

# Uso de quelantes de hierro en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

*Use of iron chelators in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass.*

**DIEGO FARIA MARQUES FERREIRA**

*Biomédico Perfusionista – Instituto do Coração/FMUSP - Brasil*

## RESUMEN

**Resumen:** La derivación cardiopulmonar expone la sangre a superficies no fisiológicas y a fuerzas de cizallamiento que conducen a la destrucción mecánica de los glóbulos rojos con la liberación de hemoglobina libre en la circulación. En presencia de oxidantes como el peróxido de hidrógeno y el superóxido, el hierro libre se libera de las moléculas de hemo a la circulación. El hierro es un metal de transición que tiene la capacidad de donar o aceptar electrones individuales. Esto permite que el hierro neutralice los radicales libres y por lo tanto sirve como una defensa antioxidante crítica. Con el fin de mantener el estado oxidativo fisiológico de las células, el hierro es secuestrado con proteínas o cofactores. Los quelantes del hierro forman un complejo con el hierro y, por lo tanto, promueven su excreción a través de las vías urinarias o biliares. En varios modelos experimentales de insuficiencia renal aguda, el tratamiento previo de quelación del hierro y la deferoxamina, protege a los animales contra una amplia gama de insultos nefrotóxicos. En conclusión, se necesitan más estudios para determinar si el hierro catalítico en plasma puede servir como un biomarcador útil de insuficiencia renal aguda en seres humanos. Además, se necesitan ensayos clínicos con el poder adecuado para evaluar si las intervenciones dirigidas a las vías reguladoras del hierro pueden mejorar los resultados clínicos en la insuficiencia renal aguda humana. El tratamiento actual de la insuficiencia renal aguda sigue siendo en gran medida favorable. Sin embargo, los avances recientes en nuestra comprensión de la lesión renal y las vías de señalización de reparación en modelos preclínicos han permitido el desarrollo de varios productos farmacéuticos prometedores que actualmente se encuentran en ensayos clínicos en humanos.

**Palabras clave:** Hierro sérico, quelantes de hierro, insuficiencia renal aguda, cirugía cardíaca, circulación extracorpórea.

**Summary:** The cardiopulmonary bypass exposes blood to non-physiological surfaces and shear forces that lead to the mechanical destruction of red blood cells with the release of free hemoglobin in the circulation. In the presence of oxidants such as hydrogen peroxide and superoxide, free iron is released from hemo molecules into the circulation. Iron is a transition metal that has the ability to donate or accept individual electrons. This allows iron to neutralize free radicals and therefore serves as a critical antioxidant defense. In order to maintain the physiological oxidative state of the cells, iron is sequestered with proteins or cofactors. Iron chelators form a complex with iron and, therefore, promote its excretion through the urinary or bile ducts. In several experimental acute renal failure models, the pretreatment of chelation of iron and deferoxamine protects animals against a wide range of nephrotoxic insults. In conclusion, more studies are needed to determine if plasma catalytic iron can serve as a useful biomarker of acute renal failure in humans. In addition, clinical trials with adequate power are needed to assess whether interventions targeting iron regulatory pathways can improve clinical outcomes in human acute renal failure. Current treatment of acute renal failure remains largely favorable. However, recent advances in our understanding of kidney injury and repair signaling pathways in preclinical models have allowed the development of several promising pharmaceutical products that are currently in clinical trials in humans.

**Keywords:** Serum iron, iron chelators, acute renal failure, cardiac surgery, cardiopulmonary bypass

## INTRODUCCIÓN

La derivación cardiopulmonar (CPB) expone la sangre a superficies no fisiológicas y a fuerzas de cizallamiento que conducen a la destrucción mecánica de los glóbulos rojos con la liberación de hemoglobina libre en la circulación. En presencia de oxidantes como el peróxido de hidrógeno y el superóxido, el hierro libre se libera de las moléculas de hemo a la circulación. El hemo contiene hierro redox activo, que es capaz de participar en reacciones orgánicas e inorgánicas de radicales de oxígeno, como la estimulación de la peroxidación de lípidos y la catalización de la formación de radicales hidroxilo dañinos, con daño tisular posterior.<sup>1</sup> La hemólisis inducida por CPB sugiere que su impacto en la generación de oxidantes y el flujo sanguíneo puede agravar la lesión renal después de una cirugía cardíaca. El grado de hemólisis y sus efectos probablemente aumentarán en la población infantil debido a la mayor disparidad entre el volumen de sangre circulante de un bebé y el volumen del circuito de CPB que requiere que el circuito de CPB se prepare con sangre almacenada. La sangre almacenada es más propensa a la hemólisis, particularmente con un mayor tiempo de almacenamiento.<sup>2</sup> Además de completar la fragmentación de los glóbulos rojos, también puede haber daño subliminal de los glóbulos rojos que resulta en propiedades reológicas alteradas. El aumento de los niveles de los constituyentes de los glóbulos rojos y el agotamiento de sus eliminadores, la transferrina y la haptoglobina, dan como resultado varias secuelas clínicas graves, como el aumento de la resistencia vascular sistémica, el perfil de coagulación alterado, la disfunción plaquetaria, el daño tubular renal y el aumento de la mortalidad. Dicha lesión plantea la preocupación de que la insuficiencia renal aguda (IRA) asociada a CPB puede ser una forma de sideropatía renal y que la toxicidad relacionada con el hierro libre o inadecuadamente unida puede jugar un papel clave.<sup>3</sup>

