

- Dynn Technology Reviewed for the New Millenium. L. Van Hove, T. Schisano, L. Brace. Laboratory Hematology 6:93-108. 2000 Carden Jennings Publishing Co., Ltd.
5. International Committee for Standarization in Haematology. Recommendations for reference method for haemoglobinometry in human blood. (ICSH Standard 1986) and specifications for international haemoglobincyanide reference preparation /3rd edition), Clin Lab Haematol 1987;9:73-79).
 6. Interpretation of the Peripheral Blood Film. Clinics in Laboratory Medicine. Robert V. Pierre, MD, Guest Editor. March 2002.

Metabolismo del hierro

Dra. Mariana Stevenazzi

Profesora Adjunta de Clínica Médica B, Ex Asistente de Hematología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

El **hierro (Fe)** es un metal fundamental involucrado en reacciones metabólicas de transferencia de electrones (citocromos, peroxidasas) y en transportadores de O₂ (hemoglobina, mioglobina). El exceso de hierro es nocivo para las células, por lo que se requiere de un proceso meticuloso de regulación, para mantener el equilibrio en el metabolismo del Fe. El mayor capital férrico se encuentra en los hematíes circulantes (1mg de Fe c/ml de células). El contenido de hierro se ajusta regulando la absorción, ya que la pérdida en condiciones normales es escasa. En los últimos años se han comprendido mejor los mecanismos moleculares involucrados en el metabolismo del hierro y descubierto alteraciones genéticas claves para este equilibrio. La homeostasis del hierro depende de la regulación de la **Hepcidina**, una hormona que regula negativamente la salida del hierro desde las células intestinales y macrófagos, por alteración de la expresión del exportador celular del hierro, la **Ferroportina**. La Hepcidina controla el Fe corporal total y su disponibilidad para la eritropoyesis. El hierro no difunde libremente a través de la membrana celular, requiere de un mecanismo transportador; algunas células están equipadas para importar y exportar hierro (macrófagos, células epiteliales intestinales y hepatocitos); estas son las encargadas de obtener, movilizar y depositar el hierro. Los precursores eritroides son los mayores consumidores. En humanos adultos la producción diaria de eritrocitos requiere aproximadamente 20 mg de Fe elemental. La gran mayoría del hierro deriva del recambio de eritrocitos senescentes o dañados captados por los macrófagos y 1 a 2 mg provienen de la absorción intestinal. Por lo que se puede considerar como un circuito cerrado (Figura 1).

Absorción

La absorción del Fe ocurre en el intestino, a través del ribete en cepillo fundamentalmente en el duodeno y primeras porciones del yeyuno. Se absorbe como Fe⁺² (ferroso) o como grupo hemo. En el interior de la célula (en los microsomos) la hemo-oxigenasa transforma el grupo hemo en biliverdina, CO y Fe⁺³ (férrico). El jugo gástrico estabiliza el Fe⁺³ de la dieta, para que no precipite. Este puede ser reducido a Fe⁺² por una enzima ferro- reductasa. El Fe⁺² es transportado a través de la membrana apical de la célula epitelial intestinal por el transportador de metales divalente (DMT1) (figura2), este no es exclusivo del Fe, también transporta otros metales (Cobre, Zinc, Cobalto). Al entrar a la célula una parte se deposita como Ferritina y otra se exporta. La Ferroportina exporta Fe⁺²; esta actúa en conjunto con una

proteína oxidasa la **Hefastina** (homóloga de la ceruloplasmína), transformando el Fe⁺² en ⁺³ y de esta forma se puede unir a la TF y circular por el plasma. El resto del Fe que queda dentro del enterocito se pierde cuando esta célula envejece y se desprende en la luz intestinal. Los mecanismos de absorción del Fe-hemo no están del todo claro, se postula que ocurre a través de diferentes vías, aparentemente también a través de DMT1. El exportador del Fe-hemo no es conocido pero se postula que es una proteína, que de estar alterada su función por interferencia o inhibición sería la causante de la acumulación de hemo en las células precursoras eritroides, con la consiguiente alteración en la maduración y apoptosis como ocurre en la eritroleucemia. La dieta occidental contiene acerca de 15 mg de Fe al día, el Fe tipo hemo (pescado, pollo y carne roja) se absorbe en un 30%, el Fe no hemo (vegetales) se absorbe en un 10%. La absorción del Fe es afectada por sustancias presentes en la luz del intestino. El ácido ascórbico (vit. C) aumenta la absorción de Fe no animal (cereales, frutas, vegetales y pan). Los taninos (té), fosfatos, antiácidos y metales competitivos (zinc) inhiben la absorción.

Transporte del hierro

El Fe circula unido a la transferrina (**TF**), ésta en situaciones normales está presente a una concentración de 2 a 3 g/l. Se mide en plasma como capacidad total de unir Fe. La unión con Fe⁺³ es de alta afinidad; el Fe precipitaría de circular libre. De síntesis hepática, aumenta en caso de déficit de Fe, por mecanismos poco conocidos. La TF está saturada normalmente en 1/3, el % de saturación de TF disminuye en caso de deficiencia de Fe, AEIC (anemia de enfermedades inflamatorias crónicas). Y aumenta en caso de suplemento de Fe o por aumento de demanda. Cada molécula de TF transporta 1 a 2 átomos de Fe, unidos a su receptor de membrana (**RTF**: receptor de TF). Estos receptores se expresan sobre todo en aquellas células que necesitan Fe (*precursores eritroides*, células tumorales y linfocitos activados). Los RTF son hallados en la sangre en proporción a la masa eritroide. Los niveles de RTFs (solubles) aumentados son indicativos de deficiencia de hierro o eritropoyesis ineficaz. El complejo TF-Fe-RTF entra a la célula por endocitosis (Figura 3), estas vesículas poseen un pH ácido donde se libera el Fe y pasa al citoplasma. Luego la TF y RTF vuelven a la membrana celular para liberar la apoTf (TF sin Fe) al plasma y de esta forma poder participar de un nuevo ciclo del transporte de Fe. En el interior de la célula el Fe es captado por proteínas y pequeñas moléculas para su utilización o depósito. En los precursores eritroides la mayoría del Fe va a la mitocondria para incorporarse al grupo hemo. El transporte del Fe en otras células como por ejemplo los *hepatocitos* es muy importante ya que al mayor depósito de Fe ocurre en estas células. Estas expresan RTF1 y RTF2 (con iguales funciones que RTF1 pero menos eficiente y de función incierta). Por otro lado y a diferencia con RTF1, RTF2 no formaría complejo con la proteína HFE. Se ha relacionado a mutaciones en RTF2 con Hemocromatosis, por lo cual este sería importante en el metabolismo del Fe. Al parecer la Ferroportina jugaría un rol en el transporte de Fe desde el hepatocito. Los *macrófagos* del SRE obtienen el Fe al fagocitar los eritrocitos, pero también por el ciclo de la TF. En estas células la Ferroportina sería la proteína exportadora de Fe. Al parecer la Ceruloplasmína (ferroxidasa con cobre) tendría un papel importante ya que catalizaría la oxidación de Fe⁺² en Fe⁺³. La concentración del Fe en plasma y por lo tanto la saturación de TF está regulada por la entrega celular (hepatocitos y macrófagos) de Fe (oferta de Fe) y de la demanda (eritropoyesis). En caso de eritropoyesis constante la saturación de Tf depende del re-

cambio de Fe de depósito. Aumentando en caso de entrega mayor de Fe y disminuyendo en caso contrario (por retención de Fe o menor entrega, por menor reciclado eritroide).

