

# **SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS**

**Versión resumida. Original sometido a dictamen de publicación en el Boletín Médico del Hospital Infantil de México.**

Dr. Raúl Cano-Castellanos<sup>1</sup>

Dra. Norma López-Santiago<sup>2</sup>

QFB Josefa Piedras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología A.C.

<sup>2</sup>Servicio de Hematología. Instituto Nacional de Pediatría.

Solicitud de sobretiros: Dr. Raúl Cano Castellanos. Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología AC. San Francisco No. 1626-406. Colonia del Valle 03100. México, DF.

Email: canoraul16@hotmail.com

Agradecimientos: A la "Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología AC" por su participación en el desarrollo de este consenso y a los participantes del mismo.

**Participantes:** Dra. Irma Leticia Barrios Hernández, Hospital ABC; Dra. Herminia Benítez Aranda, México, DF., Servicio Hematología Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI IMSS; Dra. Adolfin Berges García, México, DF. CMN "La Raza" del IMSS; Dra. Lourdes Cecilia Correa González, Hospital General de San Luis Potosí; Dr. José de Diego Flores Chapa, México, DF. CMN 20 de noviembre ISSSTE, Servicio Hematología; Dra. Ana Itamar González Ávila, Hospital Infantil de México; Dra. Claudia A. Licea, Villahermosa, Tabasco, Hospital PEMEX; Dra. Mónica Malavar Tuxtla, Gutiérrez, Hospital de Especialidades Pediátricas S.S.; Dr. Mario Alberto Martínez Ramírez, Veracruz, Ver., Hospital de Especialidades Unidad 14; Dra. Bárbara Novelo, México, DF, División de Prestaciones Médicas IMSS; Dr. Rogelio Alejandro Paredes Aguilera, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Hematología; María Teresa Pompa Garza, Monterrey, NL, Hospital UMAE # 25 IMSS; Dr. Iván Rodríguez, Toluca, Edo. de México, Hospital del Niño DIF Toluca; Dr. Daniel Romero

López. México, DF. Instituto Nacional de Rehabilitación. Banco de Sangre; Dra. Verónica Soto, Guadalajara, Jalisco, Hospital Civil; Dra. Bruna Isabela Taboada Mascarín, Guadalajara, Jalisco, Hospital Universitario "Dr. Ángel Leaño"; Dra. Ma. Antonieta Vélez, México, DF, HGR de Zona # 1 "Gabriel Mancera" IMSS, Servicio de Pediatría.

## **RESUMEN**

En Pediatría, la drepanocitosis, los síndromes talasémicos, y con menor frecuencia, las aplasias medulares cursan con requerimientos transfusionales elevados y que a la larga pueden derivar en sobrecarga de hierro. El hierro de la sangre transfundida puede saturar la transferrina y formar el "hierro no unido a transferrina" en el plasma, que se deposita en el hígado como ferritina y hemosiderina. El  $\text{Fe}^{+3}$  se reduce a  $\text{Fe}^{2+}$ , cataliza la formación de radicales hidroxilo que causan daño oxidativo en lípidos, proteínas, ADN y producen la muerte celular. El índice de saturación y las mediciones seriadas de ferritina sérica son métodos confiables y sencillos para evaluar la sobrecarga de hierro y la eficacia de la terapia de quelación. La terapia de quelación de hierro se realiza con deferoxamina, deferiprona o deferasirox, administradas por vía subcutánea o intravenosa el primero y oral los otros dos. Se recomienda realizar programas de vigilancia para establecer tratamiento temprano.

## **INTRODUCCIÓN**

El avance logrado en las últimas décadas en la investigación de biología molecular ha permitido una 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 transfusiones sanguíneas y la final sobrecarga de hierro como una condición patológica que se suma a la enfermedad de base y promueve complicaciones orgánicas a menudo mortales. 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 (1).

