



Terapia de quelación del hierro

Norma López Santiago*

Resumen

El hierro (Fe) es un metal indispensable en el funcionamiento de diferentes sistemas enzimáticos del organismo. En su mayoría se encuentra formando parte de la hemoglobina, en donde participa en el intercambio gaseoso en tejidos y pulmón; en otros sistemas enzimáticos celulares participa en diferentes mecanismos de óxido-reducción. En condiciones normales se obtiene a partir de la dieta de donde se absorben aproximadamente 2 mg/día, y la misma cantidad se pierde por la descamación de epitelios, guardando un estrecho equilibrio. Esta cantidad es insuficiente para mantener la eritropoyesis, para la cual se utiliza el hierro proveniente de la hemólisis fisiológica, que aporta alrededor de 18 mg de Fe al día, el que por otra parte no tiene otra forma de eliminarse del organismo. En los pacientes que requieren transfusión de concentrado eritrocitario el aporte de Fe se incrementa 3.46 mg/g de hemoglobina contenido en la transfusión o 250 mg/unidad, de manera tal que al cumplirse la vida media de los eritrocitos transfundidos el Fe contenido en ellos se almacena inicialmente unido a proteínas de depósito: ferritina y hemosiderina. Al saturarse éstas se origina sobrecarga de hierro que se deposita en diferentes tejidos, inicialmente en hígado, pero al mantenerse elevado en forma constante, se deposita prácticamente en cualquier órgano: corazón, ganglios, glándulas, piel, etc., y más grave aún, puede permanecer en forma libre como hierro no unido a transferrina (NBTI), que es la forma más tóxica para el ser humano. La utilización de diferentes sustancias que fijen el Fe y ayuden a su eliminación es la mejor forma de evitar su toxicidad. Actualmente se dispone de diferentes sustancias que cumplen con este objetivo: deferoxamina, deferiprone y deferasirox.

Palabras clave: Toxicidad, sobrecarga de hierro, quelación.

Abstract

The iron (Fe) is a necessary metal for enzymatic systems function. Most of iron is contained into hemoglobin and it's function is gaseous exchange between tissue and lung; in other enzymatic systems iron takes part in different oxide-reduction mechanism. During normal physiology, quantity of iron absorbed (2 mg/d) is lost by sloughing of intestinal mucosa and skin, in a close equilibrium. This quantity is insufficient for maintain the erythropoiesis, that use the iron from the physiologic hemolysis, 18 mg/day; this iron has no other active mechanism for the excretion. In patients transfusion-dependent there is an iron excess approximately 3.46 mg/g of hemoglobin transfused or 250 mg/unit. The iron from the hemolysis is binding to ferritin and hemosiderin, when this proteins are full there is iron overload and gradually accumulates in several tissues: in the liver at first, but when it stands in high levels it's deposited in any organs such as heart, glands, ganglion, skin, etc., and more danger, could stay free as non binding transferring iron (NBTI), the most toxic iron form to the human. The use of different substances that binding the iron and help for excretion it, are the best option for limit iron toxicity. Actually we have different substances for this objective: deferoxamine, deferiprone and deferasirox.

Key words: Toxicity, iron overload, chelation.

* Médico adscrito al Servicio de Hematología. Instituto Nacional de Pediatría.

El hierro (Fe) es un metal importante en el organismo, no sólo porque forma parte de la hemoglobina (Hb), sino por su participación en el funcionamiento de citocromos, mioglobina, citocromo-oxidasa, catalasas, peroxidasa, etc. En condiciones normales, existen 4-5 g de Fe en el organismo, de los cuales 65% forma parte de la Hb, 4% de la mioglobina, y 1% de diferentes compuestos que promueven la oxidación intracelular. En todos estos sistemas, el hierro participa como transportador de oxígeno, y al cumplir esta función se convierte en un eficiente transportador de electrones y en catalizador del sistema óxido-reducción, cuya función depende de la capacidad del Fe para mantener en forma cíclica el estado ferroso (Fe^{++}) y el férrico (Fe^{+++}). Aproximadamente 0.1% del Fe está combinado con la transferrina y circula en el plasma y 15-30% está almacenado unido a la ferritina en el sistema reticuloendotelial y en el hígado. Cuando la ferritina se encuentra totalmente saturada de Fe hay pequeñas cantidades de Fe que se almacenan dentro de las células como acúmulos que son fácilmente identificados mediante microscopia óptica, una forma extremadamente insoluble conocida como hemosiderina.¹

