

Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana. Cuba

SOBRE EL USO DE QUELANTES EN EL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES POR DEPOSICIÓN CEREBRAL DE HIERRO. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ligia María Marcos Plasencia^{1¶}, Martha Beatriz Pérez Santana^{2¶}, Mabel Cillero Romo^{3¶}.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades neurodegenerativas causadas por la acumulación de hierro en el parénquima cerebral (que en inglés se identifican por el acrónimo *NBIA* de *neurodegeneration with brain iron accumulation*) han sido objeto de la atención de la RCAN Revista Cubana de Alimentación.¹ El síndrome de Hallervorden-Spatz (SHS) es la forma clásica de presentación de las NBIA, y se reconoce por la imagen característica a modo de “ojos de tigre” en un corte de resonancia magnética nuclear (RMN) que produce la acumulación del mineral en la región de los ganglios basales.²

Se reconocen dos formas clínicas del SHS.²⁻³ La forma típica (léase también) de la SHS tiene un debut temprano, y los síntomas son intensos, rápidamente progresivos y deteriorantes. El enfermo suele fallecer entre la segunda y la tercera década de la vida. En los pacientes con la forma típica del SHS se ha descrito la mutación del gen que codifica la proteína correspondiente a la enzima pantotenato-quinasa (PANK2) en la banda 20p13.²⁻³ Por el contrario, en la forma atípica de la enfermedad el debut no es tan precoz,

los síntomas son menos intensos, y el deterioro es menos progresivo e intenso.

Hasta el momento no se tienen terapias efectivas para el SHS (y por extensión, cualquiera de las otras entidades incluidas dentro de las NBIA).⁴ En su lugar, se habla mayormente de tratamiento de sostén mediante apoyo alimentario, nutricional y metabólico adecuado, donde se aporten alimentos y suplementos con alto valor antioxidante que contribuyan a incrementar la capacidad antioxidante total del organismo, junto con el control de la ingestión de hierro.⁴

En los últimos años se han recogido evidencias sobre el uso de quelantes de hierro en esta enfermedad pero que nunca habían sido usados para tal efecto,⁵ pero aún no existen conclusiones finales de tales ensayos.

Siendo el Instituto de Neurología y Neurocirugía (INN) una institución verticalizada en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de distintas enfermedades neurodegenerativas,⁶ ha sido solo natural recibir pedidos de intervención nutricional en casos de enfermos de SHS. Anticipando tales eventos, el Grupo de Apoyo Nutricional (GAN) del INN ha presentado

¹ Médico, Especialista de Segundo Grado en Nutrición Clínica. Jefe del Grupo de Apoyo Nutricional. ² Licenciada en Nutrición. Nutricionista clínica.

[¶] Máster en Investigaciones de Aterosclerosis.

Recibido: 3 de Marzo del 2018. Aceptado: 21 de Marzo del 2018.

Ligia María Marcos Plasencia. Servicio de Nutrición Clínica. Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Habana. Calle 27 esquina a D. Vedado. La Habana.

Correo electrónico: ligiamarcos@infomed.sld.cu.

una propuesta de protocolo terapéutico para el uso de tales quelantes en los pacientes afectados de SHS a título de “tratamiento compasivo” y con el consentimiento informado de los involucrados.⁷

Esta ocasión es propicia para la presentación de los resultados observados después de la adopción de un programa de intervención alimentario, nutricional y metabólico en un caso de SHS que incluyó el uso de quelantes del mineral de hierro.

Presentación del caso

Se trata de un varón de 12 años de edad, domiciliado actualmente en la ciudad de La Habana. El desarrollo psicomotor fue el esperado según la edad hasta los 5 años de vida, en que comenzó con rotación interna del pie izquierdo seguida evolutivamente de caídas frecuentes y enlentecimiento de la marcha.

A partir de los 6 años, coincidiendo con la disminución de su actividad física, comienza un aumento marcado de peso hasta alcanzar el grado de obesidad. A los 7 años de edad se observó cansancio fácil al escribir y la adopción de malas posturas corporales, y se incrementó la dificultad para la marcha y la realización de habilidades manuales, a lo que se le sumó lentitud en el lenguaje hablado.