## EL METAL DE HIERRO EN EL CUERPO.

El hierro es un metal de transición que tiene la capacidad de donar o aceptar electrones individuales. Esto permite que el hierro neutralice los radicales libres y por lo tanto sirve como una defensa antioxidante crítica. Con el fin de mantener el estado oxidativo fisiológico de las células, el hierro es secuestrado con proteínas o cofactores. Si se libera, el hierro

"libre" sirve como agente quimiotáctico para los neutrófilos y los macrófagos. La combinación de hierro y peróxido de hidrógeno (de los neutrófilos activados), genera iones férricos ( $Fe^{3+}$ ), y especies reactivas de oxígeno (ROS), cuya producción prolongada da como resultado un entorno crónicamente inflamado. El hierro también induce un fenotipo macrófago M1 proinflamatorio, que contribuye al daño tisular perpetuo y compromete la regeneración tisular ya que las células no pueden cambiar al fenotipo reparador M2.<sup>4</sup>

Si bien la mayor parte del hierro es intracelular y se almacena en proteínas que contienen hierro, hay una pequeña porción extracelular que está unida a la albúmina y los quelatos de bajo peso molecular, como el citrato, el acetato y el fosfato. Conocida como hierro catalítico o hierro libre, esta pequeña parte circula, participando en ciclos de reacciones redox entre sus estados ferroso y férrico. Cuando el oxígeno se reduce de forma incompleta al agua, esta porción de hierro es responsable de la conversión del peróxido de hidrógeno resultante en iones de radicales libres (reacción de Fenton), lo que causa daño oxidativo.<sup>5</sup> Esta secuencia de propagación de reacciones generadoras de radicales tiene efectos biológicos importantes porque uno de los objetivos para la lesión por radicales libres es el componente lipídico de las membranas celulares. La circulación de hierro libre aumenta la producción de ROS a través de las reacciones de Fenton y Haber Weis, agravando el estrés oxidativo y la IRA.<sup>6</sup>

La absorción de hierro se produce rápidamente (una hora después de la ingestión). El sitio de absorción se encuentra principalmente en el duodeno.<sup>7</sup>

El hierro existe en tres compartimentos dentro del cuerpo. El primer compartimento es la sangre, donde el hierro se une a la transferrina. El segundo compartimento y mucho más pequeño se llama la cuenca. El tercer compartimento es el tejido en el que el exceso de hierro libre puede reaccionar y causar toxicidad (corazón e hígado), pero es relativamente inaccesible.<sup>7</sup>

El hierro se filtra por el glomérulo y se reabsorbe en los túbulos renales. En modelos animales, la cantidad de hierro catalítico en el riñón aumenta rápidamente con una variedad de lesiones, que

incluyen isquemia-reperusión, aminoglucósidos, cisplatino, rhabdomiolisis y exposición al contraste. En humanos, los niveles de hierro catalítico en la sangre se usaron como un marcador sustituto de los niveles de hierro catalítico renal y también se encontró que reflejan el riesgo de IRA en la CPB, la enfermedad renal crítica y la exposición al contraste.<sup>5</sup>

El hierro unido a proteínas no hemo, incluida la ferritina, representa la asociación del hierro no hemo, mientras que el hierro unido a proteínas hemo representa la asociación de hierro hemo; Estas proteínas hemo incluyen hemoglobina, mioglobina, citocromos de la respiración, sensores de gas, enzimas P450, catalasa, peroxidasa, óxido nítrico sintasa, guanil ciclasas e incluso factores transcripcionales. La sobrecarga de hierro y la homeostasis alterada del hierro están involucradas en los procesos de envejecimiento.<sup>8</sup>

El hierro absorbido, fisiológicamente reciclado y absorbido, se envía a la principal proteína transportadora de hierro en la sangre. La transferrina se une al hierro libre y minimiza su potencial de toxicidad. Sin embargo, en algunos casos, la liberación de hierro libre puede exceder la capacidad de enlace de la hierro-transferrina. Además, la hemoglobina sérica libre es capaz de eliminar el óxido nítrico derivado del endotelio, lo que provoca vasoconstricción, disminución del flujo sanguíneo, activación de las plaquetas, aumento de la expresión de la endotelina-1 y lesión renal aguda. Parte de la hemoglobina libre también pasará a través de los glomérulos, aparecerá en la orina, liberará hierro y puede causar la oclusión de los túbulos renales con forma de hemoglobina y la necrosis de las células tubulares. En este punto, toda la capacidad de unión al hierro antioxidante se pierde y el suero presenta características prooxidantes.

