

Sobrecarga de hierro en la β -talasemia. Una revisión de los antiguos y nuevos quelantes con aplicación clínica

Alfredo Maldonado Barrueco. Begoña San Román Salmador.

Primer curso de Grado en Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
alfredomb3@hotmail.com

Carmen Arce De Obieta

Facultad De Farmacia
decanato@farm.ucm.es

Resumen: la talasemia es un trastorno hereditario que afecta a la producción de hemoglobina normal, incluyendo muchas formas diferentes de anemia. La β -talasemia, en la cual nos centraremos, es causada por mutaciones en las cadenas beta de la molécula de hemoglobina. Existe un gen para la cadena beta en cada cromosoma número 11, con un total de dos genes. La forma en que estos genes están alterados determinará el tipo específico de beta talasemia en una persona: beta talasemia grave (*anemia de Cooley*), beta talasemia intermedia o beta talasemia leve. Así, en este trabajo, haremos una revisión de los tratamientos farmacológicos utilizados en estos pacientes a lo largo de los últimos 8 años centrándonos en una de las principales causas secundarias de su tratamiento: la acumulación de hierro que puede originar hemosiderosis y hemocromatosis en los dos primeros tipos clínicos.

Palabras clave: β -talasemia. Ferritina. Quelatoterapia. Transfusión. Hemocromatosis.

INTRODUCCIÓN

Las hemoglobinas humanas tienen una estructura básica similar: dos pares de cadenas polipeptídicas alfa y beta de globina idénticas, cada una de las cuales se asocia a una porfirina que contiene hierro (grupo hemo). La revisión realizada se centrará en la mutación que afecta a las cadenas beta (β), aunque también existen talasemias de tipo alfa y delta/beta.

La beta-talasemia, que afecta a 200 millones de personas, es consecuencia de una mutación genética que consiste en la falta de síntesis total o parcial de una de las cadenas beta de globina. Esto provoca la acumulación intracelular de la cadena α formando tetrámeros, que alteran la estructura del eritrocito y contribuyen a su destrucción precoz. Como consecuencia, se origina una eritropoyesis ineficaz y

procesos de hemólisis en eritocitos que han superado la fase de maduración. La mayoría de estas alteraciones son resultado de mutaciones puntuales en el RNA mensajero de la cadena beta. Algunas, poco frecuentes, son el resultado de deleciones de genes.

La severidad clínica es muy heterogénea. Los tipos más frecuentes son: beta talasemia heterocigótica (talasemia menor o rasgo talasémico), la más frecuente en nuestro medio y caracterizada por una anemia muy discreta o inexistente, beta talasemia homocigótica (TM) (talasemia mayor o *anemia de Cooley*), que presenta una anemia severa acompañada de visceromegalias y alteraciones óseas y por último, las talasemias intermedias (TI), cuyo cuadro clínico es siempre manifiesto y se caracteriza por una anemia de intensidad moderada, hemólisis crónica y esplenomegalia y cuya gravedad no alcanza nunca la de la enfermedad de Cooley.

La prevalencia de beta talasemia es más alta en países del área mediterránea, al estar relacionada con los ambientes húmedos donde vive el mosquito propagador de la malaria. Curiosamente este defecto genético confiere protección a la población ya que deja al parásito indefenso en la sangre, sin poder anidar en los eritrocitos anómalos permitiendo que el sistema inmunitario acabe con él.

Al ser una herencia prácticamente autosómica recesiva es necesario que ambos padres sean portadores del rasgo talasémico. ⁽¹⁾

TRATAMIENTOS MÉDICOS PARA LA β -TALASEMIA (ANEMIA DE COOLEY)

El tratamiento estrella dentro de la TM, son las constantes transfusiones sanguíneas que incrementan los niveles de Hb. Por otra parte, en los pacientes con TI, solo se recurre a la transfusión intermitente cuando hay complicaciones clínicas.

Con frecuencia es necesario recurrir a la esplenectomía, como consecuencia del aumento de tamaño del bazo (esplenomegalia). Ésta se origina como resultado del depósito de eritrocitos anormales que se van acumulando en este órgano y del depósito de hierro allí formado. Así, mediante la esplenectomía se extirpa total o parcialmente el bazo. Esta intervención aumenta los niveles de Hb por lo que reduce las necesidades de transfusión en la mayoría de los pacientes.

Como consecuencia de las transfusiones sanguíneas, los pacientes talasémicos pueden tener una sobrecarga de hierro. Esta situación se explica por la falta de capacidad de la ferritina para el almacenamiento y desintoxicación de todo el hierro presente en el torrente sanguíneo, por lo que el hierro libre (NTBI) se acumula en los tejidos. La hemosiderosis deriva en hemocromatosis pudiendo unirse el NTBI a grupos hidroxilo y originando compuestos nocivos como peróxidos. Esta sobrecarga afecta de forma distinta a los pacientes β -TM donde la acumulación de hierro se produce en el

parénquima, con cantidades de hasta 70 g de hierro y donde las causas de muerte más frecuente son problemas cardíacos y hepáticos. Sin embargo, en los pacientes TI se ha demostrado que la absorción del hierro es a nivel intestinal y no se dan bajos niveles de hepcidina. El hierro es acumulado en el retículo endotelial lo que estimula la síntesis de ferritina y por tanto una disminución de la gravedad de la enfermedad.

Debido a este inevitable incremento de los niveles de hierro que se produce en el organismo, los tratamientos estrictamente indispensables en la beta-talasemia son aquéllos en los que se emplean agentes quelantes, sustancias que forman complejos con iones de metales pesados, en este caso de hierro, cuando su concentración es superior a 1000 mg/l.^(3,4)

TERAPIA DE LOS QUELANTES (QUELATOTERAPIA)

A lo largo de la evolución farmacológica se han diseñado distintos quelantes dirigidos a su aplicación en la beta talasemia. Citaremos por orden cronológico los siguientes:

- **Deferiprona**

Es un quelante bidentado. Se obtiene por síntesis química siendo necesarias tres moléculas de deferiprona para unirse a un átomo de hierro. Se estima una dosis de 75 mg/día. Elimina el hierro a través de la orina y no hay necesidad de inyecciones parenterales. Como efectos adversos puede provocar agranulocitosis, desencadenar procesos inflamatorios, y deficiencia de Zinc.

- **Deferoxamina (DFO)**

Es un quelante hexidentado, que se obtiene de *Streptomyces pilosus*. En el organismo es capaz de combinarse con el hierro férrico de los depósitos de ferritina formando ferrioxamina, un complejo estable e hidrosoluble. Se aplica por vía parental. La eliminación ocurre a través de la orina. La cantidad de hierro eliminado es máxima al principio del tratamiento. Las ventajas que ofrece es su alta afinidad por el hierro férrico. Se dan efectos secundarios como la ceguera así como toxicidad pulmonar y renal.

- **Deferasirox**

Es un quelante tridentado. Se administra por vía oral y su síntesis es resultado de la industria biotecnológica. Se han detectado problemas a nivel renal y el tratamiento debe abandonarse si aumenta la creatinina sérica. Se administra unos 20-30 mg/día. Se emplea en combinación con la Deferoxamina, con el fin

de reducir la elevada dosis de este último; así Deferasirox permite actuar como quelante intracelular y la Deferoxamina de forma extracelular.⁽²⁾

TRATAMIENTO CON HEMOGLOBINA FETAL (HbF)

Actualmente no existe un tratamiento definitivo para ninguna de las alteraciones serias de la hemoglobina, además del trasplante de médula ósea. Sin embargo, se está desarrollando un tratamiento para corregir definitivamente la mutación en la cadena de globina de la β -talasemia mediante la reactivación de los genes de hemoglobina fetal.

