

DIRECTRICES

Recomendaciones terapéuticas en hemocromatosis con el genotipo homocigoto *HFE* p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y)

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4*}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Ioav Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Colaboradores y Equipo Internacional para la Hemocromatosis

Recibido: 19 Diciembre 2017 / Aceptado: 8 Marzo 2018 / Publicado online: 27 Marzo 2018
(c) El Autor(es) 2018. Este artículo está publicado y con libre acceso en Springerlink.com

Resumen

Aunque existen directrices para la hemocromatosis hereditaria, de entre ellas un alto porcentaje no ha sido compartido. Nuestro propósito principal es el de proveer de unos estándares objetivos, simples, breves y prácticos acerca de los aspectos terapéuticos del *HFE* hemocromatosis para el genotipo homocigoto p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y); basándonos en estudios científicos publicados y en directrices, en una forma razonablemente comprensible para los pacientes y personas sin formación médica. Esta versión final fue aprobada en la Convención Internacional de Hemocromatosis celebrada en Los Ángeles el 12 de Mayo de 2017.

Introducción

Aunque existen directrices para la hemocromatosis hereditaria (HH), de entre ellas un alto porcentaje no ha sido compartido [1]. Nuestro propósito principal es el de proveer de unos estándares objetivos, simples, breves y prácticos acerca de los aspectos terapéuticos del *HFE* hemocromatosis para el genotipo homocigoto p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y); basándonos en estudios científicos publicados y en directrices, en una forma razonablemente comprensible para los pacientes y personas sin formación médica. Esta versión final fue aprobada en la Convención Internacional de Hemocromatosis celebrada en Los Ángeles el 12 de Mayo de 2017.

A quién tratar y cuando empezar

Pacientes con *HFE* hemocromatosis para el genotipo homocigoto p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) y evidencia bioquímica de sobrecarga de hierro, esto es, aumento de la ferritina sérica (>300 ug/L en hombres y en mujeres postmenopáusicas y >200 ug/L en mujeres premenopáusicas) y aumento de la saturación transferrina en ayuno >-45% [2,3].

Consideraciones

- Se debe realizar un estudio individual de cada paciente, teniendo en cuenta su nivel de ferritina

(acorde al nivel de referencia local), edad, género y comorbilidades.

- Los pacientes con otros genotipos deben ser remitidos a otras consultas diferentes.
- En recientes estudios se ha observado un efecto beneficioso en los pacientes con sobrecarga de hierro tratados en su fase inicial y con tratamiento continuado; incluso cuando la carga férrica es leve o con la ferritina sérica moderadamente elevada [4,5].
- Los valores elevados de ferritina sérica son muy comunes y las causas más frecuentes no están asociadas a la HH sino con la inflamación del síndrome metabólico (la ferritina es una proteína de fase aguda), alcoholismo, y daño hepático. Por lo tanto, es decisivo investigar de forma rigurosa la causa de los altos valores de ferritina en suero. Para diagnosticar el HH es asimismo fundamental la búsqueda de la saturación de la transferrina plasmática, ya que se corresponde con la anomalía en el estado básico y más primario de esta enfermedad.
- Siempre que sea posible y para cuantificar la sobrecarga de hierro en el hígado (u otros órganos), se utilizará la Imagen por Resonancia Magnética (IRM).

Tratamiento

La Flebotomía (terapia de venesección o sangría terapéutica) es el tratamiento estándar dirigido a los pacientes con HH y viene siendo usada a lo largo de más de 60 años. Es eficaz cuando se trata de reducir la morbilidad y mortalidad de la HH [6].

La sobrecarga de hierro conduce a la lesión de los tejidos, principalmente a través de la producción de especies de oxígeno reactivo que dañan las membranas y orgánulos de las células, terminando en muerte celular. Por lo tanto, es importante comenzar con su tratamiento.

Con cada flebotomía de 500 mL se extraen 250 mg de hierro aproximadamente, que se libera posteriormente mediante un proceso compensatorio desde los tejidos sobrecargados (especialmente el hígado), terminando con la repetición de una flebotomía, hasta la eliminación total del exceso de hierro en el cuerpo.

Cómo tratar

Fase inicial o de inducción

Se ha propuesto un programa, semanal o cada 2 semanas, de flebotomía del orden de 400-500 mL, teniendo en consideración el peso corporal [2, 7].

El objetivo de esta fase es, generalmente, alcanzar una ferritina sérica de 50 ug/L, siempre y cuando no exista anemia.