Existe evidencia que indica que la generación de ROS puede contribuir al inicio y mantenimiento de la necrosis tubular aguda. Se ha demostrado que el estrés oxidativo desempeña un papel clave en el desarrollo de la IRA tóxica e isquémica. Los radicales libres de hierro se consideran una causa importante de lesión renal y pueden agravar el daño tubular. Pueden derivarse de hemólisis intravascular en la configuración de la CPB o liberarse de mitocondrias dañadas en el túbulo renal. La lesión por reperusión durante la CPB puede agravar aún más el estrés oxidativo en la configuración de hierro libre en circulación.<sup>1</sup>

La lesión renal es una afección común y, a menudo, devastadora, asociada con un aumento notable en la duración, la mortalidad y el costo del hospital. Se ha apreciado durante mucho tiempo un papel importante para el hierro en la patogénesis de la insuficiencia renal.

Los datos en animales que demuestran un papel causal del hierro catalítico en la IRA sugieren que los niveles elevados de hierro catalítico pueden servir como un biomarcador importante y un mediador potencial de la IRA en humanos. Esta hipótesis se probó recientemente en una serie de estudios prospectivos de cohorte que evaluaron los niveles de hierro catalítico en plasma y suero en tres contextos clínicos: cirugía cardíaca asociada a la IRA, lesión renal aguda asociada a enfermedad crítica y lesión renal aguda inducida por contraste. En muchos de estos modelos, el tratamiento previo con un quelante de hierro previene o atenúa la lesión renal.<sup>9</sup>

El hierro catalítico se puede medir en plasma o suero mediante dos métodos diferentes: el análisis de hierro catalítico de bleomicina detectable (BDI) y el análisis de hierro de plástilo libre.<sup>9</sup>

Los quelantes del hierro forman un complejo con el hierro y, por lo tanto, promueven su excreción a través de las vías urinarias o biliares. En varios modelos experimentales de IRA, el tratamiento previo de quelación del hierro y la deferoxamina, protege a los animales contra una amplia gama de insultos nefrotóxicos. Además, la administración de apotransferrina o lipocalina asociada a gelatinasa neutrófila (NGAL), ambas moléculas endógenas de unión a hierro, protegen contra el daño renal, en modelos animales de lesión de isquemia-reperusión renal. Sin embargo, solo unos pocos estudios pequeños han intentado extender estos hallazgos, de los modelos de daño renal agudo en animales, a los humanos.<sup>9</sup>

La sobredosis aguda de hierro, da como resultado una variedad de enfermedades gastrointestinales, cardiovasculares, nerviosas centrales, hepáticas, metabólicas y de coagulación. Actualmente se cree que la fisiopatología implica una generación de hidroxilo libre catalizada por hierro. Estos radicales hidroxilo libres dan como resultado la peroxidación lipídica que causa daño a las estructuras mitocondriales, lisosómicas y sarcolemas de membrana con daño hepático y miocárdico subsiguiente.<sup>7</sup>

Los mecanismos patofisiológicos propuestos de IRA inducida por hierro catalítico son:

**1:** La hemólisis que puede ocurrir a través de procesos endógenos o exógenos da como resultado la liberación de hemoglobina libre en el plasma.

**2:** La hemoglobina libre está unida por haptoglobina, y el complejo es absorbido por monocitos y macrófagos a través del receptor CD163. Este también puede facilitar la endocitosis mediada por el receptor de hemoglobina libre, incluso en ausencia de haptoglobina.

**3:** Una vez internalizada, la hemoglobina se divide en hemo, que se degrada aún más por la hemooxigenasa-1 (HO-1) en monóxido de carbono (CO), biliverdina y  $Fe^{2+}$ . Este último se oxida a  $Fe^{3+}$  y es secuestrado por ferritina, que está regulada por la HO-1.

**4:** La hemoglobina libre, que no es secuestrada por la haptoglobina, puede oxidarse a hemo libre en la circulación.

**5:** El hemo libre es secuestrado por la hemopexina y absorbido por los hepatocitos, las células del músculo liso vascular y otros tipos de células a través del receptor captador de CD91, también conocido como proteína 1 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad.

**6:** Cuando la capacidad de la haptoglobina y la hemopexina para eliminar la hemoglobina libre y el hemo libre se sobrecarga, respectivamente, la degradación no enzimática (es decir, en ausencia de HO-1) puede liberar hierro catalítico del hemo.

