

Impacto de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en individuos de zonas endémicas de malaria

Miguel Ángel Zúñiga Inestroza ¹
Gustavo A. Fontecha ²

RESUMEN

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una enzima citoplasmática esencial para contrarrestar el estrés oxidativo generado por moléculas o especies reactivas de oxígeno (ROS) en las células humanas, las que podrían dañar su integridad. La deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PDd) constituye uno de los desórdenes hemolíticos hereditarios más comunes, afectando a cerca de 400 millones de personas a nivel mundial.

Su distribución y mayor frecuencia ocurre principalmente en regiones tropicales y subtropicales del mundo en donde la malaria es o ha sido endémica. Diversos estudios han demostrado un potencial efecto protector de la G6PDd contra formas graves de malaria; asimismo, en estos individuos se han observado complicaciones y manifestaciones clínicas adversas como la anemia hemolítica, después de recibir tratamiento con drogas antimaláricas como la primaquina y otras drogas de la familia de las 8-aminoquinolinas (8AQ). A pesar de la evidencia de sus efectos negativos potenciales, en muchos países en vías de desarrollo endémicos de malaria existen pocos estudios o un vacío absoluto de información sobre la prevalencia y frecuencia de alelos deficientes del gen de la G6PD que apoyen los esquemas de tratamiento dirigidos a estas poblaciones vulnerables que padecen de malaria.

Palabras clave: deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa (G6PDd), malaria, 8-aminoquinolinas

¹ Miembro del Grupo de Investigación en Parasitología, Instituto de Investigaciones en Microbiología. Estudiante de Microbiología, Facultad de Ciencias, UNAH: maz_868@hotmail.com

² Profesor universitario y asesor, Maestría en Enfermedades Infecciosas y Zoonóticas, Facultad de Ciencias, UNAH: gustavo.fontecha@unah.edu.hn

ABSTRACT

Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) is a cytoplasmic enzyme that is essential for a cell's capacity to withstand oxidant stress generated by molecules or reactive oxygen species (ROS) in human cells that could damage the integrity of cellular structures. G6PD deficiency (G6PDd) is one of the most common hereditary hemolytic disorders affecting about 400 million people worldwide. Its distribution and major frequency occurs mainly in tropical and subtropical regions of the world where malaria is or has been endemic. Several studies have demonstrated a potential protective effect against severe forms of malaria; conversely, individuals with G6PDd show complications and adverse clinical manifestations such as hemolytic anemia after treatment with antimalarial drugs such as primaquine and other 8-aminoquinolines (8AQ) drugs. Despite the evidence of the potential negative effects in developing countries endemic for malaria there is no information or a limited number of studies aimed to investigate the prevalence and frequency of G6PD deficient variants that supports treating policies in these vulnerable populations suffering of malaria.

Key Words: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency (G6PDd), malaria, 8-aminoquinolines (8AQ).

INTRODUCCIÓN

La malaria es una enfermedad que representa un grave problema de salud pública. A nivel mundial se estima que 3,400 millones de personas están expuestas a contraer la enfermedad. Constituye en la actualidad una de las primeras causas de morbilidad a nivel mundial y una de las principales causas de mortalidad en países en vías de desarrollo. Se considera que la malaria es endémica en 104 países, de los cuales en 97 existe transmisión en curso y en 7 países se está previniendo la reintroducción de esta enfermedad (World Health Organization, 2013). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el 2012 ocurrieron 207 millones de casos de malaria y 627,000 muertes a nivel mundial.

Se estima que aproximadamente el 80 % de los casos y el 90 % de las defunciones ocurren en el continente africano, siendo los niños menores de cinco años de edad y las mujeres embarazadas los grupos de población más afectados (World Health Organization, 2013). También se ha demostrado que la prevalencia global de la malaria y de ciertos desórdenes hemolíticos se correlacionan geográficamente; tal es el caso de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Ganczakowski y otros, 1995). La G6PDd es uno de los desórdenes hemolíticos hereditarios más comunes que se presentan entre los seres humanos. Afecta a cerca de 400 millones de personas a nivel mundial y se espera una mayor prevalencia en áreas donde la malaria es o ha sido endémica.

