agencia de Salud Canadiense (HCSC) establecen una recomendación con un nivel de test requerido. Ambas agencias indican que la rasburicasa está contraindicada en pacientes con deficiencia de G6PD o con anemia hereditaria, ya que presentan un mayor riesgo de hemólisis. Además, recomiendan que los pacientes de poblaciones con mayor riesgo de deficiencia de G6PD, como por ejemplo de ascendencia africana o mediterránea, deben someterse a pruebas de detección antes de iniciar el tratamiento con rasburicasa [10].

Por otra parte, tanto la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Agencia Suiza del Medicamento (Swissmedic) y la Agencia Japonesa de Medicamentos y Productos Sanitarios (PMDA) establecen una recomendación con nivel accionable indicando que la rasburicasa está contraindicada en pacientes con deficiencia en G6PD debido al riesgo de anemia hemolítica o metahemoglobinemia [11,12].

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) indica que la rasburicasa está contraindicada en pacientes con deficiencia de G6PDH y otros trastornos metabólicos celulares. Con ello, se pretende evitar una posible anemia hemolítica [1]. Este fármaco está incluido en la Cartera Común de Servicios Genéticos del Sistema Nacional de Salud publicada en junio del 2023. Además, está dentro del listado de biomarcadores farmacogenómicos de la AEMPS [13].

La rasburicasa aparece asociada al gen *G6PD* por ClinPGx con un nivel de evidencia 1A. La guía de implementación clínica elaborada por el consorcio de implementación de farmacogenética en la clínica (CPIC) considera dentro de su clasificación a la rasburicasa como un fármaco de alto riesgo [7].

3. Fármaco incluido en la guía

- Rasburicasa

4. Genes implicados

***G6PD*:** glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

- HGNC: 4057
- NCBI Entrez Gene: 2539.
- Ensembl: ENSG00000160211
- OMIM®: *305900
- UniProtKB/Swiss-Prot: P11413.

El gen *G6PD* se encuentra localizado en el cromosoma Xq28 y tiene 24 transcritos. El transcrito canónico (ENST00000393562; NM_001360016.2) posee 13 exones y 12 intrones, y codifica para la enzima G6PDH. Esta oxidorreductasa está compuesta por 515 aminoácidos y posee un dominio de unión a NAD y otro C-terminal. Se encarga de catalizar la etapa limitante en la ruta de las pentosas fosfato (D-glucosa 6-fosfato + NADP+ => 6-fosfo-D-glucono-1,5-lactona + H+ + NADPH), mediando la producción de NADPH y ribosa-5-fosfato necesarios para la posterior síntesis de ácidos grasos y ácidos nucleicos [14,15].

G6PD se encuentra en el citosol celular en prácticamente todos los tejidos, siendo muy abundante en células del sistema inmune. Estudios con modelos murinos han demostrado que la ausencia total de G6PD es letal [16].

La deficiencia de G6PD es uno de los defectos enzimáticos más comunes (OMIM **#**300908), estimándose que afecta a un 5% de la población mundial, es decir, a unos 400 millones de personas [4,5,17-19]. Se han descrito más de 150 variantes genéticas, la mitad de ellas con frecuencias alélicas entre 1-70% (polimórficas). Durante muchos años, las variantes en *G6PD* fueron clasificadas según el porcentaje de enzima activa en cinco clases (clasificación desde 1989): clase I: deficiencia severa enzimática con anemia hemolítica crónica no esferocítica; clase II: deficiencia severa enzimática <10%; clase III: deficiencia enzimática severa 10-60%; clase IV: actividad normal; clase V: incremento de la actividad enzimática. Siendo las clases II y III, los tipos más polimórficos [19,20]. No obstante, en 2022 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha cambiado esa clasificación [21] debido a la alta variabilidad de las variantes clase II y III que ahora se engloban en la clase B, quedando vigente la siguiente clasificación:

Clasificación de la OMS 2022 de variantes en *G6PD* en individuos homocigotos y hemicigotos