Depósito de Fe

El Fe se puede depositar como **Ferritina** o **Hemosiderina**. El depósito mayoritariamente es como Ferritina, proteína polimérica de síntesis hepática que puede reservar más de 4500 átomos de Fe. Es un polímero grande formado por 2 subunidades polipeptídicas (L y H). La H ferritina tiene acción ferroxidasa. La ferritina sérica es usada para valorar el estado del Fe depositado. Sin embargo la ferritina sérica no es un indicador seguro ya que es un reactante de fase aguda, que aumentaría en procesos infecciosos o inflamatorios. Por el contrario en caso de descenso de ferritina es seguro el déficit de Fe. Es útil para diferenciar déficit de Fe vs AEIC con el ratio de RTFs/log ferritina, si es mayor de 1,5 es por deficiencia de Fe. La Hemosiderina es un conglomerado formado por ferritina parcialmente degradada, remanentes de organelos y otras proteínas. El Fe de la Hemosiderina es difícil de movilizar. El hígado sirve como depósito mayor de Fe.

Regulación del balance celular del Fe

El balance del Fe ocurre por regulación en diferentes niveles. El nivel más importante es a través de regulación de expresión de proteínas fundamentales en el metabolismo del hierro (apoferritina, RTF, etc.); es un proceso complejo de transcripción de ARNm realizado en los ribosomas, el cual dependerá inicialmente de la cantidad total de Fe en el organismo, y por lo tanto de la necesidad del equilibrio de proteínas importadoras, de depósito o exportadoras de Fe. La regulación es llevada a cabo por proteínas reguladoras del Hierro (**IRP1 y 2**) que se unen al ARNm en relación con los elementos reguladores del Hierro (IRE) que según su localización en posición 3' o 5' codificarán genes específicos (ferritina, RTF, DMT1, ferroportina, etc...).

Regulación del metabolismo del Fe

Hay 3 niveles: importación, depósito y exportación celular de Fe. El Fe normalmente ingresa al organismo a través del intestino. Esta absorción aumenta en caso de déficit de Fe, aumento de demanda por eritropoyesis o hipoxia. Y disminuye en caso de exceso de Fe o inflamación. Se reconocen 4 reguladores: 1) del depósito, que modulan la absorción (disminuyéndola en caso de sobrecarga y aumentándola en caso de déficit de Fe), 2) eritroide, el más potente, aumentando la absorción de Fe en caso restricción de la eritropoyesis, por déficit de Fe o por eritropoyesis acelerada. 3) la hipoxia, de forma aún no bien conocida, con aumento de la absorción de Fe y de la producción de transportadores y 4) la inflamación. Todos estos reguladores actúan a través de factores humorales que en definitiva regulan la absorción intestinal del Fe. La **Hepcidina** polipéptido de 25 AA (también conocido como LEAP: péptido antimicrobiano sintetizado en el hígado), con un rol fundamental en el metabolismo del Fe. Inhibe la absorción del Fe desde el enterocito y la liberación desde los macrófagos (Figura 4). En relación con la Hepcidina está el gen HFE (gen de la hemocromatosis), el cual también tendría un rol en la regulación de los depósitos, aparentemente regulando la expresión de la Hepcidina. La proteína hemojuvelin (HJV) co-receptor de BMP (proteínas morfogenéticas óseas) es reguladora de la Hepcidina, mutaciones en HJV producen la forma juvenil de hemocromatosis. Recientes trabajos reportan el rol de una serin-proteasa de membrana conocida como TMPRSS6 o Matriptasa 2 en la regulación de la Hepcidina, ésta actuaría clivando el receptor HJV. A su

vez la Hepcidina también está en relación con los reguladores eritroides, con la hipoxia e inflamación. En el caso de la inflamación la IL6 sería la citoquina más importante, ya que ésta estimularía la síntesis hepática de Hepcidina. Esto explicaría lo ocurrido con el metabolismo del Fe en las anemias inflamatorias. Por lo que la medida de niveles de Hepcidina en plasma puede ser de utilidad en la práctica clínica para comprender mejor la fisiopatología de estos procesos y lograr diferenciar la anemia de los procesos inflamatorios crónicos de la anemia por déficit de Fe. La Hepcidina actúa sobre el exportador de Fe (Ferroportina) ya que ésta induce la fosforilación de AA intracelular gatillando la internalización del complejo Hepcidina-Ferroportina y posterior degradación del exportador. En caso de déficit de Hepcidina habría una persistencia de Ferroportina en la membrana con el consiguiente aumento en la absorción de Fe y en caso contrario se produciría una hipoferrremia.

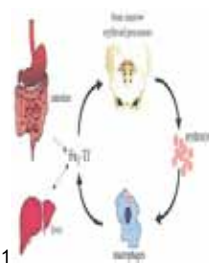


Fig. 1

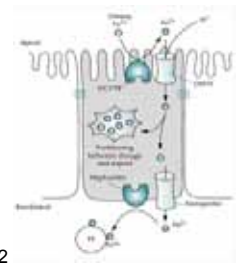


Fig. 2

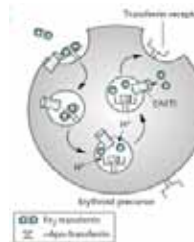


Fig. 3

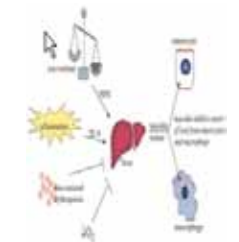


Fig. 4

EN SUMA

La regulación del metabolismo del hierro involucra la interacción de un grupo de proteínas. Entre las que destacan a la TF, RTF, Ferritina, IRP1 y 2 (sensores de Fe celular), DMT1 transportador de metales divalentes, Ferroportina, Hefastina, HFE, HJV y Hepcidina como las más importantes. Teniendo un rol fundamental la Hepcidina y otras moléculas reguladoras, producidas por el hígado en la regulación de la absorción del Fe y la liberación desde los macrófagos, al inactivar a la Ferroportina, proteína exportadora de Fe como punto clave.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoffman, Ronald; Hematology. Basic Principles and Practice. 4ª edición.
- Fleming, Mark. The Regulation of Hepcidin and Its Effects on Systemic and Cellular Iron Metabolism. ASH, Education Program Book, december 2008.
- Williams. Hematología- 6ª edición. Beutler, E.
- Theuri Igor et al. Blood, 21 May 2009, vol 113; 5277-5286. Regulación de iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications.

5. Camaschelle C et al. New and old players in the hepcidin pathway. *Haematologica*, Vol 93; 1441-44.
6. Fleming MD et al. The regulation of Hepcidin and its Effects on Systemic and Cellular Iron metabolism. *ASH 2008, Hematology*.
7. Andrews N et al. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*, 15 July 2008, vol 112; 219-230

Carencia de hierro y tratamiento

Dra. Francis Kescherman

Asistente de Hematología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

La carencia ferrica y sus consecuencias son un gran problema de salud a nivel mundial, es uno de los déficit nutricionales más frecuentes en el mundo. Produce una reducción en la capacidad laboral en los adultos y causa un gran impacto en el desarrollo mental y físico de niños y adolescentes.

PREVALENCIA

Según la OMS, el 15% de la población mundial podría tener ferropenia, lo que supone unos 500-600 millones de personas en el mundo. Hasta un 5-10% de las mujeres premenopáusicas presenta anemia ferropénica, siendo su causa más frecuente el aumento de las pérdidas menstruales, aunque también son causas habituales el embarazo y la lactancia. En los hombres y mujeres posmenopáusicas, la prevalencia de la anemia ferropénica es de un 2-5% siendo la causa más frecuente la pérdida crónica de pequeñas cantidades de sangre, la mayoría de veces de origen digestivo.

Otra causa es la *dieta*, actualmente en el mundo se ingieren mayores cantidades de cereales y vegetales y menos carne, en los medios de bajos recursos económicos, siendo más difícil la absorción de hierro (fe) desde los vegetales o cereales por parte del enterocito que el fe hemínico de la carne. Por ello, la anemia ferropénica constituye un motivo frecuente de consulta.