Debido a que los humanos no tienen un mecanismo fisiológico para remover el hierro del organismo, existe una homeostasis cuidadosamente regulada del hierro en el cuerpo, la que normalmente es mantenida en 40 mg/kg en las mujeres y alrededor de 50 mg/kg en los hombres.² En sujetos saludables, el metabolismo del hierro es equilibrado con cantidades similares del elemento absorbido por la dieta y las pérdidas en las heces a través de las células epiteliales y la pérdida de sangre; tales cantidades representan aproximadamente 1 a 2 mg de hierro por día.³ Una vez que el Fe ha traspasado la luz intestinal y entra a la circulación, viaja a través de la circulación unido a la transferrina (Tf), una proteína bilobulada producida en los hepatocitos y macrófagos. Cada molécula es

capaz de unir dos átomos de Fe^{+++} y bicarbonato.⁴ Alrededor de 30% de la Tf circulante se encuentra saturada en la circulación y tiene como principal función llevar el Fe^{+++} a las diferentes células: en el normoblasto será integrado a la formación de hemoglobina. Si recordamos que el Fe necesario para mantener la eritropoyesis diaria es de 20-30 mg/día es fácilmente explicable que el Fe absorbido de la dieta es insuficiente para mantenerla; por lo tanto, es necesario que se obtenga de otras fuentes; la más importante de ellas es la hemólisis fisiológica. Los eritrocitos senescentes son destruidos en macrófagos y reticuloendotelio esplénico principalmente; a partir de ellos se formará bilirrubina como producto de deshecho, mientras que el Fe contenido se reutilizará para mantener niveles de hemoglobina adecuados. Considerando que cada gramo de hemoglobina contiene 3.46 mg de Fe, se requiere de la degradación de 5-6 g de hemoglobina para obtener los 18 mg de Fe al día para mantener la eritropoyesis adecuada.³

En diferentes patologías en las que existe una eritropoyesis ineficaz con hemólisis intramedular y/o intravascular, el estímulo hipóxico parece ser el que favorece la absorción constante de Fe a nivel intestinal. Esto ocurre particularmente en patologías en las que la hemólisis ocurre en precursores eritroides dentro de la médula ósea como talasemias, anemia diseritropoyética congénita y anemias sideroblásticas más que en las anemias en las que la hemólisis es periférica y de eritrocitos maduros.⁵ Las alteraciones en el gen de la hepcidina o de algunas de las proteínas reguladoras de su síntesis que acompañan a los diferentes tipos de hemocromatosis congénita favorecen la pérdida en la regulación de la absorción a nivel intestinal que permite una absorción excesiva de Fe que tiende a acumularse en el parénquima de diferentes órganos iniciando en hígado, corazón, glándulas endocrinas, etc.^{6,7} La dieta con exceso de Fe se ha mencionado como un mecanismo de sobre-

carga, particularmente en África, en diferentes regiones del Sub-Sahara; sin embargo, debido a que en esta región existe una alta prevalencia de hemocromatosis tipo IV, éste parece ser la principal razón de la condición.⁸

