



Anemia hemolítica hereditaria y sobrecarga de hierro

Ana Ruiz¹.

Olga Briceño².

Melvis Arteaga-Vizcaino³.

Zaida Plumacher⁴.

Maczy González⁵.

Maribel Quintero⁶.

¹MSc Cátedra de Hematología, Bioanálisis. Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela. ruizag2801@yahoo.es

²Cátedra de Hematología, Bioanálisis. Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

³Instituto de Investigaciones Clínicas

⁴Instituto Hematológico de Occidente, Banco de Sangre del Estado Zulia

⁵Cátedra de Hematología, Bioanálisis. Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia,

⁶Cátedra de Hematología, Bioanálisis. Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 13 de Noviembre del 2012 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Los pacientes con Anemia Hemolítica Hereditaria (AHH) se caracterizan por tener destrucción acelerada de eritrocitos que conduce a la aparición de anemia, pudiendo requerir de un régimen transfusional a lo largo de toda su vida. De todas estas patologías, la Anemia Falciforme (AF) y la Talasemia son las de mayor frecuencia en el mundo con una importante morbimortalidad y Venezuela no escapa a esta situación. Las transfusiones sanguíneas

frecuentes tienen numerosos efectos adversos entre los que se destaca la sobrecarga de hierro. La medición bioquímica cuantitativa del hierro no hemínico en biopsias hepáticas constituye el método más exacto y directo para evaluar la magnitud de la sobrecarga de hierro, así como para guiar el tratamiento. Dentro de las mediciones indirectas, el hierro en suero se encuentra siempre elevado y la saturación completa de la transferrina se correlaciona con los valores de la ferritina.

PALABRAS CLAVE: Anemia hemolítica hereditaria, sobrecarga de hierro, transfusión

HEREDITARY HEMOLYTIC ANEMIA AND IRON OVERLOAD

SUMMARY

Patients with hereditary hemolytic anemia (AHH) have rapid destruction of red blood cells leading to the development of anemia, sometimes requiring a lifetime transfusion regime. Of these diseases, sickle cell anemia (FA) and thalassemia are the most frequent in the world with significant morbidity and Venezuela is not the exception. Frequent blood transfusions have numerous adverse effects including iron overload. The quantitative biochemical measurement of non-heme iron in liver biopsy is the most accurate and straightforward method to assess the magnitude of iron overload and to guide treatment. Indirect measurements, as serum iron are always high and the complete saturation of transferrin correlates with ferritin levels.

KEY WORDS: Hereditary Hemolytic anemia, iron overload, transfusion

ANEMIA HEMOLÍTICA HEREDITARIA Y SOBRECARGA DE HIERRO (REVISIÓN)

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Anemia Hemolítica Hereditaria (AHH) se caracterizan por la destrucción acelerada de eritrocitos que conduce a la aparición de anemia, pudiendo requerir de un régimen de transfusional a lo largo de toda su vida⁽¹⁾. De todas estas patologías, la Anemia Falciforme (AF) y la Talasemias son las de mayor frecuencia en el mundo con una importante morbilidad⁽²⁾ y Venezuela no escapa a esta situación⁽³⁾.

En un principio las transfusiones con concentrados eritrocitarios en pacientes con AHH se utilizaron para corregir las bajas cifras de hemoglobina⁽⁴⁾, pero luego se enfatizó su empleo en el tratamiento y prevención de algunas complicaciones de estas enfermedades⁽⁵⁾. Hoy día la terapia transfusional tiene sus indicaciones precisas y se conocen diversas modalidades desde la transfusión simple pasando por la exanguinotransfusión hasta llegar al régimen de hipertransfusión⁽⁶⁾. Entre los beneficios que se pretenden alcanzar con la administración de componentes sanguíneos se conocen el incremento del hematocrito y con ello aumento de la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos y reducción de la eritropoyesis; la dilución y remoción de las células con hemoglobina anormal y en consecuencia la disminución de la

viscosidad y la mejoría del flujo sanguíneo (4,7).

Sin embargo, las transfusiones sanguíneas frecuentes tienen numerosos efectos adversos entre los que se destaca la sobrecarga de hierro que ocurre por la incapacidad que tiene el organismo de eliminar el hierro acumulado, ya que una porción del hierro transfusional satura la transferrina y el resto, que no se une a esta proteína, circula en el plasma y es tomado por las células del parénquima hepático (especialmente) y depositado como ferritina y hemosiderina (8,9).

