

# Sobrecarga de hierro en enfermedades hematológicas y no hematológicas. Una bomba de tiempo

Drs. Aixa Müller de Soyano<sup>1</sup>, Andrés Soyano<sup>2</sup>

e-mail: amuller@gmail.com

## RESUMEN

*La sobrecarga de hierro es una complicación frecuente en un número importante de enfermedades hematológicas que cursan con anemia y requieren transfusiones sanguíneas como parte de su terapia. Entre ellas se destacan la talasemia, la drepanocitosis, los síndromes mielodisplásicos, la anemia de Blackfan-Diamond, la anemia de Fanconi y la deficiencia de piruvato quinasa. La sobrecarga de hierro también se presenta en otras enfermedades tales como la hemocromatosis hereditaria, la hepatitis viral, el síndrome metabólico y determinados trastornos neurovegetativos. El diagnóstico de sobrecarga suele hacerse mediante la determinación del hierro sérico unido a la transferrina, la ferritina sérica y un aumento de la concentración hepática de hierro. Las consecuencias más importantes del efecto tóxico de un exceso de hierro son las disfunciones cardíacas y endocrinas, debidas al efecto oxidante del hierro sobre las membranas celulares, con el consiguiente daño celular. Tales alteraciones contribuyen al incremento de la morbilidad y la mortalidad en estos pacientes. El tratamiento consiste básicamente en el uso de agentes quelantes de hierro que facilitan la excreción del exceso del metal y reducen su efecto tóxico. Entre tales agentes se cuentan la deferrioxamina (de uso intravenoso), y más recientemente el deferiprone y el deferasirox (ambos de uso oral).*

*Palabras clave: Sobrecarga de hierro. Talasemia. Drepanocitosis. Hemocromatosis. Síndrome mielodisplásico. Quelante de hierro.*

## SUMMARY

*Iron overload is a frequent complication in patients with hematological diseases which develop anemia and require blood transfusion as a therapeutic measure. Thalassaemia, drepanocytosis, myelodysplastic syndromes, Blackfan-Diamond anemia, Fanconi anemia and pyruvate kinase deficiency are the most common of these diseases. Iron overload is the hallmark of hereditary hemochromatosis, and also complicates diseases such as viral hepatitis, the metabolic syndrome, and certain neurovegetative dysfunctions. The diagnosis of iron overload is commonly established through the evaluation of serum iron, transferrin saturation, serum ferritin and liver iron concentration. Cardiac and endocrine dysfunctions are the most important consequences of the toxic effect of iron accumulation; these are due to the oxidizing effect of iron upon the cellular membranes, followed by cellular damage. Such alterations contribute to the increased morbidity and mortality rates in these patients. The treatment of iron overload is based mainly on the use of iron chelators which facilitate the excretion of iron excess and reduce its toxic effect. Deferrioxamine (for intravenous use), and more recently deferiprone and deferasirox (both for oral administration) are the drugs of choice.*

*Key words: Iron overload. Thalassaemia. Drepanocytosis. Hemochromatosis. Myelodysplastic syndrome. Iron chelator.*

<sup>1</sup>Instituto de Hematología y Oncología, Ministerio de Salud-Universidad Central de Venezuela, Caracas; Clínica El Ávila, Caracas.

<sup>2</sup>Centro de Medicina Experimental, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Altos de Pipe, Estado Miranda.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes que adolecen de ciertas anemias hereditarias y anemias refractarias requieren con frecuencia tratamiento con transfusiones de sangre y en consecuencia suelen presentar sobrecarga de hierro con sus correspondientes complicaciones. Ejemplos de tales anemias lo constituyen las beta-talasemias, la drepanocitosis, los síndromes mielodisplásicos (SMD), la anemia de Blackfan-Diamond, la anemia de Fanconi y la deficiencia de piruvato quinasa (1,2). De estas enfermedades, a escala mundial, las de mayor prevalencia son la drepanocitosis y las talasemias; se estima que alrededor de 300 000 niños nacen cada año con alguna de estas enfermedades (3). El riesgo de desarrollar sobrecarga de hierro no está limitado a los pacientes con estas anemias que dependen de múltiples transfusiones como parte de su tratamiento, sino que también se presenta en otras enfermedades tales como la hemocromatosis hereditaria (HH), la hepatitis viral, el síndrome metabólico y los trastornos neurovegetativos (4). También se presenta en pacientes que adolecen de beta talasemia, aunque no hayan sido transfundidos.

### Recuento histórico de la descripción de la talasemia

En 1925, Thomas Cooley y Pearl Lee describieron una forma de anemia grave asociada a esplenomegalia y cambios óseos característicos que ocurría en niños de origen italiano (5). En el siguiente decenio varios investigadores italianos describieron una forma de anemia moderada (6-8) que es la forma asintomática de la anemia que tiene dos variedades conocidas actualmente como tara talasémica y portador silente de talasemia.

Como los primeros casos de este tipo de anemia fueron reportados en niños de origen mediterráneo, la enfermedad fue llamada talasemia, derivada de los vocablos griegos *thalassa* "mar" y *haima* "sangre" (9). Veinte años después de la descripción de Cooley y Pearl se descubrió que los pacientes con dicha anemia presentaban el estado homocigoto o heterocigoto compuesto para un trastorno mendeliano recesivo, no restringido al Mediterráneo sino también difundido a países tropicales de África, el cercano Oriente, la India y Burma, el sureste de Asia incluyendo el sur de China y la península de Malaya. En los últimos 20 años se han reconocido variantes de la talasemia por defecto de la síntesis de la cadena alfa o de la

cadena beta de la globina (10,11).

### Los síndromes talasémicos

Los síndromes talasémicos son trastornos hereditarios causados por defectos y desproporción en la producción de las cadenas alfa o beta de la globina; de allí la clasificación de las talasemias en las variantes alfa y beta. Cuando se produce desnaturalización y degradación de las cadenas alfa de la globina el trastorno resultante se denomina talasemia alfa; cuando se afecta la cadena beta, el trastorno se denomina talasemia beta (11). Cerca de 200 mutaciones diferentes han sido descritas en pacientes con beta talasemia y en trastornos relacionados; aunque la mayoría son sustituciones de nucleótidos, pequeñas deleciones pueden también ser causa de talasemia. Todas las mutaciones afectan total o parcialmente la síntesis de las cadenas beta (beta<sup>o</sup>-talasemia o beta<sup>+</sup>-talasemia, respectivamente) (11).

### Formas clínicas de la beta talasemia

Se conocen 4 formas clínicas de la beta talasemia, a saber:

1. Portador silente
2. Tara talasémica
3. Talasemia intermedia, y
4. Talasemia mayor beta

Las dos primeras formas son moderadas y asintomáticas y resultan de haber heredado un alelo mutado mientras que en las talasemias intermedia y mayor el paciente tiene una anemia de mayor intensidad.

La tara talasémica se caracteriza por anemia moderada, reducción del volumen corpuscular medio (VCM) y de la concentración de la hemoglobina (Hb) corpuscular media (CHCM) y elevación de la Hb A<sub>2</sub> ( $\alpha_2\delta_2$ ) a más del 3,5 % (12).

### Talasemia mayor

La anemia del paciente con talasemia mayor es más grave que la del portador silente o tara talasémica, por lo cual requiere tratamiento médico en el primer año

de vida y múltiples transfusiones a lo largo de la vida; por su parte las talasemias intermedias se manifiestan tardíamente y casi nunca requieren transfusión (12).

La talasemia mayor resulta de homocigocidad o heterocigocidad compuesta del alelo mutado de la cadena beta y en ocasiones de heterocigocidad para una mutación dominante (13). La talasemia mayor habitualmente no representa un problema diagnóstico ya que se manifiesta por anemia de aparición temprana, anormalidades en la sangre y elevación de la concentración de Hb fetal; el diagnóstico puede ser confirmado por la demostración de tara talasémica en ambos padres del paciente (14).

### **Etiología de la anemia en la talasemia**

En la talasemia mayor con anemia grave no tratada, la eritropoyesis puede estar aumentada hasta unas diez veces pero en más del 95 % es inefectiva. La anemia grave de la talasemia mayor beta es el resultado del efecto perjudicial del exceso de cadenas alfa de la globina (15); se ha demostrado que este exceso relativo de cadenas alfa interfiere con la maduración eritroide normal, lo que conduce a la muerte intramedular de los precursores eritroides a través de arresto en la fase G1 del ciclo celular y apoptosis acelerada de los eritroblastos tardíos (16). La acumulación de cadenas alfa y sus productos de degradación en la membrana y en el citoesqueleto del eritrocito produce anormalidades en la relación espectrinal a banda 3 y en la función de la banda 4.1 eritrocitaria (17,18).

La desnaturalización y degradación de las cadenas de globina lleva a la liberación del grupo hemo con formación de hemocromos y producción de hemólisis y anemia (19).

