

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos

*Iron overload in pediatric patients*Raúl Cano-Castellanos<sup>1</sup>, Norma López-Santiago<sup>2</sup>, Josefa Piedras<sup>1</sup>

## Resumen

En pediatría, las anemias crónicas hereditarias, como la anemia drepanocítica y los síndromes talasémicos, y en menor grado la anemia aplásica, la aplasia pura de serie roja y los síndromes mielodisplásicos y diseritropoyéticos, cursan con requerimientos transfusionales elevados y consecuentemente, con el peligro potencial de desarrollar sobrecarga de hierro. El hierro de la sangre transfundida es procesado inicialmente por los macrófagos, que digieren los eritrocitos senescentes y retornan el hierro a la transferrina del plasma. Esta carga de hierro transfusional puede saturar la transferrina y llevar a la formación de "hierro no unido a transferrina" en el plasma; éste es tomado por las células del parénquima hepático y depositado como ferritina y hemosiderina. El hierro puede ser reducido de férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) a ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), y en esta forma catalizar la formación de radicales hidroxilo (altamente reactivos), que pueden causar daño oxidativo y afectar lípidos, proteínas y moléculas de ADN y llevar a la muerte celular o fibrosis.

**Diagnóstico.** La medición del índice de saturación de la transferrina y las mediciones seriadas de ferritina sérica son métodos confiables y sencillos para evaluar la tendencia de la sobrecarga de hierro y la eficacia de la terapia de quelación. Un método no invasivo para esta evaluación es el Dispositivo de Interferencia Cuántica de Superconducción (SQUID). Este dispositivo no está disponible en nuestro país, y sólo cuentan con él cinco centros de todo el mundo. La resonancia magnética puede usarse para valorar la carga de hierro en el hígado, corazón y páncreas, y puede sustituir procedimientos invasivos como la biopsia cardíaca y hepática.

## Abstract

In pediatrics, chronic genetic anemias such as sickle cell disease, thalassemic syndromes and, to a lesser degree, aplastic anemia, pure red cell aplasia, myelodysplastic syndromes and dyserythropoietic syndromes, are characterized by high transfusional requirements and, consequently, a potential risk to develop iron overload. Iron transfusional loading is initially processed by macrophages after the breakdown of senescent erythrocytes and the iron released to plasma transferrin. This transfusional iron load can saturate the transferrin and result in the emergency of toxic "plasma nontransferrin bound iron" that is taken up by the parenchymal hepatic cells and stored as ferritin and hemosiderin. The iron can be reduced from ferric ( $\text{Fe}^{3+}$ ) to ferrous ( $\text{Fe}^{2+}$ ) ions and catalyze the formation of free hydroxyl radicals (highly reactive) that may produce oxidative damage that may also affect lipids, proteins and DNA molecules and finally result in cellular death and/or fibrosis. Transferrin saturation index and serum ferritin serial measurements have shown to be simple and reliable techniques for efficiently evaluating iron overload and chelation therapy. The SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) constitutes a noninvasive method for evaluating iron overload; however, this device is not available in México and only five medical centers worldwide have this equipment. Magnetic resonance imaging can be used to evaluate iron load in liver, heart, and pancreas and may replace invasive procedures such as heart or hepatic biopsies. Deferoxamine, deferiprone and deferasirox are currently used in the treatment of

<sup>1</sup>Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C.; <sup>2</sup>Servicio de Hematología; Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 23-09-08

Fecha de aceptación: 16-02-09

**Tratamiento.** En la actualidad, la terapia de quelación de hierro se realiza con deferoxamina, deferiprona o deferasirox. Cuando la deferoxamina se administra por vía subcutánea se recomiendan 20-40 mg/kg/día en infusión continua de 10-12 horas, de preferencia nocturna, con bomba de infusión, durante 5 días a la semana, hasta lograr niveles de ferritina sérica  $\leq 500 \mu\text{g/L}$ . Igualmente, para la vía intravenosa se utilizan de 20-40 mg/kg/día, administrados durante 12-14 horas en infusión continua. No se recomienda la administración intramuscular por su baja acción quelante. La dosis usual de deferiprona es de 75 mg/kg/día. El deferasirox en dosis de 20-40 mg/kg puede producir una tasa de excreción de hierro de 0.3 mg/kg/día, que permite mantener el equilibrio férrico en pacientes con transfusiones; posee una potencia comparable a la deferoxamina.

Aunque no existe evidencia categórica de que todos los pacientes anémicos politransfundidos desarrollarán sobrecarga de hierro, se recomienda realizar programas integrales de vigilancia para establecer un tratamiento temprano cuando se estime necesario.

**Palabras clave.** Anemia, transfusión, sobrecarga de hierro, terapia de quelación.

transfusional iron overload. Deferoxamine is infused SC (20-40 mg/kg/day) in a continuous infusion connected to a portable pump for 10-12 h, 5x/week, mainly at night, and IV 20-40 mg/kg/day in a continuous infusion for 12-14 h. Intramuscular administration is not recommended due to the low chelation action. A daily dose of 75 mg/kg of deferiprone is recommended. Deferasirox is safe, orally administered and is as effective as deferoxamine. The effective oral dose is 20-40 mg/kg. Iron balance is obtained with 0.3 mg/kg/day urinary iron excretion in transfusion-dependent patients. Even though there is no conclusive evidence that all anemic polytransfused patients will develop iron overload, it is recommended to carry out integral surveillance programs to establish early iron chelation therapies.