En pacientes con AHH es necesario contrarrestar la sobrecarga de Fe que se produce por las numerosas transfusiones de glóbulos rojos que reciben los pacientes a lo largo de toda su vida, pues las complicaciones que generan son graves y responsables del fallecimiento en estos pacientes antes de alcanzar la edad adulta⁽¹⁾. Esto se logra a través de la administración de quelantes del hierro, entre ellos, el menos tóxico es el Mesilato de Deferroxiamina, pero tiene el inconveniente de tener un alto costo y se amerita conocer la ferrocinética del paciente antes y después de la administración del mismo⁽¹⁰⁾.

En la presente revisión se describen los aspectos más resaltantes de las AHH más frecuentes y la sobrecarga de hierro como una complicación de la terapia transfusional.

ANEMIA DREPANOCÍTICA

La Anemia Hemolítica se produce por un aumento en la destrucción de glóbulos rojos que se inicia por atrapamiento de células en los sinusoides esplénicos o hepáticos, y descenso en el promedio de vida del eritrocito. El aumento en la actividad eritropoyética de la médula ósea puede compensar de manera temporal esta reducción. Cuando la médula ósea no puede aumentar la producción de eritrocitos para contrarrestar la pérdida de las células a causa de la hemólisis, se produce la anemia⁽¹¹⁾. Las AHH pueden ser resultado de alteraciones cualitativas o cuantitativas de la estructura básica de la membrana, las enzimas eritrocitarias o las moléculas de hemoglobina dentro del eritrocito. Las características clínicas principales de la AHH (según la anomalía) son anemia (de grado variable), ictericia, esplenomegalia y el desarrollo de colelitiasis⁽¹⁾. En este grupo de patologías la anemia drepanocítica y los síndromes talasémicos, son las entidades más frecuentes a nivel mundial, que cursan con hemólisis constante, tienen requerimientos incrementados de hemotransfusiones y, consecuentemente, el peligro potencial de desarrollar sobrecarga de hierro⁽¹²⁾.

Anemia drepanocítica

La Anemia Falciforme (AF) llamada también drepanocítica, comprende un grupo de anemias hemolíticas crónicas que se caracteriza por presentar en su patrón electroforético la Hemoglobina S (HbS) en la cual el aminoácido valina sustituye al ácido glutámico en la posición sexta de la cadena beta de la globina. Este patrón se puede detectar en el humano a los pocos meses de nacer, específicamente cuando ocurre el reemplazo de la Hb Fetal que predomina durante los primeros meses de vida. La sustitución de este aminoácido origina que la molécula de la hemoglobina se cristalice produciendo la deformación de los eritrocitos que

se tornan rígidos adquiriendo la forma de hoz o falciforme, lo que entorpece su tránsito por los capilares pequeños. Este proceso ocurre cuando desciende la pO₂, convirtiéndose en un círculo vicioso ya que los eritrocitos falciformes estancados en los vasos sanguíneos producen mayor hipoxia (2).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son anemia, ictericia, crisis vaso-occlusivas dolorosas recurrentes e infecciones bacterianas. En el niño se puede producir el síndrome mano-pie y una causa importante de morbilidad y también de mortalidad es la crisis de secuestro esplénico. El síndrome torácico agudo es un motivo muy frecuente de ingreso y la complicación más grave es el accidente vascular encefálico de tipo oclusivo o hemorrágico. Otras manifestaciones son priapismo, úlceras maleolares, necrosis aséptica de la cabeza de los huesos largos, retinopatía proliferativa y litiasis vesicular. También existe oclusión microvascular subclínica que conduce en el paciente adulto, a un daño orgánico crónico sobre todo al nivel pulmonar, cardíaco y renal. Se describen también lesiones hepáticas producidas por falcificación crónica en los sinusoides, hepatitis viral, sobrecarga de hierro o una combinación de estos factores (2).