### **Consecuencias de la anemia sobre el esqueleto**

La anemia estimula la síntesis de eritropoyetina, lo cual conduce a una proliferación inefectiva de la médula ósea, que causa deformidades esqueléticas y una variedad de anormalidades de crecimiento y metabólicas. La expansión medular es debida al aumento de la serie eritroide dentro de la médula ósea, como resultado de la estimulación que produce la eritropoyetina que se sintetiza en cantidades aumentadas al disminuir la oxigenación tisular por la disminución de eritrocitos que transporten oxígeno a los tejidos. La eritropoyesis aumentada puede estimular la formación extramedular de tejido

eritropoyético primariamente en tórax y región paraespinal (20,21). La expansión medular produce deformidades características en los huesos del cráneo y de la cara, así como osteopenia y defectos focales en la mineralización ósea. La hiperplasia de la médula ósea conduce a un aumento de la absorción y deposición progresiva de hierro en los tejidos (21,22). La anemia es exacerbada por hemodilución, causada por el desvío de la sangre a la médula expandida y por la esplenomegalia que atrapa los glóbulos rojos anormales en el bazo.

### **Sobrecarga de hierro en la talasemia**

En el organismo humano la absorción de hierro fisiológica está limitada a cerca de 3 mg/día mientras que en pacientes con talasemia el recambio plasmático puede ser de 10 a 15 veces lo normal, causado por los desechos de la eritropoyesis inefectiva de la médula ósea expandida (23).

En talasemia la sobrecarga de hierro ocurre por varias vías: 1. Hay aumento de la absorción de hierro intestinal, el cual es transferido a la transferrina plasmática que lo transporta al parénquima de los órganos. 2. Los glóbulos rojos envejecidos son captados y destruidos por macrófagos del sistema retículoendotelial, seguido por liberación del hierro de la hemoglobina, el cual también es captado por la transferrina y transportado a los tejidos. 3. El hierro contenido en los eritrocitos de las transfusiones también es liberado y transportado a los tejidos por la transferrina. 4. El hierro no unido a la transferrina también se deposita en el parénquima. Cuando el exceso de hierro catabólico excede la capacidad de unirse a la transferrina, aparece en el plasma como hierro plasmático libre no unido a la transferrina. Este hierro es tóxico por su capacidad a generar radicales libres que causan daño por peroxidación de los lípidos y proteínas de la membrana celular en diversos tejidos. Así, por ejemplo, en las células cardíacas afectan la función de la cadena respiratoria mitocondrial y se manifiesta clínicamente por cardiopatía hemosiderótica fatal (23,24).

### **Sobrecarga de hierro en talasémicos transfundidos**

La transfusión de una unidad de sangre introduce al organismo 200-400 mg de hierro; el metal termina finalmente en los macrófagos, los cuales a su vez lo transfieren a la transferrina, por medio de la cual es

llevado al parénquima de los tejidos aumentando la sobrecarga tisular; el hierro en exceso de las transfusiones que no se une a la transferrina circula en el plasma sanguíneo produciendo más toxicidad (23).

### **Sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia no transfundidos**

El mecanismo de sobrecarga de hierro estudiado en pacientes con anemia congénita por talasemia intermedia no transfundidos revela que la eritropoyesis inefectiva conduce a una anemia crónica e hipoxia con aumento de la concentración de GDF15 (Factor de diferenciación de crecimiento # 15; en inglés, *Growth differentiation factor 15*), y del HIF (Factor de transcripción inducible por hipoxia, *Hypoxia-inducible factor*). El aumento de los factores GDF15 y HIF reduce la producción de hepcidina, proteína producida por el hígado, que regula la absorción del hierro; la hepcidina actúa sobre la ferroportina, una proteína de los enterocitos y de los macrófagos con capacidad para exportar el hierro intracelular. La disminución de hepcidina y el aumento de la ferroportina conducen a un aumento de la absorción intestinal de hierro. Este hierro lo transporta la transferrina a los tejidos y aumenta la concentración de hierro hepático y de la ferritina (24).

### **Secuelas clínicas de la sobrecarga de hierro**

Los principales órganos afectados por la sobrecarga de hierro son el hígado, el corazón, el páncreas, las gónadas y la hipófisis. La disfunción de estos órganos induce por la sobrecarga de hierro produce retardo de crecimiento e infertilidad, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo, cardiomiopatía y disfunción cardíaca, cirrosis hepática y diabetes mellitus (25-27).

### **Sobrecarga cardíaca de hierro y mortalidad**

Hay evidencia creciente que sugiere que el canal de calcio tipo L (LTCC, *L-type calcium channel*) es una vía posible para que los cardiomiocitos capten el hierro ferroso bajo condiciones de sobrecarga de hierro; aunque todavía existen controversias ya que algunos hallazgos en intervenciones farmacológicas y aquellas usando diferentes tipos celulares no confirman el papel del LTCC como puerta de entrada de la captación de

hierro por las células cardíacas. Recientemente se ha mostrado que los canales de calcio tipo T (TTCC, *T-type calcium channel*) juegan un papel importante en la enfermedad cardíaca. Aunque este tipo de canal y la captación de hierro por cardiomiocitos no han sido investigadas grandemente, un hallazgo reciente indica que los canales TTCC podrían jugar un papel importante como puerta de captación del hierro en el corazón.

En el corazón, el hierro entra en una *pool* intracelular en los cardiomiocitos, luego es incorporado a la ferritina, que es la principal proteína almacenadora de hierro; la concentración plasmática de ferritina es proporcional a la cantidad de hierro del organismo. Estudios revelan que 71 % de los pacientes con beta talasemia mueren de causas cardíacas por sobrecarga de hierro. La mortalidad se ha disminuido usando terapia de quelación del hierro y la causa cardíaca como mortalidad principal en talasemia (28).

### **Sobrevida de los pacientes talasémicos**

La expectativa de vida de los pacientes con talasemia mayor ha aumentado en los últimos años, como ha sido reportado por diferentes grupos en diferentes países (29,30). Sin embargo, las complicaciones son todavía frecuentes y afectan la calidad de vida de los pacientes. En estudios en el Reino Unido se encontró que 50 % de los pacientes morían antes de los 35 años de edad. A esta edad 65 % de los pacientes de origen italiano en un estudio de largo plazo todavía estaban vivos. La enfermedad cardíaca es responsable de más de la mitad de las muertes. La prevalencia de complicaciones en pacientes italianos nacidos antes de 1970 incluía: insuficiencia cardíaca (71 %), hipogonadismo (55 %), hipotiroidismo (11 %) y diabetes (6 %). Datos similares fueron reportados en pacientes norteamericanos. En el estudio italiano las concentraciones más bajas de ferritina estuvieron asociadas con una menor probabilidad de experimentar insuficiencia cardíaca y con sobrevida prolongada. Osteoporosis y osteopenia son comunes y afectan virtualmente todos los pacientes. Anticuerpos contra el virus de la hepatitis C están presentes en 85 % de los pacientes italianos multitransfundidos, 23 % de los pacientes en el Reino Unido, 35 % en EE.UU, 34 % en Francia, y 21 % en la India. El carcinoma hepatocelular puede complicar el curso de la hepatitis. Un estudio de los centros italianos ha identificado 23 de tales casos en pacientes con síndromes talasémicos (29,30).

### **Estudios de sobrecarga de hierro en ratones talasémicos**

Estudios experimentales en ratones talasémicos (*th3/+*) han mostrado que la anemia y la sobrecarga de hierro aumentan con el tiempo y que la hepcidina se expresa a concentraciones bajas (31). Se ha descubierto que la quinasa Jak 2 juega un papel crucial en la eritropoyesis y la controla, de tal forma que en talasemia la expresión del gen Jak 2 está aumentada y esto conduce a apoptosis de los precursores eritroides, lo cual limita la producción de glóbulos rojos (32).

La administración de un inhibidor pJAK2 en ratones con  $\beta$ -talasemia intermedia no transfundidos aumenta la expresión de la hepcidina, disminuye la captación de Fe eritroide y reduce la formación de hemocromos; hay menos apoptosis, con aumento de la supervivencia de los glóbulos rojos, mejoría de la morfología de los glóbulos rojos talasémicos, disminución de la eritropoyesis y esplenomegalia (33).

De tal modo que las aplicaciones terapéuticas potenciales en humanos de un inhibidor de Jak2 en trastornos asociados con eritropoyesis serían en  $\beta$ -talasemia intermedia y mayor para eliminar la hematopoyesis extramedular, para prevenir la esplenectomía, reducir la absorción de Fe y minimizar el número de transfusiones en los pacientes talasémicos; en la anemia por drepanocitosis, para reducir la formación de drepanocitos y mejorar el régimen de transfusiones El FUTURO apunta hacia el uso de inhibidores de Jak2 asociados con quelantes en pacientes con sobrecarga de hierro (33,34).