Por otra parte, existe una serie de enfermedades en las que es necesario el tratamiento de la anemia *per se*. Tal es el caso de las anemias hemolíticas hereditarias en las que se requiere mantener niveles de hemoglobina arriba de 8 g/dL por diversas razones: disminuir la eritropoyesis endógena y por lo tanto la hemólisis, favorecer el crecimiento del paciente, particularmente en niños; disminuir hipoxia y complicaciones, etc. Una situación similar ocurre en los síndromes de falla medular: anemia aplásica, síndromes mielodisplásicos, anemias diseritropoyéticas, etc. Paradójicamente, las transfusiones conllevan el riesgo de desarrollar sobrecarga de Fe, debido a la incapacidad del ser humano de depurar una mayor cantidad de Fe de la regulada fisiológicamente. El hierro contenido en cada transfusión se puede calcular multiplicando los mililitros transfundidos por el hematócrito del concentrado eritrocitario por 1.16 mg, de lo que se deriva que si se transfunden 15-20 mL/kg con un hematócrito promedio de 48 esto equivale a un incremento de 835-1,044 mg de Fe en cada transfusión, y si consideramos que 2/3 de este Fe se unirán a ferritina, se concluye que habrá un incremento de la ferritina de 556-696 ng. Los pacientes con transfusión crónica presentan sobrecarga de hierro después de un año de terapia. Posterior a la administración de 10 PG incremento de la ferritina por arriba de 1,000 mg/L.^{9,10}

El hierro excedente tiende a depositarse en diferentes tejidos; inicialmente lo hace en hígado, pero cuando la sobrecarga de Fe continúa se deposita prácticamente en cualquier parte del organismo, incluyendo corazón, SNC, sistema endocrino, músculo e inclusive en piel, produciendo consecuencias importantes en la función.

Tales consecuencias incluyen daños al hígado y pueden involucrar cirrosis, disfunciones endocrinas que incluyen la deficiencia de hormonas del crecimiento, insulina, hormonas luteinizante y folículo-estimulante, que pueden, respectivamente, llevar a falla en el crecimiento, diabetes mellitus e hipogonadismo hipogonadotrófico, con baja fertilidad como manifestación clínica; también pigmentación de la piel y enfermedades cardíacas, que son las principales amenazas a la vida del paciente como consecuencia de la sobrecarga de hierro.⁸ Sin embargo, la cardiomiopatía puede ser más frecuente en los pacientes con sobrecarga de hierro transfusional que en los pacientes con hemocromatosis hereditaria, probablemente debido a la rápida sobrecarga de hierro del «sistema tampón» y de la producción de NTBI.¹ Entre los pacientes con talasemia mayor, por ejemplo, la cardiomiopatía es la principal causa de muerte. Una vez que el corazón es afectado, el pronóstico para el paciente es extremadamente difícil por la falta de terapias intervencionistas.^{11,12} Inclusive antes del desarrollo de la falla del corazón, los pacientes con talasemia mayor pueden ser asintomáticos y la disfunción ventricular sólo descubierta a través de exámenes con imágenes.¹³ La cardiomiopatía también puede ser una consecuencia clínica de la terapia de transfusión entre los pacientes con talasemia intermedia,¹⁴ anemia de células falciformes¹⁵ y síndromes mielodisplásicos,¹⁶ entre otras anemias dependientes de transfusión.

Por lo tanto, resulta indispensable la monitorización constante de los pacientes con anemia crónica independientemente de la etiología de la misma. Una vez identificado un paciente con altos requerimientos transfusionales, es necesario tratar de prevenir la sobrecarga de hierro. Las transfusiones de ≥ 120 mL/kg/año de concentrado eritrocitario pueden ocasionar sobrecarga de hierro que se correlacionan con niveles de ferritina en suero $\geq 1,000$ g/L.¹⁷