Balance del hierro

Deben considerarse dos aspectos: el déficit de hierro (fe) y la anemia secundaria a dicho déficit. La concentración de fe en el organismo es entre 40 y 50 mg/kg. corporal y la mayor parte corresponde al llamado fe funcional (hb, mioglobina y diversas enzimas). El balance diario depende de la absorción de este de los alimentos y de la cuantía de las pérdidas. Un aporte diario de fe de 1 a 2 mg debe ser suficiente para compensar las pérdidas fisiológicas por la orina, la bilis, el sudor y la descamación celular a nivel del tubo digestivo y urinario.

El desarrollo de anemia se produce en tres etapas:

1. **ferropenia prelatente** desaparece el fe de reserva medular con bajo porcentaje de sideroblastos (< 5%). El fe circulante es normal (sideremia).
2. **ferropenia latente** disminuyen el índice de saturación de transferrina, la sideremia y la ferritina plasmática.
3. **eritropoyesis ferropénica** decrece la concentración de hb, microcitosis e hipocromia

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DEL DÉFICIT DE HIERRO

El déficit de fe, en cualquiera de sus estadios, siempre responde a una causa determinada. No existe el déficit de fe

idiopático y, por lo tanto, identificar el origen de este déficit es indispensable. Existen causas benignas o malignas potencialmente curables si su diagnóstico se realiza de forma precoz y causas fisiológicas por aumento de las necesidades de fe por mayor consumo como en crecimiento, lactancia, embarazo, o por un aumento de las pérdidas como en la menstruación.

Entre las causas más frecuentes de déficit de fe se encuentran las siguientes:

- 1) Aumento de las necesidades como Infancia y adolescencia, menstruación, embarazo, y lactancia.
- 2) Dieta inadecuada.
- 3) Malabsorción por Aclorhidria, gastrectomía, enfermedad celiaca, pica, enfermedad inflamatoria intestinal.
- 4) Pérdidas sanguíneas por lesiones digestivas como hernia hiatal, varices esofágicas, gastritis, úlcus gastroduodenal, hipergastrinemia, polipos, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa crónica, angiodisplasias, diverticulosis, parasitosis, neoplasias gastrointestinales.
- 5) Ap. Genitourinario por miomas uterinos, carcinomas, hipermenorrea/menometrorragia, hematuria, -carcinoma renal, HPN.
- 6) flebotomias repetidas, donantes de sangre, terapéuticas (PV).

Las causas patológicas más importantes son la hemorragia digestiva, la malabsorción y las pérdidas ginecológicas.

Pérdidas hemorrágicas de origen digestivo

Constituyen la causa más frecuente de ferropenia en el hombre y en la mujer postmenopáusicas. Se debe a una pérdida de sangre de 3 a 4 ml/d que corresponden a 1.5 a 2mg de fe. Es necesario un estudio cuidadoso del tubo digestivo. Se recomienda realizar estudios endoscópicos (fibrogastroscoopia y fibrocolonoscopia), lo que permite identificar la causa de la ferropenia en un 53-62% de los casos. Las causas pueden ser benignas o malignas previamente mencionadas.

Malabsorción

Una vez descartadas las pérdidas gastrointestinales, no hay que olvidar que la anemia ferropénica puede ser la única manifestación de un síndrome de malabsorción de fe a nivel intestinal. Se debe evaluar la integridad funcional de la mucosa intestinal mediante el análisis histológico de biopsias de duodeno distal o yeyuno y anticuerpos específicos.

ASPECTOS CLÍNICOS DEL DÉFICIT DE HIERRO

En el déficit de fe existen dos tipos de síntomas: los asociados a la anemia, y los que aparecen como consecuencia de la ferropenia tisular.

Alteraciones debidas a ferropenia

Se destacan el retraso en el desarrollo psicomotor en los lactantes y el fracaso escolar en los adolescentes, disfunción neurológica con disminución del rendimiento intelectual, irritabilidad y cefalea. Asimismo, las personas afectas tienen una cierta tendencia a la depresión, la cefalea y una aparición precoz de cansancio al desarrollar su trabajo habitual.

Síntomas específicos de ferropenia

En boca: glositis, estomatitis, queilitis comisural; en esófago: disfagia de Plummer Vinson (disfagia ferropénica) debida a la oclusión parcial de la porción alta del esófago por células procedentes del exceso de descamación epitelial; en estómago: dispepsia; "pica" necesidad compulsiva de ingerir ciertos compuestos que no forman parte de la alimentación habitual; hielo (pagofagia), el yeso, papas crudas y papel, entre otros. No se caracterizan por tener un alto contenido

en hierro y su ingesta suele cesar una vez que el déficit se ha corregido; uñas: platoniquia, coiloniquia; en cabellos: alopecia, sequedad; la caída del cabello es un síntoma habitual; escleróticas azules por transparentación de la coroides como consecuencia de su adelgazamiento; disminución de las defensas por ferropenia intensa y prolongada, con infecciones a repetición, debida a disminución de la capacidad bactericida de los granulocitos por déficit de lactoferrina y alteración de la fagocitosis por la disminución de lactoferrina y por la disminución de los linfocitos T con aumento de la producción de linfocinas.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DEL DÉFICIT DE HIERRO Y LA ANEMIA FERROPÉNICA

Se basa en la confirmación de la deficiencia ferrica, y la investigación de su causa o diagnóstico etiológico. **Hemograma completo con índices hematimétricos y lamina periférica.** Se ve anemia microcítica e hipocromica, con descenso en el valor de la hb, se observa una disminución del volumen corpuscular medio (VCM) < a 80um³, de la hb corpuscular media (HCM) y de la concentración de hb corpuscular media (CHCM), se debe valorar el ancho de distribución eritrocitaria (ADE) que pone de manifiesto un grado variable de anisocitosis eritrocitaria. El recuento absoluto de reticulocitos está descendido. La lamina periférica permite valorar la hipocromia. A nivel plaquetario se observa una trombocitosis que no supera las 700.000 plaquetas constituyendo una hiperplaquetosis reactiva. Puede existir una leucocitosis reactiva (neutrofilia), ambas desaparecen post tratamiento.

Metabolismo del hierro: sideremia

SI (concentración de fe en plasma), varía con la edad y el sexo y es más elevada en el hombre. La SI normal es de 50 a 150 m g/dL existe disminución de esta por debajo de 30ug/dl. La capacidad de unión del fe a la **transferrina (TIBC)** es una medida de la capacidad total de fijación del hierro por la transferrina. La TIBC normal es de 300 a 369 m g/dL, en la ferropenia esta normal o aumentada. También se calcula sistemáticamente el **índice de saturación de la transferrina** (SI:TIBC= % de saturación). El porcentaje normal de saturación es de 30 a 50%. Los estados de carencia de fe se asocian a niveles inferiores al 20%. **Ferritina en plasma** (fe de reserva), también constituye un índice fiel de eritropoyesis ferropénica, varía con la edad y el sexo, el recuento normal de Ferritina es de 45 a 100 mg/l. Es un reactante de fase aguda por lo cual varía en ciertas situaciones como procesos inflamatorios, insuficiencia renal, linfomas, neoplasias, artritis reumatoidea, hipertiroidismo.

Cuando los estudios previos no son concluyentes se debe solicitar **estudio de fe en MO** con tinción de Perls. Se valora de forma directa el fe de reserva, siendo un criterio diagnóstico de ferropenia prelatente. Se ve disminución del fe macrofagico y una disminución del numero de sideroblastos (<5%).

TRATAMIENTO

Se debe tener la causa de la carencia de fe y corregirla. El objetivo del tratamiento es corregir la anemia y reconstituir las reservas orgánicas de fe.

Etiológico

Supresión del factor causal conocido o sospechado siempre que sea posible: corrección de los errores nutricionales, tratamiento de la lesión anatómica, etc.

Dietético

Debe aumentarse el aporte de hierro dietético, fundamentalmente a través del incremento de alimentos ricos en hierro, sobre todo de origen animal.

