

Reporte sobre herramientas relativas a *Plasmodium vivax*: Diagnóstico de G6PD en el punto de atención

El objetivo de este reporte es proporcionar una visión general del diagnóstico de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) en el punto de atención (POC por sus siglas en inglés) y orientar a los lectores sobre cómo encontrar recursos adicionales más detallados. El contenido que se presenta a continuación explica por qué son necesarias las pruebas de G6PD, cómo se clasifica y se mide el estado de G6PD, qué tipos de diagnósticos están disponibles comercialmente y qué estudios se han llevado a cabo con ellos, y qué consideraciones se deben tomar para una adopción exitosa de las pruebas de G6PD. Este documento está dirigido principalmente a los equipos de los programas nacionales de malaria, los implementadores de proyectos de malaria y otras personas que busquen una comprensión de alto nivel de los diagnósticos de G6PD que podrían utilizarse en los esfuerzos de eliminación de la malaria. Hasta donde se tiene conocimiento, la información contenida en este documento era correcta en el momento de su publicación, pero se debe tener en cuenta que se trata de un campo de evidencia emergente que evoluciona rápidamente.

Tabla de contenidos

¿Qué es la enzima G6PD y qué hace?.....	2
¿Por qué es importante la deficiencia de G6PD en los pacientes de <i>Plasmodium vivax</i>?.....	2
¿Cómo se clasifica la G6PD?.....	2
¿Cómo se mide la G6PD?.....	3
Panorama de las pruebas comercializadas de G6PD para Punto de Atención	4
Lecciones aprendidas del proyecto PAVE.....	10
<i>Lección 1: La calidad de la formación es esencial</i>	10
<i>Lección 2: La supervisión después de la introducción ayuda a mantener la calidad</i>	10
<i>Lección 3: Los costes pueden reducirse mediante decisiones estratégicas de despliegue y adquisición.....</i>	11
<i>Lección 4: El uso de recursos probados y experimentados puede facilitar la introducción del diagnóstico de G6PD.....</i>	11
Referencias	13

¿Qué es la enzima G6PD y qué hace?

- La enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) desempeña un papel fundamental en la protección de los glóbulos rojos frente a los daños y la destrucción prematura de los derivados de los procesos celulares normales, así como del estrés oxidativo que pueden provocar algunos fármacos antimaláricos.
- Las mutaciones genéticas se producen de forma natural en los seres humanos. En el gen de la G6PD, algunas de estas mutaciones alteran la estructura y la estabilidad normales de la enzima, lo que da lugar a niveles bajos de actividad de la G6PD dentro de los glóbulos rojos, lo que se conoce como deficiencia de G6PD. Para más información sobre la deficiencia de G6PD y su diagnóstico, consulte los sitios web vivaxmalaria.org/es y PATH.

¿Por qué es importante la deficiencia de G6PD en los pacientes de *Plasmodium vivax*?

- Aunque en la mayoría de los casos es asintomática, la deficiencia de G6PD puede provocar una anemia hemolítica aguda, desencadenada por ciertas infecciones, consumo de habas o algunos tipos de fármacos. Uno de estos tipos de fármacos son las 8-aminoquinolinas, como la primaquina y la tafenoquina, utilizadas para la cura radical de la malaria por *Plasmodium vivax* (*P. vivax*).
- La primaquina es el único fármaco antimalárico actualmente disponible recomendado a nivel mundial por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la prevención de las recaídas por *P. vivax*. Hay una nueva cura de dosis única llamada tafenoquina (denominación comercial: Krintafel/Kozenis^a) que fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), y la Administración de Bienes Terapéuticos de Australia (TGA) en 2018; y pronto será evaluada por la OMS. La tafenoquina, que requiere una prueba de G6PD antes de su uso, también ha sido registrada en Brasil, Perú, Colombia y Tailandia.
- Las directrices de la OMS afirman que "el estado de G6PD de los pacientes debe utilizarse para guiar la administración de primaquina para prevenir la recaída" de la malaria por *P. vivax*.¹ La OMS recomienda como buena práctica la realización de pruebas de G6PD antes de utilizar la primaquina. Los detalles de esta [recomendación](#) se encuentran al final de este documento.
- Para prevenir la anemia hemolítica inducida por el medicamento, es importante identificar el estado de G6PD del paciente antes de prescribir primaquina o tafenoquina para la malaria vivax.²⁻⁴

¿Cómo se clasifica la G6PD?