En la década de los años 50 del siglo XX, se descubrió que muchos individuos que presentaban niveles muy bajos de actividad de G6PD en sus glóbulos rojos desarrollaban anemia hemolítica causada por la droga antimalárica primaquina, de la familia de las 8-aminoquinolinas, debido al estrés oxidativo ejercido (Alving, Carson, Flanagan & Ickes, 1956). Afortunadamente, la mayoría de los individuos con este desorden hemolítico permanecen asintomáticos a lo largo de sus vidas, a menos que se expongan a un agente causante de estrés oxidativo por acción de fármacos como la primaquina o la ingesta de fabas.

De igual modo, se ha propuesto que la elevada frecuencia de G6PDd ha surgido como consecuencia de que las variantes deficitarias de G6PD pueden conferir a los individuos que las padecen, cierta protección o resistencia contra la malaria causada por *Plasmodium falciparum* y *Plasmodium vivax*.

La frecuencia de variantes deficientes de G6PD se ha estudiado ampliamente en varios países, en los que se han informado valores que oscilan entre 0.39 % y 65 %, con variaciones determinadas por el origen étnico. En este sentido, se han encontrado diferentes variantes de la enzima, con alta frecuencia en poblaciones africanas, mediterráneas y asiáticas (Howes y otros, 2012; Porter y otros, 1964). En América Latina y el Caribe no existe literatura científica disponible proveniente de todos los países que demuestre cuáles son las prevalencias de la deficiencia de esta enzima en cada zona geográfica del continente americano. Sin embargo, se han registrado tasas de prevalencia bajas en Argentina, Bolivia, México, Perú y Uruguay, además en estudios llevados a cabo en Curacao, Ecuador, Jamaica, Santa Lucía, Surinam y Trinidad y Tobago, así como algunas encuestas realizadas en Brasil, Colombia y Cuba, han mostrado tasas de prevalencia altas de G6Pdd, superiores al 10 %. Para la región centroamericana, los dos únicos países que registran publicaciones relacionadas son Panamá y Costa Rica . Según metanálisis de toda la información y publicaciones disponibles, la variante G6PD A-(202) es la mutación más ampliamente distribuida en Latinoamérica y el Caribe. De entre los individuos encuestados con G6Pdd, este fenotipo constituye el 81.1 % del total (Monteiro y otros, 2014).

Al respecto, cabe mencionar que un tercio de los países endémicos para malaria se encuentran en fase previa a la eliminación de esta enfermedad y en este sentido es necesario tener en consideración la G6Pdd, dadas las implicaciones en el tratamiento y manejo de casos de malaria. La eliminación de la malaria es una estrategia muy distinta del control rutinario, ya que requiere no solo la reducción de la carga clínica, sino la completa reducción de reservorios del parásito. Por lo tanto, se necesita enfocar las estrategias en el ataque contra los gametocitos, responsables de la transmisión al vector y contra los hipnozoítos hepáticos que de otra forma podrían reactivarse.

Han pasado casi 80 años desde que fue desarrollada la primaquina, que es una droga de la familia de las 8 aminoquinolinas, y esta sigue siendo la única droga antimalárica con actividad contra los estadios sexuales (gametocitos) de *Plasmodium falciparum* y los estadios durmientes -hipnozoítos- de *Plasmodium vivax*.

La tafenoquina (GlaxoSmithKline®) es una nueva droga de la misma familia de la primaquina (8AQ) que entró en fase de evaluación III en abril de 2014. Esta droga es considerada a corto plazo como un posible sustituto de la primaquina, sin embargo, se indica que podría tener una toxicidad hemolítica similar o mayor en individuos con

G6PDd (Howes y otros, 2012).

A pesar de la evidencia de los efectos negativos potenciales de administrar algunas drogas antimaláricas a individuos con G6PDd, todavía existen muchos países, principalmente en vías de desarrollo, en los que se realiza esto sin haber determinado previamente la prevalencia de esta condición en las poblaciones que residen en zonas endémicas para malaria. Esta situación sucede en Honduras, en donde existe un vacío absoluto de información relacionada a la prevalencia y distribución de poblaciones con G6PDd en el país. En consecuencia, contar con esta información sería de mucha importancia, teniendo en cuenta que Honduras es el país del istmo centroamericano con la mayor cantidad de casos de malaria y la mayor proporción de casos de malaria por *P. falciparum* (World Health Organization, 2013).

Dada la importancia de la relación entre la G6PDd y la malaria, se está finalizando en la Maestría en Enfermedades Infecciosas y Zoonóticas de la Escuela de Microbiología de la Universidad Nacional Autónoma de Honduras, una investigación encaminada a describir la frecuencia de variantes deficientes de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en individuos que han cursado con infección malárica por cualquiera de las dos especies del parásito circulantes en el país –*P. vivax* y *P. falciparum*– y que residen en las zonas endémicas de malaria en Honduras.

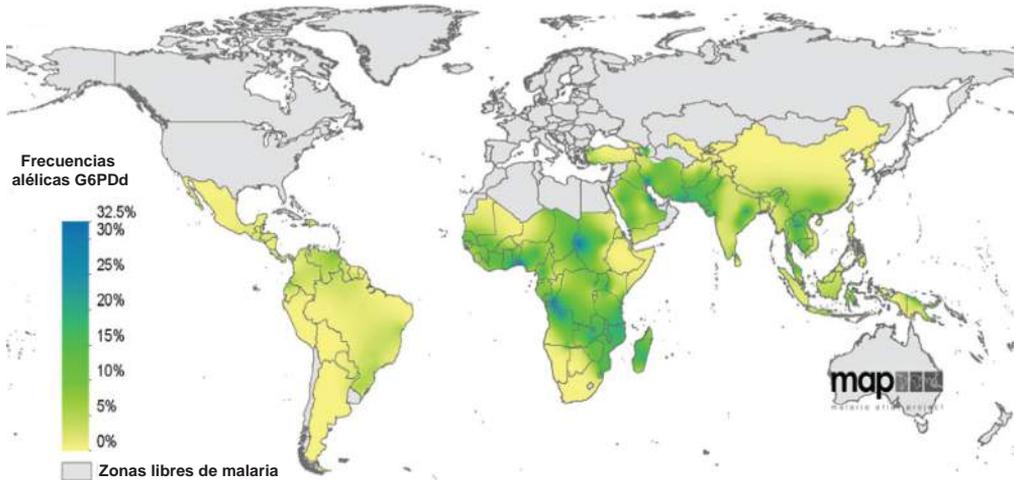
Los datos obtenidos en esta investigación podrían contribuir a llenar parcialmente el vacío de conocimiento relacionado con la prevalencia y frecuencia de variantes deficientes de G6PD en Honduras. Además, servirá de base para futuras investigaciones, particularmente para los programas de planificación, control y toma de decisiones en salud pública que tienden a mejorar la salud neonatal y la distribución de medicamentos, especialmente las drogas antimaláricas.

ANTECEDENTES, CONTEXTO GENERAL

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es una enzima muy importante en la vía de las pentosas fosfato (PPP). Su deficiencia (G6PDd) representa uno de los desórdenes hemolíticos hereditarios más comunes que se presentan entre los seres humanos y tiene una amplia gama de presentaciones clínicas (Ruwende & Hill, 1998). Afecta a cerca de 400 millones de personas a nivel mundial (ver figura 1) (World Health Working Group, 1989) y su distribución se correlaciona grandemente

con áreas geográficas endémicas de malaria en regiones tropicales y subtropicales del mundo con los mayores índices, usualmente de 5-30 % en África, Asia, Medio Oriente, el Mediterráneo y Papúa Nueva Guinea (Howes y otros, 2012; Luzzatto, 1989). La explicación a esto ha sido que en algunos individuos, la G6PDd se asocia con cierto grado de protección frente a *P. falciparum* (Clark y otros, 2009; Mockenhaupt y otros, 2003) y las infecciones por *P. vivax* (Leslie y otros, 2010; Santana y otros, 2013). En consecuencia, el efecto que ha tenido la malaria sobre la evolución de las poblaciones humanas a lo largo de los siglos ha llevado a proponer que esta enfermedad podría ser considerada como la mayor fuerza selectiva en la historia reciente de la humanidad, dada la presión ejercida sobre el genoma humano.