Una vez al mes se comprobará la ferritina sérica hasta que los valores alcancen los límites normales superiores y, posteriormente cada 2 semanas, así hasta alcanzar el objetivo final de ferritina sérica [2, 3, 5].

Consideraciones

- El volumen y la frecuencia de las flebotomías deberán adaptarse a las características clínicas y a la tolerancia (individual) del paciente.
- Tolerancia: datos clínicos (tolerancia general y presión sanguínea); hemoglobina (sus niveles no deben ser inferiores a 11g/dL) [7].
- Las flebotomías pueden realizarse en una clínica, hospital, centros de donación/transfusión de sangre o, en determinadas circunstancias, en casa (por una enfermera bajo supervisión médica).
- Los pacientes deben estar bien hidratados y alimentados.

Fase de mantenimiento

La fase de mantenimiento sigue a la fase inicial o de inducción.

El paciente con HH necesita de un seguimiento de por vida.

Una flebotomía cada 1-4 meses, dependiendo del estado de hierro del paciente [2, 7].

Eficacia: el objetivo habitual es mantener los niveles de ferritina en torno a 50 ug/L (sin anemia) [2, 3, 5].

Consideraciones

- La frecuencia de mantenimiento de las flebotomías varía según el individuo, oscilando desde una al mes hasta una al año [3].
- Los niveles de hemoglobina no deben estar por debajo de 11g/dL.
- El valor de hemoglobina se debe obtener, generalmente, antes de la flebotomía, especialmente en pacientes mayores, más susceptibles de padecer anemia y pérdidas crónicas de sangre.
- La ferritina sérica debe chequearse con cada flebotomía (al mismo tiempo que la hemoglobina), al menos una vez al año.
- La saturación de transferrina en ayunas debe chequearse, asimismo, al menos una vez al año.
- En determinados países, un número creciente de pacientes con hemocromatosis sin complicaciones donan sangre, o están calificados para ello. La sangre extraída de la flebotomía terapéutica puede utilizarse a discreción del servicio de hematología [8].

Cuando parar

Los pacientes que han tenido sobrecarga de hierro nunca pueden dejar de controlar su estado de hierro, ni la planificación de su tratamiento a la luz de su estado de hierro, condición general y edad.

Consideraciones adicionales

Dieta

La alimentación debe consistir en una dieta saludable, evitando alimentos enriquecidos con hierro tales como los cereales en el desayuno. Hay que evitar los suplementos de hierro y vitamina C, así como el elevado consumo de alcohol [3]. En ciertas regiones geográficas (especialmente subtropicales), los pacientes con HH deben evitar el consumo de marisco crudo y cerdo semicrudo dado el riesgo de contraer infecciones graves.

La restricción alimentaria no sustituye a la terapia de flebotomía.

Terapia de quelación

La quelación de hierro está generalmente indicada en la sobrecarga de hierro relacionada con anemias crónicas necesitadas de la repetición de transfusiones. No obstante, los quelantes del hierro son un tratamiento alternativo (o adyuvante) utilizado en casos raros y especiales de HH, cuando las flebotomías están médicamente contraindicadas o simplemente son imposibles de realizar debido a las malas condiciones de las venas, o que no se logró su eficacia a través de las flebotomías.

Posible futuro de la terapéutica en la HH

Las terapias basadas en hepcidina podrían, en un futuro, convertirse en un tratamiento potencial, adjunto a la flebotomía en la fase de inducción o en sustitución de la fase de mantenimiento de la flebotomía. La posibilidad de usar hepcidina se basa en la reducción de los niveles de hepcidina en pacientes con HH, que es la responsable del aumento de hierro sérico y la saturación de transferrina y posteriormente, de la sobrecarga de hierro en los tejidos.

Agradecimientos: Agradecemos la ayuda de los miembros de la HI, Internacional Boiron Society y de todos los expertos consultados. Los Profesores Paulo Santos y Pierre Brissot hicieron de coordinadores durante el desarrollo de estas recomendaciones.

Referencias:

1. Vanclooster A, et al. The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2015;39(2):205–214.
2. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines for HFE hemochromatosis. J Hepatol 2010;53(1):3-22.
3. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2011;54(1):328–343.

4. Bardou-Jacquet E, et al. Decreased cardiovascular and extrahepatic cancer-related mortality in treated patients with mild HFE hemochromatosis. *J Hepatol* 2015;62(3):682–689.
5. Ong SY, et al. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017;4(12):607–614.
6. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256–1262.
7. Brissot P. Optimizing the diagnosis and the treatment of iron overload diseases. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;10(3):359–370.
8. De Buck E, Pauwels NS, Dieltjens T, Compernelle V, Vandekerckhove P. Is blood of uncomplicated hemochromatosis patients safe and effective for blood transfusion? A systematic review. *J Hepatol* 2012;57(5):1126–1134.
9. Liu J, Sun B, Yin H, Liu S. Heparin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(14):e3150.