- Para orientar el tratamiento de los pacientes, el estado de G6PD se clasifica en tres categorías: normal, intermedio y deficiente. Estas clasificaciones reflejan los niveles de la enzima G6PD en la sangre del paciente.
- La deficiencia de G6PD es un trastorno genético ligado al cromosoma X. Como tal, genéticamente, los varones pueden ser G6PD deficientes, G6PD normales, mientras que las mujeres pueden ser G6PD deficientes, G6PD intermedias con un alelo normal de G6PD y un alelo deficiente de G6PD, y G6PD normales.
- La genética de la G6PD hace que los varones tiendan a niveles de actividad bajos de G6PD (G6PD deficiente) o a niveles de actividad más altos de G6PD (G6PD normal). Por el contrario, en las mujeres los niveles de actividad de la G6PD se distribuyen en una gama que va desde la deficiencia, pasando por la intermedia, hasta la normal.⁵

^a Las marcas comerciales son propiedad o cuentan con licencia del grupo de empresas GSK.

- Las Especificaciones Técnicas de la OMS⁶ para dispositivos médicos de diagnóstico in vitro para identificar la actividad de la G6PD clasifica el estado de G6PD de los individuos según la siguiente tabla.

Tabla 1. Clasificación del estado de G6PD de la Serie de Especificaciones Técnicas de la OMS

Masculino	
G6PD deficiente	▪ Actividad de la G6PD <30% de la mediana masculina ajustada ^b
G6PD normal	▪ Actividad de la G6PD >30% de la mediana masculina ajustada
Femenino	
G6PD deficiente	▪ Actividad de la G6PD <30% de la mediana masculina ajustada
G6PD intermedio	▪ Actividad de la G6PD entre 30% y 80% de la mediana masculina ajustada
G6PD normal	▪ Actividad de la G6PD >80% de la mediana masculina ajustada

- Krintafel/Kozenis requiere un nivel de actividad de G6PD establecido de >70% para poder ser prescrito como medicamento antimalárico.
- Casi todos los hombres y mujeres genéticamente deficientes de G6PD tienen actividades de G6PD inferiores al 30%.
- Todos los hombres que tienen un gen de G6PD normal tienen niveles de actividad de G6PD superiores al 30%, y la mayoría tiene niveles de actividad de G6PD superiores al 60% o al 70%. Esto también es cierto para las mujeres que son genéticamente normales de G6PD.
- Las mujeres con un alelo normal de G6PD y un alelo deficiente de G6PD pueden tener actividad de G6PD que oscila entre menos del 30% y más del 70%, pero la mayoría tiene una actividad intermedia de G6PD entre el 30% y el 80%.
- Estas clasificaciones (normal, intermedio, deficiente) definidas en términos porcentuales son universales en todos los países, pero su valor específico (unidades por gramo de hemoglobina) diferirá según el método utilizado para medir la actividad y posiblemente según la población.
- Es muy probable que los valores universales de los umbrales de G6PD sean adecuados para definir la deficiencia de G6PD.⁷

¿Cómo se mide la G6PD?

- Los investigadores han utilizado varios ensayos cuantitativos de laboratorio para determinar el estado de la G6PD. Entre ellos se encuentran los fabricados por Trinity Biotech, Randox Laboratories, Pointe Scientific, Sigma-Aldrich, BIOLABO y Spinreact.⁷ También se han utilizado habitualmente en los estudios pruebas cualitativas, como la prueba de manchas fluorescentes.
- El ensayo espectrofotométrico se considera el "estándar de oro" para la evaluación cuantitativa de la actividad enzimática en los glóbulos rojos.⁸
- Los laboratorios clínicos que reportan los resultados de las pruebas cuantitativas normalmente sólo reportan la actividad de la G6PD en unidades por gramo (U/g) de hemoglobina (Hb) y si el resultado está dentro del rango normal del laboratorio o fuera de ese rango.⁹
- Las pruebas de diagnóstico cuantitativo pueden determinar el estado normal, intermedio o deficiente de G6PD.