Figura 1. Mapa mundial de la distribución de frecuencias alélicas de G6PDd



Fuente: Howes y otros, 2012

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA G6PD

El monómero de la G6PD humana se compone de 514 residuos de aminoácidos con un peso molecular calculado de 59,256 daltons (Beutler, 1994; Persico y otros, 1986). La enzima activa existe en equilibrio dímero \leftrightarrow tetrámero (Au, Gover, Lam & Adams, 2000). Según las condiciones de pH y la fuerza iónica se cambia el equilibrio y en el caso de pH elevado hacia el dímero, mientras que condiciones de pH bajo se provoca un cambio hacia el tetrámero (Cohen & Rosemeyer, 1969). La estructura tridimensional de la G6PD de la bacteria *Leuconostoc mesenteroides* sirvió de base

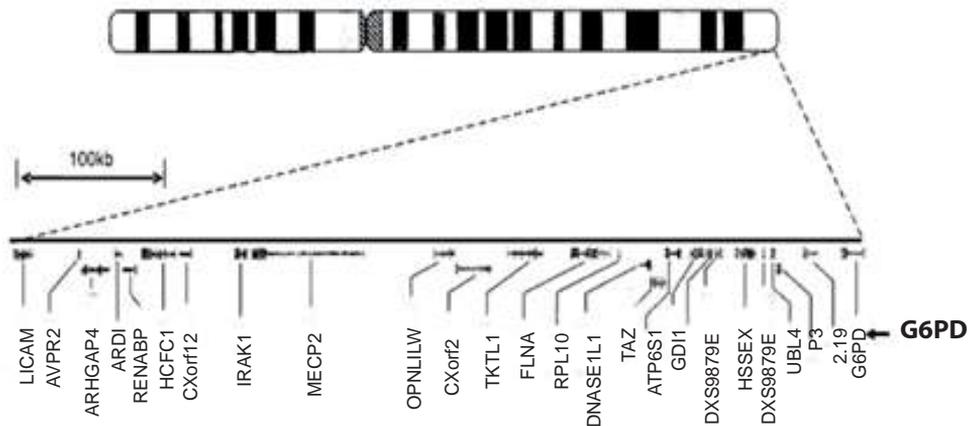
para crear un modelo dimérico homólogo en humanos, lo que ha permitido profundizar en el mecanismo de la deficiencia (Naylor y otros, 1996).

En el caso particular de los eritrocitos, la G6PD es de vital importancia debido a que estas células carecen de mitocondrias y la única fuente de NADPH la obtienen por medio de la vía de la PPP, lo que permite contrarrestar el estrés oxidativo intracelular causado por especies reactivas de oxígeno y H₂O₂. Estos agentes oxidativos no pueden ser reducidos, ya que los eritrocitos no pueden producir suficiente NADPH, lo que afecta la generación de importantes agentes reductores de H₂O₂ en la célula como la glutatión peroxidasa, la catalasa y la tiorredoxina reductasa a través del sistema de tiorredoxina/tiorredoxina reductasa dentro de los eritrocitos (Kirkman & Gaetani, 1984; Low, Hampton & Winterbourn, 2008; Peters & Van Noorden, 2009).

GENÉTICA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA G6PDd

La enzima G6PD está codificada por el gen del mismo nombre que es de expresión constitutiva en todos los tejidos del cuerpo humano. Este gen fue clonado y secuenciado por primera vez en 1986 (Persico y otros, 1986) y se encuentra localizado sobre la región telomérica del brazo largo del cromosoma X, Banda Xq28 (ver figura 2), mide 18 kb, se estructura en 13 exones y se transcribe en un fragmento de ARNm de 2,269 kb, con una región codificante de 1,545 kb.

Figura 2. Diagrama del cromosoma X que muestra la región X28q y la posición del locus G6PD



Fuente: Saunders, Hammer & Nachman, 2002.

A nivel mundial se han caracterizado aproximadamente 186 variantes asociadas al gen de la G6PD, que en su mayoría son debidas a mutaciones puntuales en un solo nucleótido (Minucci y otros, 2012). Los alelos más comunes son G6PD B (actividad enzimática normal), G6PD A+ (85 % de actividad enzimática) y G6PD A- (12 % de actividad enzimática). Los genotipos G6PD A+ y G6PD A- difieren del G6PD B por una variación en el nucleótido 376 [A→G], mientras que G6PD A- tiene una mutación adicional en el nucleótido 202 [G → A].

Las manifestaciones clínicas de la G6PDd en los eritrocitos son un problema de salud en países en vías de desarrollo e incluyen ictericia neonatal, anemia hemolítica crónica y crisis hemolíticas seguidas a la ingestión de ciertos agentes oxidantes. El conocimiento de los síntomas asociados con la deficiencia de G6PD ha sido bien evidenciada mucho antes de ser entendidos los mecanismos subyacentes .