### **Diagnóstico de la sobrecarga de hierro**

Taher AT y col. evaluaron la concentración de hierro no unido a la transferrina como un índice de sobrecarga de hierro y encontraron en 74 pacientes con talasemia intermedia no transfundidos un aumento de este parámetro, además de un aumento de la ferritina sérica y un aumento de la concentración de hierro hepática; estos investigadores también observaron una correlación positiva significativa entre Fe no unido a la transferrina, la ferritina sérica y la concentración de hierro hepático (LIC) confirmando el valor de la determinación de hierro no unido a la transferrina para medir sobrecarga de hierro, de modo que este método tiene potencial para determinar el estatus de hierro en los pacientes con talasemia intermedia (35).

El hierro en los tejidos se almacena en los lisosomas

de las células y puede ser estimado por resonancia magnética mediante la determinación del parámetro T2\* (léase, T dos asterisco), que se expresa en milisegundos (ms); este representa una propiedad de relajación magnética de cualquier tejido y está inversamente relacionado con las reservas de hierro intracelular. Valores de T2\* miocárdico menores que 20 indican sobrecarga de hierro; la sobrecarga es grave cuando el T2\* es menor que 10 ms. La disminución del T2\* miocárdico está asociado con disfunción ventricular sistólica y diastólica. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca en talasemia han ocurrido en pacientes con valores muy bajos de T2\* que cayeron en el rango de grave. Excepciones han ocurrido en pacientes con otras causas de insuficiencia cardíaca congénitas asociadas (36-38).

La mortalidad por causas cardíacas en pacientes talasémicos con sobrecarga de hierro ha disminuido usando terapia de quelación del hierro (29,30).

### **Agentes quelantes y reducción de la toxicidad del hierro**

Se han usado dos tipos de agentes quelantes en pacientes con talasemia y sobrecarga de hierro: un quelante de hierro de uso intravenoso, la deferoxamina, y dos quelantes de hierro de administración oral, el deferiprone y el deferasirox.

La toxicidad del hierro en los órganos es inevitable en ausencia de terapia quelante (39). Se ha demostrado en pacientes con talasemia intermedia cambios en la concentración del hierro hepático (LIC, *liver iron concentration*) y en la de ferritina sérica después de recibir el nuevo quelante oral deferasirox por 1 a 2 años, observándose que la disminución de la concentración del hierro hepático y ferritina dependió de la dosis de deferasirox utilizada ya fuese 10 o 20 mg / kg / día. Asimismo se demostró que en esos pacientes el uso de deferasirox diario disminuyó significativamente la concentración de transaminasas, probablemente por disminución de la siderosis hepática. El tratamiento fue bien tolerado y la creatinina no aumentó (40).

Se ha demostrado que en pacientes talasémicos multitransfundidos pero con buena terapia de quelación con deferoxamina una supervivencia del 100 % cuando alcanzaron los 25 años de edad mientras que en los pacientes con terapia de quelación poco efectiva la curva de supervivencia a los 16 años de edad muestra una caída, y solo sobreviven 25 % de ellos a los 25 años de edad (41).

La terapia de quelación de hierro en talasémicos asociada con monitoreo regular por resonancia magnética sustancialmente reduce la tasa de mortalidad; esta fue 1,65 / 1 000 pacientes en 2010. En el período 2000-2003 la tasa fue de 4,3 / 1 000 pacientes / año. La sobrecarga de Fe cardíaca ya no es la principal causa de mortalidad en pacientes con talasemia usando la terapia moderna. Estudios revelan que la proporción de pacientes con siderosis miocárdica ha disminuido usando terapia quelante, comparando la proporción de pacientes con T2\* cardíaco  $\leq 20$  ms y T2\* cardíaco  $< 10$  ms antes y después de terapia quelante. Así de 83 pacientes con siderosis miocárdica y T2\* cardíaco  $\leq 20$  ms tratados con terapia quelante solo 23 permanecieron con el T2\* cardíaco  $\leq 20$  ms (42).

### Anemia drepanocítica y sobrecarga de hierro

La drepanocitosis es un trastorno genético causado por una hemoglobina anormal, la hemoglobina S, que daña y deforma los glóbulos rojos. En la hemoglobina S existe una sustitución del ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena beta de la globina; esto favorece que en condiciones de baja tensión de oxígeno la hemoglobina se polimerice y el glóbulo rojo cambie su forma de disco bicóncavo a forma de hoz (drepanocito). Estos glóbulos falciformes son más frágiles y más rígidos, por lo cual suelen obstruir pequeños vasos sanguíneos, produciendo episodios recurrentes de dolor y daño isquémico en diversos órganos. La drepanocitosis afecta a millones de personas en el mundo y es particularmente común entre individuos de ancestros provenientes del África subsahariana. La drepanocitosis se presenta en forma homocigota o heterocigota. Estas dos formas se diferencian por la clínica, por los valores hematológicos y por la morfología en el frotis de sangre. Los glóbulos rojos de pacientes drepanocíticos homocigotos tienen un solo tipo de Hb S mientras que los pacientes heterocigotos, es decir, los que presentan la tara drepanocítica, muestran dos tipos de hemoglobina: hemoglobina A y hemoglobina S; estos individuos son generalmente asintomáticos. En la drepanocitosis homocigota las manifestaciones clínicas varían, oscilando desde formas leves, a veces asintomática, hasta formas clínicas con síntomas intensos que requieren hospitalización por las crisis dolorosas o las crisis hemolíticas (43-45).

Las complicaciones de los pacientes con anemia drepanocítica pueden ser agudas o crónicas. Entre

las primeras tenemos las crisis dolorosas, el síndrome agudo de tórax, las infecciones, la anemia aguda, el priapismo y los accidentes cerebrovasculares; entre las complicaciones crónicas se encuentran: necrosis avascular en huesos, hipertensión pulmonar, úlceras en piernas, microalbuminuria, insuficiencia renal, retinopatía y sobrecarga de hierro (46). El 50 % de los pacientes con anemia drepanocítica presentan síndrome agudo de tórax, que se caracteriza por la presencia de infiltrados pulmonares y amerita tratamiento con oxígeno, antibióticos, transfusiones de concentrados globulares, y en algunos casos, exanguinotransfusión (47). El 15 % de estos pacientes requieren ventilación mecánica. La mortalidad global de los pacientes con este síndrome es de 3 %, que se reduce a 19 % en las Unidades de Cuidados Intensivos (47); representa la causa más frecuente de muerte en pacientes drepanocíticos.

La sobrevida media de pacientes adultos y niños con drepanocitosis se redujo en 3 764 pacientes estudiados con edades de 0 a 66 años, siendo para drepanocíticos homocigotos de 42 años en hombres y 45 años en mujeres; para pacientes con hemoglobinopatía SC, de 60 años en hombres y 68 años en mujeres (48). Sin embargo, con la administración de hidroxiurea oral por más de un decenio la sobrevida global ha mejorado; la probabilidad de sobrevida a los 10 años para pacientes adultos drepanocíticos con Hb SS o Hb S-talasemia en tratamiento con hidroxiurea (8 años de seguimiento) es de 86 % mientras que para los pacientes no tratados es de 68 %. En este estudio se observó que la hidroxiurea produjo reducciones notables en la frecuencia de las crisis dolorosas, requerimientos transfusionales, admisiones al hospital e incidencia del síndrome agudo de tórax, y prevención de daño en órganos como el riñón. El resultado de la terapia con hidroxiurea puede variar dependiendo del genotipo (49-51).

La hidroxiurea es una droga que produce beneficio terapéutico a través de múltiples mecanismos de acción tales como inducción de la producción de hemoglobina fetal, reducción del contaje celular, reducción de la adhesividad, reducción de la hemólisis e inducción de la liberación de óxido nítrico (52).

La sobrevida media global de los pacientes drepanocíticos a los 18 años de edad ha mejorado gracias al tratamiento pediátrico con vacunaciones, uso apropiado de antibióticos, monitorización con *Doppler* transcraneal, transfusiones, diagnóstico neonatal y educación de los padres. La sobrevida de los pacientes ha variado de acuerdo al tipo de

combinación con beta talasemia y ha sido reportada en 93,9 % para pacientes drepanocíticos con HbSS/HbSβ<sup>0</sup> y en 98,4 % para los pacientes con HbSC/HbSβ<sup>+</sup> (53).

Los requerimientos transfusionales comienzan más tarde en la vida en los pacientes drepanocíticos que en los talasémicos. Durante el programa de transfusiones crónicas se ha demostrado que la sobrecarga de hierro está reducida cuando se realiza eritroféresis a los pacientes drepanocíticos en lugar de transfusiones simples. Así, el aumento de ferritina sérica por unidad de sangre transfundida fue de  $25,1 \pm 2,42 \mu\text{g/L}$  en transfusión simple vs  $9,9 \pm 3,8 \mu\text{g/L}$  en eritroféresis (54).