^b La "mediana masculina ajustada" se obtiene calculando en primer lugar la mediana del valor de actividad de G6PD masculina, excluyendo después a todos los hombres con un nivel de actividad de G6PD igual o inferior al 10% de esa mediana y, finalmente, volviendo a calcular una "mediana masculina ajustada" con los valores restantes.⁸

- Hasta la fecha, las pruebas cualitativas de G6PD pueden determinar si una muestra o un paciente está por encima o por debajo del umbral de deficiencia de G6PD del 30% de actividad, pero por lo general no pueden identificar el estado intermedio de G6PD, que se encuentra principalmente en las mujeres.
- Las pruebas de manchas fluorescentes son una prueba cualitativa de G6PD que se ha utilizado para el análisis de la población, pero normalmente requiere un equipo básico, electricidad y una cadena de frío que funcione para el almacenamiento de los reactivos.¹⁰
- La tafenoquina sólo puede utilizarse en pacientes G6PD normales y, por tanto, requiere el uso de diagnósticos cuantitativos de G6PD para evitar la prescripción a pacientes G6PD intermedios. Si la tafenoquina se utiliza de forma generalizada en el futuro, se necesitarán diagnósticos cuantitativos para garantizar la igualdad de género en el acceso a esta cura de dosis única.¹¹
- Los diagnósticos en POC para la deficiencia de G6PD también están ya disponibles y tienen el potencial de ampliar el acceso a una cura radical segura y, como tal, permitir un progreso significativo hacia los objetivos de control y eliminación de la malaria.

Panorama de las pruebas comercializadas de G6PD para POC

Los fabricantes de diagnósticos del sector privado y las organizaciones sin ánimo de lucro como PATH y la Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) llevan varios años trabajando en el desarrollo y la validación de los diagnósticos POC de G6PD. Recientemente, varios diagnósticos de G6PD de tipo POC han pasado por el proceso de desarrollo y se han comercializado con éxito. Al menos una prueba cualitativa y tres cuantitativas de G6PD POC están ahora en el mercado. Anteriormente se comercializó otro diagnóstico cualitativo de la G6PD en formato de flujo lateral y se utilizó en entornos endémicos de malaria, pero las complicaciones de calidad han hecho que esta prueba deje de comercializarse. En el cuadro 2 se ofrece información sobre tres pruebas cuantitativas y una cualitativa. Una de las pruebas cuantitativas de G6PD mencionadas a continuación, el dispositivo FINDER™ G6PD, tiene capacidades adicionales de ensayo de diagnóstico en la misma plataforma, incluyendo la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR), inmunoensayos y hematología.

Tabla 2. Pruebas POC de G6PD.

Métrica	CareStart™ G6PD Biosensor	STANDARD™ G6PD Analyzer	BinaxNOW™ G6PD Test Device	FINDER™ G6PD
Imagen				
Fabricante	WELLS BIO, INC.	SD Biosensor	Abbott	Baebies
Fabricado en	Corea del Sur	Corea del Sur	Estados Unidos	Estados Unidos
Precio de fábrica (USD)	Consultar al fabricante	Analizador: 350 Tira reactiva: 3.50	Consultar al fabricante	Consultar al fabricante
Cualitativa o cuantitativa	Cuantitativa	Cuantitativa	Cualitativa o cuantitativa	Cuantitativa
Temperatura de funcionamiento	10° a 40° C	15° a 40° C	18° a 25° C	19-30° C
Temperatura de almacenamiento de los insumos	2° a 40° C	2° a 30° C	2° a 30° C	2 a 8° C
Temperatura de almacenamiento del analizador	2° a 40° C	-20° a 50° C	NA	-10 a 35° C
Vida útil de los consumibles	3 meses después de abrir el frasco de tiras o 24 meses sin abrir	18 meses	24 meses	540 días a partir de la fecha de fabricación
Vida útil del analizador	Un año de garantía	10.000 usos con un año de garantía	NA	Un año de garantía
Tipo de muestra	Capilar, o venosa después de usar un	Venosa o capilar	Venosa	Venosa o capilar

	agitador de rodillos durante 20 minutos			
Capacidad para identificar a mujeres con G6PDd intermedia	Sí	Sí	No	Sí
¿Normaliza el nivel de hemoglobina?	No	Sí	No	Sí
Unidad de medida de G6PD (rango)	U/dL (0-300)	U/g Hb (0-20)	NA / Cambio de color	U/g Hb (0.8 – 19.7)
Número de consumibles por caja	25	25	25	96
Controles disponibles	Sí	Sí	No	Sí
Tiempo para el resultado	4 minutos	2 minutos	5 minutos (muestras de heparina) 7 minutos (muestras de EDTA)	Tiempo para el resultado
Autorizaciones reglamentarias de SRA y la OMS	Marcado CE	ERP de la OMS sobre diagnósticos de categoría de riesgo 2; marcado CE; TGA de Australia; presentado a PQ de la OMS	Marcado CE, aprobado por la 510K FDA de EE.UU.	Marcado CE, bajo revisión de la 510K FDA de EE.UU.