**7:** Este hierro catalítico cataliza la formación de radicales libres, que pueden dañar los componentes macromoleculares de las células, lo que resulta en IRA.

**8:** Incluso en ausencia de generación de hierro catalítico, la hemoglobina libre y el hemo libre pueden contribuir a la IRA a través de una variedad de mecanismos, incluido el secuestro de óxido nítrico (NO), que produce vasoconstricción, daño celular mediado por oxidantes, Lesión vascular e inducción de apoptosis en presencia de otros agonistas citotóxicos, como el factor de necrosis tumora.<sup>9</sup>

La sobrecarga crónica de hierro en pacientes con talasemia ocurre cuando el hierro se acumula como consecuencia del aumento de la absorción de hierro o de las transfusiones repetitivas. Las reservas totales de hierro del cuerpo se correlacionan mejor con la ferritina plasmática, que representa la forma de hierro soluble en agua del almacenamiento. Se produce una deposición sustancial de hierro en el hígado, el corazón, el páncreas, las glándulas suprarrenales y paratiroideas, lo que lleva a muchas de las manifestaciones clínicas de toxicidad por hierro. La muerte suele deberse a insuficiencia miocárdica.<sup>7</sup> Por lo tanto, es necesario identificar la siderosis miocárdica y mejorar los tratamientos para las complicaciones cardíacas. Se ha demostrado que los pacientes con un aumento de la siderosis miocárdica tienen un mayor riesgo de disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, arritmias e insuficiencia cardíaca.<sup>10</sup> El desarrollo posterior de una sobrecarga de hierro puede causar cardiomiopatía y la insuficiencia cardíaca sigue siendo la causa principal de muerte en la talasemia.<sup>11</sup> Los beneficios de la terapia de quelación subcutánea discontinua, a largo plazo, con deferoxamina para prolongar la supervivencia y reducir las complicaciones cardíacas en la beta-talasemia dependiente de transfusiones, están bien establecidos.<sup>12</sup>

Investigaciones recientes han demostrado una mayor protección del miocardio mediante el uso de eliminadores de radicales libres de oxígeno. En particular, se ha propuesto que la quelación del hierro con deferoxamina puede reducir la producción de radicales hidroxilo, moderando así la lesión por isquemia-reperfusión miocárdica. Este efecto de la deferoxamina puede estar relacionado tanto con su propiedad quelante del hierro como con la intervención en un mecanismo independiente del hierro.<sup>13</sup>

## DEFEROXAMINA

Desde 1962, cuando se demostró que la administración intramuscular de deferoxamina aumentaba la excreción urinaria de hierro, en pacientes con talasemia, se han hecho esfuerzos en todo el mundo para administrar deferoxamina parenteral para la quelación en paralelo con las transfusiones. Desde entonces, las inyecciones intramusculares de deferoxamina han sido reemplazadas por infusión subcutánea para uso en el

hogar. A lo largo de los años, la deferoxamina ha sido el agente quelante de hierro más eficaz disponible, también porque tiene efectos secundarios mínimos.<sup>14</sup> La deferoxamina también se ha utilizado para tratar la intoxicación por hierro desde 1965.<sup>7</sup>

El mesilato de deferoxamina, un ácido trihidroxámico natural producido por *Streptomyces pilosus*, aumenta la excreción urinaria de hierro, en pacientes con talasemia. Es el único agente quelante de hierro aprobado para los ensayos clínicos clínicos intramusculares, intravenosos o subcutáneos, que ha demostrado, que la terapia de quelación regular puede disminuir el hierro hepático, mejorar la disfunción cardíaca, pancreática y de otros órganos, mejorar el crecimiento y la maduración sexual y aumentar la supervivencia en la talasemia.<sup>15</sup>

La distribución de deferoxamina es de 5 a 10 minutos y la vida media de eliminación en pacientes con talasemia es de 3 horas.<sup>7</sup> Los estudios farmacocinéticos han demostrado que la deferoxamina es altamente hidrofílica y se metaboliza rápidamente por las enzimas plasmáticas, lo que lleva a una corta vida media de 12 minutos. Por lo tanto, hay una absorción disminuida por el tracto gastrointestinal y una eficacia limitada. En consecuencia, la deferoxamina se administró preferiblemente por vía subcutánea para el tratamiento de la sobrecarga de hierro.<sup>4</sup>

La desferoxamina se metaboliza, en gran parte, en el plasma por diversos metabolitos. Cuando no se metaboliza, se excreta principalmente por filtración glomerular y, en segundo lugar, por secreción tubular.<sup>7</sup>