**Key words:** anemia, transfusion, iron overload, chelation therapy.

El síndrome anémico forma parte de una gran variedad de entidades nosológicas. La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en la edad pediátrica, y el tratamiento es con sales de hierro administradas por vía oral. Este hierro es utilizado por el organismo en la medida de sus requerimientos y como el organismo tiene mecanismos homeostáticos que regulan la absorción del metal, una vez que se corrige la deficiencia no representa peligro de sobrecarga de hierro. Otras causas de anemia en la edad pediátrica son producto de factores genéticos que producen alteraciones cualitativas y cuantitativas de la síntesis de hemoglobina, entidades que por la hemólisis constante tienen requerimientos incrementados de hemotransfusiones (HT) y, consecuentemente, el peligro potencial de desarrollar sobrecarga de hierro. En este grupo de padecimientos podemos mencionar la anemia drepanocítica y los síndromes talasémicos. Con menor frecuencia encontramos alteraciones que pueden ser congénitas o adquiridas, pero que durante su

evolución pueden tener requerimientos variables de HT, dependiendo de la respuesta que tengan al tratamiento específico. En este grupo se incluyen a todos los síndromes de falla medular: anemia aplásica adquirida y congénita, aplasia pura de la serie roja (APSR), síndromes mielodisplásicos (SMD) y síndromes diseritropoyéticos.<sup>1</sup>

El avance logrado en las últimas décadas en la investigación de biología molecular ha permitido mayor comprensión de la fisiopatología de las anemias, los mecanismos que se suceden en el continuo patológico que inicia con éstas, el tratamiento con terapia de HT y la final sobrecarga de hierro como una condición patológica que se suma a la enfermedad de base y promueve complicaciones orgánicas que pueden ser mortales. Esta complicación, resultado de la incapacidad del organismo para eliminar el hierro acumulado, podría evitarse en buena medida. Sin embargo, en múltiples ocasiones, la atención que demanda el padecimiento principal impide que el clínico estime suficientemente

el riesgo de sobrecarga de hierro. Actualmente se dispone de mejores fármacos quelantes administrados por vía oral, capaces de eliminar este mineral sin exponer más al organismo del paciente pediátrico a los efectos deletéreos del hierro.<sup>1</sup>

Ante la apremiante necesidad de reducir la incidencia de sobrecarga de hierro como contingencia de alto riesgo en pacientes con trastornos hematológicos que requieren de HT frecuentes, un grupo de hematólogos de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C. (AME-HAC), se reunió para discutir conceptos y recomendaciones actualizadas que el clínico debe considerar en el tratamiento de este padecimiento. En el presente trabajo se resumen las recomendaciones emanadas de esta reunión como una contribución al esfuerzo de los médicos interesados en los centros mexicanos de atención de tercer nivel.

## Epidemiología de las anemias

### *Antecedentes*

En la anemia drepanocítica, las alteraciones genéticas de la hemoglobina anormal (hemoglobina S) se manifiestan cuando el paciente es sometido a hipoxia, lo que induce a los eritrocitos a modificar su estructura, y adoptar forma de hoz o guadaña (drepanocitos). Esta nueva forma provoca su atrapamiento en la microcirculación, favorece la lisis, e interfiere en el flujo normal de la sangre al obstruir los vasos sanguíneos más pequeños porque favorece la formación de trombos.

Los síndromes talasémicos se caracterizan por la síntesis reducida o ausente de las cadenas de globina,  $\alpha$  o  $\beta$ . Al igual que sucede en la drepanocitosis, las manifestaciones clínicas se observan desde los primeros meses de vida, generalmente a partir del sexto mes, momento en el cual se convierten en pacientes dependientes de HT. Además, en esta condición existe una absorción intestinal de hierro anormalmente alta, que contribuye a elevar aún más la sobrecarga del metal.<sup>2</sup>

Una publicación de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de Norteamérica informa que la anemia drepanocítica afecta a millones de personas en el mundo, principalmente a individuos con antecedentes de origen del África subsahariana, y a aquellos que cuentan con esa misma carga genética y viven ahora en regiones hispanoparlantes como México, las Antillas, Centroamérica y Sudamérica. Lo mismo sucede en países mediterráneos próximos al continente africano como Grecia, Italia, Turquía, e incluso la India.<sup>2</sup>

Las hemoglobinas anormales, entre las que se encuentra la hemoglobina S, son muy raras en amerindios y, cuando se encuentran, se debe generalmente a la mezcla con otros grupos étnicos. Se han estudiado más de 3000 individuos de poblaciones aborígenes,<sup>3,4</sup> y las hemoglobinas anormales están prácticamente ausentes en indios americanos; los hallazgos esporádicos de hemoglobina S entre ellos se deben a la mezcla con africanos traídos como esclavos durante la dominación española. De igual forma, la  $\beta$ -talasemia y la drepanocitosis son alteraciones genéticas poco frecuentes en población hospitalaria, en donde se informan frecuencias que oscilan entre 0.08<sup>5</sup> y 0.15%<sup>3</sup> para  $\beta$ -talasemia y entre 0.07<sup>3</sup> y 0.35%<sup>5</sup> para drepanocitosis, ambas heterocigotas.