Abreviaturas: CE, conformidad europea (Conformité Européenne); ERP, Panel de Revisión de Expertos; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; Hb, hemoglobina; PQ, precalificación; SRA, autoridad reguladora estricta; TGA, Therapeutic Goods Administration; OMS, Organización Mundial de la Salud.

* Los precios de fábrica, también conocidos como ex-works price, serán menores que el coste final que ven los compradores porque el precio de fábrica no incluye el envío, los impuestos, los márgenes de los distribuidores y otros costes auxiliares.

** Los valores de la actividad de la G6PD se miden normalmente en U/g Hb (Unidades Internacionales por gramo de hemoglobina). Cuando la actividad de la G6PD sólo se informa en U/dL (Unidades Internacionales por decilitro) se necesitará un instrumento separado para medir la hemoglobina y luego calcular a U/g Hb. La normalización de la hemoglobina es necesaria para entender qué cantidad de enzima G6PD está presente en un determinado volumen de sangre. Por ejemplo, si los niveles de la enzima G6PD son altos para un determinado volumen de sangre con un bajo recuento de Hb o de glóbulos rojos, entonces esa muestra podría ser falsamente normal para la G6PD si no se normaliza por Hb..

Los investigadores han publicado varios estudios que analizan el rendimiento de estos diagnósticos en entornos clínicos, como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 3. Estudios que analizan el rendimiento de los diagnósticos de G6PD.

Diagnóstico de G6PD	Título de la evaluación y resultados principales
CareStart™ G6PD Biosensor	<p>Pengboon P, Thamwarokun A, Changsri K, Kaset C, Chomean S. Evaluation of quantitative biosensor for glucose-6-phosphate dehydrogenase activity detection. <i>PLoS One</i>. 2019;14(12):e0226927. doi: 10.1371/journal.pone.0226927.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>"[La] capacidad diagnóstica para identificar la deficiencia de G6PD tuvo una sensibilidad del 78%, una especificidad del 89%, un valor predictivo positivo (VPP) del 56%, un valor predictivo negativo (VPN) del 96% y una precisión del 88% cuando se estratificó por género."</i>
	<p>Weppelmann TA, von Fricken ME, Wilfong TD, Aguenza E, Philippe TT, Okech BA. Field trial of the CareStart Biosensor analyzer for the determination of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in Haiti. <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>. 2017;97(4):1262–1270. doi: 10.4269/ajtmh.16-0714.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>"En comparación con el ensayo espectrofotométrico, la sensibilidad y la especificidad del biosensor para determinar los participantes con <60% de actividad residual fueron del 53,7% y 94,6%, respectivamente; para los participantes con 30% de actividad residual, la sensibilidad y la especificidad fueron del 5,9% y el 99,7%, respectivamente. El biosensor sobrestimó la actividad en los individuos deficientes y la subestimó en los participantes con actividad normal de G6PD, lo que indica la posibilidad de un error de medición sistemático."</i>
	<p>Ley B, Alam MS, O'Donnell JJ, et al. A comparison of three quantitative methods to estimate G6PD activity in the Chittagong Hill tracts, Bangladesh. <i>PLoS One</i>. 2017;12(1):e0169930. doi: 10.1371/journal.pone.0169930.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>"El Biosensor identificó el 19,1% (17/89) de los individuos con actividad de G6PD <30% por espectrofotometría. La sensibilidad y la especificidad para detectar la actividad de la G6PD <30% fue de... 0,19 (IC 95%: 0,12-0,29) y 0,99 (IC 95%: 0,98-0,99) respectivamente para el Biosensor."</i>
STANDARD™ G6PD Analyzer	<p>Alam MS, Kibria MG, Jahan N, et al. Field evaluation of quantitative point of care diagnostics to measure glucose-6-phosphate dehydrogenase activity. <i>PLoS One</i>. 2018;13(11):e0206331. doi: 10.1371/journal.pone.0206331.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>En comparación con la espectrofotometría... con un corte del 30% la prueba STANDARD tuvo una sensibilidad del 100% (IC 95%: 88-100) y una especificidad del 97% (IC 95%: 91-99)... la sensibilidad y especificidad con una actividad de corte del 70% [fue] del 89% (IC 95%: 77-96) y del 93% (IC 95%: 83-98) respectivamente para [la prueba STANDARD]."</i>