Tratamiento

Una vez establecido el diagnóstico de sobrecarga de Fe es necesario iniciar la terapia quelante tomando en cuenta que el Fe es esencial para muchas funciones fisiológicas en el organismo, por lo que es indispensable obtener la quelación sin llevar a la depleción. Por lo tanto, la principal meta de la terapia de quelación es disminuir la concentración de Fe tisular a concentraciones en las que no pueda ocurrir la toxicidad mediada por Fe. Con las terapias quelantes actuales, obtener un nivel de Fe tisular seguro lleva meses o años debido a la poca capacidad que tienen para remover el Fe fijo en tejidos. Aunque la concentración de Fe en hígado no necesariamente refleja la sobrecarga en el resto de los tejidos del organismo, se toma como referencia particularmente para disminuir la toxicidad en miocardio que es la principal causa de muerte en pacientes politransfundidos. El objetivo es obtener una excreción diaria de Fe de 0.4-0.5 mg/k/día. Esto se logra al movilizar el Fe unido o no unido a transferrina (NTBI de non transferrin bound iron) intracelular y hierro labil hepatocelular a través de la quelación con deferoxamina medida en el Fe fecal. Por otra parte, la movilización del Fe procedente del metabolismo de los eritrocitos que ocurre principalmente en macrófagos, se libera rápidamente del macrófago y es captado

por el quelante para ser eliminado por orina (Cuadro I).¹⁸

Deferoxamina

Deferoxamina es un ácido trihidroxámico producido naturalmente por *Streptomyces pilosus*, que muestra una gran afinidad por el hierro, al que se une con un índice de relación de 1:1, para así formar un complejo hexadentado de hierro. Deferoxamina es pobremente absorbida por el tracto digestivo y tiene una vida media muy corta (20 minutos), por lo que debe administrarse por vía parenteral. La eficacia de deferoxamina para reducir el daño orgánico inducido por la sobrecarga de hierro se demostró utilizando como modelo a los pacientes talasémicos desde el decenio de los setenta, mostrando que su administración por un periodo de 52 a 83 meses reducía significativamente el riesgo hepático para fibrosis por concentración de hierro, reduciendo también la incidencia de insuficiencia cardiaca, al revertir los cuadros asociados como la arritmia.

Vías de administración: Subcutánea, intravenosa, intramuscular.

Subcutánea: 20-40 mg/k/día en infusión continua de 10-12 horas de preferencia nocturna empleando bomba de infusión, durante 5 días a la semana, hasta lograr niveles de ferritina sérica ≤ 500 µg.

Cuadro I. Propiedades de los agentes quelantes.¹⁹

Propiedad	Deferoxamina	Deferiporna	Deferasirox
Quelante con unión a Fe	Hexadentado (1:1)	Bidentado (3:1)	Tridentado (2:1)
Dosis usual	25-40 mg/k/día	75 mg/k/día	10-40 mg/k/día
Vía de administración	Subcutánea, Intravenosa	Oral	Oral
Excreción	Urinaria, fecal	Urinaria	Fecal
Efectos adversos	Reacciones locales, oftálmicas, auditivas, óseas, pulmonares, alérgicas y neurológicas	Molestias GI, agranulocitosis/neutropenia, artralgia, elevación de transaminasas	Molestias GI, rash
Status	Con licencia	Con licencia en Europa para pacientes refractarios a deferoxamina	Con licencia

Intravenosa: 20-40 mg/kg/día disuelta en 1,000 cc sol. Glucosada 5%, administrada durante 12-14 horas en infusión continua. Debido a que requiere hospitalización se recomienda 1-2 días cada 3-4 semanas y en relación a las siguientes indicaciones: Disminuir rápidamente la sobrecarga de Fe previo a TCPH, posterior a la transfusión de concentrado eritrocitario y previo al inicio de quelante oral.

Intramuscular: No recomendada por su baja acción quelante.

Vía	Tiempo de administración (horas)	Días de administración/semana
SC	10-12 h	5
IV	12-14	1-2
IM	Bolo	1

Efectos colaterales: Se pueden presentar reacciones locales en sitio de aplicación, oftálmicas auditivas y óseas. Existen reportes sobre la toxicidad pulmonar aguda con hipoxemia y fibrosis intersticial en pacientes que han sido tratados a largo plazo con dosis altas de este quelante.