La mayoría de los otros estudios clínicos, en humanos, se han centrado en el efecto protector de la deferoxamina en el miocardio contra la formación de radicales libres inducida por reperfusión en pacientes cardíacos, o en la prevención de la insuficiencia cardíaca inducida por hierro y la arritmia en la talasemia. Además, la deferoxamina se ha examinado como una medida preventiva para la hemorragia intracerebral y por lo tanto, el accidente cerebrovascular isquémico, ya que neutraliza la neurotoxicidad mediada por hierro, disminuyendo el edema cerebral y la muerte neuronal.<sup>4</sup>

Aunque la deferoxamina se considera un antídoto relativamente seguro, los efectos adversos se han reconocido con su mayor uso, lo que permite una evaluación más precisa de los riesgos asociados.<sup>7</sup> En dosis altas (más de 40 mg/kg/día), la administración subcutánea

de deferoxamina puede causar dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, trastornos oculares, auditivos, neurológicos e insuficiencia renal, todos los cuales se revierten después de la interrupción del tratamiento.<sup>4</sup> Se han observado efectos pulmonares graves con dosis de infusión intravenosa de 10-20 mg/kg/h. Con respecto a la piel, se ha descrito una erupción generalizada muy rara.<sup>4</sup>

Varios ensayos controlados aleatorios del uso de quelantes de hierro para el tratamiento de la talasemia han demostrado que la deferoxamina tiene un buen perfil de seguridad en comparación con otros quelantes. No hubo reacciones reportadas por el uso tópico de deferoxamina.<sup>4</sup>

Por lo tanto, parece que la deferiprona podría reducir el riesgo de progresión a cardiomiopatía relacionada con el hierro al eliminar más hierro cardíaco que la deferoxamina subcutánea, y la función del ventrículo izquierdo y las mejoras del volumen del ventrículo izquierdo en pacientes con disfunción subclínica. Lo que puede producir un mayor beneficio pronóstico.<sup>10</sup>

#### HAPToglobina, FERRITINA, HEMO-OXIGENASA-1, HEPcidina Y OTRAS.

Aunque la haptoglobina se produce principalmente en el hígado, también se detectó la expresión de proteínas en el pulmón y se detectó ARNm en el riñón, el bazo, el timo y el corazón.<sup>16</sup>

Los complejos de hemoglobina-haptoglobina se eliminan rápidamente de la circulación a través de monocitos y macrófagos de tejido a través de receptores CD163. La haptoglobina libre tiene una vida media de 5 días, mientras que los complejos de hemoglobina-haptoglobina tienen una vida media de minutos. Los lisosomas degradan los restos de globina, mientras que el hemo-oxigenasa-1 (HO-1) convierte el hemo en  $Fe^{2+}$ ,  $CO_2$  y biliverdina. La biliverdina finalmente se convierte en bilirrubina a través de la biliverdina reductasa. Se cree que estos metabolitos tienen efectos antiinflamatorios. El  $Fe^{2+}$  también induce ferritina, que se une al hierro libre, evitando que genere especies reactivas de oxígeno.<sup>16</sup>

La heptoglobina también tiene diferentes funciones fisiológicas que el metabolismo de la hemoglobina. La haptoglobina sintetizada localmente puede proporcionar efectos antioxidantes y antimicrobianos. Puede suprimir la proliferación de linfocitos y la mitogénesis de células B, así

como la modulación de la función de los macrófagos mediante la inhibición de la hemaglutinación viral y la prostaglandina H2 sintasa. Al alterar la distribución de las células T auxiliares, la haptoglobina puede funcionar como un modulador del sistema inmunológico y puede ser en parte responsable de ciertas infecciones, alergias y trastornos autoinmunes. También se ha encontrado que la heptoglobina induce angiogénesis, especialmente en el subtipo Hp2-2. Se utilizan tres métodos comunes para medir la haptoglobina: espectrofotometría, métodos inmunorreactivos y electroforesis en gel.<sup>16</sup>

La ferritina es una proteína clave que es capaz de secuestrar grandes cantidades de hierro intracelular y, por lo tanto, protege contra el daño celular mediado por oxidantes. Recientes estudios en animales han resaltado la importancia de la expresión de ferritina de la cadena pesada tubular proximal renal en la regulación de la inflamación renal y la insuficiencia renal. Un estudio piloto de 30 pacientes encontró que los bajos niveles de ferritina sérica preoperatoria se asociaron con una mayor incidencia de IRA después de la cirugía cardíaca con CPB. Sin embargo, un estudio posterior más amplio (n=120) no pudo confirmar esta asociación.<sup>9</sup>

La HO-1 es la enzima limitante de la velocidad en la descomposición del hemo en monóxido de carbono, hierro y biliverdina. Una gran cantidad de datos de modelos animales respalda su relevancia como enzima citoprotectora en IRA. Además, un estudio reciente encontró que los polimorfismos genéticos comunes en el promotor del gen HO-1 se asocian con IRA postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Por lo tanto, el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos que inducen la expresión de HO-1 renal y extrarenal como estrategia para la prevención de la IRA ha sido un tema de gran interés. Desafortunadamente, la mayoría de los inductores de HO-1 conocidos (por ejemplo, hemo libre, endotoxina, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) son compuestos que pueden ser peligrosos para la administración a humanos.<sup>9</sup>