La OMS en la 59^a Asamblea Mundial de la Salud (2006) publicó la prevalencia de anemia por células falciformes, y destacó que aproximadamente 5% de la población es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías. Cada año nacen aproximadamente 300.000 niños con hemoglobinopatías importantes, de los cuales más de 200.000 son africanos con anemia falciforme. La anemia drepanocítica es frecuente en personas con antepasados originarios del África Subsahariana, la India, Arabia Saudita o los países del Mediterráneo. En algunas zonas de África subsahariana, el porcentaje de niños que nacen con este trastorno pueden llegar al 2%. En general, la prevalencia del rasgo drepanocítico oscila entre el 10% y el 40% en África ecuatorial y disminuye al 1% a 2% en la costa norteafricana y menos del 1% en Sudáfrica. Las migraciones incrementaron la frecuencia del gen en el continente americano (13). En ese sentido, se señala que en los Estados Unidos de Norteamérica el 10% de la población negra es portadora recesiva de un gen de drepanocitosis, y cerca de un 0,3% es dominante genéticamente. Lo anterior significa que aproximadamente uno de cada 500 niños de raza negra padece la anemia de células falciformes (14). En México, los estudios realizados en grupos híbridos en áreas seleccionadas del país, muestran que en algunas comunidades de la costa este y oeste hay diferentes frecuencias de heterocigotos para la hemoglobina S, similar a la que se ha observado en algunas áreas de África (15,16). Un estudio, realizado en la Universidad Autónoma de Chiapas en 1991, demostró que 15,3% de 300 sujetos estudiados presentó heterocigocidad para la hemoglobina S. Esta frecuencia es la más alta reportada en este país y refleja el comportamiento de esta entidad nosológica en otras zonas geográficas (12). En otras regiones como Colombia no hay estudios sistemáticos, sino parciales en algunas poblaciones en riesgo en los departamentos de Chocó, Antioquia y Valle del Cauca, pero estos datos se pueden extraer para entender la magnitud del problema (17,18). En un estudio de una población de raza negra en Salamina (cerca de Tumaco) se encontró un 10% de rasgo falciforme y 1% de hemoglobinopatías mayores (19). Mientras que en las Islas del Caribe como Cuba se reportan 4 mil casos (14) y en Brasil, en poblaciones con mezcla racial, el gen alcanza entre 5% y 6% de prevalencia (20). En Venezuela, las mayores frecuencias se encuentran en

poblaciones costeras, produciéndose una abrupta disminución en las poblaciones localizadas en la cordillera de los Andes (21,22). En efecto, en investigaciones nacionales se ha reportado: Distrito Federal 2,4% (23); Estado Carabobo 2,6% (23); Estado Zulia 3,5% (23), Estado Falcón: Punto Fijo 5,1% (23) y 3,4% Curimagua⁽²⁴⁾; Aragua 3,3%⁽²⁵⁾, Sucre 2,6%⁽²⁶⁾. Sin embargo, el Estado Cojedes, no siendo un Estado costero, presenta una alta frecuencia (5,7%) (23). En otras poblaciones del país se han observado diferentes frecuencias de variante de Hemoglobina S, muy por encima del promedio calculado para la entidades antes mencionadas, por ejemplo las poblaciones de Tapipa (10,2%) (23) en el estado Miranda y Campoma (6%) en el estado Sucre (21,27). En algunos casos se conoce que estos poblados provienen de cumbes, asentamientos de negros rebeldes, establecidos durante los siglos XV y XVI (22). Una notable excepción es la observada en la isla de Toas, estado Zulia, cuya población tiene características fenotípicas caucasoides y presenta una frecuencia del gen de la hemoglobina S de 13% (28), así como de poblaciones vecinas, con las mismas características fenotípicas, con un 6,4% (29). Los estados en Venezuela que presentan las menores frecuencias de hemoglobina S son: Táchira, Mérida y Nueva Esparta. En la región andina, es conocido, de acuerdo a los registros históricos, que desde el siglo XVI una importante población de origen español se estableció en las tierras altas, la escasa población negra que se estableció en esta zona estaba concentrada en el corredor fluvial del Táchira y en zonas cacaoteras de Trujillo y es en Trujillo donde se concentra el mayor poblamiento negro durante el siglo XIX. Por su parte, el estado Nueva Esparta presenta una condición de insularidad y de relativo aislamiento del continente, para el siglo XIX la población era mayoritariamente criolla (blancos nacidos en Venezuela) y mestiza subsistiendo una minoría de amerindios y solo alrededor de 900 esclavos (21,30). Estudios realizados en numerosas tribus indígenas nativas venezolanas, indican la total ausencia de estas mutaciones en su hemoglobina (21,31). Existen casos donde se han encontrado algunas de estas variantes en indios americanos, debido al contacto de los mismos con poblaciones mestizas (21); así se han reportado un 4,3% en Guajiros (23) y 1,6% en Yucpa (23).

SÍNDROMES TALASÉMICOS

La Talasemia incluye un grupo heterogéneo de alteraciones congénitas cuya característica común es un defecto en la síntesis de una o varias cadenas de globina normales. La disminución de la síntesis de cadenas alfa se denomina alfatalasemia, la de cadenas beta, betatalasemia, la de cadenas delta y beta simultáneamente, delta/betatalasemia, y así sucesivamente. Los términos talasemia mayor, menor, intermedia y mínima, se emplean para indicar la gravedad clínica y no indica su carácter hereditario homocigoto y heterocigoto. La herencia muestra un patrón autosómico dominante y su frecuencia dentro del conjunto de la población mundial es muy elevada, presentando una distribución que se correlaciona con las zonas donde existe o ha existido paludismo endémico. Ello obedece al efecto protector que la hemoglobinopatía ejerce sobre el parásito, lo que significa una presión genética positiva de

ésta sobre la población afectada (1). La disminución en la síntesis de un tipo de cadena globinica rompe el equilibrio normal entre las cadenas alfa y beta y conduce a la acumulación intracelular de una de ellas. Así, en la alfatalasemia se produce un exceso de cadenas beta y en la betatalasemia un exceso de cadenas alfa. En ambos casos, se forman precipitados intracelulares que son la causa de la destrucción precoz de los eritroblastos antes de alcanzar la maduración completa (eritropoyesis ineficaz). Así mismo, los eritrocitos que superan el trastorno madurativo, suelen presentar también abundantes precipitados de cadenas globinicas en exceso que invariablemente disminuyen su supervivencia en la circulación (hemólisis) (1,11,18,32). Debido al elevado polimorfismo genético y a la existencia de diversos mecanismos fisiopatológicos en el desarrollo de la anemia, la expresividad clínica de la Beta Talasemia puede variar, desde una situación prácticamente asintomática (talasemia minor), hasta la anemia intensa con fallecimiento del paciente antes de alcanzar la edad adulta (talasemia mayor) con formas intermedias de expresividad clínica muy variable (talasemia intermedia) (1,32).

La Beta Talasemia mayor o anemia de Cooley se caracteriza por una expresividad clínica variable, pero generalmente intensa. Se inicia a partir de los 6 meses del nacimiento y se caracteriza por una intensa anemia, esplenomegalia, a veces gigante, y hepatomegalia. La exploración física, muestra además de las visceromegalias, alteraciones óseas, que se aprecian sobre todo en cráneo, que originen deformaciones de su configuración, en especial en cara, configurando unos rasgos faciales característicos. Como requiere un alto régimen transfusional es la que cursa con anemia acentuada y sobrecarga de hierro (32).

La Beta Talasemia se considera como el trastorno genético más frecuente, ya que el 3% de la población mundial es portadora de esta anormalidad, particularmente en Europa cuya frecuencia más elevada se encuentra en Italia y Grecia. En Italia la más alta prevalencia está en Cerdeña (34%) en la región del río Po cercana a Ferrara (20%) y en Sicilia (10%). En otras partes del mundo, como África, el Oriente Medio, la India, Birmania y el sudeste de Asia, el número de portadores es también elevado. En América, específicamente en México, la investigación realizada en 566 sujetos provenientes de diversas partes del país durante 16 años, señala que la prevalencia de la beta talasemia heterocigota y de sus combinaciones con otras variantes de la hemoglobina, constituye el 74,6% de todas las anormalidades de la hemoglobina³³ y en regiones como Tamaulipas es del 15% (32,33,34). En Venezuela, de 80.400 individuos provenientes de estudios poblacionales realizados en diferentes regiones del país durante 20 años, la beta talasemia fue diagnosticada en 1.036 casos (14,2%) y su asociación a las hemoglobinas S (2,0%) y C (0,1%). El análisis clínico mostró que el 74% de los 1.036 casos eran portadores de un cuadro clínico de beta talasemia menor, 2,6% presentaron beta talasemia intermedia y 1,2% beta talasemia mayor. El 22,2 % restante corresponde a beta talasemia asociada a variantes de hemoglobina S (19,5 %) y de hemoglobina C (2,7 %). (22,26,35,36,37). El estudio radiológico muestra la imagen del llamado "cráneo en cepillo". A veces se observa intenso retraso del desarrollo, hecho que se puede evitar si se instaura precozmente, en estos pacientes un régimen hipertransfusional que procure mantener los niveles de hemoglobina por encima de 10 gr/dl. El cuadro clínico se suele agravar por las complicaciones debidas a la hemosiderosis (diabetes mellitus, miocardiopatía) secundaria a la mayor absorción intestinal de hierro y efecto del régimen transfusional. Estas complicaciones

son precisamente las que constituyen la causa de muerte en estos pacientes, casi siempre antes de los 25 años⁽¹⁾.

SOBRECARGA DE HIERRO

Las hemotransfusiones (HT) son una opción de tratamiento comúnmente utilizado entre pacientes con anemias crónicas como los pacientes con drepanocitosis y/o Beta Talasemia. Aunque no existe evidencia que determine categóricamente que todos los pacientes anémicos politransfundidos habrán de cursar con sobrecarga de hierro, es conocido que las transfusiones con concentrados eritrocitarios en un volumen ≥ 120 ml/kg de peso pueden ocasionar sobrecarga de hierro que se correlaciona con niveles de ferritina en suero iguales o mayores de 1.000 $\mu\text{g/l}$ (12,38). 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. Esta forma de hierro es tomada rápidamente por las células del parénquima hepático mediante mecanismos que son independientes de la captación mediada por transferrina. El HNUT también se forma por eritropoyesis ineficaz excesiva presente en los pacientes con AHH como las talasemias. 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 (12,39). El hierro puede ser reducido de férrico (Fe^{+3}) a ferroso (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 β -1 (TGF- β 1), que conduce a una síntesis aumentada de colágeno y a fibrosis. En resumen, el daño oxidativo inducido por hierro puede producir muerte celular o fibrosis (12,39).

Entre las modalidades de terapia transfusional que reciben los pacientes con AHH se incluye el régimen clásico o de transfusión a demanda el cual solo se cumple cuando la hemoglobina desciende por debajo de un determinado nivel (<70 - 80 g/l)⁽¹⁾, mientras que en el régimen de hipertransfusión se administran tantas transfusiones como sean necesarias, para evitar que la hemoglobina descienda por debajo de 100 g/L. Esta cifra es importante, ya que la reducción de eritropoyesis supone una drástica disminución de la absorción de hierro intestinal. Una variante de la hipertransfusión es la llamada "supertransfusion", en la cual el hematocrito debe mantenerse siempre por encima del 35% (Hb >120 g/l). Un programa de supertransfusión o hipertransfusión requiere, en general, la transfusión de 2-3 concentrados de hematíes cada 2-4 semanas. Sus ventajas e inconvenientes con respecto a la clásica transfusión son un mejor desarrollo óseo, menor esplenomegalia, mejor calidad de vida, pero tiene el inconveniente de mayor riesgo transfusional, entre estos una mayor sobrecarga de hierro (hemosiderosis) (1,40).

Para establecer el diagnóstico de sobrecarga de hierro es necesario conocer la concentración de este 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 y directo para evaluar la magnitud de la sobrecarga de hierro, así como para guiar el tratamiento ¹⁵. 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 completa de la transferrina se correlaciona con los niveles de ferritina (12,41).

El índice de saturación de transferrina (IST), está considerada como la prueba más efectiva para discriminar que existe sobrecarga férrica, el punto de corte varía desde 45-60% dependiendo de los autores. En todo caso, es más alto en hombres que en mujeres, debido posiblemente a las pérdidas sanguíneas de la mestruación y/o embarazo, así el Colegio Americano de Patólogos (ACP), lo establece en 60% en hombres y 50% en mujeres ⁽⁴²⁾. La ferritina se considera elevada por encima de 200 µg/l para mujeres premenopáusicas o mayor de 300 µg/l para hombres y mujeres posmenopáusicas, y el hierro sérico sobre 36 Åpmol/L ⁽⁴³⁾.

El estudio conocido como "Registro de Pacientes en América Latina con Hemosiderosis transfusional" (RELATH) en el cual participaron nueve países (Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Panamá, Perú, Trinidad y Tobago y Venezuela), mostró que los pacientes con anemia que recibían transfusiones frecuentes y que presentaron valores elevados de hierro fueron aquellos con Anemia Falciforme (44%), Talasemia (17%), Anemia Aplásica (14%) y Síndromes Mielodisplásicos (7%) ⁽⁴⁶⁾. Se asume que transfundir una cantidad igual o mayor de 120 mL/kg-peso de concentrado eritrocitario produce sobrecarga ⁽⁴⁰⁾. Esta sobrecarga puede detectarse después de las primeras 10-20 transfusiones, lo que ocurre aproximadamente cerca de los 3 años después de iniciadas las transfusiones ⁽⁴⁵⁾.