Farmacológico

En la anemia ferropénica se utilizan 5 a 7 mg de fe elemental /Kg/d en 2 ó 3 tomas, alejado de las comidas. La duración del tratamiento va a depender del resultado obtenido, hasta observar la estabilización de la hb en valores normales. Se mantiene el tratamiento por 3 a 6 meses más, para la formación de depósitos de fe. El aporte es de 100 a 200mg de fe/d, para obtener la corrección total de la anemia y restablecer los depósitos. Se absorben 30 mg de fe/d cuando se administran 180 mg de fe elemental.

Las causas de fracaso en el tratamiento son: -intolerancia, -dosis de fe inadecuada, -pérdida continua de sangre, que supera la cantidad que proporciona el tratamiento oral, -síndrome de malabsorción, -error diagnóstico, se trata de una anemia inflamatoria.

En malabsorción o en la intolerancia digestiva, puede administrarse el fe por vía parenteral, ya sea en forma de dextrano o de sucrato, por vía intravenosa. La dosis total a inyectar se calcula según la fórmula:

Fórmula abreviada: Fe (mg) = (Hb normal – Hb inicial(del paciente) x kg de peso x 4.

Por vía intravenosa se debe tener especial cuidado ya que en el 0,1-0,6% de los casos se presentan reacciones anafilácticas y en el 4%, entre las 4 a 48 hs después de la infusión pueden aparecer reacciones secundarias como fiebre, hipotensión, lipotimia, cefalea, náuseas, artralgias, dolores abdominales, vómitos, mialgias, urticaria o tromboflebitis.

En forma intravenosa, se usa diluyendo la dosis total en 50-100 mL de suero fisiológico, administrándolo lentamente al comienzo (máximo 10 gotas x minuto durante 10 minutos) y después a razón de 1 ml/minuto.

Criterios de respuesta

Aumento de los reticulocitos, llegando a cifras máximas (5-10%), entre los 7-12 d de tratamiento. La hb debería ascender 2 g/dL en tres semanas.

Normalización de las cifras de hb según edad y sexo entre 6 semanas y antes de los 2 meses. Normalización del porcentaje de saturación de la transferrina y ferritina sérica. Esta última se demora 2-3 semanas en alcanzar niveles normales. El fe parenteral aumenta la ferritina sérica a las 24 hs, con valores que se mantienen elevados entre 4-6 semanas.

Clinicos: desaparición de los síntomas mencionados a los pocos días. Desaparición de la depapilación lingual a los 3 meses y de la coiloniquia entre los 3 a 6 meses.

Sustitutivo sólo en casos severos con signos de disfunción cardiaca o infección concomitante, mediante transfusión lenta de concentrado de hemafies.

BIBLIOGRAFIA

1. Andrews A. Disorders of Iron Metabolism. The New England Journal of Medicine. Dic ,1999.
2. Guías Latinoamericanas. Anemias por deficiencia de hierro. Anemia Working Group Latin America (AWGLA) y la Asociación Latinoamericana de Farmacología.
3. Sans-Sabrafen J. La anemia. Aspectos generales del diagnóstico. Hematología clínica. 5ta Edición. 2006.
4. Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia: accumulating evidence in support of a real association. Indian Journal of Gastroenterology 2005 Vol 24 July – August.
5. DuBois S; Kearney DJ Iron-Deficiency Anemia and Helicobacter

- pylori Infection: A Review of the Evidence American Journal of Gastroenterology 100(2):453-459, Feb 2005.
6. COTONER C.; CASELLAS JORDÁ F.; Ferropeña: no siempre son pérdidas. An. Med. Interna (Madrid) Vol. 20, N.º 5, pp. 227-231, 2003.
 7. Manuel ilustrado de anemia. Anemia Working Group Latin America (AWGLA).
 8. Goddard A, JamesMW. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. British Society of Gastroenterology. May 2005.

Hemocromatosis hereditaria

Dra. Laura Topolansky

Ex Asistente de Hematología. Facultad de Medicina. UdeLaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

La hemocromatosis hereditaria es una enfermedad que afecta al metabolismo del hierro, provocando un acúmulo excesivo e incorrecto de este metal en los órganos y sistemas del organismo.

EPIDEMIOLOGÍA

Es la enfermedad genética más frecuente en Occidente, afecta a 1 de cada 200 personas. Prevalece en la raza blanca. La relación hombres/mujeres, es 3:1.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

Existen dos formas en que se puede presentar la enfermedad: Hemocromatosis hereditaria o primaria: se debe a una alteración genética. Hemocromatosis adquirida o secundaria.

Hemocromatosis hereditaria o primaria

Las causas de la enfermedad hereditaria son mutaciones en el gen HFE, localizado en el cromosoma 6. El HFE codifica para una proteína (perteneciente a la familia de moléculas del sistema mayor de histocompatibilidad HLA-A) que participa en la regulación de la absorción del hierro y se expresa, en niveles altos, en órganos como el hígado y el intestino delgado. Se trata de mutaciones puntuales, donde dos pares de bases del ADN se intercambian:

Mutación C282Y: la sustitución de guanina por adenina, da lugar al cambio del aminoácido cisteína por tirosina, ocasionando una alteración en la proteína codificada por el gen HFE. Del 85 al 100% de los pacientes padecen esta mutación. Mutación H63D: la citosina es sustituida por una guanina, dando lugar al intercambio de histidina por ácido aspártico (con su consecuente repercusión en la proteína final). Es mucho menos frecuente.

La herencia de la enfermedad es autosómica recesiva. (homocigoto para la mutación, C282Y/C282Y). Si sólo presenta una copia, es portador de la enfermedad (la puede transmitir a la descendencia pero no la sufre).

Hay que tener en cuenta que esta homocigosis, como condicionante de la enfermedad, no se cumple con la mutación H63D: el genotipo H63D/H63D no causa hemocromatosis; es necesario que coexistan ambas (C282Y/H63D) para que se desarrolle. A esta variante se la llama *heterocigoto compuesto*.

Clasificación: 1) HFE, gen de la hemocromatosis (90%), 2) Hemocromatosis juvenil (mutación del gen HJV o del gen

de la hepcidina HAMP, 3) El receptor de la transferrina 2 (TfR2) es una glicoproteína transmembrana cuya porción extracelular se une a la transferrina que transporta el hierro, 4) enfermedad de la Ferroportina, mutación del gen SLC40A1, 5) formas raras de sobrecarga del hierro.

PATOGENIA

El equilibrio en la absorción del hierro está roto, estando la absorción intestinal de hierro muy aumentada.

CUADRO CLÍNICO

Existen dos puntos comunes a cualquier tipo de hemocromatosis: la hemosiderosis generalizada y la afección orgánica (suele ser cirrosis o fibrosis hepática). La evolución de la hemocromatosis se divide en 3 estadios: - Estadio I: no hay sobrecarga de hierro. - Estadio II: hay sobrecarga, pero no morbilidad. En esta fase son protagonistas síntomas muy inespecíficos, como el cansancio o el letargo. - Estadio III: hay sobrecarga de hierro y morbilidad clínica. Se manifiesta la sintomatología clínica correspondiente a la afección orgánica. *Afección hepática*: El hígado es el órgano que resulta más afectado ante el exceso de hierro. El metal se deposita en los hepatocitos, células de Kupffer (macrófagos hepáticos) y en las células del epitelio biliar, principalmente. A consecuencia de ello, se pueden originar una fibrosis hepática que, si evoluciona, desencadena en una cirrosis (se da en el 60% de los pacientes), y un hepatocarcinoma, porque aumenta la susceptibilidad del hígado a desarrollar tumores malignos. Un signo claro es la hepatomegalia, con predominio del lóbulo izquierdo, y su firme consistencia a la palpación. *Afección pancreática*: Un 50 ó 60% de las personas que sufren hemocromatosis presenta diabetes. Esta manifestación puede tener doble etiología: por un lado, la sobrecarga de hierro existente en las células beta del páncreas endocrino (encargadas de secretar la insulina); y, por otro lado, la resistencia a la insulina por lesión hepatocelular. *Daño cardíaco*: El acúmulo excesivo de hierro puede causar insuficiencia cardíaca congestiva, con disfunción sistólica y diastólica y por otro, unas alteraciones en el ritmo cardíaco (arritmias). *Endocrinopatía*: Se puede ver hipogonadismo secundario, hipotiroidismo secundario: o hipoparatiroidismo secundario. *Artropatía*: La afección de las articulaciones se ve en 30 al 40% de los pacientes. *Alteraciones de la piel*: Aproximadamente el 70% de los pacientes presenta hiperpigmentación. A menudo se aplica el término *diabetes bronceada* a la hemocromatosis cuando presenta la triada de cirrosis, pigmentación y diabetes.