Una vez en el segundo grado de la escolaridad primaria, se observó dificultad para el aprendizaje. Los síntomas eran progresivos y cada vez más notorios, pero fluctuantes en su naturaleza. Durante el interrogatorio, el paciente refirió dificultad para empuñar y manipular los cubiertos llegada la hora de alimentarse, así como imprecisión para llevarlos a la boca, aunque finalmente lo lograba. La masticación estaba preservada, comía rápido, y tragaba sin dificultad las tabletas prescritas para el control de los síntomas. Por lo demás, el paciente negó la presencia de síntomas digestivos, dificultad para tragar, la

presencia de sialorrea, y la ocurrencia de “atoros” y disfonía.

A los 9 años de edad, cuando se encontraba cursando el cuarto grado de la escolaridad primaria, aunque sabía leer y escribir, el lenguaje se había tornado menos fluido y más lento, si bien mantenía una correcta dicción y el uso del vocabulario.

Fue con esta edad en que fue atendido en el Servicio de Neurología Infantil del Centro Internacional de Restauración Neurológica de La Habana, Cuba (CIREN), donde es finalmente diagnosticado clínica- e imagenológica-mente con una NBIA bajo la forma de un SHS. Hecho el diagnóstico, y en cumplimiento del protocolo integral de actuación en las NBIA, el paciente fue remitido a la consulta ambulatoria especializada que sostiene el GAN del INN para diseñar, implementar y gestionar el correspondiente programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica.

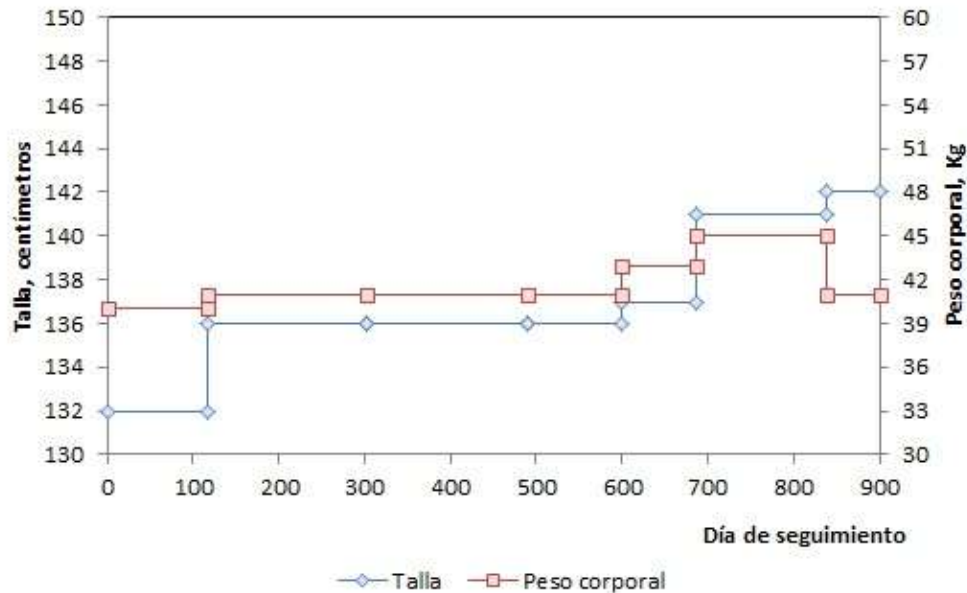
La prescripción dietética comprendió el aporte diario de 2,064 Kcal.día⁻¹ distribuidas entre hidratos de carbono (62% de la prescripción de energía), grasas (26%), y proteínas (13%).⁷ Adicionalmente, se recomendó que los azúcares simples (sacarosa y otros monosacáridos) solo representarían el 5% de la energía suministrada con los hidratos de carbono, que el 53% de la energía aportada con las grasas se correspondiera con aceites vegetales (sobre todo de la serie ω3 por sus propiedades antiinflamatorias a razón del 3 – 5% de los requerimientos diarios de energía), y que las proteínas alimenticias se repartieran a partes iguales entre las de origen animal y vegetal.⁷

La prescripción dietética se complementó con suplementos vitamino-minerales y antioxidantes para paliar el microambiente pro-inflamatorio y pro-oxidante que pudiera favorecer una mayor deposición de hierro y/o la progresión del daño neurológico. El esquema de suplementación oral también incluyó el uso

de preparados de ácidos grasos $\omega 3$ a razón de $730 \text{ mg} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$ para potenciar el efecto antiinflamatorio farmacológicamente deseado.⁷

El Deferiprone[®] actúa por un lado quelando y sustrayendo de la circulación el hierro absorbido, y evitando así su deposición ectópica en los núcleos basales

Figura 1. Evolución de la curva pondo-estatural del enfermo durante el tratamiento quelante.



