

DÉFICIT DE G6PD EN LA DONACIÓN DE GAMETOS: CONSENSO SEF-SEHH PARA SU CRIBADO GENÉTICO.

¿Debe incluirse el déficit de G6PD en el cribado genético de donantes de gametos en España? Comparativa entre análisis Genético y enzimático: implicaciones clínicas y reproductivas.

Autores:

Juan José Guillén, Marta Molina, Marta Morado, Mariola Abio, Montserrat López, Eli Clua, Pilar Alamá, Mónica Aura, Per Mir, Raquel Urteaga, Laura Fernández, Luís Quintero, Fernando Abellán-García.





Título de la obra: Déficit de G6PD en la donación de gametos: Consenso SEF-SEHH para su cribado genético. ¿Debe incluirse el déficit de G6PD en el cribado genético de donantes de gametos en España? Comparativa entre análisis Genético y enzimático: implicaciones clínicas y reproductivas. (Febrero 2026)

Editor: Fase 20 Ediciones

C/ Narváez, 15- 1º Izqda.- 28009 MADRID

www.fase20.com

ISBN: 978-84-09-75569-1

© Copyright 2026. Reservados todos los derechos de la edición.

El contenido de la presente publicación no puede ser reproducido ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética, ni registrado por ningún sistema de recuperación de información, en ninguna forma, ni por medio alguno, sin la previa autorización por escrito de los titulares del Copyright.

Prohibida la reproducción total o parcial de este material, imágenes y tablas de los contenidos, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa por escrito de la Editorial Fase 20 Ediciones.

Los editores no aceptan ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información obtenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto. En cualquier caso, el uso de este manual no puede reemplazar el juicio profesional del médico que será el único responsable de sus decisiones clínicas.

Queda terminantemente prohibida la venta o intercambio con ánimo de lucro de este libro, sin autorización expresa por escrito de la Editorial.

Justificación

En España los estudios clínicos y genéticos obligatorios para la selección de donantes de gametos están regulados y no incluyen analizar el déficit de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD). A nivel internacional, algunas guías recomiendan su evaluación, pero no hay consenso sobre el manejo de los donantes en caso de diagnóstico.

Ante esta falta de homogeneidad en la regulación y el manejo, consideramos imprescindible evaluar el tema: determinar la necesidad de incluir el análisis del déficit de G6PD en el proceso de estudio de los donantes de gametos, definir cuál es el método de cribado más adecuado y en caso de diagnóstico, establecer un protocolo de actuación. Recordemos que el objetivo es reducir el riesgo reproductivo, entendido como la probabilidad de transmitir enfermedades genéticas graves a la descendencia.

El grupo de interés de Donación de Gametos y Embriones de la Sociedad Española de Fertilidad, en colaboración con el Grupo de Eritropatología de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, han aceptado el reto de establecer una serie de recomendaciones sobre el manejo del déficit de G6PD en el ámbito de la donación de gametos.

Introducción

El déficit de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD) es la **enzimopatía** hereditaria más frecuente a nivel mundial asociada a anemia hemolítica, cuya prevalencia varía ampliamente según la región geográfica. Su herencia es **recesiva ligada al cromosoma X**, por lo que afecta predominantemente a varones. Las mujeres portadoras también pueden manifestar síntomas si son homocigotas o si presentan una inactivación preferencial del cromosoma X sano. Se caracteriza por su amplia heterogeneidad genética y clínica, habiéndose identificado alrededor de 268 variantes patogénicas (18).

Normativa europea y española

Regulación europea

El 13 de junio de 2024 se publicó el Reglamento (1) del Parlamento Europeo y del Consejo de Europa relativo a las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano (SoHO) destinadas a su aplicación en el ser humano. Su objetivo es garantizar elevados niveles de calidad, seguridad y eficacia con el fin de proteger la salud de los ciudadanos de la Unión Europea. Entre los beneficiarios se incluyen los usuarios de las técnicas de reproducción asistida: receptores, donantes y la descendencia resultante de los procedimientos.