Las primeras evidencias en la historia relacionadas a sospechas de la G6PDd se remontan a la época de Pitágoras, quien prohibiera a sus estudiantes comer fabas (Vicia faba). La fuerte aversión del matemático a este tipo de granos puede significar que el fabismo ya había sido reconocido como una enfermedad peligrosa desde la antigüedad, lo cual es probable debido a que la G6PDd es común en Grecia. Es posible que él o algunos de sus seguidores, pudieran sufrir de esta condición hemolítica provocada por la ingesta de estos granos.

En tiempos más recientes se ha producido una vasta literatura sobre el fabismo. En 1956, Carson y colaboradores descubrieron que muchos individuos que presentaban niveles muy bajos de actividad de G6PD en sus glóbulos rojos, desarrollaban anemia hemolítica causada por la droga antimalárica primaquina, debido al estrés oxidado ejercido (Alving y otros, 1956). Un tipo de respuesta semejante se presenta cuando se utilizan otras drogas y químicos (ver tabla 1) o cuando ocurren otras infecciones.

La manifestación de los fenotipos patológicos debidos a las mutaciones del gen de la G6PD son más comunes en hombres, ya que son hemocigotos, solo tienen un cromosoma X. En las mujeres se pueden evidenciar diferentes niveles de deficiencia de esta enzima debido a la inactivación parcial de uno de sus cromosomas X, generando hembras con genotipos heterocigotos normales o deficientes y genotipos homocigotos deficientes. La frecuencia de mujeres homocigotas deficientes es baja debido a la improbabilidad relativa de dicha herencia.

Tabla 1. Drogas y químicos que deben ser evitados por individuos con G6PDd

Agentes	Drogas	Variantes asociadas
Agentes antidiabéticos	Glibenclamida	Mediterránea, asiáticas
Antimaláricos	Pentaquina, pamaquina, primaquina, tafenoquina	Todas
Agentes quimioterapéuticos	Cloranfenicol, ciprofloxacina, ácido nalidíxico	Mediterránea, asiáticas
Sulfonamidas	Sulfasalazina, sulfapiridina, sulfadimidina	Todas
Sulfonas	Dapsona (diafenilsulfona)	Todas

Fuente: Mason, Bautista & Gilsanz, 2007.

Las variantes alélicas de G6PD pueden ser agrupadas en 5 grupos o clases, dependiendo de su actividad en el eritrocito y sus manifestaciones clínicas asociadas (ver tabla 2). La morbilidad relacionada con la deficiencia de G6PD se manifiesta solamente en casos de cierto estrés y se ha sugerido que en ausencia de estrés esta deficiencia enzimática no tiene repercusiones (Beutler, 1994).

Tabla 2. Clases de G6PDd según activada enzimática en eritrocitos

Clase	Nivel de Deficiencia	Descripción
Clase I	Severa	Variantes con nivel de deficiencia grave que se manifiestan con anemia hemolítica no esferocítica, crónica, en presencia de función eritrocítica normal.
Clase II	Severa	Variantes con nivel de deficiencia grave y actividad enzimática menor al 10 % del normal.
Clase III	Moderada	Variantes con nivel de deficiencia moderado cuya actividad enzimática es de 10 % a 60 % del normal.
Clase IV	Leve a ninguna	Variantes sin ningún nivel de deficiencia o con uno leve con nivel de actividad enzimática de 60 a 150 % del normal.
Clase V	Aumentada	Variantes sin ningún nivel de deficiencia, cuya actividad enzimática es mayor al 150 % de lo normal.

Fuente: World Health Working Group, 1989.

G6PDd Y EL TRATAMIENTO DE LA MALARIA

Han pasado casi 80 años desde que fue desarrollada la primaquina, que es una droga de la familia de las 8-aminoquinolonas, y esta sigue siendo la única droga antimalárica con actividad contra los estadios sexuales (gametocitos) de *Plasmodium falciparum* y los estadios durmientes -hipnozoítos- de *Plasmodium vivax*.

Actualmente hay un nuevo medicamento en fase de prueba III, la tafenoquina (GlaxoSmithKline®), que se ha propuesto como sustituto de la primaquina, ya que presenta la ventaja de que se toma en dosis única; pero también es probable la toxicidad hemolítica en pacientes G6PDd; por lo tanto, se aplican las mismas restricciones que tiene la primaquina. Se estima que en el futuro, la administración de tafenoquina para tratar una infección por *P. vivax*, haga necesaria la detección previa de fenotipos deficientes de G6PD y, por lo tanto, la determinación de una línea base poblacional que revele las frecuencias de G6PDd es muy importante .