Clasificación actual	Clasificación anterior	Actividad enzimática media G6PD	Hemólisis
A	Clase I	<20%	Anemia hemolítica crónica no esferocítica
B	Clase II y III	<45%	Aguda, inducida
C	Clase IV	60–150%	Sin hemólisis
U*	No contemplada	Alguna	Significado clínico incierto

https://www.who.int/publications/m/item/WHO-UCN-GMP-MPAG-2022.01

*Actualmente, no se han identificado variantes que en homocigosis o en hemicigosis den lugar a una actividad enzimática media de G6PD entre 45% y 60%. Por tanto, se ha dejado un hueco entre las clases B y C. Si se encuentran nuevas variantes con actividad media de G6PD en este rango, estas deben incluirse en la clase "U" y se estudiarán hasta que se encuentre evidencia sólida sobre sí inducen anemia hemolítica (= Clase B) o no incrementan el riesgo de hemólisis (= Clase C). La clase V desaparece en la nueva clasificación.

La mayor parte de las alteraciones genéticas descritas en el gen *G6PD* son variantes de cambio de nucleótido que resultan en cambios de aminoácido, alterando la estabilidad de la proteína, disminuyendo su actividad catalítica o una combinación de ambos mecanismos [5,17,19,20,22]. No se han detectado grandes deleciones o variantes de cambio de la pauta de lectura *(out-of-frame*); mientras que deleciones que mantienen la pauta de lectura (*in-frame*) se asocian a manifestaciones clínicas más severas (clasificación OMS clase A o clase I) [5,17,19,23]. Las variantes genéticas pueden encontrarse solas o varias en el mismo cromosoma (lo que se denomina "haplotipo"). Las variantes causantes de formas más severas se encuentran en el exón 10, afectando la dimerización de G6PD y la unión de sustrato. Algunas de las variantes polimórficas se encuentran con mayor frecuencia en poblaciones africanas, mediterráneas y asiáticas [5,18,24-27]. Una hipótesis es que la protección que confiere la deficiencia de G6PD frente a la mortalidad por malaria, explicaría la alta frecuencia en países donde la malaria es endémica.

5. Genotipificado de *G6PD*

Según la nueva clasificación de la OMS, existen cuatro clases distintas de alelos en *G6PD* en función de la actividad enzimática media resultante. La **Tabla Suplementaria 1** muestra los alelos de clase A y B (antiguas clases I, II y III) descritos por CPIC para el gen *G6PD* y que el Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF recomienda testar para una correcta asignación de los fenotipos de actividad de G6PD.

5.1. Definición de alelos y variantes a testar en el gen G6PD

Como se mencionó anteriormente, hay que tener en cuenta que el gen *G6PD* está localizado en el cromosoma X. Además, la frecuencia y distribución de determinados alelos de *G6PD* depende de la ubicación geográfica y de la etnia. Aunque cerca de 5% de la población es portadora de alelos deficientes de *G6PD*, la mayoría de los alelos de clase A y clase B tienen frecuencias alélicas que no superan el 0.1%.

En cuanto a los alelos de **clase A, los** hombres (individuos con una copia de *G6PD*) con alelos de clase A, manifestarán signos o síntomas de AHCNE de inicio anterior al tratamiento con rasburicasa. Sin embargo, las mujeres (con dos copias de *G6PD*, actividad enzimática variable) con alelos de clase A, pueden presentar tanto AHCNE como anemia hemolítica producida por la ingesta de fármacos (en este caso, rasburicasa) debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X.

En cuanto a los alelos de **clase B,** existen variantes que son más comunes en ciertas áreas geográficas [4,5], como la variante *A- 202A_376G* (SNPs asociados rs1050829 y rs1050828) descrita mayormente en África, la variante *Mediterranean, Dallas, Panama, Sassari, Cagliari, Birmingham* (SNP asociado rs5030868) en caucásicos o regiones mediterráneas [28] o la variante *Canton, Taiwan-Hakka, Gifu-like, Agrigento-like* (SNP asociado rs72554665) en asiáticos [29]. Los alelos de clase B dan lugar a una alta variabilidad en los niveles de actividad enzimática de G6PD (20-45%). No obstante, la relevancia clínica es similar, ya que no existe un alelo de clase B "más grave" que otro. Además, al igual que pasaba en mujeres con alelos de clase A, el fenotipo en mujeres con alelos de clase B es variable.