Los estudios en grupos híbridos en áreas seleccionadas del país, muestran que en algunas comunidades de la costa este y oeste hay diferentes frecuencias de heterocigotos a la hemoglobina S, y que se ha visto en algunas comunidades una alta prevalencia del rasgo de hemoglobina S, similar a la que se ha observado en algunas áreas de África. Tres trabajos ejemplifican lo anterior: el primero realizado en un grupo de 200 sujetos, habitantes de un pueblo localizado en la costa del Golfo de México (estado de Veracruz), donde 15% fue heterocigoto a  $\beta$ -talasemia y 6% de ellos tuvieron además el rasgo de drepanocitosis.<sup>6</sup> En este trabajo se postula la posibilidad que la  $\beta$ -talasemia estuviera presente en nuestro país antes de la llegada de los españoles a México. En el segundo estudio, un grupo de individuos mexicanos con raíces africanas

mostró una frecuencia de 12.8% de heterocigotos para hemoglobina S, con predominio del haplotipo Bantú.<sup>7</sup> El tercer estudio se realizó en Mazatán, en la costa de Chiapas, municipio donde a principios del siglo XIX, 75% de la población total era mulata, lo que refleja la marcada contribución de la raza negra en la composición genética de la población. Este estudio, realizado en la Universidad Autónoma de Chiapas en 1991, demostró que 15.3% de 300 sujetos estudiados presentó heterocigocidad para la hemoglobina S. Esta frecuencia es la más alta reportada en nuestro país y refleja el comportamiento de esta entidad nosológica en otras zonas geográficas, excepto en las costas del Golfo de México y del Océano Pacífico.<sup>8</sup>

Cabe mencionar que en el libro de Hematología Wintrobe,<sup>9</sup> en la sección correspondiente a distribución de hemoglobina S en México, se establece que 1.2% de los mexicanos (que residen en Texas) tienen la anormalidad. Esta cifra está basada en el trabajo de Killingsworth y Wallace,<sup>10</sup> y posiblemente se debe interpretar como indicativo de la mezcla de indios americanos o mestizos con negros en esa área.

Aunque no se conoce con suficiente detalle la prevalencia de los síndromes talasémicos en México, se considera que son las anormalidades de la hemoglobina más frecuentes en poblaciones seleccionadas de nuestro país. En una comunidad de sujetos con antepasados italianos, se encontró una frecuencia de 1.3% de heterocigotos a  $\beta$ -talasemia.<sup>3</sup> En otro estudio prospectivo, que incluyó 1 639 muestras de sangre obtenidas entre los años 1987 y 2000, cuyo objetivo era la búsqueda de hemoglobinas anormales, se encontraron concentraciones altas de hemoglobina A2 en 319 de estas muestras, consistente con el diagnóstico de  $\beta$ -talasemia. Esta anormalidad de la hemoglobina representó 74.2% de todas las anormalidades, tanto cualitativas como cuantitativas, de la molécula de hemoglobina.<sup>11</sup> Reyes-Nuñez y col. estudiaron 500 individuos consecutivos con o sin anemia pero con hipocromia y/o microcitosis, e identificaron 48 (9.6%) con talasemia: 37 con  $\beta$ -talasemia y 11 con la variedad  $\alpha$ . Estos autores concluyeron que los sín-

dromes talasémicos no son infrecuentes en México, pero en muchas ocasiones estos casos son subdiagnosticados y confundidos con anemia por deficiencia de hierro, por lo cual son tratados erróneamente con hierro.<sup>12</sup>

El tratamiento de primera línea en ambos casos implica frecuentes HT que ayudan a mejorar la calidad de vida pero implican el riesgo de sobrecarga de hierro, lo que puede afectar el funcionamiento de hígado, corazón y glándulas endocrinas a nivel general.

Otras entidades nosológicas motivo de consulta y que se complican con sobrecarga de hierro por la terapia transfusional, incluyen la aplasia pura de serie roja (APSR), que se caracteriza por anemia y reticulocitopenia, resultado de una producción deficiente de los precursores eritroides de la médula ósea, con cuentas normales de leucocitos y plaquetas en sangre periférica. La APSR puede ser de carácter hereditario (anemia de Blackfan-Diamond) o adquirida. Se trata de una enfermedad poco frecuente en México: 17 pacientes pediátricos en un período de 22 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, y 13 niños en 13 años en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (CMN SXXI IMSS), por lo que se puede inferir que en los hospitales pediátricos de concentración del Distrito Federal se presenta un caso de APSR congénita por año.<sup>13</sup>

Lo mismo ocurre con la anemia aplásica refractaria al manejo farmacológico y con requerimientos transfusionales elevados. En la población derechohabiente del IMSS del Distrito Federal, Benítez-Aranda y col. informaron una incidencia de anemia aplásica en población pediátrica de 4.2 casos nuevos por 10<sup>6</sup> individuos por año.<sup>14</sup>