DIAGNÓSTICO

En muchas ocasiones la hemocromatosis se diagnostica mediante exámenes sanguíneos de rutina, dado que los síntomas más específicos suelen aparecer tardíamente. Ciertas manifestaciones patológicas orientan al clínico: astenia, diabetes, hepatopatía crónica, artralgias, miocardiopatías o impotencia.

BIOQUÍMICA

Saturación de transferrina, se considera anormal un valor superior al 45% o al 55%. Este valor no es proporcional a la sobrecarga férrica. Ferritina sérica, cifras por encima de los 350 ng/ml se consideran altas. La ferritina es proporcional a la cuantía de depósito de hierro en el organismo, aunque

tarda más en alterarse. Hierro sérico: cuando las cifras superan los 150 mcg/dl hacen sospechar de una posible alteración metabólica; sin embargo, dado que el nivel de hierro en sangre puede verse afectado por multitud de variables, como son la ingesta o situaciones inflamatorias, su uso como marcador de hemocromatosis es muy limitado. Análisis genético. Prueba de ADN para encontrar las mutaciones C282Y y/o H63D. Se basa en la amplificación de un fragmento del ADN del paciente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Para diagnosticar la hemocromatosis es necesario detectar la homocigosis C282Y/C282Y o la heterocigosis compuesta C282Y/H63D. Un resultado negativo para ambas mutaciones no excluye de enfermedad, sino que obliga al paciente a someterse a un seguimiento y a un completo estudio de su historia clínica; además deben ser descartadas otras causas de enfermedad antes de poder decir que no padece hemocromatosis. Este análisis presenta una fiabilidad de más del 99%. RNM (resonancia nuclear magnética) del hígado es un examen no invasivo que ha demostrado ser útil para estimar el grado de acumulación de hierro. Biopsia hepática Es el método diagnóstico más invasivo y el que determina la cuantía de la sobrecarga, así como el grado de lesión histológica (sobre todo el intervalo entre fibrosis y cirrosis), el pronóstico de la enfermedad y descarta otras causas como hepatitis viral o daño por sobrecarga etílica. Indicaciones de la biopsia: los pacientes con ferritina superior a 1000 ng/ml y los pacientes con test genético negativo, pero que mantienen niveles de saturación de la transferrina por encima del 45% y ferritina superior a 300 ng/ml.

TRATAMIENTO

En los casos de hemocromatosis primaria (hereditaria) el trastorno se produce por una absorción intestinal de hierro incrementada durante toda la vida. En estos casos, el tratamiento de elección son las flebotomías.

CÓMO SE REALIZAN LAS FLEBOTOMÍAS

Extraer unos 450 ml de sangre que comportan 0.2 gr de hierro; estimulando a la vez la eritropoyesis. Con la repetición semanal del procedimiento se consigue deplecionar al paciente de este metal. Se inician cuando la concentración de ferritina es > 300 microg/L y se mantienen hasta que la ferritina es < 50 microg/L. Se controla el nivel de hemoglobina cada 4 – 6 extracciones (para evitar que el paciente sufra anemia). Suele tratarse de un procedimiento muy bien tolerado. Cuando el paciente ha deplecionado sus niveles de hierro se practican flebotomías cada 3 – 4 meses como “mantenimiento” durante toda la vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farreras Valentí P., Von Domarus A., Cardellach F. *Medicina interna*. Elsevier España, 2005, 15ª ed.
2. Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A.S., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L. *Harrison. Principios de Medicina interna*. 2 Vols. McGraw-Hill, 2006, 16ª ed. Stevens A., Lowe J. *Anatomía patológica*. Elsevier España, 2001, 2ª ed.
3. Corwin Q. Edwards, Wintrobres Clinical Hematology. Hemocromatosis, cap 38, Vol 1. 10 th ed. 1998.

Estados de sobrecarga férrica adquiridos

Dra. M G de Gálvez

Ex Asistente de Hematología. Facultad de Medicina. UdelAR. Montevideo.

La sobrecarga férrica sistémica se define como un estado de exceso de hierro corporal total secundario a un aporte excesivo de hierro.

El exceso de aporte puede darse por tres mecanismos: Aumento de la absorción intestinal de hierro con aporte dietético normal (hemocromatosis hereditaria, eritropoyesis ineficaz y enfermedades hepáticas crónicas). Aumento masivo del aporte dietético de hierro (sobrecarga férrica africana). Aporte parenteral de hierro (sobrecarga transfusional).

CLASIFICACIÓN

Los estados de sobrecarga férrica pueden ser determinados por alteraciones genéticas que afectan proteínas que intervienen en la homeostasis del hierro (hemocromatosis hereditarias asociadas al HFE y no asociadas) o ser secundarios a otras enfermedades congénitas u adquiridas, fundamentalmente anemias con eritropoyesis ineficaz y/o dependencia transfusional (sobrecarga férrica adquirida).

A continuación nos referiremos a los estados de sobrecarga férrica adquiridos.

Eritropoyesis ineficaz

La hiperplasia eritroide estimula la absorción de hierro a través de la inhibición de la síntesis de hepcidina⁽¹⁻²⁾. Este estímulo es mucho mayor en casos de eritropoyesis ineficaz como se ve en la talasemia moderada y severa, en las anemias sideroblástica y diseritropoyética congénitas y en variantes de síndromes mielodisplásicos como la anemia refractaria y la anemia refractaria con sideroblastos en anillo.

La distribución de los depósitos y las manifestaciones clínicas son similares a la de la hemocromatosis congénita.

Sobrecarga férrica transfusional

Es la causa más frecuente de sobrecarga adquirida. La sobrecarga puede desarrollarse luego de una dosis acumulativa de 10-20 unidades de sangre. Cada unidad de sangre desplammatizada de 500 ml aporta 200 a 250 mg de hierro elemental, lo cual representa un aporte 100-200 veces mayor al de la ingesta diaria.

Hepatopatías crónicas

En pacientes con hepatopatía alcohólica puede encontrarse niveles elevados de ferritina sérica y aumento de los depósitos hepáticos de hierro asociados a esteatosis y cirrosis, planteándose diagnóstico diferencial con la HH.

El patrón de distribución del hierro es predominantemente macrófago a diferencia de la distribución parenquimatoza en la HH y la concentración de hierro hepático (CHH) es menor. Dado que la presencia de genotipo de HH en alcoholistas severos aumenta el riesgo de desarrollo de cirrosis se aconseja realizar estudio genético.

La porfiria cutánea tardía es una enfermedad hepática y cutánea que asocia invariablemente siderosis hepática. Existen formas familiares y esporádicas. Las formas hereditarias se deben a mutaciones del gen de la UROD. Las formas esporádicas se asocian frecuentemente a infección por virus de la hepatitis C. También se ha encontrado mayor incidencia

de mutaciones del gen HFE responsable de la hemocromatosis hereditaria en formas esporádicas de porfiria cutánea tardía⁽³⁻⁶⁾.

Sobrecarga nutricional africana

En poblaciones de África se ha descrito un estado de sobrecarga de hierro⁽¹³⁾ secundario al aporte masivo de hierro por ingesta de cantidades importantes de cerveza con alto contenido férrico (80 mg/L). Como sólo un pequeño número de estos bebedores la desarrollan se plantea un factor genético asociado, existiendo varias líneas de evidencia que indican que no se relaciona con el gen HFE⁽⁷⁻⁹⁾.