El GdT_MIA **recomienda** genotipificar los alelos de clase A y B, indicados en la **Tabla Suplementaria 1**, para la estimación de la actividad de G6PD en el contexto del tratamiento con rasburicasa. En esta tabla se incluyen todos los alelos de *G6PD* de clase A y de clase B descritos por CPIC, así como sus frecuencias alélicas en diferentes poblaciones. Dado el gran número de alelos distintos, para su determinación la mejor opción será la **secuenciación del gen *G6PD,*** que permitirá la detección tanto de los alelos de clase B, así como los de clase A (antiguas clases I, II y III). No obstante, la determinación genética de *G6PD* también presenta limitaciones. En el caso de mujeres heterocigotas para alelos de clase A y B, un mismo genotipo puede dar lugar a diferentes fenotipos y diferentes grados de deficiencia enzimática de G6PD. Además, algunas metodologías de genotipificado pueden no incluir todas las variantes de *G6PD* (variantes en zonas intrónicas o reguladoras de gen). No obstante, somos conscientes de que la medición de la actividad enzimática de G6PD está ampliamente extendida en la práctica clínica, dado que se trata de una determinación económica, sensible y eficaz en la mayoría de los casos, y que permite aclarar el fenotipo en mujeres heterocigotas para variantes de clase A y B. Por tanto, en la mayoría de las situaciones, proporciona un resultado equivalente al obtenido mediante el genotipado de G6PD.

Para más información sobre el proceso de definición de alelos e inferencia fenotípica, puede consultar el **Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.**

5.2. Tecnologías genéticas

Se pueden emplear diversas tecnologías para obtener la secuencia del gen *G6PD*. Se podría optar por métodos basados en genotipificado (paneles o arrays de SNPs) que incluyan los alelos de clase A y clase B del gen *G6PD* o métodos basados en secuenciación (p. ej., Sanger o secuenciación masiva). Desde el GdT MIA consideramos que una metodología que permita secuenciar el gen completo, dado el gran número de alelos descritos, es la mejor aproximación.

Puede consultar el documento de **Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas** donde se describen distintas formas para realizar las determinaciones genéticas.

6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo de *G6PD*

Se establecen cinco fenotipos de actividad inferidos a partir del genotipificado de *G6PD*. Estos se establecen teniendo en cuenta la actividad enzimática de G6PD, mostrando la clasificación de la OMS 2022 y la del año 1989 (**Tabla 1**).

Tabla 1. Definición del fenotipo de actividad de G6PD inferido a partir del genotipo de *G6PD.*

Fenotipo G6PD	**Genotipo del gen *G6PD***
Actividad normal	Hombre hemicigoto de un alelo no deficiente (clase C o IV)
	Mujer portadora de dos alelos no deficientes (clase C o clase IV)
Actividad deficiente	Hombre hemicigoto de un alelo deficiente clase B (clase II-III)
	Mujer homocigota/heterocigota compuesta para dos alelos deficientes clase B (clase II-III) o heterocigota compuesta de un alelo deficiente de clase A (clase I) y un alelo de clase B (clase II-III)
Actividad deficiente con AHCNE	Hombre hemicigoto de un alelo deficiente clase A (clase I)
	Mujer homocigota/heterocigota compuesta para de dos alelos deficientes clase A (clase I)
Actividad variable	Mujer heterocigota de un alelo deficiente (clases A/B, I-III)
Actividad indeterminada	Individuo con al menos un alelo de función incierta (clase U)

*AHCNE: Anemia Hemolítica Congénita No Esferocítica.

Como ya se ha mencionado en el apartado de genotipificado, es importante tener en cuenta el fenómeno de inactivación del cromosoma X en mujeres, así como el número de cromosomas X del individuo para poder interpretar el fenotipo, incluyendo la posibilidad de aneuploidías sexuales (Síndrome de Turner, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de triple X), además de reordenamientos cromosómicos en la región Xq28.

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de G6PD

La incidencia reportada de trastornos hematológicos tales como hemólisis, anemia hemolítica y metahemoglobinemia durante el tratamiento con rasburicasa es poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100 según la ficha técnica) [1] Debido a la baja frecuencia de aparición de estas reacciones adversas, la evidencia clínica disponible al respecto es escasa y procede fundamentalmente de casos clínicos y pequeñas series de casos. En una reciente revisión sistemática Hammami et al. analizaron 43 casos reportados de anemia hemolítica y metahemoglobinemia asociada al tratamiento con rasburicasa de los cuales el 71,2% se asociaron a déficit de actividad enzimática de G6PDH [30].Incluso se han reportado casos letales tras el uso de rasburicasa en pacientes con deficiencia de G6PD o anemia congénita, motivo por el cual es fundamental reconocer a estos pacientes antes de la administración del fármaco [31,32].