En un estudio de Bellak en el 2001 sobre la concentración de ferritina en pacientes drepanocíticos se obtuvieron los resultados reseñados en el Cuadro 1, demostrándose la sobrecarga de hierro en ellos a través de la cuantificación de la ferritina. Los pacientes con drepanocitosis homocigota (Hb SS) requieren transfusiones desde la infancia. Las transfusiones múltiples conducen a acumulación excesiva de hierro especialmente en adultos. El uso de aféresis de glóbulos rojos y el uso de terapia quelante pueden prevenir o retardar la sobrecarga de hierro. La mayoría de los pacientes adultos con Hb SS requiere transfusiones de sangre en forma crónica y de allí el riesgo de desarrollar sobrecarga de hierro. Hay una estrecha asociación entre sobrecarga de hierro y daño

orgánico en pacientes transfundidos crónicamente. Ha sido demostrado que durante las crisis dolorosas disminuye el hierro sérico y la capacidad de combinación del hierro desproporcionadamente de modo que hay una disminución neta del porcentaje de saturación del hierro. Los pacientes drepanocíticos con concentraciones bajas de ferritina y menor porcentaje de saturación del hierro tienen menor incidencia de crisis dolorosas y de daño a órganos que aquellos pacientes drepanocíticos con sobrecarga de hierro. La mortalidad fue significativamente más alta en el grupo de pacientes drepanocíticos con sobrecarga de hierro en relación con los drepanocíticos sin sobrecarga de hierro: 64 % versus 5 %, respectivamente. En conclusión estos estudios sobre sobrecarga de hierro en pacientes drepanocíticos mostraron que el estatus de las reservas de hierro en adultos con Hb SS es mejor determinado llevando el número de transfusiones administradas más determinaciones seriadas de la ferritina sérica en condiciones basales. Un número significativo de adultos con Hb SS tiene sobrecarga de hierro. La sobrecarga de hierro parece ser un factor determinante de la gravedad de la enfermedad. Las transfusiones en drepanocitosis pueden prevenir complicaciones como ACV, síndrome agudo de tórax, pero pueden causar sobrecarga de hierro con las complicaciones correspondientes. Cuando se detecta sobrecarga de hierro se debe administrar terapia quelante.

Cuadro 1. Concentración de ferritina sérica en pacientes drepanocíticos

Características de los pacientes	Hb SS	Hb SC	S-β-talasemia
Número	247	82	42
Edad promedio (años)	$34 \pm 10$	$36 \pm 12$	$43 \pm 13$
Pacientes transfundidos (%)	62	26	29
Ferritina sérica ( $\mu\text{g/L}$ )	$692 \pm 117$	$122 \pm 45$	$451 \pm 318$
Ferritina sérica > 1 500 $\mu\text{g/L}$ (%)	–	23	–

Hb SS= anemia drepanocítica homocigota    HbSC = hemoglobina SC  
S-β-tal = drepanocitosis - beta talasemia

### Trasplante en drepanocíticos y sobrecarga de hierro

Para pacientes drepanocíticos con complicaciones serias, el trasplante de células madres es una opción curativa apropiada pero solo un tercio de esos pacientes

consiguen el donante apropiado (55). Estudios multicéntricos han demostrado que el trasplante de células madres después de acondicionamientos mieloablativos con quimioterapia conduce a resultados excelentes en niños con drepanocitosis, con una supervivencia global de 93 % a 97 % y una supervivencia libre de eventos entre 82 %

y 86 %. No son considerados candidatos por el alto riesgo asociado con el acondicionamiento mieloablativo los pacientes adultos con enfermedad grave. Recientemente regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida han sido usados en adultos con buenos resultados pero en escasos pacientes. La principal limitante de los trasplantes de células madres en drepanocitosis es la carencia de donantes HLA compatibles para pacientes que llenan los criterios de trasplante.

El trasplante de células madres ha sido una terapia exitosa para algunos pacientes con drepanocitosis y donante HLA idéntico, pero si tienen sobrecarga de hierro, esta debe continuar tratándose con quelantes de hierro ya que la sobrecarga de hierro es un factor de riesgo que aumenta la mortalidad postrasplante no relacionada al trasplante de células madres. Muchos pacientes que van a recibir un trasplante de células madres se presentan con anemia y ya han recibido múltiples transfusiones. La sobrecarga de hierro está asociada a aumento de las infecciones, particularmente por hongos. La sobrecarga de hierro hepática puede imitar el cuadro clínico de enfermedad de injerto contra huésped crónica. Si el exceso de hierro contribuye a este cuadro clínico y si la depleción de hierro obtenida por flebotomía o quelación reduce las complicaciones postrasplante y mejora el resultado del trasplante, queda por determinar (56-58).

### **Estrategias actuales y potenciales de tratamiento en la drepanocitosis**

La supervivencia de los adultos con drepanocitosis está por debajo de la supervivencia que tienen los pacientes drepanocíticos pediátricos. Se ha observado que el riesgo de mortalidad aumenta en la transición de la adolescencia a la adultez. La interrupción de las transfusiones crónicas se asocia con un pronóstico pobre por lo cual deben continuar prescribiéndose pero con el uso concomitante de quelantes como el deferasirox en los casos que lo ameriten (59).

El reconocimiento temprano y el tratamiento de las complicaciones es la base del manejo del paciente con drepanocitosis junto con el despistaje activo del daño secundario de órganos. A pesar que esta fue una de las primeras enfermedades en las cuales se demostró una etiología genética hasta el momento solo una droga ha sido aprobada como terapia específica. Las estrategias actuales y potenciales terapéuticas para la drepanocitosis son: 1) Uso de drogas tales como decitabina, hidroxiurea, butirato,

lenalidomida y pomalidomida, que disminuyen la tasa de polimerización de la Hb S aumentando la concentración de Hb fetal. 2) Drogas que disminuyen la concentración de hemoglobina fetal relativa intracelular aumentando el volumen total celular por inhibición de los canales de intercambio iónico de la membrana celular. Esos inhibidores incluyen pidolato de magnesio, imidazol, antimicóticos, arginina y senicapoc. 3) Tratamiento de la vasooclusión a través de inhibición del endotelio o de las moléculas de adhesión de la superficie celular, tales como ICAM 4 o integrinas, por drogas relacionadas a inhibidores de GPII(b)III(a) o moduladores de las moléculas de adhesión. 4) Intentos para alcanzar vasodilatación por óxido nítrico y terapia antioxidante (60).

### **Terapias novedosas para el tratamiento de la drepanocitosis**

Agentes que aumentan la Hb fetal: pomalidomida, lenalidomida, decitabina

Antioxidantes: N-acetilcisteína, glutamina

Anti-adhesión (inhibidores de selectina): sevuparin, GMI-107

Inhibidores del canal de Gardos: senicapoc

La hidroxiurea reduce la mortalidad y el resultado de la terapia puede variar dependiendo del genotipo del paciente. La terapia transfusional en los adultos con drepanocitosis homocigota (Hb SS) puede disminuir los eventos adversos de la enfermedad y las hospitalizaciones, de ahí que se está incrementando su uso. El trasplante de células madres alogénico, puede ser una opción (60-62).

### **Mielofibrosis primaria**

La mielofibrosis primaria es una enfermedad mieloproliferativa, cromosoma Filadelfia negativa, con una presentación clínica heterogénea. Es una enfermedad rara, siendo una de las de mayor gravedad entre los síndromes mieloproliferativos crónicos con cromosoma Filadelfia negativo. En la médula ósea de estos pacientes hay fibrosis, angiogénesis y osteoesclerosis. Esto lleva a una hematopoyesis extramedular con síntomas de anemia, leucocitosis o leucopenia, trombocitosis o trombocitopenia, esplenomegalia y síntomas constitucionales. Los pacientes requieren transfusiones múltiples y terapias con quelantes del hierro. En la mielofibrosis primaria



se ha descrito una desregulación del microambiente de las células madres que desencadena una mutación puntual en el gen *JAK2* en 50 % de los pacientes, activando mutaciones que afectan al receptor de la trombopoyetina (que activa la producción de plaquetas) en el 5 %-7 % de los pacientes y también se produce un desequilibrio entre los nichos endosteales y vasculares. La sobrevida en la mielofibrosis primaria es de 4 a 7 años (63 - 68). El único tratamiento potencialmente curativo es el trasplante alogénico de células madres (69). Las terapias actuales son sintomáticas y procuran mejorar los contajes celulares de la sangre, siendo las transfusiones crónicas el tratamiento principal pero con el riesgo de producir sobrecarga de hierro. Varios agentes novedosos han sido investigados que incluyen agentes antiangiogénicos e inhibidores de señales de transducción cuyos objetivos son las citoquinas angiogénica y fibrogénica que están implicadas en la patogénesis de la reacción perjudicial del estroma de la médula ósea. La anemia se trata con andrógenos, corticosteroides, y los novedosos agentes antiangiogénicos talidomida, lenalidomida y pomalidomida. Para tratar la organomegalia y controlar la leucocitosis o trombocitosis se usan agentes citorreductores tales como hidroxiurea, la esplenectomía y la radioterapia. Recientemente se ha introducido el uso de los inhibidores de las enzimas JAK1 y JAK2. Alteraciones en el sistema de señalización JAK-STAT (JAK, quinasa Jano - STAT, transductor de señales y activador de la transcripción) han sido identificadas en la patogénesis de la mielofibrosis, haciendo este proceso un objetivo para el desarrollo de drogas inhibitorias. La droga ruxolitinib es el primer inhibidor de JAK1 y JAK2 sometido a aprobación por la Oficina de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (*US Food and Drug Administration*, FDA) (70-73). Esta droga ha mostrado resultados prometedores en ensayos preclínicos y clínicos. En ensayos fase III, ruxolitinib ha reducido la esplenomegalia y ha mejorado los síntomas en los pacientes con mielofibrosis. Evidencia reciente también sugiere que ruxolitinib puede mejorar la sobrevida. Los eventos adversos fueron anemia y trombocitopenia que pudieron ser contrarrestados con ajuste de dosis o transfusiones de concentrado globular para la anemia (74,75).

### Las anemias aplásicas

Las anemias aplásicas son un grupo heterogéneo

de trastornos que se caracterizan por pancitopenia que varía desde leve a grave, hipoplasia e insuficiencia medular; pueden ser adquiridas o congénitas. Casi universalmente la aplasia de médula ósea desde hace unas décadas puede ser curada o mejorada por trasplante de células madres o terapia con drogas inmunosupresoras. La fisiopatología en la mayoría de los casos adquiridos tiene un carácter inmunitario, con implicación de linfocitos T citotóxicos activados tipo 1. Las bases moleculares de la respuesta inmunitaria aberrante y las deficiencias en las células hematopoyéticas está ahora siendo definida genéticamente; ejemplos son las mutaciones en el gen reparador de telómeros en las células diana y desregulación de las vías de activación de los linfocitos T. La inmunosupresión con globulinas antitímocítica y ciclosporina son efectivas para restablecer la producción de glóbulos rojos en la mayoría de los pacientes pero la recaída y especialmente la evolución clonal de las enfermedades hematológicas permanecen problemáticas (76).

En las anemias aplásicas congénitas se han detectado acortamientos de telómeros y mutación en los genes *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*) y *TERC* (*telomerase RNA component*). Las mutaciones en *TERC*, el gen que codifica el componente ARN de la telomerasa, causa acortamiento de los telómeros en la anemia aplásica congénita y en algunos casos de insuficiencia hematopoyética aparentemente adquirida (77,78).

Las anemias aplásicas se clasifican en:

1. Anemia aplásica grave, con menos de 25 % de celularidad en la médula ósea, o 25 %-50 % con < 30 % células hematopoyéticas residuales, o 2 de 3 de los siguientes contajes celulares en sangre: contaje de neutrófilos <  $0,5 \times 10^9 /L$ , contaje de plaquetas <  $20 \times 10^9 /L$ , contaje de reticulocitos <  $20 \times 10^9 /L$ .
2. Anemia aplásica muy grave, cuando el contaje de neutrófilos es <  $0,2 \times 10^9 /L$ .
3. Anemia aplásica no grave, cuando no llena los criterios anteriores (79).

El tratamiento de elección de las anemias aplásicas graves o muy graves en pacientes menores de 50 años es el trasplante alogénico de células madres. Con terapia inmunosupresora se recobran hematológicamente 60 %-70 % de los pacientes. La globulina antitímocítica es el tratamiento de elección para pacientes que no tienen donantes compatibles o no son elegibles para trasplante alogénico de células

madres. Cerca del 50 % de los pacientes responden al curso inicial de globulina antitímocítica y muchos no respondedores pueden ser tratados con ciclosporina; debe usarse terapia de soporte como transfusiones de sangre, factor estimulante de colonias de granulocitos, manejo de las infecciones y terapia de quelación del hierro (80,81).

Las transfusiones de sangre son la principal terapia de soporte en estos pacientes (79). La sobrecarga de hierro secundaria a la terapia transfusional fue estudiada en 292 pacientes con anemias, incluyendo 90 con anemia aplásica, demostrándose que estuvo relacionada con disfunción cardíaca, hepática y mortalidad. La prevención es administrar terapia de quelación del hierro cuando la ferritina sérica sea mayor de 1 000 µg / mL. En pacientes con anemia aplásica el deferasirox reduce significativamente la concentración de ferritina después de un año de tratamiento (82).

Un estudio prospectivo en 116 pacientes con anemia aplásica en tratamiento durante un año con el quelante de hierro Exjade<sup>®</sup> (deferasirox) mostró que después de un año de tratamiento la ferritina sérica disminuyó significativamente de 3 254 ng/mL a un valor basal de 1 854 ng/mL (P < 0,001). La reducción de la ferritina sérica durante 1 año de tratamiento con deferasirox se correlacionó significativamente con un descenso de la concentración de la alanina transaminasa (ALT) en estos pacientes (83).

En pacientes con anemia aplásica y sobrecarga de hierro tratados con deferrioxamina o deferiprone se ha observado también disminución de la ferritina, de las enzimas hepáticas y del hierro hepático. Los pacientes que tienen una ingesta de hierro más alta pueden necesitar una dosis de deferasirox mayor al comienzo del tratamiento para lograr una reducción significativa de la ferritina (83).

### **Anemia de Blackfan-Diamond**

La anemia de Blackfan-Diamond, en su forma clásica, se caracteriza por anemia intensa normocrómica y con frecuencia macrocítica, conteo de leucocitos y de plaquetas normales, presencia de malformaciones congénitas en aproximadamente el 50 % de los pacientes, y retardo de crecimiento en el 30 % de ellos. Las complicaciones hematológicas ocurren en el 90 % de los pacientes durante el primer año de vida (la edad media de comienzo es dos meses). Eventualmente, 40 % de los pacientes con

anemia de Blackfan-Diamond son corticoesteroide-dependientes, 40 % son transfusión-dependiente y 20 % entran en remisión. El espectro fenotípico oscila desde cuadros clínicos de anemia moderada, ausencia de anemia pero con la presencia de anormalidades eritroides sutiles, malformaciones físicas sin anemia, hasta las formas graves con anemia fetal que resulta en *hydrops fetalis* no-inmunitario. La anemia de Blackfan-Diamond está asociada con aumento del riesgo de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y tumores sólidos, incluyendo sarcoma osteogénico (84-86).

Las complicaciones de la sobrecarga de Fe por las múltiples transfusiones en estos pacientes son: diabetes mellitus, retinopatía, proteinuria, hipogonadismo hipogonadotrófico con osteoporosis, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática con hiperesplenismo y pancitopenia con buena respuesta hematológica a la esplenectomía. Por lo anterior es imprescindible el tratamiento de estos pacientes con quelantes de hierro del tipo deferrioxamina (con el inconveniente de la administración diaria parenteral) o los quelantes de hierro orales tipo deferasirox (85,87).

### **Sobrecarga de hierro en los síndromes mielodisplásicos (SMD)**

Los síndromes mielodisplásicos son trastornos hematológicos clonales de las células madres que se caracterizan por hematopoyesis inefectiva y frecuentemente progresan hacia una leucemia mieloide aguda. Pueden ser de riesgo bajo, intermedio o alto. Pocos tratamientos pueden alterar el curso natural de la enfermedad. El trasplante alogénico de células madres para síndromes mielodisplásicos de alto riesgo es la única terapia curativa. El modelo prevalente sugiere que las alteraciones genéticas y epigenéticas que ocurren en las células madres hematopoyéticas de estos pacientes o en sus nichos de células madres hematopoyéticas comprometen la función de esas células de lo que resulta el síndrome mielodisplásico; por tanto las células madres hematopoyéticas son el objetivo para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (88,89).

Los pacientes con síndrome mielodisplásico son susceptibles a desarrollar sobrecarga de Fe como resultado de la eritropoyesis inefectiva agravada por el requerimiento de transfusiones crónicas. Sin el manejo adecuado, la sobrecarga de hierro puede causar daño progresivo hepático, endocrino y

cardíaco, afectando significativamente la sobrevida. Análisis retrospectivos han sugerido que la quelación de hierro provee una ventaja de sobrevida en pacientes con sobrecarga de hierro comparado a los que no la han recibido. La evaluación clínica del quelante oral deferaxirox en pacientes con síndrome mielodisplásico ha indicado que provee una reducción del hierro en exceso en los tejidos que es dosis dependiente y es generalmente bien tolerado en adultos y niños. Muchos pacientes se hacen dependientes de transfusiones y desarrollan elevadas concentraciones de ferritina; se ha demostrado que hay relación con la sobrevida global, sobrevida libre de leucemia, progresión a leucemia mieloide aguda y pobre respuesta al trasplante de células madres. Estudios recientes demuestran que la sobrecarga de Fe en corazón, hígado y glándulas endocrinas es la causa principal de morbilidad en pacientes con SMD. La disfunción cardíaca asociada a la sobrecarga de Fe es actualmente la causa más común de muerte no relacionada con leucemia en estos pacientes (88-91).

