

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

Paul Adams<sup>1</sup>, Albert Altes<sup>2</sup>, Pierre Brissot<sup>3,4\*</sup>, Barbara Butzeck<sup>4,5,6</sup>, Ioav Cabantchik<sup>7,8</sup>, Rodolfo Cançado<sup>9</sup>, Sonia Distante<sup>10</sup>, Patricia Evans<sup>4,5</sup>, Robert Evans<sup>4,11,12</sup>, Tomas Ganz<sup>13</sup>, Domenico Girelli<sup>14</sup>, Rolf Hultcrantz<sup>15</sup>, Gordon McLaren<sup>16</sup>, Ben Marris<sup>4,17</sup>, Nils Milman<sup>18</sup>, Elizabeta Nemeth<sup>19</sup>, Peter Nielsen<sup>20</sup>, Brigitte Pineau<sup>21</sup>, Alberto Piperno<sup>22,23</sup>, Graça Porto<sup>24,29,33</sup>, Dianne Prince<sup>4,17</sup>, John Ryan<sup>25</sup>, Mayka Sanchez<sup>2</sup>, Paulo Santos<sup>4,26,27\*</sup>, Dorine Swinkels<sup>28</sup>, Emerência Teixeira<sup>4,24,29,34,35</sup>, Ketil Toska<sup>4,30</sup>, Annick Vanclooster<sup>31,36</sup>, Desley White<sup>4,32</sup>, Contributors and Haemochromatosis International Taskforce.

Hepatology International

Published online: 27 March 2018.

The Author(s) 2018. This article is published with open access at Springerlink.com.

<https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

\*Autores Correspondientes:

Pierre Brissot - pierre.brissot@univ-rennes1.fr

Paulo C J L Santos - paulo.caleb@unifesp.br

## Resumen

Aunque existen guías de manejo disponibles para la hemocromatosis hereditaria, un alto porcentaje de ellas no se comparten entre las diferentes directrices. Nuestro principal objetivo es proporcionar un objetivo, simple, breve, y un conjunto práctico de recomendaciones sobre los aspectos terapéuticos de la *HFE* hemocromatosis para el genotipo homocigoto p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y), basados en estudios científicos publicados y guías de manejo, en una forma razonablemente comprensible para personas y pacientes sin entrenamiento médico, esta versión final fue aprobada en el Encuentro Internacional de Hemocromatosis el 12 de mayo de 2017 en Los Ángeles.

## Introducción

Aunque existen guías de manejo disponibles para la hemocromatosis hereditaria, un alto porcentaje de ellas no se comparten entre las diferentes directrices [1]. Nuestro principal objetivo es proporcionar un objetivo, simple, breve, y un conjunto práctico de recomendaciones sobre los aspectos terapéuticos de la *HFE* hemocromatosis para el genotipo homocigoto p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y), basados en estudios científicos publicados y guías de manejo, en una forma razonablemente comprensible para personas y pacientes sin entrenamiento médico esta versión final fue aprobada en el Encuentro Internacional de Hemocromatosis el 12 de mayo de 2017 in Los Ángeles.

## Quien tratar y cuando comenzar

Pacientes con genotipo homocigoto *HFE* p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) y evidencia bioquímica de sobrecarga de hierro, o sea, ferritina sérica aumentada (>300 µg/L en hombres y en mujeres postmenopáusicas y >200 µg/L en mujeres pre menopáusicas) y aumento de saturación de transferrina en ayuno (≥45%) [2, 3].

## Consideraciones

- Se debe hacer un juicio para cada paciente individual teniendo en cuenta su nivel de ferritina (según el valor de referencia local), la edad, el género y las comorbilidades.

- Los pacientes con otros genotipos deben ser remitidos para mayor información.
- Estudios recientes observaron un efecto beneficioso del manejo temprano y sostenido de los pacientes con exceso de hierro, inclusive cuando la carga de hierro es leve y la ferritina sérica moderadamente elevada [4,5].
- Los valores elevados de ferritina sérica son muy comunes y las causas más frecuentes no están asociadas con la HH, sino con la inflamación del síndrome metabólico (la ferritina es una proteína de fase aguda), el alcoholismo y el daño hepático. Por lo tanto, es crítico investigar rigurosamente la causa de los altos valores de ferritina en suero. La búsqueda del aumento de la saturación de transferrina plasmática es fundamental para el diagnóstico de HH, ya que corresponde a la anomalía bioquímica básica y más temprana en esta enfermedad.
- La imagen por resonancia magnética (IRM), cuando esté disponible, se puede usar para cuantificar la sobrecarga de hierro en el hígado (o en otros órganos).

## Tratamiento

Flebotomía (terapia de venesección o sangría) es el tratamiento estándar para pacientes con HH que ha sido usado durante más de 60 años. Es eficaz en la reducción de la morbilidad y la mortalidad por HH [6].

La sobrecarga de hierro conduce a lesiones en los tejidos, principalmente a través de la producción de especies reactivas de oxígeno que dañan las membranas celulares y los

orgánulos, terminando con la muerte celular. Por lo tanto, iniciar el tratamiento es importante.

Cada flebotomía de 500 mL extrae aproximadamente 250 mg de hierro, que luego se libera, en un proceso compensatorio, de los tejidos sobrecargados (especialmente el hígado), terminando, con repetición de flebotomía, hasta la eliminación total del exceso de hierro en el cuerpo.

## Como tratar

### Fase inicial o de inducción

Se ha propuesto un programa de flebotomía del orden de 400 a 500 mL, considerando el peso corporal, semanalmente o cada 2 semanas [2, 7].

El objetivo en esta fase generalmente es alcanzar ferritina sérica en 50 µg/L siempre que no haya anemia.

La ferritina sérica debe verificarse una vez al mes hasta que los valores alcancen los límites normales superiores y, posteriormente, cada 2 semanas, hasta que se alcance el objetivo final de ferritina sérica [2, 3, 5].

### Consideraciones

- El volumen y la frecuencia de las flebotomías deben adaptarse a las características clínicas y la tolerancia (individual) del paciente.
- Tolerancia: datos clínicos (tolerancia general y presión arterial); hemoglobina (los niveles no deberían disminuir por debajo de 11 g/dL) [7].
- Las flebotomías se pueden realizar en una clínica, hospital, centros de transfusión/donación de sangre o en

ciertas circunstancias en el hogar (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 de inicio.

El paciente con HH necesita un seguimiento permanente.

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

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

## **Consideraciones**

- La frecuencia de la flebotomía de mantenimiento varía entre pacientes, y varía de una por mes a una por año [3].
- Los niveles de hemoglobina no deberían estar por debajo de 11 g/dL.
- El valor de hemoglobina, por lo general, debe evaluarse antes de la flebotomía, especialmente en pacientes mayores, que son más susceptibles a anemia y las pérdidas crónicas de sangre.
- La ferritina sérica debe revisarse en todas las demás flebotomías (al mismo tiempo que la hemoglobina), al menos una vez al año.
- La saturación de transferrina en ayunas también se debe revisar, al menos una vez al año.
- En ciertos países, un número creciente de pacientes con hemocromatosis no complicada donan sangre o califican como donantes de sangre. La sangre extraída

de la flebotomía terapéutica puede usarse con discreción del servicio de sangre [8].

## **Cuando parar**

Los pacientes que han tenido una sobrecarga de hierro, nunca deben dejar de controlar su estado de hierro y planificar su tratamiento a la luz de su estado de hierro, estado general y edad.

## **Consideraciones adicionales**

### **Dieta**

Se debe comer una dieta variada y saludable, evitando los alimentos fortificados con hierro como los cereales para el desayuno. También se debe evitar la suplementación con hierro y vitamina C y el consumo elevado de alcohol [3]. En ciertas regiones geográficas (especialmente subtropicales), los pacientes con HH deben evitar los mariscos crudos y el cerdo poco cocinado debido al riesgo de infecciones graves.

La restricción dietaria no sustituye la terapia de la flebotomía.

## **Terapia de quelación**

La quelación de hierro generalmente está indicada para la sobrecarga de hierro relacionada con las anemias crónicas que necesitan transfusiones repetidas. Sin embargo, los quelantes de hierro son un tratamiento alternativo (o adyuvante) que solo se usa en casos raros y especiales de HH, cuando las flebotomías están médicamente contraindicadas, o son simplemente imposibles debido a las malas condiciones de las venas, o la eficacia no se logró con flebotomías.

## Posible futuro de la terapéutica de la HH

Las terapias basadas en hepcidina podrían, en el futuro, convertirse en un posible tratamiento adjunto a la flebotomía en la fase de inducción o en un reemplazo para la fase de mantenimiento de la flebotomía. La posibilidad de usar hepcidina se basa en la disminución de los niveles de hepcidina en pacientes con HH, que es responsable del aumento del hierro sérico y la saturación de transferrina y, posteriormente, de la sobrecarga de hierro en el tejido [9].

**Agradecimientos.** Agradecemos la asistencia de los miembros de HI International Biolron Society y todos los expertos consultados. El Prof. Paulo Santos y el Prof. Pierre Brissot fueron los coordinadores durante el desarrollo de estas recomendaciones.

### Cumpliendo con los estándares éticos

#### Conflictos de intereses – Acceso libre (open access)

Por favor, ver en el link: : <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9855-0>

### 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 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, Compennolle 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. Hpcidin: a promising therapeutic target for iron disorders: a systematic review. Medicine (Baltimore) 2016;95(14):e3150.

### Afiliaciones

Paul Adams<sup>1</sup>, Albert Altes<sup>2</sup>, Pierre Brissot<sup>3,4\*</sup>, Barbara Butzeck<sup>4,5,6</sup>, Ioav Cabantchik<sup>7,8</sup>, Rodolfo Cançado<sup>9</sup>, Sonia Distante<sup>10</sup>, Patricia Evans<sup>4,5</sup>, Robert Evans<sup>4,11,12</sup>, Tomas Ganz<sup>13</sup>, Domenico Girelli<sup>14</sup>, Rolf Hultcrantz<sup>15</sup>, Gordon McLaren<sup>16</sup>, Ben Marris<sup>4,17</sup>, Nils Milman<sup>18</sup>, Elizabeta Nemeth<sup>19</sup>, Peter Nielsen<sup>20</sup>, Brigitte Pineau<sup>21</sup>, Alberto Piperno<sup>22,23</sup>, Graça Porto<sup>24,29,33</sup>, Dianne Prince<sup>4,17</sup>, John Ryan<sup>25</sup>, Mayka Sanchez<sup>2</sup>, Paulo Santos<sup>4,26,27\*</sup>, Dorine Swinkels<sup>28</sup>, Emerência Teixeira<sup>4,24,29,34,35</sup>, Ketil Toska<sup>4,30</sup>, Annick Vanclooster<sup>31,36</sup>, Desley White<sup>4,32</sup>, 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 Luis Alfredo Utria Acevedo (Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo) en colaboración con el grupo brasileiro de hemocromatose hereditaria.

diciembre de 2018