En base a la evidencia disponible, el GdT_RC recomienda, siempre que sea posible, realizar una prueba diagnóstica de deficiencia de G6PD previa al inicio de tratamiento con rasburicasa, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo de presentarla (ej. individuos de ascendencia africana o mediterránea con antecedentes de anemia hemolítica tras la exposición a factores estresantes oxidativos como habas, medicamentos oxidativos o infecciones, o tienen familiares con antecedentes de ictericia recurrente, esplenomegalia, colelitiasis o anemia, o neonatos que presentan ictericia) [33]. En aquellos casos en los que la administración de rasburicasa se considere urgente y no sea posible obtener el resultado antes de la primera dosis, se recomienda realizar un cuidadoso balance beneficio-riesgo, analizar la historia clínica del paciente y sus familiares, y monitorizar estrechamente el hemograma y los niveles de oxigenación sanguíneos especialmente durante las primeras 24-48h tras la administración, cuando es más frecuente la aparición de síntomas y/o metahemoglobinemia. En el caso de que aparezcan complicaciones, el tratamiento con rasburicasa debe ser interrumpido inmediata y permanentemente y puede ser necesario instaurar medidas de soporte según práctica clínica habitual (ej. transfusiones sanguíneas, oxígeno, tratamiento con ácido ascórbico…).

En pacientes conocidos portadores de variantes de *G6PD* que se asocien a actividad deficiente de G6PDH, se debe evitar uso de rasburicasa tanto si tienen anemia hemolítica no esferocítica crónica como si no (tabla 2). En pacientes con fenotipo variable o indeterminado de G6PD se debe realizar una prueba de actividad enzimática antes de iniciar el tratamiento farmacológico.

Tabla 2. Recomendación de dosificación de rasburicasa con base en el fenotipo de G6PD, inferido por genotipo

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Actividad normal	B, Sao Borja, IV B/B, B/Sao Borja, B/A, IV/IV	Riesgo bajo de anemia hemolítica	Usar a dosis estándar
Actividad deficiente	A-, Orissa, Kalyan-Kerala, Mediterranean,Canton, Chatham, II, III A-/A-, A-/Orissa, Orissa/Kalyan-Kerala, Mediterranean/Mediterranean, Chatham/Mediterranean, Canton/Viangchan, II/II, II/III, III/III, I/II, I/III	Riesgo alto de anemia hemolítica aguda	Evitar uso de rasburicasa, valorar alternativas*
Actividad deficiente con anemia hemolítica no esferocítica crónica	Bangkok, Villeurbanne, I Bangkok/Bangkok, Bangkok/Villeurbanne, I/I	Riesgo alto de exacerbación aguda de hemólisis crónica.	Evitar uso de rasburicasa, valorar alternativas*
Actividad variable	B/Bangkok, B/Mediterranean, B/A-, IV/I, IV/II, IV/III	Riesgo variable de anemia hemolítica aguda	Medir actividad enzimática para determinar fenotipo y ajustar las recomendaciones a este
Actividad indeterminada	Laibin, Yunan B/Yunan, II/Yunan, III/Laibin, IV/Yunan	Riesgo desconocido de anemia hemolítica aguda	Medir actividad enzimática para determinar fenotipo y ajustar las recomendaciones a este

*El riesgo de efectos adversos debe valorarse contra el riesgo de hiperuricemia por síndrome de lisis tumoral, sobre todo en neoplasias de reciente diagnóstico en las que este es más probable. El síndrome de lisis tumoral también puede amenazar la vida del paciente y otras terapias hipouricemiantes disponibles (ej. alopurinol) pueden ser menos eficaces que el tratamiento con rasburicasa.

8. Monitorización terapéutica y alternativas al genotipificado

La determinación de la actividad enzimática es fundamental para una correcta estimación de la actividad de G6PD. Sobre todo, en el caso de mujeres o individuos con más de un cromosoma X (cuando son heterocigotos para alelos de clase A/B), donde el fenómeno aleatorio de inactivación del cromosoma X, da como resultado una actividad enzimática de G6PD variable, que no puede predecirse simplemente con el genotipo del paciente.

Actualmente, la mayoría de los diagnósticos de deficiencia de G6PD se hacen mediante test fenotípicos que miden la actividad enzimática de G6PD. Para ello se dispone de tests cuantitativos, considerados como *gold estándar*, en los que se determina la actividad enzimática de G6PD basados en detectar el *ratio* de reducción de NADP a NADPH y su capacidad de absorber luz a 340 nm (espectrofotometría). Se disponen de muchos kits comerciales para realizar este tipo de test cuantitativos de medición de la actividad enzimática de G6PD. Por otro lado, también se han desarrollado tests cualitativos (capaces de diferenciar entre actividad deficiente vs no deficiente o actividad variable/intermedia) para ser utilizados como "*point of care testing*" y se basan en la fluorescencia natural de la NADPH bajo luz ultravioleta.

Como cualquier prueba fenotípica o bioquímica, también tiene limitaciones [34]. La actividad de la G6PD está correlacionada con el recuento de leucocitos y de eritrocitos. Por lo tanto, las mediciones de la actividad de la G6PD a través de estos métodos pueden ser menos fiables en pacientes con anemia o leucemia aguda. Precisamente, estos son pacientes para los que una asignación fiable del estado de la G6PD es particularmente importante.

En este sentido, no se debe medir la actividad enzimática de G6PD después de algún episodio hemolítico, ya que los eritrocitos serían "jóvenes", con una mayor actividad de G6PD y podría dar lugar a un falso negativo (se recomienda su determinación entre 2-3 meses después del episodio hemolítico). Además, si el paciente ha sido transfundido recientemente, se deberá esperar 2-3 meses, ya que los eritrocitos circulantes en sangre tendrán la actividad de G6PD del donante. Una cifra elevada de reticulocitos y de leucocitos (tienen un mayor % de G6PD) también podrá dar lugar a falsos negativos, por lo que habrá que esperar a su normalización para la medición de actividad enzimática de G6PD. Muestras con un valor bajo de hemoglobina corpuscular media (MCH, cantidad de hemoglobina en un glóbulo rojo promedio), como ocurre en las talasemias, pueden dar niveles falsamente aumentados y podría dar lugar a falsos negativos. Además, los valores normales de actividad de la G6PD varían con la edad. Así, los recién nacidos muestran unos valores de actividad mayor que los niños o los adultos, debido al alto contenido de G6PD en los reticulocitos y en los eritrocitos jóvenes.

A pesar de estas limitaciones, la determinación de la actividad enzimática de G6PD sigue siendo la herramienta fundamental para el manejo clínico de los pacientes con deficiencia de G6PD.

Los test moleculares, menos extendidos en la práctica clínica, pueden ser de utilidad en determinadas circunstancias y generalmente se utilizan en un segundo nivel cuando los test fenotípicos no son concluyentes. Es el caso de mujeres heterocigotas para alelos de clase A y B, en las que el fenómeno de inactivación del cromosoma X deja diferentes proporciones de eritrocitos con actividades de G6PD variables, los test de actividad enzimática pueden no ser concluyentes o borderline y sólo el análisis molecular permite un

diagnóstico definitivo en ellas [34]. En el caso de pacientes politransfundidos, pacientes con leucemia en la que las cifras de leucocitos no se normalizan o en pacientes con anemia crónica, la medida de la actividad enzimática no resulta clínicamente útil y en estos casos, se pueden ver beneficiados del estudio molecular del gen G6PD.

9. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de *G6PD*

El diagnóstico de déficit de actividad de G6PD previo al inicio de tratamiento con rasburicasa puede ayudar a prevenir la aparición de efectos adversos graves potencialmente mortales como anemia hemolítica o metahemoglobinemia. Debe evitarse el uso de rasburicasa en pacientes con déficit de actividad de G6PD.

Como ocurre con cualquier prueba diagnóstica, la actividad de G6PD es sólo uno de los factores que los clínicos deben tener en cuenta a la hora de prescribir rasburicasa. La fisiología eritrocitaria puede verse alterada por otros factores como la dosis y duración del tratamiento, la presencia de infección y/o otros factores genéticos. En todos los casos debe realizarse un adecuado análisis del balance beneficio-riesgo entre la aparición de efectos adversos y el riesgo de hiperuricemia en el síndrome de lisis tumoral, que también puede amenazar la vida del paciente.

Otras medicaciones asociadas a un alto riesgo de aparición de anemia hemolítica en presencia de G6PD y que deberían evitarse en estos individuos son: dapsona (extranjero), pegloticasa (comercialización suspendida) y primaquina (extranjero) en posología diaria y tratamientos prolongados (nivel de recomendación fuerte) o azul de metileno/azul de toluidina (fórmula magistral) (nivel de recomendación moderado).

10. Conclusiones

La rasburicasa es una enzima recombinante urato oxidasa indicada para la profilaxis y el tratamiento de la hiperuricemia asociada a quimioterapia en pacientes con neoplasias malignas, mediante la degradación del ácido úrico a alantoína y peróxido de hidrógeno. La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa es esencial en los eritrocitos para la defensa frente al daño oxidativo mediante la producción de NADPH. Las variantes genéticas que causan su deficiencia aumentan la vulnerabilidad eritrocitaria al estrés oxidativo por la ausencia de vías alternativas para generar NADPH. La mayoría de las personas afectadas son asintomáticas, aunque los casos graves pueden presentar anemia hemolítica al tomar rasburicasa.

Los GdT de la SEFF **recomiendan** genotipificar los alelos de clase A y B, indicados en la **Tabla Suplementaria 1**, para la estimación de la actividad de G6PD en el contexto del tratamiento con rasburicasa. Dado el gran número de alelos distintos, la mejor opción será la **secuenciación del gen *G6PD,*** ya que esta permitirá la detección tanto de los alelos de clase B, así como los de clase A (antiguas clases I, II y III). No obstante, la determinación genética de *G6PD* también presenta limitaciones. En el caso de mujeres heterocigotas para alelos de clase A y B, un mismo genotipo puede dar lugar a diferentes fenotipos y diferentes grados de deficiencia enzimática de G6PD. Además, algunas metodologías de genotipificado pueden no incluir todas las variantes de *G6PD* (variantes en zonas intrónicas o reguladoras de gen). Cabe destacar que la determinación de la actividad enzimática de la G6PD es una prueba ampliamente utilizada en la práctica clínica, debido a su bajo coste, alta sensibilidad y buen rendimiento en la mayoría de los casos. Además, resulta especialmente útil para definir el fenotipo en mujeres heterocigotas portadoras de variantes de clase A y B. En consecuencia, en la mayor parte de las situaciones, ofrece resultados comparables a los obtenidos mediante el análisis genético de G6PD.

Se debe evitar el uso de rasburicasa en pacientes portadores de variantes de *G6PD* que se asocien a actividad deficiente de G6PD, tanto si tienen anemia hemolítica no esferocítica crónica como si no. En pacientes con fenotipo variable o indeterminado de G6PD se debe realizar una prueba de actividad enzimática antes de iniciar el tratamiento farmacológico. No obstante, la actividad de G6PD es solo uno de los múltiples factores a considerar al prescribir rasburicasa, ya que variables como la dosis, la duración del tratamiento, infecciones concomitantes u otros factores genéticos pueden alterar la fisiología eritrocitaria. En todos los casos, es esencial evaluar cuidadosamente el balance beneficio-riesgo entre los efectos adversos y el riesgo vital asociado a la hiperuricemia en el síndrome de lisis tumoral.

11. Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Fasturtec 1,5 mg/ml polvo y disolvente para concentrado para solución para perfusión [ficha técnica en CIMA Internet]. Updated 2025 (consultar fecha exacta en ficha). Accessed March 10, 2025. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00170001/FT_00170001.html

2.Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Blood. 2020 Sep 10;136(11):1225-1240.

3. Luzzatto L. Glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency: from genotype to phenotype. Haematologica. 2006 Oct;91(10):1303-6.

4. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet. 2008 Jan 5;371(9606):64-74. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60073-2.