El uso de técnicas de selección genómica, transcriptómica y proteómica para nuevos biomarcadores renales e investigación innovadora de tejido embrionario, lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) se ha descrito recientemente como un biomarcador renal temprano altamente sensible y específico que debe estar implicado en la diferenciación de epitelio renal. El epitelio renal expresa y excreta grandes

cantidades de NGAL cuando se daña por lesión por isquemia-reperusión, nefrotoxinas y sepsis.<sup>3</sup>

La hepcidina es una hormona peptídica sintetizada en los hepatocitos y con una menor expresión detectada en el riñón, el corazón y el cerebro normales. El gen de la hepcidina humana codifica una proteína precursora de 84 aminoácidos, la pre-prohepcidina, que desencadena la escisión enzimática, dando como resultado una proteína de 64 aminoácidos, la prohepcidina. La hepcidina-25, la forma bioactiva de 25 aminoácidos, se produce luego mediante un procesamiento posterior a la traducción. La degradación adicional resulta en la producción de dos isoformas, hepcidina-20 y hepcidina-22.

La hepcidina media en el secuestro intracelular de hierro mediante la unión a los receptores de ferroportina del canal de exportación del canal de hierro en hepatocitos, enterocitos y macrófagos, lo que lleva a la endocitosis y la degradación de ferroportina y, por lo tanto, disminuye el flujo de hierro de los tejidos que exportan hierro. para el plasma. En el riñón, la hepcidina se expresa en el epitelio tubular apical de la extremidad ascendente gruesa del asa de Henle y el conducto colector cortical.<sup>3</sup>

Finalmente, la regulación directa de los receptores *knockout*, CD163 y CD91, podría aumentar la eficiencia de la hemoglobina y la eliminación del hemo de la circulación, respectivamente, y así atenuar el infarto agudo de miocardio mediado por hemo / hierro. Los glucocorticoides son conocidos inductores de la expresión de la superficie celular de CD163 en monocitos y la expresión de CD91 en macrófagos. Curiosamente, un estudio reciente descubrió que los glucocorticoides pueden ser beneficiosos para prevenir la IRA grave en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.<sup>9</sup>

## DISCUSIÓN

Ambrosio *et al* demostraron que la administración de deferoxamina en el momento de la reperusión isquémica resultó en una mejor recuperación de la función miocárdica y del metabolismo energético.<sup>13</sup>

Menasch *et al* usó deferoxamina por vía intravenosa y como aditivo para la solución cardiopléjica en un grupo de pacientes sometidos a CPB. Encontraron que después de la derivación, los

neutrófilos recogidos de pacientes tratados con deferoxamina produjeron significativamente menos radicales superóxido que los de los pacientes de control. No hubo diferencias en el estado hemodinámico, la dependencia del soporte de agentes inotrópicos o las arritmias postoperatorias entre los dos grupos.<sup>13</sup> En un estudio de seguimiento del mismo grupo, los pacientes tratados con deferoxamina sometidos a cirugía cardíaca tenían parámetros de peroxidación de lípidos en plasma más bajos que el grupo de control, lo que sugiere un efecto potencialmente beneficioso sobre el estrés oxidativo mediado por hierro.<sup>9</sup>

Tenenbein *et al* describieron a cuatro pacientes adultos con una sobredosis aguda moderada de hierro que desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria fatal después de recibir deferoxamina intravenosa a 15 mg/kg/h durante períodos prolongados de tiempo. Trastorno respiratorio desarrollado después de dosis totales de deferoxamina que van desde 24 a 120 g realizado durante 32 a 72 horas. La muerte ocurrió de 76 a 114 horas después de la ingesta de hierro. Los niveles iniciales de hierro sérico oscilaron entre 77 pml (430 pg/dl) a las 5 h después de la ingestión y 111 pmOl (620 pg/dl) a las 8 h. El síndrome de dificultad respiratoria fatal describe una constelación de hallazgos, que incluyen hipoxemia arterial grave, edema pulmonar no cardiogénico y aumento de la permeabilidad de la membrana capilar alveolar de varias causas diferentes. Puede ocasionar colapso alveolar, formación de membrana hialina, desajuste de ventilación por perfusión, pulmones rígidos, disminución del volumen tidal, aumento de la frecuencia respiratoria y deterioro del intercambio de oxígeno y CO<sub>2</sub>.<sup>7</sup>