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ANEMIAS**

### **Antecedentes**

La anemia drepanocítica afecta a millones de personas en el mundo, principalmente a individuos con antecedentes de origen del África sub-sahariana, y a aquéllos 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 e incluso la India. (2) Las hemoglobinas anormales, entre las que se encuentra la hemoglobina S es muy rara en amerindios, y cuando se encuentra se debe generalmente a la mezcla con otros grupos étnicos. En población aborigen se han estudiado más de 3000 individuos (3, 4); la beta talasemia y/o drepanocitosis son alteraciones genéticas poco frecuentes en población hospitalaria en donde se informan frecuencias que oscilan entre 0.08% (5) y 0.15% (3) para beta talasemia y entre 0.07% (3) y 0.35% (5) 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 la alta prevalencia del rasgo de hemoglobina S, similar a aquella en algunas áreas de África, se ha visto en algunas comunidades (6). En el segundo estudio, un grupo de mexicanos con raíces africanas mostró una frecuencia de 12.8% de heterocigotos para hemoglobina S con un predominio del haplotipo Bantú (7). El tercer estudio se realizó en Mazatán, en la costa de Chiapas, en 1991: en el 15.3% de 300 sujetos estudiados se demostró heterocigocidad para la hemoglobina S. (8)

El libro de *Hematología Wintrobe* (9), en la sección correspondiente a distribución de hemoglobina S en México, se establece que 1.2% de los pacientes en Texas, tienen la anormalidad (10).

En una comunidad de sujetos con antepasados italianos se encontró una frecuencia de 1.3% de heterocigotos a b talasemia (3). En otro estudio prospectivo, la anormalidad de la hemoglobina representó 74.2% de todas las anormalidades tanto cualitativas como cuantitativas de la molécula de hemoglobina (11). Ruíz Reyes y cols. concluyeron que los síndromes talasémicos no son infrecuentes en México (12).

En los hospitales pediátricos de concentración del Distrito Federal se presenta un caso de aplasia pura de la serie roja congénita por año (13).

Benitez-Aranda H y cols. informaron una incidencia de anemia aplásica en población pediátrica de 4.2 casos nuevos por  $10^6$  individuos por año (14).

La anemia aplásica hereditaria tipo Fanconi (AF) constituye el síndrome hereditario más frecuente, su distribución es mundial y afecta a todas las razas. Se puede afirmar que la relación anemia aplásica adquirida *versus* AF es de 6 a 1 (15).

En una revisión de 11 años en el Instituto Nacional de Pediatría se identificaron 14 pacientes con síndrome mielodisplásico *de novo*: 43% correspondió a anemia refractaria, 21.5% a anemia refractaria con sideroblastos en anillo, 28.5% a anemia refractaria con exceso de blastos y 7% a anemia refractaria con exceso de blastos en transformación (16).

Todos los padecimientos hematológicos mencionados 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.

## Diagnóstico

Las transfusiones de concentrados eritrocitarios son una opción de tratamiento utilizada en anemias crónicas. Se recomienda realizar programas integrales de vigilancia con el objeto de establecer tratamiento temprano siempre que se estime necesario (17).

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. 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 (18).

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 concomitante 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 b1, que conduce a una síntesis aumentada de colágena y a fibrosis. En resumen, el daño oxidativo inducido por hierro puede producir muerte celular y/o fibrosis (17).

La transfusión de concentrados eritrocitarios en volumen  $\geq 120$  mL/kg puede ocasionar sobrecarga de hierro que correlaciona con niveles de ferritina en suero  $\geq 1\ 000$  mg/L. Por ende, 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, sin embargo, en países como el

nuestro, una parte significativa de la población no siempre tiene acceso a este tipo de seguimiento (17).

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 en efecto, no se le puede considerar una prueba simple, no es tampoco tan difícil de realizar por médicos experimentados, ya que se trata de un procedimiento seguro. 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 biopsia hepática al inicio del tratamiento quelante y posteriormente cada 2 años. La mejor indicación para iniciar terapia quelante es la obtención de una concentración de hierro no hemínico  $>7$  mg/g de peso seco de hígado (17).

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 (19). Ésta es la principal proteína de almacenamiento intracelular de hierro que 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 es un "reactante de fase aguda" y la que unida a la deficiencia de ácido ascórbico, infección o inflamación crónica o aguda y concentración elevada de eritropoyetina pueden alterar la relación entre ferritina sérica y reservas de hierro en el organismo. También se puede elevar por liberación de ferritinas tisulares, ocasionada por daño al hígado o a otros tejidos ricos en ferritina, así como por disfunción hepática.

Los pacientes con anemia drepanocítica que reciben transfusiones frecuentes tienen un mayor riesgo de presentar muchas de las 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, así como el más sencillo para evaluar la tendencia de la sobrecarga de hierro y la eficacia de la terapia de quelación (20).