Sobrecarga de hierro asociada al síndrome de resistencia a la insulina

Se caracteriza por la asociación de síndrome de resistencia a la insulina y sobrecarga hepática de hierro en ausencia de hemocromatosis hereditaria.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Las manifestaciones de toxicidad por sobrecarga férrica dependen de la magnitud de la sobrecarga, de la tasa de acumulación, del patrón celular de distribución de los depósitos y de la presencia de factores agregados como el uso de drogas y alcohol. El desarrollo de complicaciones clínicas se produce cuando la magnitud de la sobrecarga es importante en pacientes con patrón de distribución parenquimatoso y no en casos en que la sobrecarga está restringida al sistema retículo endotelial.

Los síntomas iniciales de la enfermedad aparecen luego de algunos años de sobrecarga y suelen ser inespecíficos: astenia, dolor abdominal, pérdida de la libido con impotencia y artralgias. Las manifestaciones características son enfermedad hepática, diabetes, alteraciones endócrinas, disfunción cardíaca, artropatía y pigmentación cutánea. Existe aumento de la susceptibilidad a infecciones y muerte por sepsis por lo que los procesos infecciosos deben tratarse precozmente.

DIAGNÓSTICO

Los métodos utilizados para diagnóstico de sobrecarga férrica incluyen la medición de la sideremia, saturación de la transferrina y ferritinemia, la biopsia hepática con cuantificación del hierro hepático, la flebotomía cuantitativa y métodos de imagen.

La medición de la sideremia, saturación de la transferrina y ferritinemia es un método indirecto de diagnóstico. Debido a su disponibilidad y bajo costo es el más ampliamente usado a nivel mundial.

La saturación de la transferrina es un indicador temprano de sobrecarga, útil para screening, tomándose valores de corte mayores a 45-55% para iniciar estudios.

La ferritina refleja los depósitos de hierro y es un indicador más tardío de sobrecarga. Deben descartarse estados que pueden determinar elevaciones en ausencia de sobrecarga como procesos inflamatorios o infecciosos sistémicos, neoplasias, hepatitis viral y hepatopatía alcohólica.

La biopsia hepática con determinación cuantitativa de los depósitos férricos es el test diagnóstico directo definitivo; valora además el patrón de distribución del depósito (macrofágico o parenquimatoso) y la presencia de cirrosis⁽¹⁰⁾. Su aplicación se ve limitada por ser un procedimiento invasivo y por requerir un espectrofotómetro de absorción atómica disponible sólo en centros especializados.

Otro método para diagnóstico de sobrecarga férrica es la

determinación del número de flebotomías semanales de 500 ml requeridas para producir una eritropoyesis deficiente en hierro en base a lo cual se calcula la cantidad total de hierro de depósito eliminado⁽¹¹⁾.

La realización de resonancia nuclear magnética permite una evaluación rápida, segura y no invasiva del contenido de hierro hepático y cardíaco⁽¹²⁾. Requiere un dispositivo de captación y representación de imágenes especializado disponible para uso comercial en algunos países (Australia, Europa, EE.UU. y Canadá).

El dispositivo SQUID (superconductor de interferencia cuántica) es otro método de imagen, complejo y costoso disponible en algunos centros de Europa y EE.UU.

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento es remover el exceso de hierro corporal mediante la realización de flebotomías o el uso de agentes quelantes.

La realización de flebotomías es el método de elección cuando es posible su aplicación. Cada unidad de sangre de 450 ml con Hto de 45% remueve aproximadamente 200 mg de hierro. Es el método indicado en la HH y en algunas sobrecargas secundarias (porfiria cutánea tardía, síndrome de resistencia a la insulina y sobrecarga nutricional africana).

En la eritropoyesis ineficaz si las cifras de hemoglobina están entre 10 y 12 puede intentarse la realización de flebotomías con volúmenes menores y a intervalos mayores que en la hemocromatosis hereditaria asociado a dosis altas de eritropoyetina para forzar la movilización de hierro desde los depósitos hacia la síntesis de nueva hemoglobina. En la mayoría de los casos la presencia de anemia no permite la realización de flebotomías y debe administrarse un quelante de hierro. **En los pacientes con sobrecarga transfusional la única posibilidad terapéutica es el tratamiento quelante.**

En la sobrecarga de hierro asociada a hepatopatía alcohólica el tratamiento debe centrarse en la suspensión de la ingesta alcohólica y en el tratamiento de la hepatopatía; no parece haber beneficio con el uso de flebotomías o quelantes.

Tratamiento quelante

Existen tres quelantes de hierro que se comercializan mundialmente: deferoxamina inyectable, deferiprona oral y deferasirox oral⁽¹³⁾.

La deferoxamina (Desferal) ha sido el quelante de hierro estándar durante los últimos 40 años⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Es altamente específico y relativamente no tóxico. Por su alto peso molecular es escasamente absorbido a nivel intestinal. Su vida media es 20-30 min por lo que debe administrarse por infusión subcutánea nocturna (dosis 20-40 mg/K) durante 8 a 12 hs por lo menos 5 días a la semana mediante un pequeño dispositivo mecánico. La complejidad de su administración disminuye la adhesión al tratamiento (50 al 80%) y por tanto su eficacia.

Debe vigilarse la aparición de complicaciones: reacciones anafilácticas, infecciones (mucormycosis y Yersinia), alteraciones visuales y auditivas (se recomienda control anual) y retraso del crecimiento.

Dado la complejidad y alto costo de la administración de DFO se han desarrollado nuevos quelantes de hierro orales.

La deferiprona (Ferriprox) es un quelante de hierro de administración oral. Tiene una vida media de 2-3 hs. por lo que se administra dividida en tres dosis diarias. Su eficacia y seguridad a largo plazo no está completamente establecida, si bien varios estudios han determinado una eficacia similar a la DFO e incluso un efecto cardioprotector mayor secundario

Tabla II. Comparación de los quelantes de hierro

	Indicación	Dosis y vía de administración	Vida media	Efectos adversos	Aprobación regulatoria
Deferoxamina	Intoxicación aguda y sobrecarga férrica	20-40 mg/kg/día s/c en infusión nocturna de 8-12 hs 5 días a la semana	20 – 30 min	-Reacciones locales en el sitio de inyección - Toxicidad oftalmológica y auditiva - Alergias - Retraso del crecimiento.	EEUU y Europa
Deferiprona	Sobrecarga férrica cuando la terapia con DFO es inadecuada o está contraindicada*	75 mg/kg/día divididos en 3 tomas diarias vía oral	2-3 h	-Gastrointestinales - Artralgias - Agranulocitosis - Neutropenia - Elevación de transaminasas hepáticas	Europa y Asia (no en EEUU ni Canadá)
Deferasirox	Sobrecarga férrica transfusional en pacientes mayores de 2 años#	Dosis de inicio 20 mg/kg/día vía oral aumentando hasta 30 mg/kg día	8-16 h	-Gastrointestinales -Rush -Elevación de creatinina	EEUU, Europa, Canadá y América Latina

* Indicación en Europa.

Indicación en EE.UU. por FDA.

a mayor penetración en las células miocárdicas⁽¹⁷⁻²¹⁾.

Los efectos colaterales más frecuentes son trastornos gastrointestinales y artropatías que se resuelven con la suspensión del tratamiento. El efecto más severo es la agranulocitosis que ocurre en 0,5-1% de los casos y revierte al discontinuar al tratamiento

El deferasirox (Exjade) es un quelante de hierro oral que presenta la ventaja de una vida media larga (8-16 hs) que permite su administración en una dosis diaria. Su eficacia similar al DFO ha sido establecida en pacientes portadores de talasemia, anemia falciforme y síndromes mielodisplásicos dependientes de transfusiones^(22,24).