Deferiprone

La deferiprone fue el primer desarrollo de un quelante oral. Se trata de un quelante bidentado, donde tres moléculas del mismo se unen por cada molécula de hierro. Se absorbe rápidamente, y alcanza sus concentraciones pico en 45-60 minutos. Su vida media plasmática ha sido estimada en 91.1 minutos y se inactiva en el hígado por glucoronidación, induciéndose excreción de hierro casi exclusivamente con la orina, y una pequeña parte en heces. La dosis usual es de 75 mg/kg/d.²⁰

Existen pocos estudios que comparan a deferiprone contra deferoxamina. Existe un trabajo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado en 144 pacientes talasémicos con valores basales de ferritina sérica de hasta 3,000 $\mu\text{g/L}$ que recibieron deferiprone 75 mg/kg/d en tres tomas, o bien, deferoxamina en dosis de 50 mg/kg/d SC a lo largo de 12 horas, 5 días a la semana, por 1 año.²² No se registraron diferencias significativas en la tasa de reducción promedio de ferritina sérica (222 $\mu\text{g/L}$ y 232 $\mu\text{g/L}$ para deferiprone y deferoxamina, respectivamente). Por último, también se ha reportado que deferoxamina es inferior a deferiprone en función de la protección cardiovascular.²³

Los efectos adversos más comunes de deferiprone consisten en cambios de color en la orina, molestias a nivel gastrointestinal (náusea, vómito, dolor abdominal), y suelen ser controlables. La agranulocitosis es el efecto adverso más severo, pero se desconoce el mecanismo que la desencadena, además de que su incidencia es baja. Remite al discontinuar el tratamiento. En algunos pacientes se ha utilizado la combinación con deferoxamina. No se encuentra disponible en México.

Deferasirox

Deferasirox es el quelante de más reciente desarrollo. Se une al hierro en un índice de relación de 2:1, y se trata de un fármaco diseñado con un modelo molecular que forma parte de la familia conocida como de los bihidroxifenil-triazoles. Se absorbe rápidamente y alcanza niveles plasmáticos pico en 1-3 horas. La excreción del hierro es por heces, es altamente selectivo para este mineral, sin afectar los niveles de zinc y cobre.²¹ Su vida media en plasma es de 11-19 horas y se puede prolongar con dosis mayores. Con dosis de 20-40 mg/kg este fármaco ha demostrado conseguir una tasa de excreción de al menos

Cuadro II. Guías para administración y seguimiento de los quelantes de Fe.

	Deferoxamina	Deferiprone	Deferasirox
Características	Administración IV y SC Vida media 20 min Excreción: urinaria y heces Dosis: 20-60 mg/k/día	Administración oral Vida media 2-3 horas Excreción: urinaria Dosis: 50-100 mg/día	Administración oral Vida Media: 8-16 horas, Excreción: Heces Dosis: 20-30 mg/k/día
Guías de Monitoreo	Audiometría y examen oftalmológico anual Ferritina sérica trimestral Fe hepático anual Fe cardíaco anual después de 10 años de edad	BH con diferencial semanal ALT mensual 6 m, posterior semestral Ferritina sérica trimestral Fe hepático anual Fe cardíaco anual después de 10 años de edad	Creatinina sérica mensual ALT mensual Ferritina sérica mensual Niveles de Fe anual Fe cardíaco anual después de 10 años de edad
Ventajas	Experiencia a largo plazo Efectivo para mantener depósitos de Fe normales o cercano a lo normal Revierte enfermedad cardíaca con terapia intensiva Puede ser combinado con deferiprone	Actividad oral Perfil de seguridad bien establecido Mayor remoción Fe cardíaco Puede ser combinado con deferoxina	Actividad oral una vez al día Equivalencia con deferoxamina a dosis mayores Estudios en diferentes enfermedades hematológicas
Desventajas	Requiere infusión parenteral Toxicidad a ojos, oídos y hueso Pobre apego	Puede no obtener balance negativo con dosis de 75 mg/k/d Riesgo de agranulocitosis y necesidad de BH semanal	Datos limitados a largo plazo Necesidad de monitoreo renal Puede no obtenerse balance negativo con las dosis altas recomendadas