Se evitó el uso de vitamina C debido a que no se tienen suficientes evidencias sobre la ausencia de interacciones fármaco-nutrientes entre esta vitamina y el quelante propuesto de hierro que pudiera afectar la efectividad de la terapéutica quelante y/o agravar los síntomas presentes en el paciente.⁷

Implementado el programa prescrito de intervención alimentaria, nutrimental y metabólica, se inició el tratamiento con Deferiprone[®] (Apopharma, Toronto, Canadá) en dosis fraccionadas de 25 mg por cada kilogramo de peso corporal 3 veces al día para una dosis total de $75 \text{ mg} \cdot 24 \text{ horas}^{-1}$.

comprendidos; mientras que, por el otro, ayuda a extraer parte del hierro depositado anómalamente. Hasta el momento de esta presentación de caso, no se tienen evidencias firmes de la efectividad de la terapia quelante en casos de NBIAS. Se debe dejar dicho también que el uso de Deferiprone[®] no está exento de reacciones secundarias, la agranulocitosis entre ellas*.

* En previsión de esta reacción adversa, una hematóloga del Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez" (Marianao, La Habana, Cuba) fue incorporada al grupo multidisciplinario encargado de la implementación y gestión de la terapia quelante.

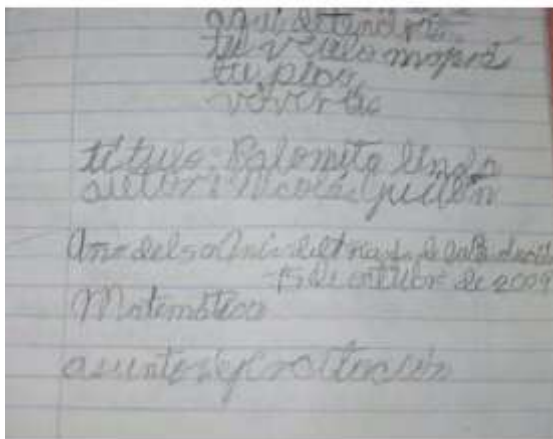
La evolución clínica y neurológica del enfermo, el cumplimiento del programa de intervención alimentaria, nutricional y metabólica, y la respuesta a la terapia quelante fueron seguidos regularmente por el equipo multidisciplinario, según quedó asentado en el protocolo suscrito de tratamiento.⁴

Durante este mismo período se evidenció la reducción de la circunferencia abdominal, lo que habla de una menor adiposidad central y el predominio de la adiposidad periférica. La circunferencia del brazo (CB) se mantuvo por encima del percentil 97 para el sexo y la edad.

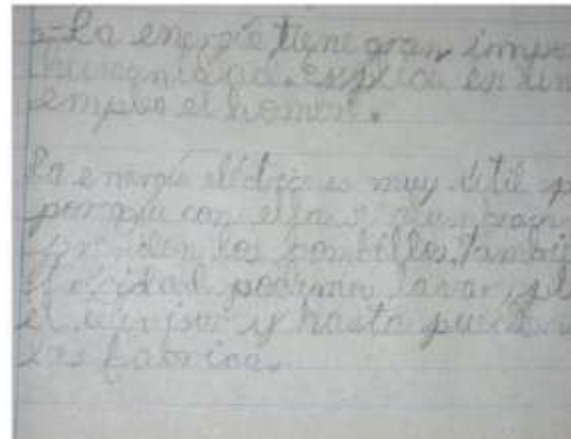
El tratamiento instituido con la droga

Figura 2. Imágenes de manuscritos del paciente en dos momentos de su evolución. *Izquierda*: En el momento de inicio del tratamiento quelante. *Derecha*: Transcurridos los primeros 12 meses.

15 de octubre de 2009



29 de septiembre de 2010



Fuente: Cortesía de la familia del paciente.

La Figura 1 muestra la curva pondo-estatural del paciente durante 900 días de seguimiento. Se aprecia una ganancia de 10 centímetros de talla, y la estabilización del peso corporal en los 41 kilogramos. El índice de masa corporal (IMC) osciló durante la ventana de seguimiento entre los 20 – 22 Kg.m⁻². Al inicio del seguimiento el enfermo fue calificado como obeso (IMC > p97 para el sexo, la edad y la talla). Concluida la ventana de observación, fue recalificado como un paciente con sobrepeso (IMC entre los percentiles 90 – 97).

quelante de hierro ha sido tolerado. No se han comprobado reacciones adversas ni daños del recuento leucocitario. En los conteos hematológicos realizados durante el seguimiento el número total de leucocitos ha sido siempre superior a las $4 \times 10^9.L^{-1}$ células, mientras que el conteo total de linfocitos (CTL) ha superado las $1.5 \times 10^3.L^{-1}$ células (datos no mostrados).