La anemia aplásica hereditaria tipo Fanconi (AF) constituye el síndrome hereditario más frecuente, su distribución es mundial y afecta a todas las razas. En el Hospital de Pediatría (CMN SXXI IMSS), desde 1989 hasta el año 2000, ingresaron 75 niños, de los cuales 10 fueron caracterizados como

portadores de AF, por lo que se puede afirmar que la relación anemia aplásica adquirida *versus* AF es de 6 a 1.<sup>15</sup>

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son raros en niños y, aun cuando se han reportado casos en lactantes desde los dos meses de edad, la frecuencia de estos es difícil de establecer ya que suelen ser subdiagnosticados. En México no existen datos suficientes sobre la incidencia en la población infantil. En contraste con lo informado en la literatura, en una revisión de 11 años en el Instituto Nacional de Pediatría, se identificaron sólo 14 pacientes con diagnóstico de SMD *de novo*: 43% correspondió a anemia refractaria (AR), 21.5% a AR con sideroblastos en anillo (ARSA), 28.5% a AR con exceso de blastos (AREB) y 7% a AREB en transformación (AREB-t).<sup>16</sup>

Existen otros padecimientos como la insuficiencia renal crónica o las enfermedades oncológicas que pueden cursar con sobrecarga de hierro, causada por múltiples HT. Sin embargo, en estas dos condiciones la complicación se puede prevenir: en el primer caso, la utilización de eritropoyetina subcutánea puede mejorar la anemia y eliminar la necesidad de HT y por lo tanto la complicación; en el segundo caso, el control adecuado de la neoplasia primaria generalmente va acompañado de recuperación hematológica y excepcionalmente se requerirán HT que pongan al paciente en riesgo de sufrir sobrecarga de hierro. No obstante, la información nacional de padecimientos con sobrecarga de hierro es insuficiente, de ahí la pertinencia de realizar un estudio multicéntrico que nos permita establecer la magnitud del problema en nuestro país.

Todos los padecimientos hematológicos mencionados anteriormente requerirán, en algún momento de su curso, terapia de quelación para remover el hierro del organismo. Un fármaco quelante del hierro se fija a éste y forma un quelato susceptible de ser excretado, especialmente en las heces, lo cual corrige la sobrecarga de hierro. Los agentes quelantes y la flebotomía terapéutica han sido usados

por mucho tiempo; sin embargo, el desarrollo continuo de la investigación ha traído consigo nuevos conceptos y evidencia para el sustento racional de nuevos y mejores fármacos, criterios y recursos discutidos en este texto. Su objetivo es la difusión de guías o recomendaciones útiles para los clínicos mexicanos.

## Diagnóstico

Las HT son una opción de tratamiento comúnmente utilizado entre pacientes con anemias crónicas. Aunque no existe evidencia que determine categóricamente que todos los pacientes anémicos politransfundidos habrán de cursar con sobrecarga de este mineral, se recomienda realizar programas integrales de vigilancia con el objetivo de establecer tratamiento temprano, siempre que se estime necesario.<sup>17</sup>

El hierro de la sangre transfundida es procesado inicialmente por los macrófagos, que digieren los eritrocitos senescentes y retornan el hierro a la transferrina del plasma. Esta carga de hierro extrínseco transfusional puede saturar la transferrina disponible y llevar a la formación de "hierro no unido a transferrina" (HNUT) en el plasma. Esta forma de hierro es tomada rápidamente por las células del parénquima hepático mediante mecanismos que son independientes de la captación mediada por transferrina. El HNUT también se forma por eritropoyesis ineficaz excesiva, inducida por eritropoyetina. El exceso de hierro en el plasma finalmente es captado por las células y depositado en forma de ferritina y de hemosiderina, histológicamente visibles. La mayoría del hierro depositado en esta forma se acumula en el hígado.<sup>18</sup>

El hierro puede ser reducido de férrico ( $\text{Fe}^{+3}$ ) a ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), lo que le permite catalizar la formación de radicales hidroxilo (altamente reactivos), que pueden causar daño oxidativo y afectar lípidos, proteínas y moléculas de ADN. Probablemente, el efecto sobre los lípidos juegue el principal papel del daño oxidativo mediado por hierro. El resultado final es la descomposición de moléculas de lípidos, con el con-



comitante efecto en la integridad de los organelos que pueden llevar a la muerte celular. Otro efecto de los radicales es la producción aumentada del factor transformante de crecimiento  $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ 1), que conduce a una síntesis aumentada de colágeno y a fibrosis. En resumen, el daño oxidativo inducido por hierro puede producir muerte celular o fibrosis.<sup>18</sup>

La transfusión de concentrados eritrocitarios en volumen  $\geq 120$  mL/kg puede ocasionar sobrecarga de hierro que se correlaciona con niveles de ferritina en suero iguales o mayores de 1 000  $\mu$ g/L. Todos los pacientes con sobrecarga de hierro deben ser vigilados en centros especializados, donde se pueda evaluar la toxicidad orgánica, además de brindar educación para la salud a los pacientes y apoyo general; pero en países como el nuestro, una parte significativa de la población no siempre tiene acceso a este tipo de seguimiento.<sup>17</sup>

Para establecer el diagnóstico de sobrecarga de hierro es necesario conocer la concentración del metal en diferentes órganos y evaluar el funcionamiento del corazón, hígado y glándulas endocrinas. La medición bioquímica cuantitativa del hierro no hemínico en biopsias hepáticas constituye el método más exacto para evaluar la magnitud de la sobrecarga de hierro, así como para guiar el tratamiento y, aunque no se le puede considerar una prueba simple, tampoco es muy difícil de realizar por médicos experimentados, ya que se trata de un procedimiento seguro (Cuadro 1). La muestra debe

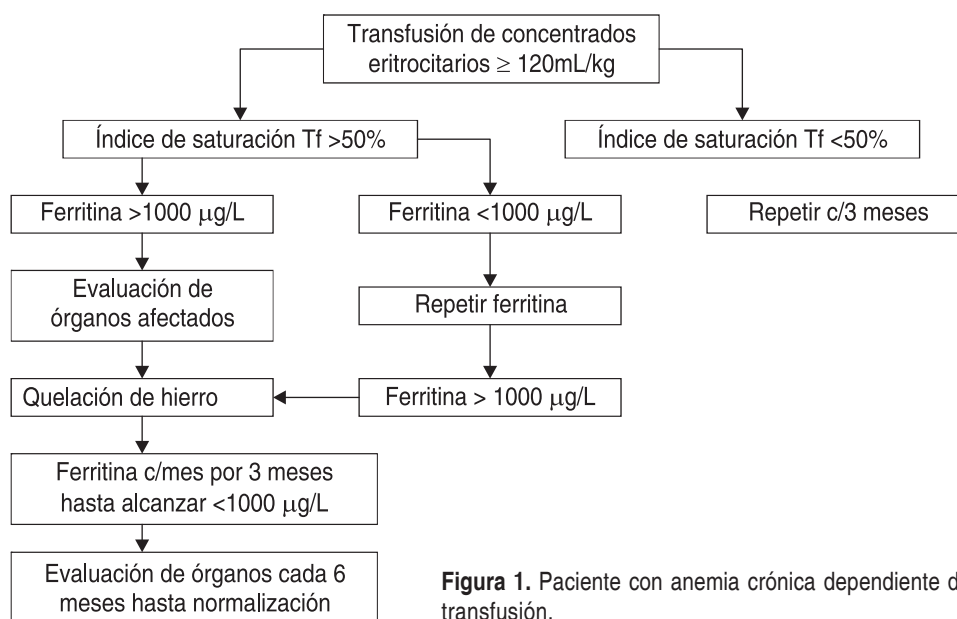
ser de tamaño adecuado (1 mg de peso seco) y libre de cirrosis o lesiones focales del hígado. La medición se realiza por espectrometría de absorción atómica en laboratorios de referencia. En algunos programas se recomienda realizar biopsias hepáticas al inicio del tratamiento quelante y posteriormente cada dos años. La mejor indicación para iniciar terapia quelante es la obtención de una concentración de hierro no hemínico mayor de 7 mg/g de peso seco de hígado.<sup>18</sup>

Dentro de las mediciones indirectas, usualmente el empleo de dos o más parámetros proporciona una buena aproximación de la cantidad total de hierro acumulada. El hierro en suero se encuentra siempre elevado y la saturación de transferrina (completamente saturada) correlaciona razonablemente bien con la ferritina<sup>19</sup> (Fig. 1). Ésta es la principal proteína de almacenamiento intracelular de hierro y circula en el plasma en pequeñas cantidades. Se desconoce la función fisiológica de la ferritina secretada al plasma, pero parece tener una relación logarítmica con las reservas de hierro del organismo. La ferritina en plasma, considerada reactante de fase aguda, y la deficiencia de ácido ascórbico, infección o inflamación crónica o aguda y concentración elevada de eritropoyetina pueden alterar la relación entre ferritina sérica y las reservas de hierro en el organismo. También se puede elevar por la liberación de ferritinas tisulares, ocasionada por daño al hígado o a otros tejidos ricos en ferritina, así como por disfunción hepática.

**Cuadro 1. Evaluación de la sobrecarga de hierro**

Parámetro	Normal	Leve	Sobrecarga de hierro	
			Moderada	Severa
CHH (mgFe/g peso seco)	<1.2	3-7	>7	>15
Ferritina sérica ( $\mu$ g/L)	<300	1 000-2 500	1 000-2 500	>2 500
Saturación transferrina (%)	20-50	>50	>50	>50
RM T2* (ms)	<20	14-20	8-14	<8
ALT (U/L)	<250	>250	<250	<250
HNUT ( $\mu$ M/L)	0-0.4	>0.4	>0.4	0.4

CHH: concentración de hierro hepático; RM T2\*: resonancia magnética, imagen potenciada en T2\*; ALT: alanina transaminasa; HNUT: hierro no unido a transferrina.