En su Capítulo VII. Artículo 58. Apartado 1, podemos leer:

- Deberán lograr un alto nivel de garantía de que los patógenos, las toxinas o las afecciones genéticas que sean potencialmente mortales, discapacitantes o incapacitantes y procedan de un tercer donante no se transmiten a los receptores de SoHO ni a la descendencia procedente de la reproducción médicamente asistida. Los procedimientos

para evitar la transmisión de afecciones genéticas graves incluirán pruebas genéticas en la medida en que la legislación nacional lo permita.

Para garantizar la seguridad, recomienda evaluar el estado de salud del donante, incluyendo su historia familiar y las pruebas pertinentes para detectar afecciones genéticas graves con una prevalencia significativa en la población de donantes.

El Reglamento SoHO establece que la Dirección Europea de Calidad del Medicamento y la Asistencia Sanitaria (EDQM), dependiente del Consejo de Europa, será la entidad responsable de elaborar y actualizar, sobre la base del conocimiento científico, las directrices técnicas destinadas a garantizar la calidad y seguridad de las SoHO. En su última guía (2), publicada en 2022, la EDQM indica que, con relación a las pruebas genéticas, deben considerarse en todos los donantes tanto la solicitud del cariotipo como el cribado de portadores para fibrosis quística y atrofia muscular espinal.

Normativa española

En España la Orden SSI/2057/2014, de 29 de octubre (3), por la que se modifican los anexos II, IV y V del Real Decreto-Ley 9/2014, de 4 de julio, establece en el punto 2.3, apartado f), del anexo IV, que en los donantes de células reproductoras:

- Se llevará a cabo una evaluación de la carga genética en relación a la existencia de genes autosómicos recesivos de acuerdo con el conocimiento científico y a la prevalencia conocida en la etnia del donante.

En julio de 2019 (4) el Grupo de Trabajo sobre donación de gametos y embriones de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) recomendó evaluar la presencia de variantes patogénicas en determinados genes asociados a enfermedades hereditarias de transmisión autosómica recesiva y ligadas al cromosoma X en todos los donantes de gametos. Además, se estableció un panel genético obligatorio denominado *estudio genético básico de cribado de portadores* que incluía los siguientes genes: *CFTR*, causante de la fibrosis quística, *SMN1*, implicado en la atrofia muscular espinal, *GJB2*, que provoca la sordera neurosensorial no sindrómica, y *HBB* / *HBA1* y *HBA2*, ligados a las talasemias y hemoglobinopatías. En el caso específico de las donantes de óvulos se añadió el gen *FMR1*, cuya alteración está en el origen del síndrome de X frágil.

En marzo de 2021 la Comisión Nacional de Reproducción Humana Asistida publicó un documento denominado Estudio básico de donantes de gametos (femeninos y masculinos) (5) donde ratificó la recomendación de la SEF y estableció que:

- Todos los centros sanitarios que utilicen gametos de donante deben realizar a los candidatos como mínimo cariotipo y cribado genético básico de portadores de enfermedades recesivas. Por su prevalencia, penetrancia, correlación genotipo-fenotipo y gravedad, este cribado genético básico debe incluir el análisis de las variantes patogénicas del gen *CFTR* con elevada frecuencia poblacional (las pruebas que se realicen deben al menos reducir en un 75% el riesgo basal de ser portador de dicha enfermedad) y que presenten evidente asociación con el desarrollo de un fenotipo grave de fibrosis quística. Además, se debe incluir variantes patogénicas más prevalentes en nuestra población, relacionadas con atrofia muscular espinal (*SMN1*), sordera neurosensorial no sindrómica (*GJB2*) y hemoglobinopatías (*HBA1/HBA2*, *HBB*; alfa y betatalasemia). Y

en donantes de ovocitos, además, estudio molecular del gen FMR1 relacionado con el Síndrome del X frágil. Los donantes de semen con enfermedades ligadas al cromosoma X se descartarán por anamnesis y clínica.