Afiliaciones

Paul Adams¹, Albert Altes², Pierre Brissot^{3,4*}, Barbara Butzeck^{4,5,6}, Ioav Cabantchik^{7,8}, Rodolfo Cançado⁹, Sonia Distante¹⁰, Patricia Evans^{4,5}, Robert Evans^{4,11,12}, Tomas Ganz¹³, Domenico Girelli¹⁴, Rolf Hultcrantz¹⁵, Gordon McLaren¹⁶, Ben Marris^{4,17}, Nils Milman¹⁸, Elizabeta Nemeth¹⁹, Peter Nielsen²⁰, Brigitte Pineau²¹, Alberto Piperno^{22,23}, Graça Porto^{24,29,33}, Dianne Prince^{4,17}, John Ryan²⁵, Mayka Sanchez², Paulo Santos^{4,26,27*}, Dorine Swinkels²⁸, Emerência Teixeira^{4,24,29,34,35}, Ketil Toska^{4,30}, Annick Vanclooster^{31,36}, Desley White^{4,32}, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce

- ¹ University Hospital, Western University, London, ON, Canada.
- ² Asociación Española de Hemocromatosis, Santa Coloma, Spain.
- ³ Inserm Unit 1241, University Hospital Pontchaillou, Rennes, France.
- ⁴ HI - Haemochromatosis International, London, UK.
- ⁵ European Federation of Associations of Patients with Haemochromatosis, Seine, France.
- ⁶ Haemochromatose-Vereinigung Deutschland, Hurth, Germany.
- ⁷ International Bioiron Society, Schaumburg, USA.
- ⁸ Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel.
- ⁹ Division of Hematology, Santa Casa Medical School of Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.
- ¹⁰ Department of Medical Biochemistry, Oslo University Hospital, Oslo, Norway.
- ¹¹ Department of Electronic and Computer Engineering, School of Engineering and Design, Brunel University, Uxbridge, UK.
- ¹² The Haemochromatosis Society, Hertfordshire, UK.
- ¹³ David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.
- ¹⁴ Department of Medicine, University of Verona Veneto Region Referral Center for Iron Metabolism Disorders, Verona, Italy.
- ¹⁵ Karolinska Institutet, Department of Medicine, Unit of Gastroenterology and Rheumatology, Stockholm, Sweden.
- ¹⁶ Division of Hematology/Oncology, University of California, Irvine, CA, USA.
- ¹⁷ Haemochromatosis Australia, Meridan Plains, Australia.
- ¹⁸ Danish Haemochromatosis Association, Copenhagen, Denmark.
- ¹⁹ Center for Iron Disorders, David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, CA, USA.
- ²⁰ Institut für Biochemie und Molekulare Zellbiologie, University Medical Center Hamburg, Hamburg, German.
- ²¹ Fédération Française des Associations de Malades de l'hémochromatose, Paris, France.
- ²² Department of Medicine and Surgery, Centre for Rare Diseases, University of Milano-Bicocca, Monza, Italy.
- ²³ Association for the Study of Hemochromatosis and Iron Overload Diseases, Monza, Italy.
- ²⁴ IBMC - Instituto de Biologia Molecular e Celular, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- ²⁵ Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust, John Radcliffe Hospital, Oxford, UK.
- ²⁶ Department of Pharmacology, Universidade Federal de Sao Paulo, São Paulo, Brazil.
- ²⁷ Laboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.
- ²⁸ Department of Laboratory Medicine, Radboudumc, Nijmegen, The Netherlands.
- ²⁹ i3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- ³⁰ Norwegian Haemochromatosis Association, Bergen, Norway.
- ³¹ University Hospitals Leuven, Gasthuisberg, Louvain, Belgium.
- ³² University of Plymouth, Plymouth, UK.
- ³³ CHP-HAS – Centro Hospitalar do Porto – Hospital Santo António, Porto, Portugal.
- ³⁴ FCUP – Faculdade de Ciências da Universidade do Porto, Porto, Portugal.
- ³⁵ APH – Associação Portuguesa de Hemocromatose, Porto, Portugal.
- ³⁶ Haemochromatosis Vereniging Vlaanderen, Leuven, Belgium.

Traducción para el español por Consuelo López Mateos
Abril, 2020

Este documento foi elaborado em parceria com:

