



Indicaciones de terapia quelante de hierro

Norma López Santiago*

*Médico Adscrito al Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría México, D.F.

El hierro (Fe) es un metal importante en el organismo, no sólo porque forma parte de la hemoglobina (Hb), sino también 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% forma parte de la mioglobina, 1% forma parte de diferentes compuestos que promueven la oxidación intracelular, 0.1% 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.¹

Es muy importante para el cuerpo humano mantener el hierro en equilibrio, ya que los humanos no tienen un mecanismo fisiológico para remover el hierro del cuerpo. 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.² La concentración cuidadosamente regulada del hierro en el cuerpo es normalmente mantenida en 40 mg/kg en las mujeres y alrededor de 50 mg/kg en los hombres.³ Una vez que el hierro de la dieta ya fue absorbido, parte del hierro dentro del enterocito es transferido a través de la membrana lateral para el plasma. El hierro ferroso es oxidado nuevamente a hierro férrico, que se une a la transferrina y circula por el plasma. La capacidad total de la transferrina de unirse al hierro es de 12 mg y normalmente está saturada en 25%, ofreciendo al cuerpo un mecanismo de redistribución del hierro cuando sea necesario. El hierro puede ser acumulado dentro de las células tanto dentro de las moléculas de ferritina o como hemosiderina, un complejo inorgánico. La ferritina es la forma principal en la cual el hie-

rrero es seguramente almacenado; se encuentra en el hígado, el bazo, la médula y en pequeñas cantidades en la sangre. Normalmente existe un equilibrio entre el Fe perdido por descamación de epitelios y la cantidad absorbida a partir de los alimentos, que como ya se mencionó corresponde aproximadamente a 2 mg/día; sin embargo, es necesario recordar que el Fe necesario para mantener la eritropoyesis diaria es de 20-30 mg/día, considerando que cada gramo de hemoglobina contiene 3.46 mg de Fe, por lo que los 18 mg/día restantes que no pueden ser obtenidos a partir de la dieta el organismo los toma de los depósitos existentes en el tejido reticuloendotelial; estos depósitos provienen en su mayoría de la reutilización del Fe liberado por la hemólisis fisiológica.²

En condiciones normales se liberan 20 mg de Fe a macrófagos de hígado, bazo y médula ósea previniendo de la hemólisis fisiológica que representa la destrucción del 0.83% de los eritrocitos circulantes. Cuando esta cantidad de Fe liberado es superada por diferentes patologías en las que existe una eritropoyesis ineficaz con hemólisis intramedular y/o intravascular, el Fe es fagocitado por el sistema reticuloendotelial y a partir de aquí es tomado por la Tf, sigue las vías metabólicas normales en células parenquimatosas y cuando excede su unión a vías metabólicas, ferritina y hemosiderina, incrementa los niveles de NBTI, LIP, dando lugar a la toxicidad asociada a Fe.²⁰ En diversas 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 maduros² el estímulo hipóxico parece ser el que favorece la absorción constante de Fe a nivel intestinal. La terapia transfusional ha mejorado en forma importante la ca-

lidad de vida de los pacientes con diversas patologías que se acompañan de fenómeno hemolítico, y no sólo esto sino que para algunos pacientes particularmente aquellos con talasemia, la terapia con hipertransfusiones que tiene como objetivo disminuir la eritropoyesis endógena se ha recomendado de gran utilidad en el manejo.

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 al regulado 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 1000 mg/L.^{6,7}

El hierro excedente tiende a depositarse en diferentes tejidos, inicialmente lo hace en hígado, pero cuando la sobrecarga de Fe continúa incrementando, el hierro 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; pigmentación de la piel y enfermedades cardíacas, que son las principales amenazas a la vida del paciente en 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 tera-

pías intervencionistas.^{8,9} Inclusive antes del desarrollo de la falla del corazón, los pacientes con talasemia mayor pueden ser asintomáticos para la disfunción ventricular que puede ser descubierta a través de exámenes con imágenes.¹⁰ La cardiomiopatía también puede ser una consecuencia clínica de la terapia de transfusión entre los pacientes con talasemia intermedia,¹¹ anemia de células falciformes¹² y síndromes mielodisplásicas,¹³ 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 $\geq 1,000$ mg/L.¹⁴

Es estándar de oro para evaluar la sobrecarga de Fe en tejidos es la biopsia hepática, en la que una medición de ≥ 7 g/g tejido en peso seco traduce una cantidad de Fe tóxica no sólo para el hígado sino para todo el organismo. El inconveniente es que se trata de un método diagnóstico invasivo con potencial riesgo de complicaciones asociadas.