Los efectos adversos más frecuentes son trastorno gastrointestinales (dolor, náuseas, vómitos, diarrea) y rash cutáneo generalmente transitorios. Se han reportado casos de efectos colaterales más severos como reacciones de hipersensibilidad, insuficiencia renal aguda, citopenias y falla hepática en algunos casos fatales. Su seguridad a largo plazo no está determinada.

BIBLIOGRAFÍA

- Pootrakul, P, Kitcharoen, K, Yansukan, P, et al. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood* 1988; 71:1124.
- Tanno, T, Bhanu, NV, Oneal, PA, et al. High levels of GDF15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007; 13:1096.
- Bonkovsky, HL, Poh-Fitzpatrick, M, Pimstone, N, et al. Porphyria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hematology* 1998; 27:1661.
- Roberts, AG, Whatley, SD, Morgan, RR, et al. Increased frequency of the haemochromatosis Cys282Tyr mutation in sporadic porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1997; 349:321.
- Sampietro, M, Piperno, A, Lupica, L, et al. High prevalence of the His63Asp HFE mutation in Italian patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1998; 27:181.
- Bulaj, ZJ, Phillips, JD, Ajioka, RS, et al. Hemochromatosis genes and other factors contributing to the pathogenesis of porphyria cutanea tarda. *Blood* 2000; 95:1565.
- Gordeuk, V, Mukibi, J, Hasstedt, SJ, et al. Iron overload in Africa - interaction between a gene and dietary iron content. *N Engl J Med* 1992; 326:95.
- Moyo, VM, Mandishona, E, Hasstedt, SJ, et al. Evidence of genetic transmission in African iron overload. *Blood* 1998; 91:1076.
- Gordeuk, VR, Caleffi, A, Corradini, E, et al. Iron overload in Africans and African-Americans and a common mutation in the SCL40A1 (ferroportin 1) gene. *Blood Cells Mol Dis* 2003; 31:299.
- Ludwig, J, Batts, KP, Moyer, TP, et al. Liver biopsy diagnosis of homozygous hemochromatosis: A diagnostic algorithm. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:263.
- Edwards, CQ, Kushner, JP. Screening for hemochromatosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1616
- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anunson W et al Non-invasive measurement and imaging of liver iron concentration using proton magnetic resonance. *Blood* 2005;105:855-861
- Maggio, A. Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. *Br J Haematol* 2007; 138:407.
- Olivieri, NF, Brittenham, GM. Iron-chelation therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89:739
- Schafer, AI, Rabinowe, S, Le Boff, MS, et al. Long-term efficacy of deferoxamine iron chelation therapy in adults with acquired transfusional iron overload. *Arch Intern Med* 1985; 145:1217.
- Davis, BA, Porter, JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood* 2000; 95:1229.
- Anderson, LJ, Wonke, B, Prescott, E, et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002; 360:516
- Ceci, A, Baiardi, P, Felisi, M, Cappellini, MD. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002; 118:330.
- Hoffbrand AV, Cohen, A, Hershko, C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003;102:17
- Pennell, DJ, Berdoukas, V, Karagiorga, M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107:3738.
- Tanner, MA, Galanello, R, Dessi, C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007; 115:1876.
- Nisbet-Brown, E, Olivieri, NF, Giardina, PJ et al. effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassemia. *Lancet*

2003;361;1597

23. Vichinsky,E, Onyekwere,O, Porter,J et al. A randomised comparison of deferasirox vs deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol* 2007; 136:501
24. Capellini, MD, Cohen, A, Piga, A et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670) a once-daily oral chelator in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455.

Medicina transfusional en las alteraciones del metabolismo del hierro

Dra. Estela Lavalle

Profesora Adjunta del Departamento de Medicina Transfusional. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

INTRODUCCIÓN

La Medicina transfusional interviene en el tratamiento de los pacientes con alteraciones del metabolismo del hierro, ya sean éstas en menos: carencia de Hierro y sus consecuencias (Anemias carenciales, Anemias inflamatoria) como en más: exceso de Hierro (Hemosiderosis, Hemocromatosis, etc.).

En ambos casos las estrategias terapéuticas están basadas, en lograr con el menor riesgo posible, restablecer el estado fisiológico alterado en cuestión.

EN LA CARENCIA DE HIERRO

Independientemente de la etiología y etiopatogenia, la medicina transfusional, plantea estrategias terapéuticas solo en aquellos casos en que una anemia crónica carencial determine una hipoxia tisular⁽¹⁾, con la consiguiente intolerancia parenquimatosa. Para ello la identificación de pacientes con especial riesgo a la hipoxia, sobre todo miocárdica⁽²⁾, es elemental.

Ello es posible por la realización de una correcta pesquisa clínica y paraclínica para orientar la terapéutica⁽³⁾. Así evaluaremos cuales son los requisitos de aporte de oxígeno en dicho paciente, teniendo en cuenta su estado metabólico, su función respiratoria, y su hemodinámica⁽⁴⁾.

La terapéutica transfusional con eritrocitos, estará dirigida a restablecer la capacidad de transporte de oxígeno, y evitar la hipoxia tisular, para ello se asociará al tratamiento de base (corrección de la carencia de fe).

Debemos tener en cuenta que, estamos ante una corrección transitoria, que tiene riesgos importantes, y muchos de ellos son definitivos. Es por todo ello que la decisión de transfundir a un paciente debe basarse en el total conocimiento de todos los factores implicados, para optar por la estrategia de mayor beneficio y menor riesgo.

El umbral para iniciar la reposición debe ajustarse no solo a la paraclínica, sino también a la situación clínica global del paciente, así como a la evolutividad de su enfermedad⁽⁵⁾. Utilizaremos los valores de: la Hemoglobina, el hematocrito, la saturación venosa de oxígeno, el lactato, y el pH⁽⁶⁾. Estos conjuntamente con el estado cardiovascular del paciente determinarán, el umbral de transfusión.

Este es diferente para el paciente crítico, y el paciente no crítico⁽⁷⁾. Hay consenso internacional en mantener como estrategia transfusional los siguientes parámetros:

PACIENTES CRÍTICOS

Mantener un nivel de hemoglobina igual o mayor de 10 gr. /dl de hemoglobina.

En el paciente crítico hay evidencias que mantener un aporte aumentado de oxígeno a nivel celular, mejora la sobrevivencia y baja la mortalidad, independientemente de la patología en curso⁽⁸⁾.

A ellos para mantener un aporte de oxígeno a nivel tisular que garantice el metabolismo mitocondrial y la generación del suficiente ATP, no les es posible mantenerlo a expensas de un aumento del gasto cardíaco (9), para compensar la caída de la concentración de oxígeno en sangre por la anemia.

Es por eso que el parámetro más efectivo y rápido para ajustar, en estos casos, es el aporte de eritrocitos, incluso cuando presenten cifras aceptables de hemoglobina.

PACIENTES SIN LAS PATOLOGÍAS ANTES PLANTEADAS

Con más de 9 gr. /dl de hemoglobina en general no transfundir, con menos o igual a 6 gr. /dl de hemoglobina generalmente transfundirlos, y para los valores intermedios entre 9 y 6 gr. /dl de hemoglobina, depende de la existencia de signos de hipoxia tisular.

Y de ellos especialmente: la saturación venosa mixta de oxígeno, la presión arterial de oxígeno, y la lactacidemia.

Sabiendo que en pacientes con una buena función miocárdica, la tolerancia a la hemodilución, es mayor, obteniéndose incluso una mejor perfusión, y por ende un mejor aporte de oxígeno a las células⁽¹⁰⁾.

Otro aspecto de la estrategia transfusional será el decidir con que hemocomponente reponer al paciente. Teniendo en cuenta sobre todo a aquellos pacientes en los que a la anemia se asocia una disfunción celular en la extracción del oxígeno (por ej.: sepsis)⁽¹¹⁾. En ellos deberán aportarse eritrocitos que aun mantengan un tenor aceptable de 2-3 DPG, para garantizar la liberación del oxígeno a las células.