Adaptado de Cohen AR.²⁴

0.3 mg/kg/d, la cual puede ser suficiente para mantener el equilibrio férrico en pacientes bajo terapia con transfusiones.¹⁹

Este fármaco posee una potencia comparable a la deferoxamina, es seguro y de fácil administración por vía oral; para una mejor absorción debe tomarse 30 minutos antes del desayuno disuelto en jugo de manzana o naranja y evitar mezclarlo con utensilios.

Entre los efectos adversos se presenta cefalea, erupción cutánea, efectos gastrointestinales como náusea, vómito y dolor abdominal que no requieren ajuste de dosis, y rara vez modificaciones en la dosis. Su utilización requiere el control de función renal y hepática periódicas y valoración oftalmológica y auditiva anual con potenciales evocados (*Cuadro II*).

Referencias

- Hall JE. Chapter 32 Red blood cells, anemia and polycythemia. Guyton and Hall Physiology Review, Ed. Elsevier Saunders 2006: 419-28.
- Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. Blood 2003; 101: 15-9.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. NEJM 1999; 341: 1986-95.
- Fairbanks VF, Beutler E. Iron Metabolism en Williams Hematology, Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U Ed. 6th Edition, 2001: 295-304.
- Porter J. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. American Journal of Hematology 2007: 82.
- Kwiatkowski JJ, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemia's. Hematol Oncol Clin N Am 18 (2004) 1355-1377.
- Maggio A et al. Blood Cells Mol Dis 2002; 28 (2): 196-208.
- Choudry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. Indian J Ped 2007; 74: 759-764.
- Porter J. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload; American Journal of Hematology; 82, 2007.

10. Hershko C. Iron loading and its clinical implications; American Journal of Hematology 2007.
11. Schafer AI, Cheron RG, Dluhy R et al. Clinical consequences of acquired transfusional iron overload in adults. N Engl J Med 1981; 304: 319-24.
12. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. Lancet 1989; 2: 27-30.
13. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P et al. Survival and disease complications in thalassemia major. Ann NY Acad Sci 1998; 850: 227-31.
14. Aldouri MA, Wonke B, Hoffbrand AV et al. High incidence of cardiomyopathy in beta-thalassaemia patients receiving regular transfusion and iron chelation: reversal by intensified chelation. Acta Haematol 1990; 84: 113-7.
15. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. Blood 2001; 97: 3411-6.
16. Batra AS, Acherman RJ, Wong WY et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. Am J Hematol 2002; 70: 306-12.
17. The Management of Sickle Cell Disease. U.S. Department of Health and Human Services. Division of Blood Disorders and Resources. NIH publication No. 04-2117.
18. Kushner JS, Porter JP, Olivieri NF. Secondary Iron Overload, Hematology 2001; 47-61.
19. Kwiatkowski JJ, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias. Hematol Oncol Clin N Am 2004; 18: 1355-1377.
20. Al-Refaie FN et al. Br J Haematol 1995; 89 (2): 403-8.
21. Choudry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. Indian J Ped 2007; 74: 759-764.
22. Maggio A et al. Blood Cells Mol Dis 2002; 28 (2): 196-208.
23. Anderson LJ et al. Lancet 2002; 360 933d: 516-520.
24. Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. In Hematology. American Society of Hematology. 2006: 42-47.

Correspondencia:

Dra. Norma López Santiago

Correo electrónico: nolsa99@yahoo.com