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. Aún cuando algunos informes indican que la concentración del RTf en plasma esta 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 (20).

Un método no invasivo para la evaluación de la sobrecarga de hierro es el Dispositivo de Interferencia Cuántica de Superconducción. Sin embargo, por ahora sólo cinco centros de todo el mundo cuentan con él. (20).

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 cardiaca y hepática. 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. Aún cuando tanto en México como en otros países los dispositivos de RM T2\* son más comunes que el dispositivo de interfase SQUID, y que se podrían emplear para la población, se ha observado que las cuantificaciones difieren sustancialmente de acuerdo con el tipo del equipo usado, lo que puede limitar la comparación de mediciones entre diversos centros. Si bien, cada vez se desarrollan mejores técnicas de imagen por resonancia magnética y tomografía computarizada, todavía no se certifica su uso como un recurso verdaderamente adecuado para la detección de sobrecarga de hierro. Con todo, no

podemos perder de vista que estas dos modalidades diagnósticas tampoco son del todo económicamente accesibles para un amplio sector de la población (18).

## **Tratamiento**

Las transfusiones de concentrados eritrocitarios 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 cual se logra con el reconocimiento de la patología de base y el establecimiento del tratamiento específico. Cuando ya existe la sobrecarga de hierro es necesario tomar medidas dirigidas a eliminar el hierro excedente (21).

**Deferoxamina.** Es un ácido trihidroxámico producido naturalmente por el *Streptomyces pilosus*, que tiene una gran afinidad por el hierro, al que se une en una relación de 1:1, para así formar un complejo hexadentado de hierro. La deferoxamina es deficientemente absorbida por el tracto digestivo y tiene una vida media muy corta (20 min), por lo que debe administrarse por vía parenteral. Se ha observado que su administración por un periodo de 52 a 83 meses reduce significativamente el riesgo hepático de fibrosis por acumulación de hierro, y que también disminuye la incidencia de insuficiencia cardiaca al revertir los cuadros asociados como la arritmia.

**Deferiprona.** 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 (22) y se inactiva en el hígado por glucuronidación lo cual induce excreción de hierro casi exclusivamente en la orina y una pequeña parte en heces. La dosis usual es de 75 mg/kg/día (23).

Existen pocos estudios que comparan a la deferiprona con la deferoxamina (24). Por último, también se ha informado que deferoxamina es inferior a deferiprona en función de la protección cardiovascular (25).

**Deferasirox.** Es el quelante de más reciente desarrollo, diseñado con un modelo molecular que forma parte de la familia conocida como de los bi-hidroxi-fenil-triazoles. Se une al hierro en una relación de 2:1, se absorbe rápidamente, alcanza niveles plasmáticos pico en 1-3 h, es altamente selectivo para este mineral, sin afectar los niveles de zinc y cobre (26) y la excreción del hierro es por heces. Con dosis de 20-40 mg/kg se puede conseguir una tasa de excreción de hierro de 0.3 mg/kg/día, la cual puede mantener el equilibrio férrico en pacientes bajo terapia con transfusiones (26). Su utilización requiere control periódico de la función renal y hepática y valoración anual oftalmológica y auditiva con potenciales evocados (**Cuadro 1**) (27).

Es importante identificar, en el paciente con altos requerimientos transfusionales, el momento en que se presente la sobrecarga de hierro e iniciar oportunamente el tratamiento de quelación (28).

## Referencias

1. Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol* 2007; 82: 1136-9
2. Genetic Disease Profile: Sickle cell anemia. *NIH Publication No. 96-4057* Last Updated: May 5, 2005. [genomics.energy.gov](http://genomics.energy.gov). Accessed on May 18th, 2007.
3. Ruiz-Reyes G. Abnormal hemoglobins and thalassemia in Mexico. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 163-70.
4. Lisker R, Zarate G, Loría A. Studies on several genetic hematologic traits of mexicans. IX. Abnormal hemoglobins and erythrocytic glucosa-6-fosphate dehydrogenase deficiency in several Indian tribes. *Blood* 1966; 27: 824-30.
5. 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: 217-23.

