

## Sobrecarga de Hierro

La sobrecarga de hierro se produce cuando aumenta el ingreso de hierro durante un período de tiempo sostenido, tanto por transfusión de glóbulos rojos o porque hay una mayor absorción de hierro por el tracto digestivo. Ambas suceden en la talasemia, la transfusión es la mayor causa en la talasemia mayor y por aumento de absorción es más importante en la talasemia intermedia.

**Transfusiones de sangre:** Para calcular la proporción de sobrecarga de hierro por transfusión, debe saberse o estimarse razonablemente el volumen y el hematocrito de la sangre que se transfunde por medio del hematocrito promedio de la sangre emitida por el banco de sangre local.

Con el esquema de transfusiones recomendado para talasemia mayor, se transfunde el equivalente de 100-200 ml de glóbulos rojos puros por kg y por año (equivalente a 116-232 mg de hierro por kg de peso corporal por año o 0,32-0,64 mg/kg/día). De esta manera, con transfusiones de sangre regulares, el almacenamiento de hierro aumenta varias veces lo normal salvo que se haga tratamiento quelante [por ej.: un paciente que recibe 6.500 ml de glóbulos rojos puros retiene 7,5 g de hierro por año].

**Absorción aumentada de hierro gastro-intestinal:** La absorción de hierro intestinal normal es de alrededor de 1-1,5 mg/día, pero en los pacientes talasémicos que no reciben ninguna transfusión, la absorción de hierro se ve aumentada varias veces. Se ha estimado que la absorción de hierro excede la pérdida de hierro cuando la expansión de los precursores de los glóbulos rojos en la médula ósea excede en 5 veces la de los individuos sanos. Se ha demostrado que los regímenes de transfusión con el propósito de mantener la hemoglobina pre-transfusión por encima de los 9 g/dl previenen tal expansión [Cazzola 1977]. En los individuos pobremente transfundidos, la absorción se eleva a 3-4 mg/día o más. Esto representa 1-2 g de carga de hierro suplementaria al año.

### ***Complicaciones de la Sobrecarga de Hierro***

La sobrecarga de hierro por transfusión es fatal en talasemia mayor en la segunda década de vida, comúnmente por complicaciones cardíacas [Zurlo 1989]. La sobrecarga de hierro también causa daño pituitario con hipogonadismo y crecimiento disminuido. También pueden verse complicaciones endocrinológicas como diabetes, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo. La enfermedad hepática con fibrosis y eventualmente cirrosis, particularmente cuando existe una hepatitis crónica concomitante, es también una seria complicación.

Dado que en los seres humanos no hay un mecanismo para excretar el exceso de hierro, este debe ser eliminado por medio del tratamiento quelante.

## Tratamiento quelante de hierro

La meta principal del tratamiento quelante de hierro es conseguir niveles seguros de hierro corporal. Desafortunadamente, este es un proceso lento porque solo una pequeña proporción del hierro corporal está disponible para la quelación en cualquier momento. Esto significa que cuando un quelante de hierro se da clínicamente, sólo una pequeña proporción de la droga atrapa hierro antes de ser excretada o metabolizada. También significa que si alguien ya está sobrecargado de hierro, aún con el tratamiento más intensivo puede tomar meses o años reducir el hierro corporal a niveles seguros. Incrementando la dosis de quelante en un intento de acelerar la remoción del hierro, existe el riesgo de aumentar la toxicidad de los quelantes de hierro, quelando el hierro que es necesario para el metabolismo normal de los tejidos. Por lo tanto, mientras se va efectuando el lento proceso de disminuir el hierro de los

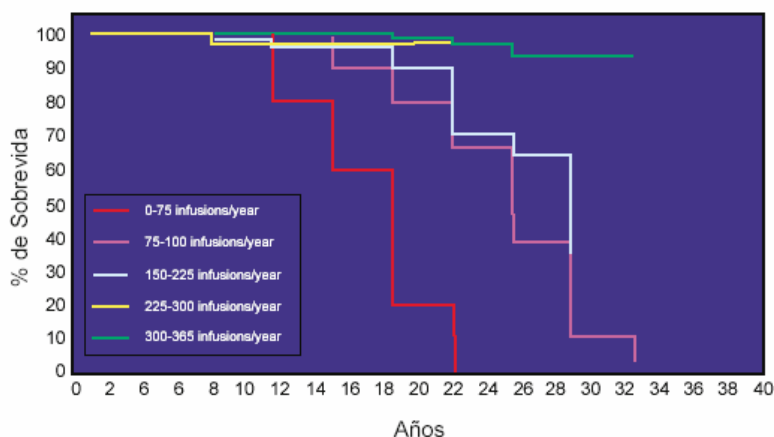
tejidos a niveles seguros, una segunda meta es hacer que el hierro sea tan seguro como sea posible atrapando los "pools" de hierro tóxico responsables de producir daños en los tejidos.

El agente quelante de hierro más ampliamente accesible y probado es la deferoxamina; este agente es un sideróforo (un portador de hierro que ocurre naturalmente) que es producido y purificado a partir del microbio *Streptomyces pilosus*.