5. Mason PJ, Bautista JM, Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. Blood Rev. 2007 Sep;21(5):267-83. doi: 10.1016/j.blre.2007.05.002. Epub 2007 Jul 3. Erratum in: Blood Rev. 2010 Jan;24(1):49.

6. Rigano P, Fabiano C, Pojero F, et al. Glucose 6-phosphate dehydrogenase Palermo R257M: a novel variant associated with chronic non-spherocytic haemolytic anaemia. Br J Haematol. 2010;149(2):296-297. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.08044.x

7. Gammal RS, Pirmohamed M, Somogyi AA, Morris SA, Formea CM, Elchynski AL, Oshikoya KA, McLeod HL, Haidar CE, Whirl-Carrillo M, Klein TE, Caudle KE, Relling MV. Expanded Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Medication Use in the Context of G6PD Genotype. Clin Pharmacol Ther. 2023 May;113(5):973-985. doi: 10.1002/cpt.2735.

8. Beutler E. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. N Engl J Med. 1991 Jan 17;324(3):169-74. doi: 10.1056/NEJM199101173240306.

9. Youngster I, Arcavi L, Schechmaster R, Akayzen Y, Popliski H, Shimonov J, Beig S, Berkovitch M. Medications and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: an evidence-based review. Drug Saf. 2010 Sep 1;33(9):713-26. doi: 10.2165/11536520-000000000-00000.

10. U.S. Food and Drug Administration. Elitek (rasburicase) for injection, for intravenous use [prescribing information; label history may vary—verify current version]. Revised 2002 and subsequent updates; see current label online. Accessed March 10, 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/rasbsan071202LB.pdf

11. European Medicines Agency (EMA). Fasturtec (rasburicase) EPAR—Product information (SmPC, package leaflet). Updated periodically; current version accessed March 10, 2025. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fasturtec

12. Swissmedic / compendium.ch. Fasturtec (rasburicase) Fachinformation. Accessed March 10, 2025. https://compendium.ch/de/product/1555080-fasturtec-trockensub-1-5-mg-c-solv

13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos: Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) / rasburicasa (Fasturtec) [recurso en línea]. Accessed March 10, 2025. https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/

14. Kotaka M, Gover S, Vandeputte-Rutten L, Au SW, Lam VM, Adams MJ. Structural studies of glucose-6-phosphate and NADP+ binding to human glucose-6-phosphate dehydrogenase. Acta Crystallogr D Biol Crystallogr. 2005 May;61(Pt 5):495-504. doi: 10.1107/S0907444905002350.

15. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 5th ed. New York, NY: W. H. Freeman and Co.; 2002.

16. Longo L, Vanegas OC, Patel M, Rosti V, Li H, Waka J, Merghoub T, Pandolfi PP, Notaro R, Manova K, Luzzatto L. Maternally transmitted severe glucose 6-phosphate dehydrogenase deficiency is an embryonic lethal. EMBO J. 2002 Aug 15;21(16):4229-39. doi: 10.1093/emboj/cdf426.

17. Beutler E. G6PD deficiency. Blood. 1994 Dec 1;84(11):3613-36.

18. Beutler E, Vulliamy TJ. Hematologically important mutations: glucose-6-phosphate dehydrogenase. Blood Cells Mol Dis. 2002;28(2):93-103. doi:10.1006/bcmd.2002.0490.

19. Vulliamy T, Beutler E, Luzzatto L. Variants of glucose-6-phosphate dehydrogenase are due to missense mutations spread throughout the coding region of the gene. Hum Mutat. 1993;2(3):159-167. doi:10.1002/humu.1380020302.

20. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. WHO Working Group. Bull World Health Organ. 1989;67(6):601-11.

21. Luzzatto L, Bancone G, Dugué PA, Jiang W, Minucci A, Nannelli C, Pfeffer D, Prchal J, Sirdah M, Sodeinde O, Vulliamy T, Wanachiwanawin W, Cunningham J, Bosman A. New WHO classification of genetic variants causing G6PD deficiency. Bull World Health Organ. 2024 Aug 1;102(8):615-617. doi: 10.2471/BLT.23.291224.