### **Sobrecarga de hierro en la hepatitis C**

En la hepatitis C hay acumulación de hierro en el hígado. Las cantidades elevadas de hierro pueden agravar la hepatitis. Se ha demostrado sobrecarga de hierro extensa en miocardio de un paciente con hepatitis C. En la hepatitis C el hierro puede jugar un papel importante como cofactor de hepatotoxicidad. La terapia quelante de hierro ha sido propuesta como una alternativa para pacientes que responden pobremente a la terapia antiviral.

En la hepatitis C se ha demostrado alteración de la respuesta inmunitaria con poca respuesta al interferón y a los antivirales. Los pacientes con hepatitis C tienen posiblemente disminución de la producción de hepcidina. La terapia con quelantes de Fe disminuyen las transaminasas séricas, suprimen marcadamente la citólisis, el estrés oxidativo y la fibrinogénesis (92-95).

### **Sobrecarga de hierro en el síndrome metabólico**

El síndrome metabólico agrupa varios factores de riesgo cardiovascular. Se considera que el paciente sufre de síndrome metabólico cuando ocurre simultáneamente al menos tres de las siguientes patologías: obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglicemia, hipertrigliceridemia y baja concentración de HDL-C. La prevalencia del

síndrome metabólico depende de la edad y varía dependiendo de factores genéticos (96).

Se ha demostrado que la sobrecarga de hierro en pacientes con obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial e hiperlipidemia puede llevar a estos pacientes a presentar enfermedad hepática grasa no alcohólica que progresa de una esteatosis a fibrosis y luego cirrosis; paradójicamente, estos pacientes tienen hiperhepcidinemia, que genera exceso de hierro en los macrófagos favoreciendo la deficiencia de ferroportina (97,98). El aumento de la concentración de ferritina está asociado con el síndrome metabólico. La asociación entre ferritina, así como con la hemoglobina y los componentes del síndrome metabólico no están claros. En un estudio se encontró que la ferritina sérica estuvo más alta en mujeres obesas con síndrome metabólico (n=169) en comparación con mujeres obesas sin el síndrome (n=70): 81,00 (17-648) vs 48,50 (11-149) ng / mL (P<0,001). No se observaron diferencias en otros marcadores del estatus de hierro. Los pacientes diabéticos (n=82) tuvieron las concentraciones más altas de ferritina que los no diabéticos (n=95) (P<0,001). Los pacientes no diabéticos con síndrome metabólico también mostraron niveles de ferritina más altos (99,100).

### **Sobrecarga de hierro y cáncer**

La mayoría de los datos en animales y humanos concuerdan con la hipótesis de que la sobrecarga de hierro es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer y en particular del cáncer hepático. Este efecto oncogénico podría ser explicado por sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y radicales libres. En la cirrosis debida a hemocromatosis hereditaria (homocigocidad para la mutación C282Y en el gen de la hemocromatosis) hay una frecuencia aumentada de carcinoma hepatocelular. Pocos casos han sido reportados en hemocromatosis con sobrecarga de hierro pero sin cirrosis. En el carcinoma hepatocelular que se desarrolla en hígado no cirrótico hay una sobrecarga de hierro leve en el 50 % de los casos. En esos pacientes heterocigotos se detectan mutaciones compuestas C282Y en el 36 % de los casos (101).

### **Sobrecarga de hierro en trastornos neurovegetativos**

El hierro es un elemento esencial para múltiples funciones del cerebro. El mantenimiento de la

homeostasis del hierro involucra la regulación del flujo de hierro, flujo y almacenamiento. El mal manejo del hierro en el tejido cerebral ha sido implicado en la injuria y muerte neuronal que se observa en varias enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis lateral amiotrófica (102).

La ferritina mitocondrial ha sido identificada como una nueva ferritina codificada por un gen que carece de intrones con localización específica en el cromosoma 5q23.1. La ferritina mitocondrial ha sido asociada con trastornos neurovegetativos como la ataxia de Friedreich. También se ha demostrado con el método de PCR y transferencia tipo Western (*Western blot*) cantidades aumentadas de ferritina mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer y se ha sugerido que esa ferritina está involucrada en la patología de la enfermedad. En la ataxia de Friedreich hay una mutación génica que causa disfunción mitocondrial, lo cual conduce a la acumulación de Fe en organelos subcelulares acompañado de daño celular asociado a radicales libres (103).

La concentración de hierro en el cerebro aumenta con la edad. Además se ha observado que pacientes que sufren de enfermedades neurológicas (Parkinson, Alzheimer) acumulan hierro en las regiones del cerebro afectadas por el trastorno. Sin embargo, todavía no está claro si la acumulación de hierro es la causa inicial o la consecuencia de la enfermedad. El hierro libre en exceso puede ser una fuente de estrés oxidativo que causa daño celular si no es correctamente almacenado en los núcleos de ferritina como la forma inerte de óxido de hierro redox. Estudios a escala subcelular relacionados con la localización de hierro, ferritina y hemosiderina en el hipocampo de pacientes con enfermedad de Alzheimer han provisto argumentos nuevos que soportan la hipótesis de una disfunción de la ferritina (con eventual degradación a hemosiderina) en esta enfermedad, que resulta en aumento de iones ferrosos tóxicos que contribuyen a la producción de radicales libres que inducen tanto estrés oxidativo celular como ruptura de la mielina con declinación cognitiva. Se ha demostrado que la terapia de quelación retarda la progresión de la demencia asociada con trastornos neurodegenerativos (102-106).

Varios quelantes de hierro han mostrado ser neuroprotectores y neurorestaurativos en esas enfermedades, sugiriendo que la quelación del hierro podría ser una terapéutica prometedora (102).

### Hemocromatosis hereditaria

La hemocromatosis hereditaria (HH) es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por un aumento de la absorción intestinal del hierro de la dieta. Sin intervención terapéutica la sobrecarga de hierro conduce a daño de varios órganos, lo cual trae como resultado, dependiendo del órgano afectado, cirrosis hepática, cardiomiopatía, diabetes, hipogonadismo y pigmentación de la piel. La mayoría de los pacientes con HH tienen los genotipos mutantes para el gen *HFE*: homocigocidad para p.Cys282Tyr o heterocigotos compuestos p.Cys282Tyr/p.His63Asp. Además del gen *HFE*, mutaciones en los genes que codifican la hemojuvelina (*HJV*), la hepcidina (*HAMP*), el receptor 2 de la transferrina (*TFR2*) y la ferroportina (*SLC40A1*) han sido asociados con alteraciones en la homeostasis del hierro y el desarrollo de HH.

La HH clásica conduce principalmente a sobrecarga de hierro hepática, mientras que las formas más raras de hemocromatosis, por mutación de los genes de la hepcidina o de la hemojuvelina, conducen a daño cardíaco y endocrino en forma más temprana. La hemocromatosis se trata con flebotomías o quelantes de hierro; estos disminuyen la sobrecarga de hierro y reducen el daño funcional (106-108).

### Conclusiones

La sobrecarga de Fe se presenta en diversas anemias hemolíticas congénitas, en síndromes mielodisplásicos, en hemocromatosis hereditaria, en pacientes politransfundidos, en hepatitis C, en síndromes metabólicos y en enfermedades neurodegenerativas. La toxicidad del hierro libre o lábil para las células del parénquima causa disfunción de diferentes órganos. Los quelantes de hierro reducen la concentración del hierro lábil del plasma, ferritina, el hierro hepático. Todo paciente con ferritina mayor de 1 000 µg/L debe tratarse con quelantes de hierro.