6. Reyes-Cruz G, Hernández-Acasiete M, Ruiz-Reyes G. Identification of a focus of beta-thalassemia in Tamiahua, Veracruz. *Rev Invest Clin* 1990; 42: 189-92.
7. Magaña MT, Ongay Z, Tagle J, Bentura G, Cobian JG, Perea FJ, *et al.* Analysis of beta S genes and beta A genes in a Mexican population with African roots. *Blood Cell Mol Dis* 2002; 28: 121-6.
8. 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 1991.
9. Wintrobe, MM. *Clinical Hematology*, 5th ed. Philadelphia. Lea and Febiger, 1961.
10. Killingsworth W, Wallace S. Sicklemia in south best. *J Amer Med Assoc* 1936; 107: 1508.
11. Ruiz-Argüelles GJ, López-Martínez B, Ruíz-Reyes G. Heterozygous beta-thalassemia: not infrequent in México. *Arch Med Res* 2001; 32: 293-5.
12. Reyes Nuñez V, Garcés Eisele J, Sonati MF, Zayas-Pérez P, Vivanco-Jimenez M, Ojeda-Laguna L, *et al.* Prevalencia de talasemias beta y alfa en sujetos con anemia microcítica hipocrómica: Experiencia en una sola institución. *Revista Hematol* 2005; 6: (supl 1), pp S7
13. Benítez Aranda H, Olivares-Canto G, Izquierdo-Ramirez J, Farfán-Canto JM. Aplasia selectiva congénita de la serie roja. Estudio de 13 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45: 89-95.
14. Benitez-Aranda H, Velez-Ruelas MA, Díaz-Cárdenas S, Sánchez-Valle E, Xolotl-Castillo M, Dueñas-Gonzalez MT, *et al.* Incidence of aplastic anemia in a defined subpopulation from Mexico City. *Hematology* 2002; 7: 229-32.
15. Benítez Aranda H, Díaz-Cardenas S, Vélez Ruelas M. Síndromes hereditarios de falla medular. *Revista de Hematología* 2004; 5: 21-31.
16. López Santiago N. Síndromes mielodisplásicos. En Rivera Luna R. *Hemato Oncología Pediátrica*, McGraw Hill, 2006.

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*. Reprinted, June 2004 (4th edition).
18. Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin* 2005; 19 (suppl 1): 7-12.
19. Borgna-Pignatti C, Galanello R: *Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis*, pp 1319-1365, en: *Wintrobe's Clinical Hematology* 11 th Ed, GR Lee et al. Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
20. Brittenham GM, Sheth S, Allen ChJ, Farell DE. Noninvasive method for quantitative assessment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001; 38 (suppl1): 37-56.
21. 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.
22. 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: 403-8.
23. 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: 925-6.
24. 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.
25. 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: 516-20.
26. Choudry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Ped* 2007; 74: 759-764.

27. Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006: 42-7.
28. Hershko C, Abrahamov A, Konijn AM, Breuer W, Cabantchik IZ, Pootrunkul P, *et al*. Objectives and methods of iron chelation therapy. *Bioinorg Chem Appl* 2003;1:151-68

Cuadro 1. Guías para administración y seguimiento de los quelantes de hierro (27)

	<b>Deferoxamina</b>	<b>Deferiprona</b>	<b>Deferasirox</b>
<b>Características</b>	Administración IV y SC 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/día	Administración oral Vida Media: 8-16 h Excreción: heces Dosis:20-30 mg/kg/día
<b>Guías de monitoreo</b>	Audiometría y examen oftalmológico anual Ferritina sérica trimestral Fe hepático anual Fe cardiaco anual después de 10 años de edad	BH con diferencial semanal ALT mensual 6m, posterior semestral Ferritina sérica trimestral Fe hepático anual Fe cardiaco anual después de 10 años de edad	Creatinina sérica mensual ALT mensual Ferritina sérica mensual Niveles de Fe anual Fe cardiaco anual después de 10 años de edad
<b>Ventajas</b>	Experiencia a largo plazo Efectivo para mantener depósitos de Fe normales o cercano a lo normal Revierte enfermedad cardiaca con terapia intensiva Puede ser combinado con deferiprona	Actividad oral Perfil de seguridad bien establecido Mayor remoción Fe cardiaco Puede ser combinado con deferioxina	Actividad oral. Una vez al día Equivalencia con deferoxamina a dosis mayores Estudios en diferentes enfermedades hematológicas
<b>Desventajas</b>	Requiere infusión parenteral Toxicidad a ojos, oídos y hueso Pobre apego	Puede no obtener balance negativo con dosis de 75mg/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