En una evaluación neuropsicológica y nutricional integral, tras los primeros 12 de tratamiento quelante, se encontró un rendimiento intelectual superior al valor basal, una leve mejoría de la torpeza motora,

y una mayor habilidad de la motilidad fina. El paciente se valía por sí mismo, y conservaba una adecuada calidad de vida. La caligrafía y la velocidad de la lectura habían mejorado sustancialmente, como se aprecia en la Figura 2. Durante este período el paciente culminó la educación primaria con destacables resultados académicos.

integral y multidisciplinario implementado produjo cambios favorables en los dominios neurológicos y psicométricos del enfermo, y con ello, la preservación de la autonomía, el validismo y la calidad de vida. Se comprobó, además, la tolerancia a la droga quelante, y la ausencia de reacciones clínicas y hematológicas adversas.

Figura 3. El paciente en ocasión de la evaluación integral transcurridos los primeros 12 meses del tratamiento quelante.



Fuente: Cortesía de la familia del paciente.

CONSIDERACIONES FINALES

Luego de un avance sostenido de la enfermedad neurodegenerativa desde su debut a los 5 años de edad, el tratamiento

EPÍLOGO

El caso referido resulta la primera experiencia cubana en el tratamiento de una NBIA con un quelante de hierro para el

acúmulo de dicho metal en el parénquima cerebral. A diferencia de otros usados en las anemias hemolíticas (como las talasemias), este quelante tiene la bondad de atravesar la barrera hematoencefálica. El tratamiento quelante se inició en este caso inspirado en las experiencias de autores foráneos que habían puesto en práctica este proceder como única posibilidad de acción ante una enfermedad devastadora y que no tiene tratamiento curativo hasta la fecha.

La sostenibilidad del tratamiento quelante se ha asegurado mediante los esquemas de protección farmacéutica construidos por las autoridades sanitarias para enfermos con necesidades terapéuticas especiales. Se debe añadir que el tratamiento quelante del paciente ha continuado hasta este momento actual. A la fecha de hoy, el paciente se mantiene vivo, activo, lúcido y válido. En futuros informes se mostrarán los nuevos acontecimientos que se presenten en la evolución del mismo.

AGRADECIMIENTOS

El paciente y sus familiares, por la disposición y la colaboración en la preparación de este ensayo.

Dra. Raquel Fernández, Servicio de Hematología, Hospital Pediátrico Docente "Juan Manuel Márquez" (Marianao, La Habana, Cuba), por el apoyo brindado en el seguimiento hematológico del paciente.

Dr. Sergio Santana Porbén, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, por la ayuda prestada durante la redacción de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garófalo Gómez N, Gómez García AM, Vargas Díaz J. Síndrome de Hallervorden-Spatz en la infancia. Presentación de dos casos. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr 2008;18:127-33.

2. Zhou B, Westaway SK, Levinson B. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28:345-9.
3. Garzuly F. From the Hallervorden-Spatz eponym to the molecular terminology. *Orv Hetil [Hungría]* 2017;158:1723-7.
4. Marcos Plasencia LM. Enfermedades neurológicas con trastornos en el metabolismo del hierro. *Intervención nutricional. RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2019;19(2 Supl):S8-S9.
5. Shachar DB, Kahana N, Kappel V, Warshawsky A, Youdim MB. Neuroprotection by a novel brain permeable iron chelator, VK-28, against 6-hydroxydopamine lesion in rats. *Neuropharmacology* 2004;46:254-63.
6. Marcos Plasencia LM. Creación del Grupo de Apoyo Nutricional en el Instituto de Neurología y Neurocirugía. Particularidades de su quehacer. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2011;21(2 Supl):S26-S33.
7. Marcos Plasencia LM, Maragoto C, Martínez Rey L, Fernández R, Aguilera Y, Garófalo N. Propuesta de protocolo terapéutico para la enfermedad neurodegenerativa por acúmulo de hierro cerebral. *RCAN Rev Cubana Aliment Nutr* 2009;19(2 Supl):S25-S48.