### REFERENCIAS

1. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. *N Engl J Med.* 2011;364(2):146-156.
2. Kontoghiorghes GJ, Eracleous E, Economides C, Kolnagou. Advances in iron overload therapies. Prospects for effective use of deferiprone (L1), deferoxamine, the new experimental chelators ICL670,

- GT56-252, L1NA11 and their combinations. *Curr Med Chem.* 2005;12(23):2663-2681.
3. Weatherall DJ. The inherited disorders of haemoglobin: An increasingly neglected global health burden. *Indian J Med Res.* 2011;134:493-497.
  4. Fleming RE, Ponka P. Iron overload in human disease. *N Engl J Med.* 2012;366:348-359.
  5. Cooley TB, Lee P. A series of cases of splenomegaly in children with anemia and peculiar bone changes. *Trans Am Pediatr Soc.* 1925;37:29-30.
  6. Rietti F. Ittero emolitico primitivo. *Atti Accad Sci Med Nat Ferrara.* 1925;2:14-19.
  7. Greppi E. Ittero emolitico familiare con aumento della resistenza dei globuli. *Minerva Med.* 1928;8:1-11.
  8. Micheli P, Penati P, Momigliano LG. Ulteriori ricerche sulla anemia ipocromica splenomegalica con poichilocitosi. *Atti Soc Ital Ematol.* 1935;16(Suppl):10-13.
  9. Whipple GH, Bradford WL. Mediterranean disease — thalassemia (erythroblastic anemia of Cooley): Associated pigment abnormalities simulating hemochromatosis. *J Pediatr.* 1936;9:279-311.
  10. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassaemia — a global public health problem. *Nat Med.* 1996;2:847-849.
  11. Weatherall DJ. The thalassemiias. En: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PH, Varmus H, editores. *The molecular basis of blood diseases.* 2ª edición. Filadelfia: WB Saunders; 1994.p.157-205.
  12. Cao A. Diagnosis of beta-thalassemia intermedia at presentation. En: Fucharoen S, Rowley PT, Paul NW, editores. *Thalassemia: Pathophysiology and management. Birth defects: Original article series.* Nueva York: Alan R. Liss; 1988.p.219-226.
  13. Thein SL, Hesketh C, Taylor P, Temperley IJ, Hutchinson RM, Old JM, et al. Molecular basis for dominantly inherited inclusion body beta-thalassemia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87:3924-3928.
  14. Weatherall DJ, Clegg JB. *The thalassaemia syndromes.* 4ª edición. Oxford, England: Blackwell Scientific; 2001.
  15. Nathan DG, Gunn RB. Thalassemia: The consequences of unbalanced hemoglobin synthesis. *Am J Med.* 1966;41:815-830.
  16. Schrier SL. Pathobiology of thalassaemic erythrocytes. *Curr Opin Hematol.* 1997;4:75-78.
  17. Aljurf M, Ma L, Angelucci E, Lucarelli G, Snyder LM, Kiefer CR, et al. Abnormal assembly of membrane proteins in erythroid progenitors of patients with beta-thalassemia major. *Blood.* 1996;87(5):2049-2056.
  18. Shinar E, Rachmilewitz EA. Haemoglobinopathies and red cell membrane function. *Baillieres Clin Haematol.* 1993;6:357-369.
  19. Shinar E, Rachmilewitz EA. Oxidative denaturation of red blood cells in thalassemia. *Semin Hematol.* 1990;27(1):70-82.
  20. Olivieri N. The beta-thalassemiias. *N Engl J Med.* 1999;34:99-109.
  21. Rioja L, Girot R, Garabedian M, Cournot-Witmer G. Bone disease in children with homozygous beta-thalassemia. *Bone Miner.* 1990;8:69-86.
  22. Orvieto R, Leichter I, Rachmilewitz EA, Margulies JY. Bone density, mineral content, and cortical index in patients with thalassemia major and the correlation to their bone fractures, blood transfusions, and treatment with desferrioxamine. *Calcif Tissue Int.* 1992;50:397-399.
  23. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;850:191-201.
  24. Taher AT, Musallam KM, Capellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of  $\beta$ -thalassaemia intermedia. *Br J Hematol.* 2011;152(5):512-523.
  25. Olivieri NF. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood.* 1997;89(3):739-761.
  26. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:11.
  27. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with thalassaemia major. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;5(2):642-648.
  28. Chattipakom N, Kumfu S, Fucharoen S, Chattipakom S. Calcium channels and iron uptake into the heart. *World J Cardiol.* 2011;3(7):215-218.
  29. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GI, Gamberini MR, et al. Survival and complications in thalassemia. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1054:40-47.
  30. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, Kanavakis C. Study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. *Ann NY Acad Sci.* 2005;1054:445-450.
  31. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, Guy E, Breda L, Chadburn A, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood.* 2007;109:5027-5035.
  32. Wojchowski DM, Gregory RC, Miller CP, Pandit AK, Pircher TJ. Signal transduction in the erythropoietin receptor system. *Exp Cell Res.* 1999;253(1):143-156.

33. Libani IV, Guy EC, Melchiori L, Schiro R, Ramos P, Breda L, et al. Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia. *Blood*. 2008;112:875-885.
34. Libani IV, Guy EC, Melchiori L, Schiro R, Ramos P, Breda L, et al. Decreased differentiation of erythroid cells exacerbates ineffective erythropoiesis in  $\beta$ -thalassemia. *Blood*. 2008;112(3):875-885.
35. Taher A, Musallan KM, El Rassi F, Duca L, Inati A, Koussa S, et al. Levels of non-transferrin-bound iron as an index of iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2009;146(5):569-572.
36. Anderson LJ. Assessment of iron overload with T2\* magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54(3):287-294.
37. Anderson LJ. Assessment of iron overload with T2\* magnetic resonance imaging. *Prog Cardiovasc Dis*. 2011;54(3):287-294.
38. Pennell DJ. T2\* magnetic resonance and myocardial iron in thalassemia. *Ann NY Acad Sci*. 2005;1054:373-378.
39. Kontoghiorghes GJ. The proceedings of the 19Th international conference on chelation held in London, United Kingdom: Major changes in iron chelation therapy in the last 25 years using deferiprone (L1) has resulted in the complete treatment of iron overload. *Hemoglobin*. 2011;35(3):181-185.
40. Ladis V, Berdousi H, Gotsis E, Kattamis A. Deferasirox administration for the treatment of non-transfusional iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2010;151(5):504-508.
41. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1994;331(9):567-573.
42. Modell B, Khan M, Darlison M, Westwood MA, Ingram D, Pennell DJ. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2\* cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:42.
43. Girot R, Begué P. Sick cell disease in childhood in 2004. *Bull Acad Nat Med*. 2004;188(3):491-505.
44. Rodgers GP. Overview of pathophysiology and rationale for treatment of sickle cell anemia. *Semin Hematol*. 1997;34(3, Suppl 3):2-7.
45. Steinberg MH. Sick cell disease: Present and future treatment. *Am J Med Sci*. 1996;312(4):166-174.
46. Claster S, Vichinsky EP. Managing sickle cell disease. *Br Med J*. 2003;327(7424): 1151-1155.
47. Paul RN, Castro OI, Aggarwal A, Oneal PA. Acute chest syndrome: Sick cell disease. *Eur J Haematol*. 2011;87(3):191-207.
48. Platt OS, Brambilla DJ, Rosse WF, Milner PF, Castro O, Steinberg MH, et al. Mortality in sickle cell disease. Life expectancy and risk factors for early death. *N Engl J Med*. 1994;330(23):1639-1644.
49. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *J Am Med Assoc*. 2003;289(13):1645-1651.
50. Voskaridou E, Christoulas D, Bilalis A, Plata E, Varvagiannis K, Stamatopoulos G, et al. The effect of prolonged administration of hydroxyurea on morbidity and mortality in adult patients with sickle cell syndromes: Results of a 17-year, single-center trial (LaSHS). *Blood*. 2010;115(12):2354-2363.
51. Raghupathy R, Billett HH. Promising therapies in sickle cell disease. *Cardiovasc Hematol Disord Targets*. 2009;9(1):1-8.
52. Ware RE. How I use hydroxyurea to treat young patients with sickle cell anemia. *Blood*. 2010;115(26):5300-5311.
53. Quinn CT, Rogers ZR, McCavit TL, Buchanan GR. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115(17):3447-3452.
54. Porter JB, Huehns ER. Transfusion and exchange transfusion in sickle cell anaemias, with particular reference to iron metabolism. *Acta Haematol*. 1987;78(2-3):198-205.
55. Khoury R, Abboud MR. Stem-cell transplantation in children and adults with sickle cell disease: An update. *Expert Rev Hematol*. 2011;4(3):343-351.
56. Ballas SK. Iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *Semin Hematol*. 2001;38(1, Suppl 1):30-36.
57. Thompson LM, Ceja ME, Yang SA. Stem cell transplantation for treatment of sickle cell disease: Bone marrow versus cord blood transplants. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(15):1295-1302.
58. Deeg HJ, Spaulding E, Shulman HM. Iron overload, hematopoietic cell transplantation, and graft-versus-host disease. *Leukemia Lymphoma*. 2009;50(10):1566-1572.
59. Ware RE, Schultz WH, Yovetich N, Mortier NA, Alvarez O, Hilliard L, et al. Stroke with transfusions changing to hydroxyurea (SWITCH): A phase III randomized clinical trial for treatment of children with sickle cell anemia, stroke, and iron overload. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(6):1011-1017.