Por otro lado, se reporta que los pacientes con Anemia Drepanocítica o Beta Talasemia que reciben HT frecuentes, tienen un mayor riesgo de presentar varias 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 y sencillo para evaluar la tendencia de la sobrecarga de hierro y la eficacia de la terapia de quelación (12,46).

Los pacientes con AHH que frecuentemente son sometidos a HT deben ser vigilados en centros especializados que dispongan de programas integrales para evaluar la toxicidad orgánica que produce la sobrecarga de hierro y establecer tratamiento temprano con quelantes de hierro, siempre que se estime necesario (12,39).

Cuando la sobrecarga de hierro ya está instalada, es necesario tomar medidas dirigidas a eliminar el hierro excedente. Entre estas medidas se encuentran los quelantes de hierro como: (a) Deferoxamina: tiene gran afinidad por el hierro y se une en una relación de 1:1, es pobremente absorbido por el tracto digestivo, su vida media es muy corta (20 minutos) y se

administra por vía parenteral; (b) Deferiprona: es el primer quelante oral, se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones pico en 45-60 minutos. Su vida media plasmática es 91,1 minutos y la excreción es casi exclusivamente en orina, sólo una pequeña parte pasa a las heces; (c) Deferasirox: es el quelante de más reciente desarrollo, se administra por vía oral, se une al hierro en una relación de 2:1, se absorbe rápidamente y alcanza niveles plasmáticos pico en 1-3 horas, es altamente selectivo para este mineral y la excreción se hace por las heces. En todos los casos se debe realizar controles periódicos de función hepática y renal, principalmente (10,47).

Posterior al tratamiento con agentes quelantes de hierro, es necesario realizar controles estrictos y la vigilancia de la respuesta al tratamiento, con la identificación de los efectos no deseados y el momento en el cual se debe descontinuar estos medicamentos, esto sucede cuando los niveles de ferritina sérica son <500 µg/l. En el paciente que ha llegado al equilibrio de hierro, pero que requiere continuar con la administración de concentrado eritrocitario periódicamente, deberá realizarse una monitorización de la ferritina sérica trimestralmente y evaluar el uso de quelantes de hierro, si los requerimientos transfusionales son ≥120 ml/kg-peso/día. Además se debe brindar educación a los pacientes con respecto a la importancia de la continuidad del tratamiento quelante, con el fin de prevenir el daño irreversible en órganos y tejidos por causa de la sobrecarga de hierro post transfusional (10).

CONCLUSIONES

1. La OMS en la 59^a Asamblea Mundial de la Salud (2006), decretó que aproximadamente 5% de la población es portadora de genes causantes de hemoglobinopatías, siendo la drepanocitosis una de las más importantes.
2. La beta talasemia se considera como el trastorno genético más frecuente, ya que el 3% de la población mundial es portador de esta anormalidad.
3. Las hemotransfusiones son una opción de tratamiento comúnmente utilizado entre pacientes con anemias crónicas como los pacientes con drepanocitosis y/o beta talasemia.
4. La medición seriada de ferritina sérica es un método confiable y sencillo para evaluar la tendencia de la sobrecarga de hierro y la eficacia de la terapia de quelación.
5. Los pacientes con drepanocitosis y beta talasemia que frecuentemente son sometidos a HT, deben ser vigilados en centros especializados, que dispongan de programas integrales para evaluar y educar al paciente sobre sus efectos adversos.
6. El estudio conocido como RELATH en el cual participaron nueve países (Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Panamá, Perú, Trinidad y Tobago y Venezuela), mostró que los pacientes con anemia que recibían transfusiones frecuentes y que presentaron valores elevados de hierro fueron Anemia Falciformes (44%), Talasemia (17%), Anemia Aplásica (14%) y Síndromes Mielodisplásicos (7%).
7. Cuando la sobrecarga de hierro ya está instalada, es necesario tomar medidas dirigidas a eliminar el hierro excedente. Entre estas medidas se encuentran los quelantes de hierro como:
a.- Deferoxamina, b.- Deferiprona, c.- Deferasirox