Paraskevaïdis *et al* asignaron al azar a 45 pacientes que se sometieron a cirugía de revascularización miocárdica (CABG), para recibir una infusión intravenosa de deferoxamina por 8 horas, comenzando inmediatamente después de la inducción de la anestesia versus placebo. En comparación con el placebo, los pacientes tratados con deferoxamina tuvieron niveles más bajos de producción de radicales libres de oxígeno y una mayor fracción de eyección del ventrículo izquierdo a los 12 meses de seguimiento. Las tasas de IRA fueron similares entre los dos grupos.<sup>9</sup>

Fraga *et al* asignó al azar a 30 pacientes en estado crítico con

hipotensión sostenida para recibir terapia de combinación con deferoxamina y N-acetilcisteína versus placebo. Aunque la incidencia de IRA fue similar entre los dos grupos, los pacientes tratados con deferoxamina/N-acetilcisteína tuvieron niveles más bajos de creatinina en suero en comparación con los controles.<sup>9</sup>

Leaf *et al.* realizaron una cohorte prospectiva de 250 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y encontraron una relación directa entre los niveles de hierro catalítico en plasma y una mayor probabilidad de insuficiencia renal aguda, mortalidad hospitalaria y lesión miocárdica postoperatoria.<sup>17</sup>

En particular, la deferoxamina no tiene efectos significativos en los corazones de los conejos adultos de control. Esta evidencia es consistente con los resultados del estudio de Tangui *et al.*, que muestra que la administración de deferoxamina puede reducir el daño dependiente de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/hierro (reacción de Fenton) en los corazones perfundidos de ratas adultas mayores, pero no en jóvenes. Según Tangui *et al.* Es posible que, como resultado de la permeabilidad alterada de la biomembrana dependiente del envejecimiento, el hierro de bajo peso molecular pueda atravesar la membrana sarcolémica en los cuerpos viejos, interactuando muy fuertemente con la deferoxamina quelante de hierro, que es poco permeable a las células. Esta alteración de la permeabilidad a la biomembrana puede deberse a un aumento de la peroxidación lipídica, que, de hecho, ocurre en corazones de conejo envejecidos.<sup>8</sup>

Se ha demostrado que la administración de haptoglobina tiene efectos profilácticos y terapéuticos en la lesión renal secundaria a la hemólisis. Además, la quelación del hierro con deferoxamina se consideró protectora contra la nefropatía pigmentaria en algunos modelos animales.<sup>1</sup>

Un estudio investigó si las concentraciones basales de haptoglobina influyeron en la incidencia de IRA y se informó que los pacientes con concentraciones iniciales más altas de haptoglobina tendrían una incidencia menor de IRA que los pacientes con una concentración basal más baja de haptoglobina. En particular, la suplementación previa con haptoglobina puede ser una estrategia razonable para eliminar el exceso de hemoglobina libre durante el período pico intraoperatorio. La administración de haptoglobina exógena

antes del CPB como medio para eliminar completamente la hemoglobina libre para reducir la incidencia de IRA puede ser posible. Los resultados de este estudio sugieren que la haptoglobina tiene un gran potencial para contrarrestar los efectos adversos de la hemoglobina libre.<sup>18</sup>

En un estudio observacional prospectivo que incluyó a 14 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CPB, se administró haptoglobina cuando la hemoglobina libre excedía los 30 mg/dl. El nivel de N-acetil-β-D-glicosaminidasa (NAG) después de la administración de haptoglobina fue de 43 mU/mg, que fue significativamente más bajo que el nivel de 169 mU/mg medido antes de la administración. También informaron que el nivel de microglobulina α1 después de la administración de haptoglobina fue significativamente menor que antes de la administración (104 frente a 45 µg/mg).<sup>19</sup> Otro estudio incluyó a 19 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CPB (n=8 para el grupo de control y n=11 para el grupo de haptoglobina). Para los pacientes asignados al grupo de haptoglobina, se agregaron 4000 unidades de haptoglobina al cebado. En el grupo de haptoglobina, el NAG en el ingreso a la unidad de cuidados intensivos fue significativamente menor que en el grupo de control (0,6 frente a 2,5 U/l). La gamma glutamiltranspeptidasa urinaria en el grupo de haptoglobina en el ingreso en la UCI fue menor que en el grupo control.<sup>19</sup>

La administración de haptoglobina puede reducir la incidencia de IRA. El uso de CPB, el sistema de recuperación de células y la transfusión de concentrado de glóbulos rojos almacenados causan la liberación de hemoglobina libre en el plasma sanguíneo. Si la concentración sérica de haptoglobina, que es un eliminador de hemoglobina libre, no es lo suficientemente alta, el aumento de la hemoglobina libre puede causar el agotamiento del óxido nítrico, el estrés oxidativo y la disfunción vascular. Además, la metahemoglobina generada a partir de la hemoglobina libre puede dañar los túbulos renales.