**Figura 1.** Paciente con anemia crónica dependiente de transfusión.

Los pacientes con anemia drepanocítica que reciben HT frecuentes tienen un mayor riesgo de presentar varias condiciones que afectan la relación de ferritina y reservas de hierro, especialmente infecciones crónicas y agudas, respuesta inflamatoria a los infartos de la microvasculatura, enfermedad hepática y anemia hemolítica crónica con hiperplasia eritroide. No obstante lo anterior, las mediciones seriadas de ferritina sérica siguen siendo un método confiable y sencillo para evaluar la tendencia de la sobrecarga de hierro y la eficacia de la terapia de quelación.<sup>20</sup>

El receptor soluble de la transferrina (RTf) en plasma deriva de la masa total de transferrina celular con 80% o más proveniente de la médula eritroide. Aunque algunos informes indican que la concentración del RTf en plasma está disminuida en presencia de sobrecarga de hierro, no se ha descrito ninguna relación cuantitativa entre la magnitud de la sobrecarga de hierro y la concentración del RTf.<sup>20</sup>

Un método no invasivo para la evaluación de la sobrecarga de hierro es el Dispositivo de Interferencia Cuántica de Superconducción (SQUID por sus siglas en inglés: *Superconducting Quantum Interference Device*). Sin embargo, este dispositivo no es un recurso disponible en nuestro país; por ahora

sólo cuentan con él cinco centros de todo el mundo. Además, hay que considerar que en algunos estudios no se encontró correlación entre los resultados obtenidos con el SQUID, los niveles de ferritina sérica y la concentración de hierro en hígado.<sup>20</sup>

La técnica o secuencia de pulso que ofrece mayor representatividad en el estudio del sistema músculo esquelético es la imagen potenciada en T2\*; así, la resonancia magnética (RM T2\*) puede usarse para valorar la carga de hierro en el hígado, corazón y otros órganos como el páncreas y, en consecuencia, sustituir procedimientos invasivos como la biopsia cardíaca y hepática.<sup>20</sup> Las evaluaciones funcionales del miocardio pueden realizarse periódicamente, ya que la sobrecarga de hierro al miocardio es la causa más común de muerte por esta condición.

En México como en otros países, los dispositivos de RM T2\* son más comunes que el dispositivo de interfase SQUID, y se pueden emplear para la población; sin embargo, se ha observado que las cuantificaciones difieren sustancialmente de acuerdo con el equipo usado, lo que limita la comparación de mediciones entre diversos centros. Por otro lado, cada vez se desarrollan mejores técnicas de imagen por resonancia magnética y tomografía com-

putada, aunque todavía no se certifica su uso como un recurso verdaderamente adecuado para la detección de sobrecarga. Tampoco podemos perder de vista que estas dos modalidades diagnósticas no son económicamente accesibles para un amplio sector de la población.<sup>18</sup>

## Tratamiento

Las HT son una opción común en el tratamiento de soporte de las anemias previamente mencionadas. Una vez identificado un paciente con altos requerimientos transfusionales es necesario tratar de prevenir la sobrecarga de hierro, lo que se logra con el reconocimiento de la enfermedad de base y la institución del tratamiento específico. Cuando la sobrecarga de hierro ya está instalada es necesario tomar medidas dirigidas a eliminar el hierro excedente (Cuadro 2).<sup>21</sup>

### Deferoxamina

Es un ácido trihidroxámico producido naturalmente por *Streptomyces pilosus* que tiene una gran afinidad por el hierro, al que se une en una relación de 1:1, para formar un complejo hexadentado de hierro. La deferoxamina es pobremente absorbida por el tracto digestivo y tiene una vida media muy corta (20 min), por lo que debe administrarse por vía parenteral. Su eficacia para reducir el daño orgánico inducido por la sobrecarga de hierro se demostró desde la década de los años setenta, utilizando

como modelo a los pacientes talasémicos. Los resultados mostraron que su administración por un período de 52 a 83 meses reducía significativamente el riesgo hepático de fibrosis por acumulación de hierro, y también disminuía la incidencia de insuficiencia cardíaca al revertir los cuadros asociados como la arritmia.

Para la vía de administración subcutánea se recomiendan 20-40 mg/kg/día en infusión continua de 10-12 horas, de preferencia nocturna, con bomba de infusión, durante cinco días a la semana, hasta lograr niveles de ferritina sérica  $\leq 500 \mu\text{g/L}$ . Igualmente, para la vía intravenosa se utiliza 20-40 mg/kg/día, disueltos en 1 000 mL de solución glucosada al 5%, administrada durante 12-14 horas en infusión continua. Debido a que requiere hospitalización, se recomienda 1-2 días cada 3-4 semanas y las siguientes indicaciones: disminuir rápidamente la sobrecarga de hierro previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, posterior a la transfusión de concentrado eritrocitario y previo al inicio de quelante oral. No se recomienda la administración intramuscular por su baja acción quelante.

Como efectos colaterales se pueden presentar reacciones locales en el sitio de aplicación, así como 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.

**Cuadro 2. Propiedades de los agentes quelantes<sup>21</sup>**

Propiedad	Deferoxamina	Deferiprona	Deferasirox
Quelante con unión a Fe	Hexadentado (1:1)	Bidentado (3:1)	Tridentado (2:1)
Dosis usual	20-40mg/kg/día	75mg/kg/día	10-40mg/kg/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 gastrointestinales, agranulocitosis/neutropenia, artralgia, elevación de transaminasas	Molestias gastrointestinales, rash
Estado	Con licencia	Con licencia en Europa para pacientes refractarios a deferoxamina	Con licencia



### **Deferiprona**

Fue el primer desarrollo de un quelante oral. Se trata de un quelante bidentado en el que tres moléculas del mismo se unen por cada molécula de hierro. Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones pico en 45-60 min. Su vida media plasmática ha sido estimada en 91.1 min<sup>22</sup> y se inactiva en el hígado por glucouridación, lo que induce la excreción de hierro casi exclusivamente en la orina y sólo una pequeña parte en heces. La dosis usual es de 75 mg/kg/día.<sup>23</sup>

Existen pocos estudios que comparan a la deferiprona con la deferoxamina. Un trabajo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado en 144 pacientes talasémicos con valores basales de ferritina sérica de hasta 3 000 µg/L recibieron deferiprona a 75 mg/kg/día en tres tomas, o bien, deferoxamina en dosis de 50 mg/kg/día subcutánea a lo largo de 12 horas, cinco días a la semana por un año.<sup>24</sup> No se registraron diferencias significativas en la tasa de reducción promedio de ferritina sérica: 222 µg/L y 232 µg/L para deferiprona y deferoxamina, respectivamente. Por último, también se ha reportado que deferoxamina es inferior a deferiprona en función de la protección cardiovascular.<sup>25</sup>

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

### **Deferasirox**

Es el quelante de más reciente desarrollo, diseñado con un modelo molecular que forma parte de la familia conocida como bi-hidroxi-fenil-triazoles. Se une al hierro en una relación de 2:1, se

absorbe rápidamente, alcanza niveles plasmáticos pico en 1-3 horas, es altamente selectivo para este mineral, sin afectar los niveles de zinc y cobre,<sup>26</sup> y la excreción del hierro es por heces. Su vida media en plasma es de 11-19 horas y se puede prolongar empleando dosis altas. Se ha demostrado que con dosis de 10-40 mg/kg se puede conseguir una tasa de excreción de hierro de 0.3 mg/kg/día, la cual puede ser suficiente para mantener el equilibrio férrico en pacientes bajo terapia con HT.<sup>26</sup>

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, evitando mezclarlo con utensilios. Entre los efectos adversos se presentan cefalea, erupción cutánea, efectos gastrointestinales como náusea, vómito y dolor abdominal que no requieren o raras veces necesitan ajuste de dosis. Su utilización requiere el control periódico de la función renal y hepática y la valoración oftalmológica y auditiva anual con potenciales evocados (Cuadro 3).

Es importante identificar altos requerimientos de HT en el paciente, el momento en que se presenta la sobrecarga de hierro e iniciar oportunamente el tratamiento de quelación. Posteriormente, es necesario el control estricto y la vigilancia de la respuesta al tratamiento, la identificación de los efectos no deseados de las drogas quelantes y el momento en que se debe discontinuar éstas al tener niveles de ferritina sérica <500 µg/L.

En el paciente que ha llegado al equilibrio de hierro, pero que requiere continuar con la administración de concentrado eritrocitario periódicamente, deberá realizarse una monitorización de la ferritina sérica trimestralmente y evaluar el uso de quelantes de hierro si los requerimientos transfusionales son  $\geq 120$  mL/kg/día.<sup>27</sup>

**Cuadro 3. Guías para administración y seguimiento de los quelantes de hierro<sup>27</sup>**

	<b>Deferoxamina</b>	<b>Deferiprona</b>	<b>Deferasirox</b>
Características	Administración i.v. y s.c. Vida media 20 min Excreción: urinaria y heces Dosis: 20-60 mg/kg/día	Administración oral Vida media 2-3 h Excreción: urinaria Dosis: 50-100 mg/kg/día	Administración oral Vida media: 8-16 h Excreción: heces Dosis: 20-30 mg/kg/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 6m, 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 deferiprona	Activo vía oral Perfil de seguridad bien establecido Mayor remoción Fe cardíaco Puede ser combinado con deferoxamina	Activo vía 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 75mg/kg/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

## Agradecimientos

A todos los participantes: Dra. Irma Leticia Barrios Hernández, Hospital ABC; Dra. Herminia Benítez Aranda, México, D. F., Servicio de Hematología, Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI, IMSS; Dra. Adolfin Berges García, México, D. F., CMN "La Raza" del IMSS; Dra. Lourdes Cecilia Correa González, Hospital General de San Luis Potosí; Dr. José de Diego Flores Chapa, México, D. F., CMN 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Servicio de Hematología; Dra. Ana Itamar González Ávila, Hospital Infantil de México Federico Gómez; Dra. Claudia A. Licea, Villahermosa, Tabasco, Hospital PEMEX; Dra. Mónica Malavar, Tuxtla, Gutiérrez, Hospital de Especialidades Pediátricas Secretaría de Salud; Dr. Mario Alberto Martínez Ramírez, Veracruz, Hospital de Especialidades, Unidad