	<p>Gerth-Guyette E, Adissu W, Brito M, et al. Usability of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: a multi-country assessment of test label comprehension and results interpretation. <i>Malaria Journal</i>. 2021;20(1):307. doi: 10.1186/s12936-021-03803-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“El 78% de todos los participantes en el estudio (35/45) obtuvieron puntuaciones aprobatorias en la evaluación con una formación mínima. Las respuestas a las preguntas de opción múltiple indican que la mayoría de los participantes comprendieron bien el uso previsto de la prueba, las indicaciones de seguridad y las advertencias. La mayor fuente de errores en relación con la prueba se produjo en torno a la temperatura de funcionamiento correcta. La mayoría de los resultados de la prueba también se leyeron e interpretaron correctamente, siendo la medición de la hemoglobina un resultado más problemático de interpretar que la medición de la G6PD.”</i>
	<p>Pal S, Bansil P, Bancone G, et al. Evaluation of a novel quantitative test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: bringing quantitative testing for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency closer to the patient. <i>American Journal of Tropical Medicine and Hygiene</i>. 2019;100(1):213–221. doi: 10.4269/ajtmh.18-0612.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“La prueba STANDARD tuvo un rendimiento equivalente al de un ensayo de referencia en cuanto a su capacidad para diagnosticar la deficiencia de G6PD (<30% normal) con una sensibilidad del 100% (intervalo de confianza [IC] de 0,95: 95,7-100) y una especificidad del 97% (IC de 0,95 CI: 94,5-98,5), y podía identificar de forma fiable a las mujeres con una actividad de G6PD normal inferior al 70% con una sensibilidad del 95,5% (0,95 CI: 89,7-98,5) y una especificidad del 97% (0,95 CI: 94,5-98,6).”</i>
	<p>Zobrist S, Brito M, Garbin E, et al. Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil. <i>PLoS Neglected Tropical Diseases</i>. 2021;15(8):e0009649. doi: 10.1371/journal.pntd.0009649.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>“En comparación con la espectrofotometría, la prueba de G6PD STANDARD tuvo un rendimiento equivalente en la determinación del estado de G6PD en muestras venosas y capilares bajo temperaturas de funcionamiento variadas.”</i> ▪ <i>“Utilizando los umbrales de valores de referencia recomendados por el fabricante, la sensibilidad de la prueba en el umbral de <30% en ambos tipos de muestras fue del 100% (intervalo de confianza [IC] del 95%: venosa 93,6%-100,0%; capilar 93,8%-100,0%). La especificidad fue del 98,6% en las muestras venosas (IC del 95%: 97,9%-99,1%) y del 97,8% en las capilares (IC del 95%: 97,0%-98,5%).”</i> ▪ <i>“En el umbral del 70%, la sensibilidad de la prueba fue del 96,9% en las muestras venosas (IC del 95%: 83,8%-99,9%) y del 94,3% en las capilares (IC del 95%: 80,8%-99,3%). La especificidad fue del 96,5% (IC del 95%: 95,0%-97,6%) y del 92,3% (IC del 95%: 90,3%-94,0%) en muestras venosas y capilares, respectivamente.”</i>
BinaxNOW™ G6PD Test Device	<p>Osorio L, Carter N, Arthur P, et al. Performance of BinaxNOW G6PD deficiency point-of-care diagnostic in <i>P. vivax</i>-infected subjects. <i>American Journal of</i></p>

Tropical Medicine and Hygiene. 2015 Jan;92(1):22-27. doi: 10.4269/ajtmh.14-0298. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25385861; PMCID: PMC4347383.

- "Se evaluó el rendimiento de la prueba de G6PD de BinaxNOW en comparación con el análisis espectrofotométrico cuantitativo de la actividad de G6PD en 356 sujetos infectados por *Plasmodium vivax* en Brasil, Perú, Tailandia e India. En el ensayo cuantitativo, la mediana de la actividad de la G6PD fue de 8,81 U/g hemoglobina (rango = 0,05-20,19), con 11 (3%) sujetos identificados como deficientes."
- "La sensibilidad del BinaxNOW G6PD para detectar sujetos deficientes fue del 54,5% (6 de 11), y la especificidad del 100% (345 de 345). Temperaturas de sala que caen inadvertidamente fuera del rango requerido para realizar la prueba rápida (18-25°C) junto con la sutileza del cambio de color y un entrenamiento insuficiente podrían explicar parcialmente la baja sensibilidad encontrada."

LaRue N, Kahn M, Murray M, et al. Comparison of quantitative and qualitative tests for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2014 Oct;91(4):854-861. doi: 10.4269/ajtmh.14-0194. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25071003; PMCID: PMC4183416.