EN EL EXCESO DE HIERRO

En los estados de sobrecarga de hierro, el inicio del tratamiento es médico, y paliativo, tiene el objetivo de evitar los riesgos de daño tisular, ocasionados por el depósito de hierro en los tejidos, especialmente a nivel del miocardio⁽¹²⁾.

Es muy importante realizar un diagnóstico precoz y la instalación de medidas terapéuticas tempranas, y con ello mejorar la calidad y expectativa de vida de estos pacientes. Se comienza con índices de ferritina de 300 ug/dl para los hombres y de 200 ug/dl para las mujeres.

Tenemos diferentes alternativas para lograr el objetivo: las flebotomías terapéuticas, la eritaféresis de gran volumen, la eritaféresis con estimulación, los quelantes del hierro. Para elegir cual de ellas aplicar, debemos tener en cuenta varios aspectos de el paciente en cuestión⁽¹³⁾.

La masa corporal, el caudal venoso periférico, los niveles de ferritina previos, la respuesta a tratamientos anteriores, la coexistencia de anemia, etc.

FLEBOTOMÍAS TERAPÉUTICAS

La caída de hemoglobina generada por la flebotomía moviliza el hierro de los depósitos, estimulando la eritropoyesis, por acción directa sobre la médula ósea. Las condiciones técnicas de dicho procedimiento están reglamentadas por el Decreto 385/00 de Medicina Transfusional del MERCOSUR.

Los límites para la extracción son de 550 ml. por procedimiento, teniendo una hemoglobina de inicio de 11 gr. /dl como mínimo. Estos procedimientos se planifican según la etapa del tratamiento⁽¹⁴⁾. Así tenemos dos fases del mismo: de Inducción, y de Mantenimiento.

En la etapa de inducción, se realiza una flebotomía semanal, adecuándola a la situación del paciente y su tolerancia. Hasta obtener un valor de ferritina aceptable (50 ug/dl) y un índice de saturación de transferrina menor a 45%.

Se controlara esta etapa del tratamiento con los valores de: hemoglobina antes de cada extracción, y ferritina e Índice de saturación de transferrina en forma mensual. Ante la aparición de intolerancia o anemia debe suspenderse el programa de flebotomías planteado, y rever la situación del paciente⁽¹⁵⁾.

En la etapa de tratamiento de mantenimiento, las flebotomías se realizan en un promedio de 1 cada 4 semanas, Se espera con este plan terapéutico mantener al paciente dentro de los límites de ferritina de 50 ug/dl⁽¹⁶⁾.

La respuesta a este plan terapéutico es en general lenta, y variable. En promedio se necesitan entre 28 y 24 meses para alcanzar los valores de ferritina planteados. La tolerancia es en general buena, pero el tiempo de tratamiento y lo reiterado de las flebotomías son causas de malestar y abandono del tratamiento.

ERITAFERESIS

El procedimiento se realiza mediante una maquina separadora celular, que permite, por medio de la conexión con una circulación extracorpórea mínima, extraer en ciclos, sangre al paciente, separarla en sus diferentes componentes, extraer los glóbulos rojos, y devolverle al paciente el resto de los componentes: plaquetas, glóbulos blancos, inmunoglobulinas, y plasma.

Así se logra con buena tolerancia, la extracción de mayores cantidades de glóbulos rojos, por procedimiento, y se acortan significativamente los tiempos de tratamiento, para lograr llegar a 50 ug/dl de ferritina.

Se realizan en promedio un procedimiento por mes, en isovolemia, y a los controles de la flebotomía terapéutica, se le agregan controles de la hemostasis y de iones en sangre. La tolerancia a los procedimientos es buena, con una muy baja morbilidad. El efecto colateral más frecuente es el cansancio.

Con este procedimiento se obtienen un promedio de 8,5 meses de tratamiento para lograr la normalización de los valores de ferritina^(17,18).

ERITAFERESIS CON ESTIMULACIÓN MEDULAR

En este caso se asocia el aporte de eritropoyetina y ácido fólico, a los procedimientos, los cuales se realizan en promedio 1 cada 9-10 días,

Observandose buenos resultados, con un promedio de 10-11 procedimientos, en 3,5 meses promedio de tratamiento.

Se agrega a los controles el seguimiento de reticulocitosis, para registrar la respuesta medular adecuada⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez J, Pedraza I, Cotiñas J, Rodríguez I, Carcellar J, Blanco J, y col. El transporte de oxígeno en el paciente crítico anestesiado. *Act. Anestesiología Reanimación* 1992;2:236-48.
2. Carson JI, Duff A, Pose RM. Effect of anaemia and cardiovas-

cular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348:1055-60

3. Valeri CR, Crownley JP, Loscalzo J. The red cell transfusion trigger: has a sin of commission now become a sin of omission? *Transfusion* 1998;38:602-10
4. Bilaivie AV, A single absolute critical threshold of oxygen transport and anemia in patients with hypovolemia. *Fziol Zh* 1997;43:71-8
5. Consensus Conference. Perioperative red blood cell transfusion. *JAMA* 1988;260:2700-03
6. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, y col. Serial blood lactate can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996; 171:221-6
7. Czer LSC, Shoemaker WC. Optimal haematocrit value in critically ill postoperative patients. *Surg Gynecol Obstet* 1978;147:363-8
8. Bishop MH, Shoemaker WC, Appel PL. Relationship between supranormal circulatory values, time delays, and outcome in severely traumatized patients. *Crit Care Med* 1993;21:56-63
9. Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxemia: how to correct, how to prevent. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1573-8.
10. Maeda N, Shiga T. Velocity of oxygen transfer and erythrocytology. *New Physiol Sci* 1994; 9:22-6.
11. Mohsenifar Z, Goldbach P, Tashkin DP, y col. Relationship between O2 delivery and O2 consumption in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1983; 84:267-71
12. Powell LW, Subramaniam VN, Thomas R. Hemochromatosis in the new millennium. *J Hepatol* 2000;1 (suppl): 48-62
13. Variances for blood collection from individuals with hereditary hemochromatosis. Guidance for Industry, August, 2001. Center for Biologics Evaluation and research, food and drug administration.
14. Sanchez AM, Schreiber GB, Bethel L, y col. Prevalence, donation practices, and risk assessment of blood donors with hemochromatosis. *JAMA* 2001; 286: 14785-1481
15. Kirking HM: Treatment of chronic iron overload. *Clin Pharmacol* 1991;10: 775-783
16. Olynyk JK, Luxon BA, Britton RS, Becon BR: Hepatic iron concentration in hereditary hemochromatosis does not saturate or accurately predict phlebotomy requirements. *Am J Gastroenterol* 1998;93: 346-350.
17. Kellner H, Zoller WG: Repeated isovolemic large-volume erythrocytapheresis in the treatment of idiopathic hemochromatosis. *Z Gastroenterol* 1992;30:780-784
18. Zoller W, Keller H, Spenger S. Erythrocytapheresis: A method for extracorporeal elimination of erythrocytes. Result in 85 patients. *Klin Wochenschr* 1988;88:404-409.
19. Conte D, Mandelli C, Cesana M, y col. Effectiveness of erythrocytapheresis in idiopathic hemochromatosis. Report of 14 cases. *Int J Artif Organs* 1989;1:59-82
20. Kohan A, Nibroski R, Dauruich J, y col Erythrocytapheresis with recombinant human erythropoietin in hereditary hemochromatosis therapy. A new alternative. *Vox Sang*; 79: 40-45.

Anemias en afecciones ginecológicas

Dr. Jorge Arena

Profesor Adjunto de Ginecología. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Cuando se analiza la prevalencia de anemia y su participación en la patología ginecológica debemos tener en cuenta que el aparato genital femenino por sus características fisiológicas peculiares puede oficiar como factor etiológico fundamental de una anemia; o bien, como factor de descompensación de una anemia producida por otras causas. La peculiaridad de que el aparato genital femenino, durante la