14; Dra. Bárbara Novelo, México, D. F., División de Prestaciones Médicas, IMSS; Dr. Rogelio Alejandro Paredes Aguilera, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Hematología; María Teresa Pompa Garza, Monterrey, N. L., Hospital UMAE # 25, IMSS; Dr. Iván Rodríguez, Toluca, Estado de México, Hospital del Niño DIF Toluca; Dr. Daniel Romero López, México, D. F., Instituto Nacional de la Rehabilitación, Banco de Sangre; Dra. Verónica Soto, Guadalajara, Jalisco, Hospital Civil; Dra. Bruna Isabela Taboada Mascarín, Guadalajara, Jalisco, Hospital Universitario; Dr. Ángel Leño; Dra. Ma. Antonieta Vélez, México, D. F., HGR de Zona # 1, Gabriel Mancera, IMSS, Servicio de Pediatría.

*Autor de correspondencia:* Raúl Cano Castellanos.  
*Correo electrónico:* canoraul16@hotmail.com

## Referencias

- Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2007;82:1136-1139.
- Genetic Disease Profile: Sickle cell anemia. NIH Publication No. 96-4057 (last updated: May 5, 2005). [genomics.energy.gov](http://genomics.energy.gov) (accessed May 18th, 2007).
- Ruiz-Reyes G. Abnormal hemoglobins and thalassemia in Mexico. *Rev Invest Clin* 1998;50:163-170.
- Lisker R, Zarate G, Loria A. Studies on several genetic hematologic traits of Mexicans. IX. Abnormal hemoglobins and erythrocytic glucosa-6-phosphate dehydrogenase deficiency in several Indian tribes. *Blood* 1966;27:824-830.
- Ibarra B, Vaca G, Franco-Gamboa E, García-Cruz D, de la Mora E, Castro-Felix LP, et al. Abnormal hemoglobins in Northwestern Mexico. *Acta Anthropogenet* 1982;6:217-223.
- Reyes-Cruz G, Hernández-Acasiete M, Ruiz-Reyes G. Identification of a focus of beta-thalassemia in Tamiagua, Veracruz. *Rev Invest Clin* 1990;42:189-192.
- Magaña MT, Ongay Z, Tagle J, Bentura G, Cobian JG, et al. Analysis of beta S genes and beta A genes in a Mexican population with African roots. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:121-126.
- Cano-Castellanos R, Ureina-López G, Aguilar-Vázquez J. Prevalencia de portadores de hemoglobina S en Mazatán, Chiapas. Tesis de Pregrado. Universidad Autónoma de Chiapas, México; 1991.
- Wintrobe MM. *Clinical Hematology*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1961.
- Killingsworth W, Wallace S. Sicklemia in Southwest. *J Am Med Dir Assoc* 1936;107:1508.
- Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Ruiz-Reyes G. Heterozygous beta-thalassemia: not infrequent in México. *Arch Med Res* 2001;32:293-295.
- Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Sonati MF, Zayas-Pérez P, Vivanco-Jiménez M, Ojeda-Laguna L, et al. Prevalencia de talasemias beta y alfa en sujetos con anemia microcítica hipocrómica: Experiencia en una sola institución. *Rev Hematol* 2005;6(suppl 1):S7.
- Benítez-Aranda H, Olivares-Canto G, Izquierdo-Ramírez J, Farfán-Canto JM. Aplasia selectiva congénita de la serie roja. Estudio de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988;45:89-95.
- Benítez-Aranda H, Vélez-Ruelas MA, Díaz-Cárdenas S, Sánchez-Valle E, Xolotl-Castillo M, Dueñas-González MT, et al. Incidence of aplastic anemia in a defined subpopulation from Mexico City. *Hematology* 2002;7:229-232.
- Benítez-Aranda H, Díaz-Cardenas S, Vélez-Ruelas M. Síndromes hereditarios de falla medular. *Rev Hematol* 2004;5:21-31.
- López-Santiago N. *Síndromes Mielodisplásicos*. Hemato Oncología Pediátrica. México: McGraw-Hill; 2006.
- 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. Reprinted, June 2004.
- Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin* 2005;19(suppl 1):7-12.
- Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. *Wintrobe's Clinical Hematology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p. 1319-1365.
- Brittenham GM, Sheth S, Allen ChJ, Farrell DE. Noninvasive method for quantitative assessment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001;38(suppl 1):37-56.
- 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.
- Al-Refaie FN, Sheppard LN, Nortey P, Wonke B, Hoffbrand AV. Pharmacokinetics of the oral iron chelator deferiprone (L1) in patients with iron overload. *Br J Haematol* 1995;89:403-408.
- Deshpande A, Kalgutkar S, Udani S. Red cell exchange using cell separator (therapeutic erythrocytapheresis) in two children with acute severe malaria. *J Assoc Physicians India* 2003;51:925-926.
- Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:196-208.
- Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassemia. *Lancet* 2002;360:516-520.
- Choudry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr* 2007;74:759-764.
- Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:42-47.