60. Ikuta T, Thatte HS, Tang JX, Mukerji I, Knee K, Bridges KR, et al. Nitric oxide reduces sickle hemoglobin polymerization: Potential role of nitric oxide-induced charge alteration in depolymerization. *Arch Biochem Biophys.* 2011;510(1):53-61.
61. Okam MM, Ebert BL. Novel approaches to the treatment of sickle cell disease: The potential of histone deacetylase inhibitors. *Expert Rev Hematol.* 2012;5(3):303-311.
62. Hoppe CC. Novel therapies targeting the endothelium in sickle cell disease. *Hemoglobin.* 2011;35(5-6):530-546.
63. Elena C, Passamonti F, Rumi E, Malcovati L, Arcaini L, Boveri E, et al. Red blood cell transfusion-dependency implies a poor survival in primary myelofibrosis irrespective of IPSS and DIPSS. *Haematologica.* 2011;96(1):167-170.
64. Leitch HA, Chase JM, Goodman TA, Ezzat H, Rollins MD, Wong DH, et al. Improved survival in red blood cell transfusion dependent patients with primary myelofibrosis (PMF) receiving iron chelation therapy. *Hematol Oncol.* 2010;28(1):40-48.
65. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fouroucias N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet.* 2005;365(9464):1054-1061.
66. Pardanani AD, Levine RL, Lasho T, Pikman Y, Mesa RA, Wadleigh M, et al. MPL515 mutations in myeloproliferative and other myeloid disorders: A study of 1 182 patients. *Blood.* 2006;108(10):3472-3476.
67. Lataillade JJ, Pierre-Louis O, Hasselbalch HC, Uzan G, Jasmin C, Martyre MC, et al. Does primary myelofibrosis involve a defective stem cell niche? From concept to evidence. *Blood.* 2008;112(8):3026-3035.
68. Cervantes F, Passamonti F, Barosi G. Life expectancy and prognostic factors in the classic BCR/ABL-negative myeloproliferative disorders. *Leukemia.* 2008;22(5):905-914.
69. Kruger N, Holler E, Kobbe G, Borhauser M, Schwerdtfeger R, Baurmann H, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: A prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2009;114(26):5264-5270.
70. Mesa RA, Barosi G, Cervantes F, Reilly JT, Tefferi A. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Disease overview and non-transplant treatment options. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006;19(3):495-517.
71. Odenike O, Tefferi A. Conventional and new treatment options for myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Semin Oncol.* 2005;32(4):422-431.
72. Holle N, de Witte T, Mandigers C, Schaap N, Raymakers R. Thalidomide and lenalidomide in primary myelofibrosis. *Neth J Med.* 2010;68(1):293-298.
73. Tefferi A, Verstovsek S, Barosi G, Passamonti F, Roboz GJ, Gisslinger H, et al. Pomalidomide is active in the treatment of anemia associated with myelofibrosis. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4563-4569.
74. Dohneer K, Stegelmann F, Schlenk RF, Griesshammer M. Novel therapeutic options in the treatment of BCR/ABL-negative myeloproliferative neoplasms. *Dtsch med Wochenschr.* 2012;137(42):2171-2178.
75. Vaddi K, Sarlis NJ, Gupta V. Ruxolitinib, an oral JAK1 and JAK2 inhibitor, in myelofibrosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(16):2397-2407.
76. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006;108(8):2509-2519.
77. Yamaguchi H, Calado RT, Ly H, Kajigaya S, Baerlocher GM, Chanock SJ, et al. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1413-1424.
78. Yamaguchi H, Baerlocher GM, Lansdorp PM, Chanock SJ, Nunez O, Sloan E, et al. Mutations of the human telomerase RNA gene (TERC) in aplastic anemia and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2003;102(3):916-918.
79. Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, Darbyshire P, Dokal I, Gordon-Smith EC, et al. British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. *Br J Haematol.* 2009;147(1):43-70.
80. Rosenfeld SJ, Kimball J, Vining D, Young NS. Intensive immunosuppression with antithymocyte globulin and cyclosporine as treatment for severe acquired aplastic anemia. *Blood.* 1995;85(11):3058-3065.
81. Bacigalupo A, Broccia G, Corda G, Arcese W, Carotenuto M, Gallamini A, et al. Antilymphocyte globulin, cyclosporin, and granulocyte colony-stimulating factor in patients with acquired severe aplastic anemia (SAA): A pilot study of the EBMT SAA Working Party. *Blood.* 1995;85(5):1348-1353.
82. Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. *Eur J Haematol.* 2007;78(6):487-494.

83. Lee JW, Yoon SS, Shen ZX, Ganser A, Hsu HC, Habr D, et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: A subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood*. 2010;116(14):2448-2454.
84. Ball S. Diamond Blackfan anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011. 2011:487-491.
85. Porter J B. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol*. 2007;82(12, Suppl):1136-1139.
86. Clinton C, Gazda HT. Diamond-Blackfan Anemia. En: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews™* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. 2009 [actualizado en 2011]. Leído el 30 de octubre de 2012.
87. Roggero S, Quarello P, Vinciguerra T, Longo F, Piga A, Ramenghi U. Severe iron overload in Blackfan-Diamond anemia: A case-control study. *Am J Hematol*. 2009;84(11):729-732.
88. Li J. Myelodysplastic syndrome hematopoietic stem cell. *Int J Cancer*. 2012 Oct. 10; doi: 10.1002/ijc.27896 (publicación electrónica previa).
89. León-Rodríguez E. Hematopoietic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes. *Rev Invest Clin*. 2005;57(2):283-290.
90. Jabbour E, Garcia-Manero G, Taher A, Kantarjian HM. Managing iron overload in patients with myelodysplastic syndromes with oral deferasirox therapy. *Oncologist*. 2009;14(5):489-496.
91. Remacha AF, Arrizabalaga B, Del Cañizo C, Sanz G, Villegas A. Overload and chelation therapy in patients with low-risk myelodysplastic syndromes with transfusion requirements. *Ann Hematol*. 2010;89(2):147-154.
92. Hayashi H, Piperno A, Tomosugi N, Hayashi K, Kimura F, Wakusawa S, et al. Patients with chronic hepatitis C may be more sensitive to iron hepatotoxicity than patients with HFE-hemochromatosis. *Intern Med*. 2010;49(22):2371-2377.
93. Price L, Kowdley KV. The role of iron in the pathophysiology and treatment of chronic hepatitis C. *Can J Gastroenterol*. 2009;23(12):822-828.
94. Weiss G, Umlauf F, Urbanek M, Herold M, Loyevsky M, Offner F, et al. Associations between cellular immune effector function, iron metabolism, and disease activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 1999;180(5):1452-145.
95. Rusovici A, Ibrahim S, Sood S, Maher J, Gerula C, Kaluski E, et al. Extensive myocardial iron deposition in a patient with hepatitis C. *Texas Heart Inst J*. 2012;39(2):281-283.
96. Annaloro C, Airaghi L, Saporiti G, Onida F, Cortelezzi A, Deliliers GL. Metabolic syndrome in patients with hematological diseases. *Expert Rev Hematol*. 2012;5(4):439-458.
97. Tussing-Humphreys L, Pusatcioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: Introducing hepcidin. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112(3):391-400.
98. Attia A, Blanc JF, Saric J, Balabaud C, Bioulac-Sage P. Premalignant lesions and hepatocellular carcinoma on non cirrhotic liver overloaded with iron. *Gastroenterol Clin Biol*. 2000;24(10):955-959.
99. Hamalainen P, Saltevo J, Kautiainen H, Mantyselka P, Vanhala M. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: A case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:116-120.
100. Lecube A, Hernández C, Pegleri D, Simó R. Factors accounting for high ferritin levels in obesity. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(11):1665-1669.
101. Blanc JF, Bioulac-Sage P, Balabaud C. Iron overload and cancer. *Bull Acad Natl Med*. 2000;184(2):355-363.
102. Li X, Jankovic J, Le W. Iron chelation and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *J Neural Transm*. 2011;118(3):473-477.
103. Wang L, Yang H, Zhao S, Sato H, Konishi Y, Beach TG, et al. Expression and localization of mitochondrial ferritin mRNA in Alzheimer's disease cerebral cortex. *PLoS One*. 2011;6(7):e22325 (publicación electrónica previa).
104. Quintana C, Gutierrez L. Could a dysfunction of ferritin be a determinant factor in the aetiology of some neurodegenerative diseases? *Biochim Biophys Acta*. 2010;1800(8):770-782.
105. Quintana C, Bellefqih S, Laval JY, Guerquin-Kern JL, Wu TD, Avila J, et al. Study of the localization of iron, ferritin, and hemosiderin in Alzheimer's disease hippocampus by analytical microscopy at the subcellular level. *J Struct Biol*. 2006;153(1):42-54.
106. Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: A developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2004;25:5-18.