- No deberán ser admitidas como donantes de gametos con fines reproductivos para terceros las siguientes personas:
 - Aquéllas cuya donación, con arreglo a los antecedentes familiares recogidos, presenten riesgos de enfermedad grave en los descendientes que pudieran ser generados a partir de la donación.
 - Aquellas que presenten alteraciones cromosómicas numéricas de los cromosomas sexuales (47XXX, 47XYY) o mosaicos o reordenamiento cromosómico equilibrado detectado en el cariotipo.
 - Aquellas donantes de ovocitos, portadoras de alguna variante patogénica en algún gen de herencia recesiva ligada al cromosoma X

Revisión Comparativa del Cribado del Déficit de G6PD

La normativa española no incluye el estudio genético del déficit G6PD en el proceso de selección de donantes de gametos. No obstante, por coherencia con la normativa vigente, si una candidata a donante de ovocitos resulta ser portadora de una variante patogénica en un gen ligado al cromosoma X, como el *G6PD*, interpretamos que se desaconsejaría su donación. Asimismo, a los donantes de semen se les debería interrogar sobre antecedentes personales o familiares de crisis hemolíticas, como parte del cribado clínico.

En otros países de nuestro entorno como Italia, el informe (6) que aborda las implicaciones legales, éticas y científicas de la sentencia de la Corte Constitucional italiana sobre la fecundación heteróloga, exige que el análisis bioquímico básico de los donantes de semen y de óvulos incluya el estudio de la G6PDH.

Las directrices publicadas en Reino Unido para la obtención de gametos de donante (7) señalan que entre las enfermedades recesivas prevalentes en la población mediterránea se encuentran el déficit de G6PD y la alfa o betatalasemia. Estas directrices indican que, en circunstancias excepcionales (como la donación conocida), la presencia de un trastorno genético recesivo no es necesariamente una contraindicación para la donación, siempre que todas las partes estén plenamente informadas, se obtenga la opinión de un genetista clínico cualificado y se considere el perfil genético de la pareja donante y receptora. Por su parte, la guía para profesionales en Escocia sobre la donación de gametos dentro del Servicio Nacional de Salud (NHS) (8) establece una posición más restrictiva, declarando que los candidatos con déficit de G6PD no son aptos para ser donantes.

Finalmente, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) (9) recomienda descartar a los candidatos portadores de una mutación ligada al cromosoma X. Sin embargo, permite hacer excepciones para afecciones consideradas de bajo riesgo para la salud de los portadores, como el daltonismo rojo-verde o la deficiencia de G6PD, siempre que se informe a los receptores de los posibles riesgos para la salud de la descendencia.

En conclusión, la revisión de estas normativas y guías subraya la ausencia de un consenso uniforme respecto a la del cribado de G6PD, su metodología y el manejo clínico de los hallazgos. A continuación, analizaremos cómo abordan esta cuestión los laboratorios de genética que han introducido en el mercado paneles ampliados para el cribado de portadores.

Cribado de portadores ampliado

Los paneles ampliados disponibles en el mercado analizan un número variable y elevado de genes. Sin embargo, a pesar de la existencia de criterios de consenso aceptados internacionalmente, la escasa coincidencia entre los genes incluidos en los distintos paneles limita su comparación y dificulta la estandarización.

La mayoría de las sociedades científicas que se han pronunciado al respecto coinciden en que las enfermedades a incluir deberían cumplir con los siguientes criterios:

- Ser graves y prevalentes
- Tener una relación genotipo-fenotipo bien definida.
- Provocar efectos desfavorables sobre la calidad y la expectativa de vida (discapacidad física o intelectual, carácter degenerativo) y tener un inicio precoz (antes de la edad esperada en la población general).
- No presentar penetrancia incompleta ni expresividad variable.
- Contar con una metodología de detección adecuada y validada.
- Tener una utilidad clínica que permita a las personas tomar decisiones reproductivas informadas.