Además, los estudios han indicado que la captación de macrófagos del complejo haptoglobina-hemoglobina puede desempeñar un papel protector contra el daño tisular inducido por hierro por la expresión elevada de CD163, la secreción de citoquinas antiinflamatorias IL-10 y el aumento de la expresión de hemo oxigenasa-1. Estos mecanismos pueden contribuir a la disfunción renal que acompaña a la hemólisis.<sup>19</sup>

## CONCLUSIÓN

En conclusión, se necesitan más estudios para determinar si el hierro catalítico en plasma puede servir como un biomarcador útil de IRA en seres humanos. Además, se necesitan ensayos clínicos con el poder adecuado para evaluar si las intervenciones dirigidas a las vías reguladoras del hierro pueden mejorar los resultados clínicos en la IRA humana.

El tratamiento actual de la IRA sigue siendo en gran medida favorable. Sin embargo, los avances recientes en nuestra comprensión de la lesión renal y las vías de señalización de reparación en modelos preclínicos han permitido el desarrollo de varios productos farmacéuticos prometedores que actualmente se encuentran en ensayos clínicos en humanos. Estos incluyen agentes antiinflamatorios (recap, AB-103, ABT-719), antioxidantes (quelantes de hierro, arginato de hemo), vasodilatadores (levosimendan), inhibidores de la apoptosis (QPI-1002) y agentes restauradores (THR-184, BB-3), células madre mesenquimales (MSC)). Sin embargo, dada la compleja fisiopatología multifactorial de la IRA humana, es poco probable que cualquier agente individual induzca una respuesta saludable profunda y consistente.

## REFERENCIAS

1. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel Biomarkers, Oxidative Stress, and the Role of Labile Iron Toxicity in Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2024–33.
2. Mamikonian LS, Mamo LB, Brian Smith P, Koo J, Lodge AJ, Turi JL. Cardiopulmonary Bypass is Associated with Hemolysis and Acute Kidney Injury in Neonates, Infants and Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(3):111–9.
3. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Novel Biomarkers, Oxidative Stress, and the Role of Labile Iron Toxicity in Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2024–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.046>
4. Tchanque-Fossuo CN, Dahle SE, Buchman SR, Rivkah Isseroff R. Deferoxamine: potential novel topical therapeutic for chronic wounds. *Br J Dermatol*. 2017;176(4):1056–9.
5. Benoit SW, Devarajan P. Acute kidney injury: emerging pharmacotherapies in current clinical trials. *Pediatr Nephrol*. 2017;1–9.
6. Leow EH, Chan YH, Ng YH, Lim JKB, Nakao M, Lee JH. Prevention of Acute Kidney Injury in Children Undergoing Cardiac Surgery: A Narrative Review. *World J Pediatr Congenit Hear Surg*. 2018;9(1):79–90. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2150135117743211>



7. Howland MA. Risks of parenteral deferoxamine for acute iron poisoning. *Clin Toxicol.* 1996;34(5):491-7.
8. Lapenna D, Ciofani G, Pierdomenico SD, Giamberardino MA, Porreca E. Iron status and oxidative stress in the aged rabbit heart. *J Mol Cell Cardiol.* 2018;114:328-33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022282817303516>
9. Leaf DE, Swinkels DW. Catalytic iron and acute kidney injury. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2016;311(5):F871-6. Available from: <http://ajprenal.physiology.org/lookup/doi/10.1152/ajprenal.00388.2016>
10. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Gotsis ED, et al. beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Heart.* 2008;107(9):3738-44.
11. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007;115(14):1876-84.
12. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood.* 2000;95(4):1229-36. Available from: <http://www.bloodjournal.org/content/95/4/1229.abstract>
13. Drossos G, Lazou a, Panagopoulos P, Westaby S. Deferoxamine cardioplegia reduces superoxide radical production in human myocardium. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(1):169-72.
14. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison R V., Keenan N, et al. Visual and Auditory Neurotoxicity in Patients Receiving Subcutaneous Deferoxamine Infusions. *N Engl J Med.* 1986;314(14):869-73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198604033141402>
15. 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 [Internet].* 1994 Sep;331(9):567-73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199409013310902>
16. Shih AWY, Mcfarlane A, Verhovsek M. Haptoglobin testing in hemolysis: Measurement and interpretation. *Am J Hematol.* 2014;89(4):443-7.
17. Bolisetty S, Zarjou A, Agarwal A. Heme Oxygenase 1 as a Therapeutic Target in Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2017;69(4):531-45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.10.037>
18. Wetz AJ, Richardt EM, Schotola H, Bauer M, Bräuer A. Haptoglobin and free haemoglobin during cardiac surgery - Is there a link to acute kidney injury? *Anaesth Intensive Care.* 2017;45(1):58-66.
19. Kubota K, Egi M, Mizobuchi S. Haptoglobin administration in cardiovascular surgery patients: Its association with the risk of postoperative acute kidney injury. *Anesth Analg.* 2017;124(6):1771-6.