La hemoglobina fetal está constituida por cuatro cadenas ($\alpha_2\gamma_2$), a diferencia de la adulta ($\alpha_2\beta_2$). Por esta razón, la β -talasemia no aparece en los primeros meses de vida, si no cuando la γ -globina es sustituida por la β -globina en el proceso de crecimiento. Sin embargo, la HbF se hereda como rasgo cuantitativo, y a lo largo de la vida adulta se sintetizan cantidades residuales de HbF. Pese a que la reactivación de la síntesis de HbF puede ser muy beneficiosa en pacientes con β -talasemia, hay inconvenientes, ya que la HbF puede sufrir polimorfismo en los rasgos cuantitativos loci (QTL). Estos incluyen el QTL en el grupo HBB teniendo así dos anomalías en el mismo cromosoma.

Los estudios realizados en los dos últimos años, indican que los pacientes TM suelen tener, en presencia de HbF, una anemia más leve con una evolución clínica menos grave, y a menudo consiguen ser independientes de las transfusiones sanguíneas y que los pacientes con TI, pueden superar la eritropoyesis incompleta o controlar otras complicaciones.⁽⁵⁾

NUEVOS TRATAMIENTOS

Nuevas perspectivas de futuro se abren con novedosos tratamientos

Los agentes citotóxicos son uno de los más destacados al observar que la médula sintetizaba HbF tras la supresión que hacían los agentes citotóxicos en ella. Estos alteran el patrón de eritropoyesis y favorecen la expresión de los genes de globina fetal (γ) aumentando la HbF. Así se podrían utilizar estos agentes como tratamiento en las alteraciones más graves de la hemoglobina.

Se ha demostrado que los agentes de metilación 5-azacitidina y decitabina aumentan la inestabilidad de la composición y formulas de la de 5-azacitidina. Aún así, en un intento de paliar este inconveniente, se aumentaron las dosis orales de decitabina y tuvieron resultados positivos experimentalmente.

Los beneficios de hidroxycarbamida, un antineoplásico, utilizado en pacientes TI, se vieron aumentados al combinar esta terapia con la transfusión y la quelación de hierro.

La hidroxiurea utilizada como tratamiento de la anemia falciforme, se utiliza comúnmente en pacientes de β -TI aumentando los niveles de Hb y reduciendo la necesidad de transfusión. Sin embargo, la hidroxiurea fue menos beneficiosa en la β -TI que en la anemia falciforme.

Las eritropoyetinas destacan por el aumento del nivel de hemoglobina en pacientes con TI, debido a que favorecen la supervivencia de los eritrocitos.

Derivados de ácidos grasos de cadena corta como el butirato por vía endovenosa y compuestos orales de fenobutirato y la sobutiramida inducen la actividad de los promotores de los genes de globina fetal en pacientes con TI. El más efectivo actualmente es el butirato de arginina, su desventaja es que necesita ser aplicado por vía endovenosa. En todos estos casos los estudios se dirigen a la búsqueda de derivados orales.

En la actualidad, se están haciendo estudios clínicos que tratan sobre la combinación de los tratamientos anteriores, para producir de este modo efectos complementarios que eliminen la dependencia de la terapia transfusional.^(5,6)

BIBLIOGRAFÍA

1. Moraleda Jimenez J.M. Hematología, 1996, Medicina 2000.
2. Prabhu Raghuvver, R.S Prabhu Vidya, Iron Overload In Beta Thatassemia – A Review. Raghuvver Prabhu et al , J Biosci Tech, Vol 1 (1),2009, 20-31.
3. T. Taher a Ali, M. Musallamb Khaled, Karimic Mehran, D.Cappellini Maria Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. Blood Reviews 26S (2012) S24–S27.
4. M. Musallamb Khaled, D.Cappellini Maria,C.Woodb John, T. Taher a Ali. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. Blood Reviews 26S, 2012. S16–S19.
5. Swee Lay Thein. The emerging role of fetal hemoglobin induction in non-transfusion-dependent thalassemia. Blood Reviews 26S. 2012. S35–S39.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

Lineamientos para el manejo clínico de la Talasemia 2008. Consulta 7 marzo 2013. Disponible en:

http://www.ukts.org/pdfs/guidelines/guidelines_spanish.pdf

Recibido: 7 noviembre 2013.

Aceptado: 24 febrero 2014.