Nuevas perspectivas terapéuticas en la sobrecarga de hierro

Villegas A. Nuevas perspectivas terapéuticas en la sobrecarga de hierro. *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 511-512.

INTRODUCCIÓN

El hierro es un metal esencial para la vida, encontrándose prácticamente en la totalidad de los organismos vivos, que requieren hierro para su crecimiento y desarrollo.

El hierro interviene activamente en el funcionamiento de numerosas proteínas involucradas en la producción de energía oxidativa, en la respiración mitocondrial, en el transporte de hierro y en la inactivación de radicales libres producidos por el mismo, y en la síntesis de ADN (1).

Los organismos vivos han organizado métodos eficientes para la absorción, almacenamiento y transporte de hierro, pero sin embargo el organismo no dispone de un método fisiológico eficaz para su excreción.

La sobrecarga de hierro tanto congénita, hemocromatosis hereditaria, como adquirida, fruto de repetidas transfusiones de sangre en pacientes anémicos, es muy tóxica para el organismo, fundamentalmente para corazón, hígado y sistema endocrino.

Los pacientes anémicos que requieren un gran número de transfusiones a lo largo de su vida, tales como talasemia mayor, anemia de células falciformes, síndromes mielodisplásicos o diferentes subtipos de anemias congénitas, desarrollan una sobrecarga de hierro que determina una mayor morbilidad y mortalidad (2).

En la talasemia mayor y sobretodo en la talasemia intermedia, no sólo las transfusiones, sino también la marcada absorción de hierro, juegan un papel importante en el acumulo de Fe. Esta acción está mediada por la hepcidina, proteína de síntesis hepática que regula la absorción de Fe y su transporte desde el sistema mononuclear fagocítico a los eritroblastos (3).

La marcada disminución de hepcidina como consecuencia de la gran eritropoyesis ineficaz en talasemia mayor, talasemia intermedia y en el síndrome mielodisplásico de bajo grado (4), determina un incremento de la absorción intestinal de Fe con aumento del hierro circulante, que sobrepasa la saturación total de la transferrina y se generan NTBI (*Non Transfused Bound Iron*) y LPI (*Labil Plasma Iron*), que están directamente involucrados en la producción de radicales hidroxílicos libres (3). Radicales que pueden atravesar las membranas y producir daño en las mitocondrias. Estos productos no están sujetos a ningún mecanismo regulador y pue-

den lesionar directamente a órganos vitales como corazón, hígado u órganos endocrinos.

Más de la mitad de los pacientes con SMD desarrollan anemia y requieren un régimen de soporte transfusional, por lo cual a la larga, estos enfermos fundamentalmente con SMD de bajo riesgo, desarrollan sobrecarga de hierro (4).

La sobrecarga de Fe es una complicación seria pero inevitable. Los pacientes con SMD presentan una supervivencia menor en relación con los no transfundidos. Una Unidad de sangre contiene alrededor de 200 mg de hierro, por lo que los pacientes que requieren más de 20-30 unidades de sangre tienen la posibilidad de desarrollar una hemocromatosis secundaria, sobrecarga que aumenta proporcionalmente al número de transfusiones recibidas (4).

Por lo tanto, en el manejo transfusional de estos pacientes anémicos, hay que tener en mente la potencial toxicidad del hierro, con graves consecuencias clínicas que interfieren con la vida de los pacientes.

MEDIDA DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

La medida del hierro del organismo es compleja. Se han ensayado varios métodos como la ferritina sérica o la medida del hierro hepático (5), bien mediante biopsia hepática (LIC) o mediante dispositivos superconductores de interferencia cuántica (SQUID). En la actualidad la resonancia magnética del hígado y corazón mediante T2* (medida indirecta que valora el efecto que tiene el hierro en disminuir el tiempo de relajación de protones), parece ser una herramienta rápida, eficaz, incruenta y reproducible para monitorizar los depósitos de Fe y su respuesta a los quelantes (6-8).

TERAPÉUTICA QUELANTE

Los quelantes de hierro han demostrado ser eficaces en la eliminación de Fe, con una amplia experiencia en la talasemia mayor (9). La eficacia de la Desferoxamina ha sido suficientemente documentada en trabajos y protocolos y ha permitido disminuir la morbilidad y mortalidad de los pacientes talasémicos, con un incremento notable de su supervivencia (10). A

pesar de ello todavía existen pacientes mal quelados, generalmente aquellos que requieren mayor número de transfusiones, en los cuales el tratamiento estandar de 40 mg/kg peso/día x 5 días, en infusión subcutánea, no permite obtener un balance negativo de Fe (2,9,10).

Por otra parte el tratamiento es difícil de realizar por el enfermo, es pobremente tolerado y en el caso de pacientes de edad avanzada como los síndromes mielodisplásicos, es frecuente el abandono del tratamiento y en general representa una disminución evidente de su calidad de vida (4).