En este contexto amplio y a menudo poco específico, es comprensible que existan diferencias en la composición de los paneles entre laboratorios, y que se cuestione la inclusión de ciertas enfermedades, como el déficit de G6PD.

A esta variabilidad se suma la complejidad de la metodología de análisis e interpretación de los hallazgos de cada laboratorio. Mientras algunos paneles analizan el gen completo, otros optan por un análisis dirigido centrado en determinadas variantes conocidas. Estas diferencias influirán en el número de portadores identificados. Por ejemplo, un laboratorio puede clasificar una variante como “de significado incierto” (VUS), mientras que otro, basado en mayor evidencia acumulada o una base de datos de referencia diferente, podría considerarla “probablemente patogénica”. Esta discrepancia tiene un impacto directo en la decisión de aceptar o descartar al donante, así como en la necesidad de realizar estudios adicionales en la pareja receptora.

Déficit de Glucosa 6 Fosfato Deshidrogenasa

El déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) es la deficiencia enzimática más común a nivel mundial, con una prevalencia estimada de 500 millones de personas (16). Es especialmente frecuente en regiones históricamente expuestas a la malaria, como África,

Asia, Oriente Medio y el área mediterránea, incluyendo Italia, donde puede afectar hasta al 10% de los varones según la región.

Aunque muchas personas portadoras de variantes patogénicas en el gen *G6PD* **son asintomáticas**, el trastorno puede manifestarse clínicamente de tres formas: **ictericia neonatal**; **anemia hemolítica aguda**, desencadenada por fármacos (entre ellos algunos antimaláricos) (19), infecciones o ciertos alimentos (cómo las habas) y **anemia hemolítica crónica** no esferocítica, esta última poco frecuente y no dependiente de factores desencadenantes, se asocia a determinadas variantes genéticas poco prevalentes. La crisis hemolítica aguda se manifiesta en forma de síndrome anémico (cansancio, malestar, sudoración, palidez), ictericia (tinte amarillento en ojos y piel), orina oscura (hemoglobinuria), dolor de espalda y/o dolor abdominal y aumento de parámetros analíticos sugestivos de destrucción de glóbulos rojos (15).

Es un trastorno genético que se hereda de manera **recesiva ligada al cromosoma X**, por lo que afecta principalmente a los hombres. Las mujeres homocigotas suelen estar afectadas, mientras que las heterocigotas pueden ser portadoras o presentar síntomas dependiendo del grado de inactivación del cromosoma X sano. Los varones afectados harían portadoras a todas sus hijas mientras que sus hijos varones serían todos sanos, las mujeres heterocigóticas podrían dar lugar al 50% de mujeres portadoras y 50% de varones afectados.

La **penetrancia es incompleta** lo que implica que no todas las personas portadoras de una variante patogénica desarrollarán síntomas. Además, es un trastorno con **expresividad variable**, por lo que la severidad de los síntomas puede variar incluso entre individuos hemicigotos con la misma variante. Todo ello, porque una misma variante patogénica, en cada individuo puede determinar una actividad enzimática diferente. Por lo tanto conocer la variante genética no nos permite predecir la actividad enzimática (10, 11, 12, 13) (baja correlación genotipo – actividad enzimática).

El diagnóstico puede realizarse mediante un análisis enzimático o genético. El análisis enzimático es un método sencillo y económico que mide la **actividad de la enzima** por espectrofotometría Ultravioleta. Éste podría resultar particularmente útil para detectar a los varones afectados, ya que el gen en varones se presenta en hemicigosis. Mientras que, en mujeres heterocigotas, en las que existe expresión codominante del gen, es decir, se expresa el gen alterado y el gen normal en diferente proporción según la inactivación aleatoria del cromosoma X, los resultados pueden ser muy variables, pudiendo o no detectarse el déficit. El análisis genético permitiría detectar cualquier variante patogénica, independientemente del sexo.

Estudios como el de Pietrapertosa et al. (2001) han demostrado que la actividad enzimática no siempre se correlaciona con la gravedad clínica. Por ejemplo, individuos con menos del 10% de actividad enzimática, que en teoría se considera un déficit grave, pueden presentar manifestaciones clínicas muy variables. La mayoría de los individuos evaluados eran asintomáticos. Entre quienes desarrollaron síntomas, algunos presentaron ictericia neonatal, y otros crisis hemolíticas agudas, siendo pocos los casos que requirieron transfusión. Por este motivo, la clasificación de la World Health Organization (WHO 2024) (17) propone correlacionar variantes genéticas y manifestaciones clínicas, acepta rangos de actividad media por variante a partir de datos de al menos de 3 individuos hemicigotos y modifica los puntos de

corte de actividad enzimática para individuos con anemia hemolítica crónica (<20%), anemia hemolítica aguda / ictericia neonatal (<45%) y normales (>60%).

En resumen, el hecho de ser una enfermedad genética donde cada variante patogénica puede tener un rango de actividad enzimática, y en la que la gravedad de las crisis hemolíticas agudas vendrá determinada por distintos factores, entre otros, la dosis del factor desencadenante, el nivel basal de hemoglobina y la propia variante, dificulta la predicción del riesgo individual y de la descendencia.

Recomendaciones:

1. El déficit de G6PD no se considera una enfermedad genética grave, por lo que no debe incluirse en los paneles de cribado de portadores en donantes de gametos.
2. Se trata de una afección mayoritariamente asintomática, con escasa correlación entre la mutación genética, la actividad enzimática, y las manifestaciones clínicas. Los síntomas suelen aparecer ante la exposición a factores predisponentes, como determinados fármacos, alimentos o infecciones.
3. El análisis enzimático no se considera una herramienta útil para el cribado, especialmente en mujeres.
4. En caso de realizarse un cribado del déficit de G6PD, se recomienda llevarlo a cabo mediante el estudio genético del gen G6PD.
5. Solo aquellos donantes de gametos con historia personal o familiar de déficit de G6PD deberán ser estudiados mediante análisis genético. Se debe sospechar esta condición ante clínica compatible con anemia hemolítica aguda tras la exposición a determinados fármacos, alimentos o infecciones.
6. Todo varón portador de una variante patogénica debe considerarse afecto, incluso en ausencia de síntomas clínicos.
7. Si un donante semen presenta una variante patogénica en el gen G6PD, excluyendo variantes asociadas a anemia hemolítica crónica (14), su semen podría ser donado y utilizado si se confirma que la mujer que aporta los ovocitos no presenta variantes patogénicas en dicho gen. Al tratarse de un individuo afecto, será imprescindible informar a la mujer o pareja receptora de la condición genética del donante.
8. Si una candidata a donante de ovocitos es portadora de una variante patogénica en el gen G6PD, excluyendo aquellas asociadas a anemia hemolítica crónica (14), sus ovocitos podrían ser donados si se confirma que el varón que aporta la muestra seminal no presenta variantes patogénicas en dicho gen. Dado que el 50% de los varones podrían ser afectados, será imprescindible informar a la mujer o pareja receptora de la condición genética de la donante.

Bibliografía:

1. REGLAMENTO (UE) 2024/1938 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 13 de junio de 2024 sobre las normas de calidad y seguridad de las sustancias de origen humano destinadas a su aplicación en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE en el ser humano y por el que se derogan las Directivas 2002/98/CE y 2004/23/CE. Chapter 1. Article 3. Point 45.
2. Guide to the quality and safety of tissues and cells for human application published by the European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare of the Council of Europe (EDQM). 5th Edition, 2022. ISBN 978-92-871-9303-2.
3. Orden SSI/2057/2014, de 29 de octubre, por la que se modifican los anexos III, IV y V del Real Decreto-ley 9/2014, de 4 de julio, por el que se establecen las normas de calidad y seguridad para la donación, la obtención, la evaluación, el procesamiento, la preservación, el almacenamiento y la distribución de células y tejidos humanos y se aprueban las normas de coordinación y funcionamiento para su uso en humanos. Boletín Oficial del Estado. N.º 268. Sec. I. Pág. 90536. Miércoles 5 de noviembre de 2014.
4. Castilla JA, Abellán-García F, Alamá P, Aura M, Bassas L, Clúa E, de la Fuente LA, Guillén JJ, Manau D, Rueda J, Ruiz M, Vendrell X. Cribado genético en donación de gametos. Grupo de trabajo de Donación de Gametos y Embriones de la SEF, en colaboración con ASESA, AEBM-ML, ASEBIR y AEGH. Madrid: Fase 20 S.L.; 2019.
5. Estudio básico de donantes de gametos (femeninos y masculinos), Grupo de trabajo para la elaboración de recomendaciones y criterios en relación con el estudio de los donantes de células reproductoras (gametos y embriones), CNRHA, Ministerio de Sanidad, marzo 2021.
6. Documento sulle problematiche relative alla fecondazione eterologa a seguito della sentenza della Corte Costituzionale nr. 162/2014". Elaborado en 2014 por el organismo que representa a los gobiernos regionales frente al Estado: la Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome.
7. Clarke H, Harrison S, Perez MJ, Kirkman-Brown J. UK guidelines for the medical and laboratory procurement and use of sperm, oocyte and embryo donors (2019). Human fertility (Cambridge, England). 2021;24(1):3-13.
8. Fertility Scotland. Guidance for Gamete Donation in NHS Scotland (Professionals). <https://fertility.scot/resource/guidance-for-gamete-donation-in-nhs-scotland-professionals/>. Published 27 August 2021. Accessed [25 de noviembre de 2024].
9. Gracia C, Anderson J, Flyckt R, Hill M, Jain T, Sakkas D, et al. Gamete and embryo donation guidance. Fertility and sterility. 2024;122(5):799-813.
10. Pfeffer DA, Satyagraha AW, Sathewa A, Alam MS, Bancone G, Boum Y et al. Genetic Variants of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase and Their Associated Enzyme Activity. A Systematic Review and Meta-Analysis. Pathogens. 2022 14;11(9):1045. doi: 10.3390/pathogens11091045.
11. Pietrapertosa A, Palma A, Campanale D, Delios G, Vitucci A, Tannoia N. Genotype and phenotype correlation in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Haematologica. 2001;86(1):30-5.
12. Nannelli C, Bosman A, Cunningham J, Dugué PA, Luzzatto L. Genetic variants causing G6PD deficiency. Clinical and biochemical data support new WHO classification. Br J Haematol. 2023;202(5):1024-1032.

13. Li, Z., Huang, Z., Liu, Y., Cao, Y., Li, Y., Fang, Y., et al. Genotypic and phenotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Guangzhou, China. *Hum Genomics*. 2023;17(26).
14. Fiorelli G, Martinez di Montemuros F, Cappellini MD. Chronic non-spherocytic haemolytic disorders associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 2000;13(1):39-55.
15. Hoja informaTIV <https://eritropatologia.com/images/HOJA-INFORMATIVA-EN-EL-DÉFICIT-DE-G6PD-v02.pdf>
16. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood*. 2020;136(11):1225-40.
17. Luzzatto L, Bancone G, Dugué PA, Jiang W, Minucci A, Nannelli C, et al. New WHO classification of genetic variants causing G6PD deficiency. *Bulletin of the World Health Organization*. 2024;102(8):615-7.
18. Geck RC, Powell NR, Dunham MJ. Functional interpretation, cataloging, and analysis of 1,341 glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *American journal of human genetics*. 2023;110(2):228-39.
19. Gammal RS, Pirmohamed M, Somogyi AA, Morris SA, Formea CM, Elchynski AL, et al. Expanded Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Medication Use in the Context of G6PD Genotype. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2023;113(5):973-85.