DIAGNÓSTICO DE G6PDd

El diagnóstico de la G6PDd está basado en la estimación de la actividad enzimática en sangre (Beutler, 1994), para lo cual existen diversas técnicas, dentro de las que figuran los métodos bioquímicos basados en análisis espectrofotométricos cuantitativos (Beutler, 1994). Sin embargo, mediante los métodos semicuantitativos, bioquímicos y espectrofotométricos, pueden surgir inconvenientes en el diagnóstico de variantes de G6PD, durante la medición de la actividad enzimática en un episodio de hemólisis aguda o en presencia de un conteo elevado de reticulocitos, debido a que el nivel de actividad en eritrocitos jóvenes es mayor que en células maduras, conllevando a falsos resultados negativos de G6PDd, siendo en este caso más útiles otras metodologías.

El desarrollo de métodos de diagnóstico molecular –reacción en cadena de la polimerasa (PCR), secuenciación directa, electroforesis en gel de gradiente desnaturante, entre otros–, permite llevar a cabo un enfoque diagnóstico aparentemente más claro, ya que son más estables, sensibles y posibilitan detectar diversas variantes alélicas en el gen de la G6PD. Se han usado en la detección de mutaciones específicas en estudios poblacionales, familiares y en casos raros y

severos de diagnóstico prenatal. Asimismo, los métodos moleculares admiten profundizar en aspectos relacionados a la severidad de la condición para las mutaciones para las que se conocen fenotipos y niveles enzimáticos residuales, tales como fenotipos conocidos de sensibilidad a la primaquina.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN DE EFECTOS ADVERSOS A LA G6PDd

La estrategia de tratamiento más efectiva para la G6PDd es la prevención de la hemólisis, evitando exposición a agentes oxidativos como fármacos, químicos y alimentos. Sin embargo, este enfoque requiere que el paciente tenga conocimiento de su deficiencia, como resultado de un episodio hemolítico previo o mediante un programa de monitoreo preventivo. Afortunadamente, la hemólisis aguda en individuos con G6PDd es de corta duración y no necesita tratamiento específico. En algunos casos poco frecuentes –usualmente en niños–, la hemólisis aguda conlleva a una anemia severa que puede requerir transfusión de glóbulos rojos (Cappellini & Fiorelli, 2008).

Si bien existen efectos adversos a la G6PDd ante el estrés oxidativo generado por ciertos fármacos antimaláricos, se ha evidenciado que algunos cambios en los eritrocitos pueden generar cierto grado de resistencia o protección contra la infección por malaria; consecuentemente, es necesario profundizar en el estudio de la malaria, ya que tienen una estrecha relación con la G6PDd y sus efectos clínicos pueden ir de benignos hasta letales.

CONCLUSIONES

1. Con esta revisión se pretende ampliar el conocimiento de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, su impacto e importancia en el contexto las poblaciones residentes en zonas endémicas de malaria, dada su correlación geográfica y los efectos sobre individuos con esta deficiencia.
2. Se han evidenciado los efectos adversos a la administración de diversos fármacos en individuos con G6PDd, resaltando los generados en individuos con malaria por las drogas de la familia de las 8-aminoquinolinas a la cual pertenecen, entre otras, la primaquina y tafenoquina.