REFERENCIAS

- 1.- Malcorra JJ. Hemoglobinopatías y Talasemias. BSCP Can Ped 2001; 25 (2): 265-77.
- 2.- Bunn F. Disorders of hemoglobin. En Braunwald E, Iselbacher K, Peterdorsf R, Wilson J, Martin J, Fauci A. Harrison's Principles of Internal Medicine. New York. McGraw-Hill Company, 1987: 1518-25.
- 3.- Arends A, Chacín M, Bravo M, Guevara J, Velásquez D, García G, et al. Hemoglobinopatías en Venezuela. Intercien 2007; 32 (008): 516-21.
- 4.- Wayne AS, Kevy SV, Nathan DG. Transfusion management of sickle cell disease. Blood 1993; 21: 1109-23
- 5.- Nadel JA, Spivack AP. Surgical management of sickle cell anemia: the use of packed red blood cell transfusion. Ann Intern Med 1958; 48:399-406.
- 6.- Olantuji PO, Davies SC. Blood transfusion in sickle cell disease. Vox Sanguinis. 1995; 68: 145-51.
- 7.- Steinberg MH. Management of sickle cell disease. N Engl J Med 1999; 340:1021-30.
- 8.- Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. Am J Hematol 2007; 82: 1136-39.
- 9.- Pulgarín L, Rascovsky S, Delgado de Bedout J, Llano J, Vélez J, Sanz J, et al. Enfermedades difusas del hígado: evaluación con resonancia magnética. Medicina & Laboratorio 2010; 16 (9-10): 459-68.
- 10.- Kwiatkowski JJ, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle-cell disease and other transfusion-dependent anemias. Hematol Oncol Clin N Am 2004; 18: 1355-77.
- 11.- Turgeon M. Hematología clínica. Teoría y procedimiento. Bogotá: Editorial Manual Moderno 2006: 165"99.
- 12.- Cano-Castellanos R, López-Santiago N y Piedras J. Sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos. Bol Med Hosp Infant Mex 2009; 66: 481-91.
- 13.- Organización Mundial de la Salud. 59^a Asamblea mundial de la Salud; Punto 11.4; 2006.
- 14.- Muriel Ruiz A. Drepanocitosis en embarazo. Rev Colombiana Salud Libre 2008; 3 (2): 176-85.
- 15.- 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.
- 16.- 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 Cells Mol Dis* 2002; 28: 121-26.

17.- Pereira FD, Sardi A. Hemoglobinopatías en niños. *Acta Pediatr Col* 1985; (3): 15-8.

18.- Restrepo A. Hemoglobinas anormales y talasemia. *Antioquia Med* 1963; 13: 581-93.

19.- Muñoz N, Pereira F, Sáenz I. Hemoglobinas anormales en Salahonda (Tumaco). *Acta Pediatr Col* 1994; 1: 7-10.

20.- Salzano FM. Incidence, effects and management of sickle cell disease in Brazil. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985; 7: 240-44.

21.- Salazar-Lugo R. La hemoglobina S en la población Venezolana. *Invest Clín* 2004; 45 (2): 175-83.

22.- Arends A, Chacín M, Bravo M, Guevara J, Velásquez D, García G, et al. Hemoglobinopatías en Venezuela. *Intercien* 2007; 32 (008): 516-21.

23.- Arends T. Epidemiología de las variantes hemoglobínicas en Venezuela. *Gac Med Caracas* 1984; 92: 189-224.

24.- Arends T, Pérez-Bández O, Anchustegui M, Amesty C, Piña E, Arends T, et al. Características hematológicas de la población del estado Falcón (Venezuela). II. Comportamiento de las variantes hemoglobínicas de cuatro poblaciones. *Invest Clín* 1985; 26 (2): 87-101.

25.- Castillo O, Leal M, Tapia T, Polanco W, Salazar R, Arends T. Variantes hemoglobínicas y parámetros hematológicos y serológicos de la población de el Limón Estado Aragua, Venezuela. *Invest Clin* 1990; 31 (1): 33-43.

26.- Arends T, Salazar R, Anchustegui M, Garlin G. Haemoglobin variant in the northeastern region of Venezuela. *Intercien* 1990; 15: 36-41.

27.- Salazar R, Bejarano Y, González M, Arends A. Estratificación socioeconómica, parámetros hematológicos y variantes hemoglobínicas en escolares de tres poblaciones del estado Sucre, Venezuela. *Saber* 2002; 14 (1): 55-59.