### Tratamiento quelante con deferoxamina

La deferoxamina fue descubierta en 1960 y en 1962 fue introducida en forma de inyección intramuscular para el tratamiento quelante de hierro [Sephton-Smith 1962]. Para los años '70 ya era claro que administrada a través de esta ruta disminuía la concentración de hierro en el hígado y el riesgo de fibrosis hepática en la talasemia mayor [Barry y col. 1974]. Propper, Schwin y col, en 1976 publicaron datos acerca de la evaluación de la infusión subcutánea, más tarde se demostró que si la infusión se utiliza durante 8-10 horas se mantiene un balance de hierro negativo [Pippard 1978]. En la década del '80 comenzó a aparecer evidencia de una mejora en la sobrevida de los pacientes tratados con deferoxamina [Modell 1982], y a fines de los '80 y comienzos del '90 fue claramente documentado el completo impacto en la sobrevida con el tratamiento quelante con deferoxamina [Zurlo 1989; Brittenham 1994].

*Análisis de Kaplan-Meier de sobrevida en pacientes talasémicos de acuerdo con el cumplimiento medio con la terapia de deferoxamina.*



Se ha demostrado que la probabilidad de sobrevida libre de enfermedad cardíaca se incrementa a un 91%, siempre que por lo menos dos tercios de los valores de ferritina sérica permanezcan por debajo de 2.500  $\mu\text{g/L}$  [Olivieri y col, 1994]. El mantenimiento de la concentración de hierro hepático por debajo de 15 mg/g (peso seco) se ha asociado con un menor riesgo de enfermedad cardíaca y muerte.[Olivieri, 1999].

### Cuándo comenzar la terapia quelante

El tratamiento quelante debe comenzar tan pronto como las transfusiones hayan depositado suficiente hierro como para causar daño en los tejidos. Esto no ha sido formalmente determinado, pero la práctica corriente es comenzar pasadas las 10-20 transfusiones o cuando el nivel de ferritina sube por encima de 1.000  $\mu\text{g/l}$ . Si la terapia quelante comienza antes de los 3 años de edad, se recomienda particularmente un cuidadoso control de crecimiento y desarrollo de los huesos y la reducción en la dosis de quelante. En talasemia intermedia, la proporción de carga de hierro es altamente variable y la relación entre la ferritina sérica y el hierro corporal pueden ser diferentes de la de talasemia mayor. De ser posible, es recomendable hacer una [estimación del](#)

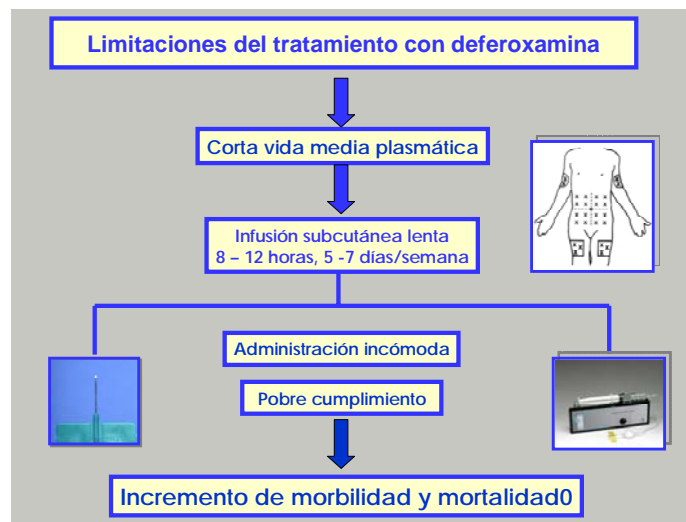
[hierro hepático](#) (por medio de biopsia hepática) antes de comenzar el tratamiento para saber si el hierro ha excedido los niveles seguros.

**Forma de administración:** La deferoxamina es infundida a través de una fina aguja que es insertada subcutáneamente y conectada a través de una vía de infusión a una bomba portátil. La infusión debe ser continua durante 8 a 12 horas y administrada entre 5 - 7 días por semana, a una dosis media de 20-50 mg/kg de peso corporal.

La dosis de deferoxamina a administrar debe ser ajustada de acuerdo con los depósitos de hierro corporal y la edad.

La eliminación urinaria de hierro de 0,5mg/kg/día es generalmente indicativa de un balance negativo de hierro.

### Limitaciones del tratamiento quelante con deferoxamina



El énfasis actual en la investigación de la talasemia consiste en evitar al máximo posible las complicaciones de la enfermedad que lleva a estos pacientes a tener una mala calidad de vida. Sin embargo, hasta en los países donde el tratamiento estándar recomendado está al alcance de todos, hay una abrumadora evidencia de pobre cumplimiento con el tratamiento que es relativamente común. Esto constituye la amenaza más importante para la aparición de complicaciones que llevan a un aumento de la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes.

El costo elevado, la falta de cumplimiento y los inconvenientes derivados del tratamiento quelante con deferoxamina han demandado la búsqueda de [quelantes de hierro orales](#).