3. Existe un potencial efecto protector contra la malaria conferido por determinadas variantes alélicas y genotipos de G6PDd, dado que el parásito no puede completar su ciclo dentro de estos eritrocitos.
4. En Honduras existen áreas bien conocidas con altas prevalencias de malaria en las que esta deficiencia enzimática es potencialmente una causa importante, pero ignorada de morbi-mortalidad, existiendo pocos datos sobre la prevalencia y frecuencia de la deficiencia de G6PD, por lo que es necesario llenar el vacío de información y conocimiento relacionado para su utilidad en programas de planificación, control y toma de decisiones en materia de salud pública para enfermedades de importancia como la malaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Alving, A. S.; Carson, P. E.; Flanagan, C. L. & Ickes, C. E. (1956). Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science*, 124(3220), 484-485.
- Au, S. W.; Gover, S.; Lam, V. M. & Adams, M. J. (2000). Human glucose-6-phosphate dehydrogenase: the crystal structure reveals a structural NADP(+) molecule and provides insights into enzyme deficiency. *Structure*, 8(3), 293-303.
- Beutler, E. (1994). G6PD deficiency. *Blood*, 84(11), 3613-3636.
- Beutler, E.; Kuhl, W.; Saenz, G. F. & Rodríguez, W. (1991). Mutation analysis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) variants in Costa Rica. *Hum Genet*, 87(4), 462-464.
- Cohen, P. & Rosemeyer, M. A. (1969). Subunit interactions of glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes. *Eur J Biochem*, 8(1), 8-15.
- Ganczakowski, M.; Town, M.; Bowden, D. K.; Vulliamy, T. J.; Kaneko, A.; Clegg, J. B.; Luzzatto, L. (1995). Multiple glucose 6-phosphate dehydrogenase-deficient variants correlate with malaria endemicity in the Vanuatu archipelago (southwestern Pacific). *Am J Hum Genet*, 56(1), 294-301.
- Kirkman, H. N. & Gaetani, G. F. (1984). Catalase: a tetrameric enzyme with four tightly bound molecules of NADPH. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 81(14), 4343-4347.
- Leslie, T.; Briceno, M.; Mayan, I.; Mohammed, N.; Klinkenberg, E.; Sibley, C. H.; Rowland, M. (2010). The impact of phenotypic and genotypic G6PD deficiency on risk of plasmodium vivax infection: a case-control study amongst Afghan refugees in Pakistan. *PLoS Med*, 7(5), e1000283. Doi: 10.1371/journal.pmed.1000283

- Low, F. M.; Hampton, M. B. & Winterbourn, C. C. (2008). Peroxiredoxin 2 and peroxide metabolism in the erythrocyte. *Antioxid Redox Signal*, 10(9), 1621-1630. Doi: 10.1089/ars.2008.2081
- Luisada, A. (1940). Favism. *JAMA*, (15,632).
- Malaria Atlas Project, T. G. H. G. (2011). Atlas of malaria eliminating countries. University of California. San Francisco: The Global Health Group, Global Health Sciences.
- Minucci, A.; Moradkhani, K.; Hwang, M. J.; Zuppi, C.; Giardina, B. & Capoluongo, E. (2012). Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: review of the "old" and update of the new mutations. *Blood Cells Mol Dis*, 48(3), 154-165. Doi: 10.1016/j.bcmd.2012.01.001
- Monteiro, W. M.; Val, F. F.; Siqueira, A. M.; Franca, G. P.; Sampaio, V. S.; Melo, G. C.; Marcus Vinicius, G. L. (2014). G6PD deficiency in Latin America: systematic review on prevalence and variants. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 109(5), 553-568.
- Naylor, C. E.; Rowland, P.; Basak, A. K.; Gover, S.; Mason, P. J.; Bautista, J. M.; Adams, M. J. (1996). Glucose 6-phosphate dehydrogenase mutations causing enzyme deficiency in a model of the tertiary structure of the human enzyme. *Blood*, 87(7), 2974-2982.
- Persico, M. G.; Viglietto, G.; Martini, G.; Toniolo, D.; Paonessa, G.; Moscatelli, C.; D'Urso, M. (1986). Isolation of human glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) cDNA clones: primary structure of the protein and unusual 5' non-coding region. *Nucleic Acids Res*, 14(6), 2511-2522.
- Peters, A. L. & Van Noorden, C. J. (2009). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria: cytochemical detection of heterozygous G6PD deficiency in women. *J Histochem Cytochem*, 57(11), 1003-1011. Doi: 10.1369/jhc.2009.953828
- Ruwende, C. & Hill, A. (1998). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and malaria. *J Mol Med (Berl)*, 76(8), 581-588.
- Santana, M. S.; Monteiro, W. M.; Siqueira, A. M.; Costa, M. F.; Sampaio, V.; Lacerda, M. V. & Alecrim, M. G. (2013). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants are associated with reduced susceptibility to malaria in the Brazilian Amazon. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 107(5), 301-306. Doi: 10.1093/trstmh/trt015
- Saunders, M. A.; Hammer, M. F. & Nachman, M. W. (2002). Nucleotide variability at G6pd and the signature of malarial selection in humans. *Genetics*, 162(4), 1849-1861.
- World Health Organization. (2013). World Malaria Report. Geneva.

World Health Working Group. (1989). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull World Health Organ*, 67(6), 601-611.