28.- Pineda-Del Villar L, Borjas, M. La hemoglobina S en la isla de Toas. Un problema genético de salud pública? *Invest Clin* 1986; 27:5-14.

29.- Torres-Guerra E, Torres-Guerra T, Valbuena G, Vizcaíno M, Soto L. Frecuencia de anemia falciforme en la población de "Cuatro Bocas" parroquia Ricaurte, Municipio Mora, estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 1993; 34 (2): 99-105.

30.- Cunill-Grau P. Geografía del poblamiento venezolano en el siglo XIX. 2da Ed. Comisión Presidencial V Centenario de Venezuela y Facultad de Humanidades y Educación de la Universidad Central de Venezuela: Caracas, Tomos I, II y III; 1987: p 286

31.- Arends T. Estructura genética de la población indígena de Venezuela. Universidad de las Naciones Unidas. Caracas; 1992: p 252.

- 32.- Ruiz-Reyes G. Talasemias. En Jaime-Pérez J, Gómez-Almaguer D. Hematología, la sangre y sus enfermedades, Editorial McGraw-Hill, México, 2009: 47-50.
- 33.- Reyes-Cruz G, Hernández-Acasiete M, Ruiz-Reyes G. Identificación de un foco de talasemia beta en Tamiahua, Ver. Rev Invest Clin 1990; 40:189-92.
- 34.- Ruiz-Reyes G. Hemoglobinas anormales y talasemias en la República Mexicana. Rev Invest Clín, 1998; 50:163-70.
- 35.- Arends T, Castillo O, Garlin G, Maleh J, Anchustegui M, Salazar R. Hemoglobin Alamo 191. Asn Asp in a Venezuelan family. Hemoglobin. 1987; 11: 135-38.
- 36.- Arends A, Bravo M, Velázquez de LD, ílvarez M, Loreto O, Salazar R, et al. Origin and prevalence of beta-thalassaemia in Venezuela (Abstract). ISH-EHA Combined Haematology Congreso, Amsterdam, The Netherlands. Br. J. Haematol 1998; 102(1): 48C.
- 37.- Arends A, ílvarez M, Velázquez D, Bravo M, Salazar R, Guevara JM, et al. Determination of beta-globin gene cluster haplotypes and prevalence of alfa-thalassemia in sickle cell anemia patients in Venezuela. Am. J. Haematol. 2000; 64: 87-90.
- 38.- 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.
- 39.- Porter J. Pathophysiology of iron overload. Hematol Oncol Clin 2005; 19(suppl): 7-12.
- 40.- Bacon BR, Tavill AS. Hemochromatosis and the iron overload syndromes. En: Zakim D, Boyer TD. Editores. Hepatology: a textbook of liver disease. Filadelfia: WB Saunders 1996: 1.439-72
- 41.- Borgna-Pignatti C, Galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitative disorders of hemoglobin synthesis. WintrobeTMs Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2003: 1319-65.
- 42.- San-Miguel A, Alonso N, Calvo B, Iglesias R, San-Miguel R, Martín-Gil FJ. Diagnóstico molecular del gen HFE de la Hemocromatosis Hereditaria. Gac Med Bilbao. 2008; 105: 85-93.
- 43.- Wolff C, Carreño A, Armas R, Carvallo A. Hemocromatosis hereditaria. Complicaciones Reumatólogicas. Reumatología. 2004; 20 (3): 139-48.
- 44.- Araújo A. Fundaíñeo Hemope. V Simposio Basileiro Doenña Falciforme e outras hemoglobinopatías. Encontro Panamericano para doença falciforme. OPAS/OMS, Recife-Brasil. 2009. Disponible en www.cehmob.org.br/simposio/pdf.
- 45.- Cappellini N, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J. Iron Overload. En: Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. Thalassaemia International Federation; Capítulo 2. 2000: 5-7.
- 46.- Brittenham GM, Sheth S, Allen Ch J, Farell DE. Noninvasive method for quantitative assessment of transfusional iron overload in sickle cell disease. Semin Hematol 2001; 38 (suppl 1): 37-56.

47.- [Taher A](#), [Sheikh-Taha M](#), [Koussa S](#), [Inati A](#), [Neeman R](#), [Mourad F](#). Comparison between deferoxamine and deferiprone (L1) in iron-loaded thalassemia patients. Eur J Haematol. 2001; 67(1): 30-4.