QUELANTES ORALES DE HIERRO

Todo ello ha llevado en los últimos años al desarrollo de más de 100 moléculas de quelantes orales de hierro. Uno de ellos la deferiprona a dosis de 75 mg/kg peso/día en 3 tomas, ha sido ensayado en los pacientes con talasemia mayor. Parece que su acción es inferior a la desferroxamina y un 30 a 50% de los pacientes no pueden mantener un balance de LIC inferior a 7 mg.

Sin embargo, se ha probado su utilidad en la miocardiopatía severa (9-11), y en combinación con la desferroxamina es capaz de aumentar la acción de esta última. Cruza la membrana celular, extrae el exceso de Fe celular y lo moviliza al plasma, en donde la desferroxamina se encargaría posteriormente de su eliminación por heces y orina. Además el Deferasirox inhibe precozmente la formación de NTBI y disminuye los niveles de LPI en plasma. Incrementa de esta manera la eficacia de la Desferroxamina y disminuye su toxicidad, al requerir menor dosis de la misma. También se ha demostrado que puede mejorar el depósito de Fe del miocardio, de acuerdo con la medida de T2* (9).

Así mismo en la cardiopatía severa, la administración continuada de Desferroxamina intravenosa ha conseguido mejorar la fracción de eyección o la reversibilidad de las arritmias (12).

Recientemente se ha desarrollado un nuevo quelante oral, con un lento aclaramiento plasmático, y una vida media larga de 11-19

horas, por lo que se puede utilizar como dosis única diaria. A dosis de 20-30 mg/kg peso/día, en una sola toma, puede inducir un balance negativo de Fe, en pacientes anémicos en régimen transfusional, con una reducción de los depósitos de Fe en hígado (medidos con LIC) y una mejoría de la sobrecarga cardiaca de hierro (medidas con T2*). El deferasirox (ICL670) ha sido evaluado en más de 1.500 pacientes, de todas las edades, con una alta rentabilidad quelante y con apenas efectos adversos (13-16).

Este tratamiento aporta la ventaja, sobre los anteriores, que puede sensiblemente mejorar la calidad de vida de los pacientes con una sola toma diaria, con un buen rendimiento en la eliminación de Fe, bajos efectos secundarios y con un número escaso de abandonos del tratamiento.

El objetivo de la quelación de hierro, es la prevención de las complicaciones relacionadas con la sobrecarga férrica, el mantenimiento de Fe en los tejidos dentro de límites seguros para las funciones del organismo y finalmente la reversibilidad de las complicaciones clínicas derivadas de la sobrecarga si las hubiera. Por lo tanto, para la movilización de los depósitos de Fe además de un buen quelante que sea eficaz y no tóxico, es importante una correcta monitorización de los depósitos de Fe. Aunque no existe un método perfecto, la técnica de resonancia magnética mediante el parámetro T2*, parece abrir nuevos horizontes para la monitorización eficaz de estos pacientes. (8) Sin embargo hemos de señalar que la evaluación de la sobrecarga férrica no puede realizarse por un solo parámetro, y en ella hay que integrar los signos y síntomas clínicos, los marcadores de toxicidad del hierro, la cuantificación de la sobrecarga de hierro y su prevención, la evaluación de las complicaciones clínicas y por último la eficacia final de la quelación.

A. VILLEGAS

Servicio de Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Bibliografía

- Hershko Ch. Oral iron chelators: new opportunities and new dilemmas. *Haematologica* 2006; 91: 1307-1312.
- Porter JB. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Semin Hematol* 2005; 42: 14-18.
- Kattamis A, Papassotiriou I, Palaiologu D. The effects of erythropoietic activity and iron burden on hepcidin expression in patients with thalassemia major. *Haematologica* 2006; 91: 809-812.
- Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes-coping with ineffective hematopoiesis. *N Engl J Med* 2005; 352: 536-538.
- Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343: 327-331.
- Anderson LJ, Holden S, Davies B, et al. Cardiovascular T2* (T2 star) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart* 2001; 22: 2171-2179.
- Tanner MA, Galanello R, Desi C, et al. Myocardial Iron Loading in patients with thalassemia major on Deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006 (en prensa).
- Tanner MA, He T, Westwood MA, Firmin DN, Pennell DJ. Multi-center validation of the transferability of the magnetic resonance T2* technique for the quantification of tissue iron. *Haematologica* 2006; 91 (10): 1388-1391.
- Borgna-Pignatti C, Capellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107: 3733-3737.
- Pennell DJ, Berdonkas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107 (9): 3738-3744.
- Piga A, Gaglioti C, Fogliaccio E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003; 88: 489-496.
- Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous deferoxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004; 127: 348-355.
- Capellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL 670), a once daily oral chelator in patients with b-thalassemia. *Blood* 2006; 107: 3455-3462.
- Piga A, Galanello R, Ferni GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006; 91: 873-880.
- Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2003; 361 (9369): 1597-1602.
- Kontoghiorghe GJ. Future chelation monotherapy and combination therapy strategies in thalassemia and other conditions, comparison of Deferiprone, Deferoxamine, ICL 670... and starch deferoxamine polymers. *Hemoglobin* 2006; 30: 329-347.