- "Las muestras de sangre se evaluaron en la plataforma de prueba colorimétrica de flujo lateral BinaxNOW G6PD Test (número de catálogo 780-000; Alere Inc., Waltham, MA), que debe realizarse entre 18°C y 25°C."
- Se analizaron 201 muestras tanto en la prueba BinaxNOW G6PD como en la prueba cuantitativa G6PD de Trinity Biotech, que sirvió como ensayo de referencia.
- "El ensayo BinaxNOW tuvo una sensibilidad del 100% y un VPN del 100% para los valores de corte de actividad del 10%, el 20% y el 30%, pero la sensibilidad cayó al 82,6% cuando el nivel de corte fue del 60% de lo normal, y el VPN cayó al 97,8%"
- El ensayo BinaxNOW tuvo una especificidad del 93,3%, 98,4%, 99,5% y 100% para los niveles de corte del 10%, 20%, 30% y 60%, respectivamente.

Tinley KE, Loughlin AM, Jepson A, Barnett ED. Evaluation of a rapid qualitative enzyme chromatographic test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2010 Feb;82(2):210-4. doi: 10.4269/ajtmh.2010.09-0416. PMID: 20133993; PMCID: PMC2813158.

- "El propósito de este estudio fue comparar una nueva prueba cromatográfica enzimática rápida y cualitativa [BinaxNOW] para la deficiencia de G6PD con un método de referencia estándar. Se evaluaron muestras de 196 personas con G6PD normal y 50 deficientes de G6PD."
- "La sensibilidad de la prueba rápida experimental fue de 0,98 y la especificidad de 0,98 utilizando muestras conservadas en heparina, y de 0,98 y 0,97, respectivamente, para muestras conservadas en EDTA."

FINDER™ G6PD	<p>Wong RJ, Montiel C, Kunda M, Stevenson DK, Bhutani VK. A novel point-of-care device for measuring glucose6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency. <i>Seminars in Perinatology</i>. 2020. 0146-00050. doi: 10.1016/j.semperi.2020.151356.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ “40 muestras de sangre total recogidas de adultos con una edad media de 46,4 ± 14,3 años (con un rango de 20 a 72) se analizaron tanto en el FINDER como en [el juego de reactivos G6PD de Pointe Scientific].” ▪ El coeficiente de correlación (r) entre los resultados del FINDER™ G6PD y la referencia se reportó como 0,95. ▪ “Un gráfico de Bland-Altman mostró que el sesgo del método [FINDER™ G6PD results] era sólo de +0,67 U/g Hb y la desviación estándar de la diferencia era de 1,55 U/g Hb de n = 40 sujetos.”
--------------	---

Aparte de estos productos comercializados, los investigadores y las empresas siguen desarrollando nuevos diagnósticos POC de G6PD y mejorando los existentes. Se están desarrollando otros diagnósticos cualitativos y cuantitativos de G6PD, y los investigadores siguen evaluando estas pruebas.

Lecciones aprendidas del proyecto PAVE

El proyecto Alianza para la Eliminación de Vivax (PAVE) ha estado apoyando los planes de los países para la adopción de las pruebas POC de G6PD desde 2019. En los diversos países en los que PAVE está apoyando la introducción de las pruebas, esta introducción ya es inminente, ha comenzado en áreas limitadas o se ha ampliado a nivel nacional en áreas endémicas. Los países de la región del Mekong están avanzando con especial rapidez en la introducción de las pruebas de G6PD, y las lecciones que se exponen a continuación se han extraído en gran medida de estos países. En el sitio web del [centro de información sobre P. vivax](#), se puede encontrar información más detallada sobre la introducción inicial de la prueba de G6PD en Camboya y la República Democrática Popular Lao.

Lección 1: La calidad de la formación es esencial

Aunque los estudios y la aplicación en el mundo real han demostrado que los trabajadores de la salud pueden utilizar correctamente las pruebas POC de G6PD, estos diagnósticos siguen siendo nuevos para la mayoría de los programas de malaria y los trabajadores de la salud, y son más complejos que las pruebas de diagnóstico rápido de malaria. Estos dos hechos hacen que sea esencial centrarse en una formación de calidad a la hora de adoptar las pruebas de G6PD. Una formación que incluya experiencia práctica en el uso del diagnóstico de G6PD, seguida de una evaluación de competencia, puede ayudar a medir la comprensión de los participantes y su preparación para utilizar el diagnóstico en entornos reales. La formación práctica y las evaluaciones de competencia requieren una estrecha observación de los participantes por parte de los formadores; para garantizar esta estrecha observación, es necesario que la proporción de participantes por formador sea relativamente baja y que se dedique suficiente tiempo a la formación. El proyecto PAVE considera que una proporción de personas por formador de 4 a 1 o quizás de 5 a 1 y un día dedicado a la formación de los nuevos usuarios pueden ayudar a garantizar que la formación tenga los resultados previstos y que los pacientes reciban una atención de calidad.

Lección 2: La supervisión después de la introducción ayuda a mantener la calidad

Una vez que los proveedores de atención médica han sido formados y los diagnósticos de G6PD comienzan a utilizarse en los centros de salud, es importante mantener una atención de alta calidad a los pacientes. Esto puede ser especialmente difícil en las zonas en las que el diagnóstico de G6PD es nuevo

o en las que se utiliza con poca frecuencia debido a la disminución del número de casos de malaria. Para mantener el uso adecuado de los diagnósticos de G6PD frente a estos desafíos, la vigilancia de las pruebas de G6PD debe integrarse en las actividades de supervisión en curso. Esto puede requerir la creación de nuevas herramientas de control para utilizarlas durante las visitas de supervisión, la realización de evaluaciones de competencias con algunos proveedores de atención en salud y dedicar tiempo a reentrenar a los proveedores de atención en salud que tengan un mal desempeño en esas evaluaciones. Si la introducción de la prueba de G6PD suscita especial preocupación, se pueden programar visitas de supervisión adicionales específicas para G6PD, basándose en las puntuaciones de la evaluación de competencia obtenidas en la formación original sobre la prueba de G6PD y revisando los datos de vigilancia para detectar anomalías.

Lección 3: Los costos pueden reducirse mediante decisiones estratégicas de despliegue y adquisición

Los costos del diagnóstico de G6PD suelen ser sólo un pequeño porcentaje de los esfuerzos generales de eliminación de la malaria, no obstante, debe dedicarse tiempo a reducir los costos cuando sea posible, evitando al mismo tiempo los impactos negativos en el acceso de los pacientes. Para reducir el número de diagnósticos de G6PD adquiridos, los programas nacionales de malaria han analizado mapas de la epidemiología reciente de la malaria y sólo han desplegado pruebas en los centros de salud que alcanzan un umbral de casos determinado. Sin embargo, los pacientes que se presenten fuera de las zonas de captación para acceder al diagnóstico de G6PD tendrán que ser remitidos a centros de salud con pruebas de G6PD, por lo que también habrá que tener en cuenta los costos de remisión y las pérdidas en las contra-remisiones. El deterioro de los productos puede evitarse comprobando las fechas de caducidad antes de la adquisición, solicitando un determinado porcentaje de vida útil restante a la llegada a la aduana o escalonando potencialmente las fechas de entrega para adquirir algunos lotes con fechas de caducidad más lejanas. Los costos también pueden reducirse adquiriendo las pruebas de G6PD a través de canales de adquisición multilaterales (por ejemplo, la Oficina de Servicios para Proyectos de las Naciones Unidas) que eviten los aumentos de precio de los distribuidores del sector privado.

Lección 4: El uso de recursos probados y experimentados puede facilitar la introducción del diagnóstico de G6PD

Los miembros del proyecto PAVE tienen muchos años de experiencia ayudando a desarrollar y validar las pruebas de G6PD y apoyando los estudios de G6PD en los países donde el *P. vivax* es endémico. Gracias a esta experiencia, PAVE ha desarrollado muchos recursos para ayudar a los socios de investigación y a los programas nacionales de malaria a adoptar y utilizar los diagnósticos de G6PD. Uno de estos recursos es la Comunidad de Práctica de Investigación Operativa de G6PD (GORCoP), que ha publicado materiales de formación, materiales de garantía de calidad y una serie de seminarios web que pueden encontrarse en el sitio web de GORCoP. También se puede encontrar un conjunto más amplio de recursos sobre *P. vivax*, las pruebas de G6PD y la cura radical en el Centro de Información sobre *P. vivax* en vivaxmalaria.org/es y en el sitio web del [Grupo de Trabajo sobre P. vivax](#) de la Red de Eliminación de la Malaria en Asia y el Pacífico.