Otros métodos diagnósticos han sido utilizados para evaluar la sobrecarga de Fe tisular. El de mayor utilidad es el dispositivo de interfase cuántica de superconducción (SQUID), sin embargo su escasa disponibilidad a nivel mundial lo hace un recurso poco práctico. La imagen obtenida por resonancia magnética (IRM) con técnica de tiempo de relajación mide la concentración de hierro tisular indirectamente mediante la detección de influencias paramagnéticas de los depósitos de hierro (ferritina y hemosiderina) en el comportamiento de los protones en la resonancia. La IRM con técnica de tiempo de relajación mide la concentración de hierro tisular indirectamente mediante la detección de influencias paramagnéticas de los depósitos de hierro (ferritina y hemosiderina) en el comportamiento de los protones en la resonancia para estimar el contenido de hierro hepático, se ha estudiado por 20 años. El hierro acorta los tiempos de relajación en T1, T2 y T2*, oscureciendo las imágenes; cuando hay presencia de hierro, dado que la IRM es inocua, ofrece una gran expectativa dado que es accesible para la estimación de hierro, lo que se ha estudiado por 20 años.

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 el 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 captado por el quelante para ser eliminado por orina.¹⁵

Con estas metas, actualmente existen tres diferentes quelantes de Fe disponibles cuyas características se describen en el *cuadro I*. El primer quelante disponible y por lo mismo con el que mayor experiencia se tiene es la deferoxamina con buenos resultados; deferirpone sólo se ha utilizado en Europa, y tiene el inconveniente de producir agranulocitosis, lo que limita su uso; recientemente se ha utilizado deferasirox con buenos resultados, incluso capacidad para remover en forma más efectiva el Fe de tejidos, sin embargo aún falta experiencia a largo plazo.¹⁶⁻¹⁸

Es importante identificar altos requerimientos transfusionales en el paciente, el momento en que se presenta

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

	Deferoxamina	Deferiprona	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 h, 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 deferiprona	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 AR¹⁹

la sobrecarga de hierro e iniciar oportunamente el tratamiento de quelación. Posteriormente, es necesario el control estricto y 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 al tener niveles de ferritina sérica $< 500 \mu\text{g/L}$.

En el paciente que ha llegado al equilibrio de hierro, pero que requiere continuar con la administración de concentrado eritrocitario periódicamente, deberá realizarse monitorización de la ferritina sérica trimestralmente y evaluar el uso de quelantes de Fe si los requerimientos transfusionales son $\geq 120 \text{ mL/k/día}$.

Referencias

- Hall JE. Chapter 32 Red blood cells, anemia and polycythemia. Guyton and Hall Physiology Review, Ed. Elsevier Saunders, 2006: 419-28.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. NEJM 1999; 341: 1986-95.
- Brittenham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. Blood 2003; 101: 15-9.
- Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. Ann N Y Acad Sci 1998; 850: 191-201.
- Piperno A. Classification and diagnosis iron overload. Hematological 1998; 83: 447-55.
- Porter J. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. American Journal of Hematology 2007; 82.
- Hershko C. Iron loading and its clinical implications. American Journal of Hematology, 2007.
- 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.
- Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C et al. Survival and causes of death in thalassaemia major. Lancet 1989; 2: 27-30.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P et al. Survival and disease complications in thalassemia major. Ann N Y Acad Sci 1998; 850: 227-31.
- 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.
- Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M et al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. Blood 2001; 97: 3411-6.
- Batra AS, Acherman RJ, Wong WY et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. Am J Hematol 2002; 70: 306-12.
- 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.
- Kushner JS, Porter JP, Olivieri NF. Secondary Iron Overload, Hematology 2001: 47-61.
- Kwiatkowski JJ, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemia's. Hematol Oncol Clin N Am 2004; 18: 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.
- Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. In Hematology. American Society of Hematology 2006: 42-47.

Correspondencia:

Norma López Santiago

E-mail: nolsa99@yahoo.com