22. Vulliamy TJ, D'Urso M, Battistuzzi G, Estrada M, Foulkes NS, Martini G, Calabro V, Poggi V, Giordano R, Town M, et al. Diverse point mutations in the human glucose-6-phosphate dehydrogenase gene cause enzyme deficiency and mild or severe hemolytic anemia. Proc Natl Acad Sci U S A. 1988 Jul;85(14):5171-5. doi: 10.1073/pnas.85.14.5171.

23. Manco L, Pereira J, Relvas L, Rebelo U, Crisóstomo AI, Bento C, Ribeiro ML. Chronic hemolytic anemia is associated with a new glucose-6-phosphate dehydrogenase in-frame deletion in an older woman. Blood Cells Mol Dis. 2011 Apr 15;46(4):288-93. doi: 10.1016/j.bcmd.2011.02.001.

24. Porter IH, Boyer SH, Watson-Williams EJ, et al. Variation of glucose-6-phosphate dehydrogenase in different populations. Lancet. 1964;1(7339):895-899. doi:10.1016/S0140-6736(64)91626-5

25. Chiu DT, Zuo L, Chen E, Chao L, Louie E, Lubin B, Liu TZ, Du CS. Two commonly occurring nucleotide base substitutions in Chinese G6PD variants. Biochem Biophys Res Commun. 1991 Oct 31;180(2):988-93. doi: 10.1016/s0006-291x(05)81163-5.

26. Yan T, Cai R, Mo O, Zhu D, Ouyang H, Huang L, Zhao M, Huang F, Li L, Liang X, Xu X. Incidence and complete molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Guangxi Zhuang autonomous region of southern China: description of four novel mutations. Haematologica. 2006 Oct;91(10):1321-8.

27. Iwai K, Hirono A, Matsuoka H, Kawamoto F, Horie T, Lin K, Tantular IS, Dachlan YP, Notopuro H, Hidayah NI, Salim AM, Fujii H, Miwa S, Ishii A. Distribution of glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Southeast Asia. Hum Genet. 2001 Jun;108(6):445-9. doi: 10.1007/s004390100527.

28. Oppenheim A, Jury CL, Rund D, Vulliamy TJ, Luzzatto L. G6PD Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. Hum Genet. 1993 Apr;91(3):293-4. doi: 10.1007/BF00218277.

29. McCurdy PR, Kirkman HN, Naiman JL, Jim RT, Pickard BM. A Chinese variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase. J Lab Clin Med. 1966 Mar;67(3):374-85.

30. Hammami MB, Qasim A, Thakur R, Vegivinti CTR, Patton CD, Vikash S, Kumar A. Rasburicase-induced hemolytic anemia and methemoglobinemia: a systematic review of current reports. Ann Hematol. 2024 Sep;103(9):3399-3411. doi: 10.1007/s00277-023-05364-6.

31. Bucklin MH, Groth CM. Mortality following rasburicase-induced methemoglobinemia. Ann Pharmacother. 2013 Oct;47(10):1353-8. doi: 10.1177/1060028013501996.

32. Dean L, Kane M. Rasburicase Therapy and G6PD and CYB5R Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012–. 2020 Sep 29. Available from: NCBI Bookshelf

33. Belfield KD, Tichy EM. Review and drug therapy implications of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Am J Health Syst Pharm. 2018 Feb 1;75(3):97-104. doi: 10.2146/ajhp160961.

34. Roper D, Layton M, Rees D, Lambert C, Vulliamy T, De la Salle B, D'Souza C; British Society for Haematology. Laboratory diagnosis of G6PD deficiency. A British Society for Haematology Guideline. Br J Haematol. 2020 Apr;189(1):24-38. doi: 10.1111/bjh.16366.

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

ClinPGx: https://www.clinpgx.org/drug/PA10176

PharmVar: https://www.pharmvar.org/

CPIC: https://cpicpgx.org/

12. Datos suplementarios

La siguiente tabla suplementaria se encuentra disponible en https://seff.es/rasburicasa/ :

Tabla Suplementaria 1. Definición de los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos de actividad de G6PD.

Los siguientes documentos se encuentran disponibles en https://seff.es/documentos-comunes/ :

Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

13. Apéndice

Listado de autores de la **SEFF *Guidelines Working Group* (SEFF GWG) – Fase II** en orden alfabético por apellido**:**

https://seff.es/miembros-seff-gwg/