Recomendación de la Organización Mundial de la Salud:¹

- El estado de G6PD de los pacientes debe utilizarse para guiar la administración de primaquina para prevenir recaídas.
- Para prevenir las recaídas, tratar a los niños y adultos con malaria por *P. vivax* o *P. ovale* (excepto mujeres embarazadas, lactantes de < 6 meses, mujeres que amamantan a lactantes de < 6 meses, mujeres que amamantan a lactantes mayores a menos que se sepa que no tienen deficiencia de G6PD y personas con deficiencia de G6PD) con un ciclo de 14 días de primaquina a 0,25-0,5 mg base/kg de peso corporal al día en todos los entornos de transmisión.
- En las personas con deficiencia de G6PD, considerar la prevención de la recaída administrando primaquina a 0,75 mg base/kg de peso corporal una vez a la semana durante 8 semanas, con una estrecha supervisión médica para una posible hemólisis inducida por la primaquina.
- Cuando se desconoce el estado de G6PD de un paciente y no se dispone de pruebas de G6PD, la decisión de prescribir primaquina debe basarse en una evaluación de los riesgos y beneficios de añadir primaquina.
- En el caso de las mujeres embarazadas o en período de lactancia, considerar la quimioprofilaxis semanal con cloroquina hasta que se haya completado el parto y la lactancia; luego, sobre la base del estado de G6PD de la mujer, tratarla con primaquina para prevenir futuras recaídas.

Referencias

- ¹ Organización Mundial de la Salud (OMS). *Testing for G6PD Deficiency for Safe use of Primaquine in Radical Cure of P. vivax and P. ovale [Pruebas de deficiencia de G6PD para el uso seguro de la primaquina en la cura radical de P. vivax y P. ovale]*. Ginebra: OMS; 2016.
- ² Llanos-Cuentas A, Lacerda MVG, Hien TT, et al. Tafenoquine versus Primaquine to Prevent Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria [La Tafenoquina frente a la Primaquina para prevenir la recaída de la malaria por *Plasmodium vivax*]. *New England Journal of Medicine*. 2019; 380:229-41.
- ³ Baird K. Origins and implications of neglect of G6PD deficiency and primaquine toxicity in *Plasmodium vivax* malaria [Orígenes e implicaciones del descuido de la deficiencia de G6PD y la toxicidad de la primaquina en la malaria por *Plasmodium vivax*]. *Pathogens and Global Health*. 2015; 109:93–106.
- ⁴ Bancone G, Chu CS. G6PD Variants and Haemolytic Sensitivity to Primaquine and Other Drugs [Variantes de G6PD y sensibilidad hemolítica a la primaquina y otros fármacos]. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12:1–13.
- ⁵ Zobrist S, Brito M, Garbin E, et al. Evaluation of a point-of-care diagnostic to identify glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Brazil [Evaluación de un diagnóstico en el punto de atención para identificar la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en Brasil]. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2021; 15:1–21.
- ⁶ World Health Organization (WHO). *Technical Specifications Series for Submission to WHO Prequalification – Diagnostic Assessment: in vitro Diagnostics Medical Devices to Identify Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) Activity*. Geneva: WHO; 2016.
- ⁷ Pfeffer DA, Ley B, Howes RE, et al. Quantification of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity by spectrophotometry: A systematic review and meta-analysis [Cuantificación de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa por espectrofotometría: Una revisión sistemática y meta-análisis]. *PLoS Medicine*. 2020; 17:1–18.
- ⁸ Domingo GJ, Satyagraha AW, Anvikar A, et al. G6PD testing in support of treatment and elimination of malaria: recommendations for evaluation of G6PD tests [Pruebas de G6PD en apoyo del tratamiento y la eliminación de la malaria: recomendaciones para la evaluación de las pruebas de G6PD]. *Malaria Journal*. 2013; 12. DOI:10.1186/1475-2875-12-391.
- ⁹ Genzen JR, Nwosu A, Long T, Murphy H, et al. An International Survey of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Laboratory Reporting Practices [Una encuesta internacional sobre las prácticas de notificación de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los laboratorios]. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2022; DOI:10.5858/arpa.2021-0276-cp.
- ¹⁰ PATH. *A Guide to Fluorescent Spot Testing for G6PD Deficiency [Guía para las pruebas de manchas fluorescentes para la deficiencia de G6PD]*. Seattle: PATH; 2014: 17.
- ¹¹ Domingo GJ, Advani N, Satyagraha AW, et al. Addressing the gender-knowledge gap in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency: challenges and opportunities [Abordando la brecha de conocimiento en materia de género sobre la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa: desafíos y oportunidades]. *International Health*. 2019; 11:7–14.