

Tratamiento de la hemocromatosis hereditaria tipo 1 con magnesio oral



Albert Altés^a, M. Àngels Ruiz^a, Àngel F. Remacha^b, Pilar Sardà^b,
Montserrat Baiget^c y Jordi Sierra^b

^aServei de Laboratori. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona.

^bDepartament d'Hematologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

^cDepartament de Genètica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: Parece que un eslabón en la patogenia de la hemocromatosis hereditaria tipo 1 es la sobreexpresión de un transportador de cationes divalentes duodenal (DMT1) causante de la absorción del hierro²⁺ no hemínico. El objetivo del presente estudio ha sido valorar si el bloqueo competitivo de DMT1 mediante la administración de dosis altas de magnesio²⁺ por vía oral reduce la absorción de hierro en pacientes homocigotos para la mutación C282Y.

PACIENTES Y MÉTODO: Mediante un ensayo clínico cruzado se investigó la absorción de hierro mediante el test de absorción de bajas dosis de hierro en un grupo de 15 pacientes antes y después de ingerir durante 2 semanas una dosis de magnesio de 809,6 mg cada 8 h.

RESULTADOS: No se observaron efectos secundarios ni diferencias estadísticamente significativas entre la absorción de hierro antes y después del tratamiento experimental (14,7 µmol/L, intervalo de confianza [IC] del 95%, 9,8-19,6, frente a 14,9 µmol/L, IC del 95%, 8,5-21,4; p = 0,7).

CONCLUSIONES: El tratamiento con magnesio oral no reduce la absorción de hierro en los pacientes homocigotos C282Y. Dicho tratamiento no puede ser una alternativa terapéutica a las flebotomías.

Palabras clave: Hemocromatosis. Absorción de hierro. Magnesio. DMT1.

Treatment of type 1 hereditary haemochromatosis with oral magnesium

BACKGROUND AND OBJECTIVE: An essential step in the pathogenesis of hereditary hemochromatosis seems to be the increased expression of a duodenal divalent cation transporter (DMT1) responsible for absorption of non-heminic iron²⁺. The objective of the present study was to ascertain whether the competitive blockade of DMT1 by the administration of high doses of oral Mg²⁺ reduces iron absorption in patients homozygous for the C282Y mutation.

PATIENTS AND METHOD: Iron absorption was evaluated by a low dose iron absorption test in 15 patients before and after treatment with oral magnesium (809.6 mg every 8 hours) for two weeks.

RESULTS: We did not observe secondary effects or significant differences in iron absorption before or after magnesium treatment (14.7 µmol/L; 95% confidence interval [CI], 9.8-19.6 vs 14.9 µmol/L; 95% CI, 8.5-21.4, P = 0.7).

CONCLUSIONS: Treatment with oral magnesium does not reduce iron absorption in homozygous C282Y patients. This treatment can not be used in these subjects.

Key words: Hemochromatosis. Iron absorption. Magnesium. DMT1.

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad genética que se caracteriza por el incremento paulatino de los depósitos de hierro en el transcurso de los años, debido a una alteración en la regulación de los mecanismos de su absorción intestinal¹. La penetrancia de la enfermedad es variable, pero en algunos casos puede producirse lesión orgánica intensa e incluso la muerte. Entre el 70 y el 100% de los pacientes con HH son homocigotos para la mutación C282Y del gen *HFE*. La situación en España es similar y el 85% de los afectados presentan este genotipo². Diversos estudios demuestran que el eslabón final en la fisiopatología de esta enfermedad consiste en un incremento de la expresión de una proteína duodenal denominada DMT1 (antes NRAM2), un transportador encargado de la absorción del hierro no hemínico desde la luz intestinal al medio interno^{3,4}. Esta proteína sólo muestra afinidad por el hierro cuando éste se halla en su estado reducido (Fe²⁺). De hecho, la especificidad de DMT1 no es exclusiva para el hierro, sino que puede transportar fisiológicamente otros cationes divalentes⁵, tales como manganeso²⁺, calcio²⁺ o magnesio²⁺.

El tratamiento clásico de la hemocromatosis son las flebotomías terapéuticas. En una primera fase, se trata a los pacientes cada semana para normalizar los depósitos de hierro. En una segunda fase, se realizan nuevas flebotomías cada 2-3 meses durante toda la vida del paciente para mantener las concentraciones de hierro conseguidas. En general, el tratamiento se tolera bien, pero algunos pacientes presentan durante las flebotomías crisis vasovagales que complican enormemente el manejo¹.

Cabe suponer que, de ser DMT1 realmente un eslabón importante en la absorción de hierro, quizá sería posible disminuir la absorción de este metal bloqueando la ac-

ción de dicha proteína, con lo que se eliminaría la necesidad de las flebotomías de mantenimiento. En este trabajo hemos intentado bloquear competitivamente la DMT1 con un aporte oral suplementario de magnesio en un grupo de 15 pacientes diagnosticados de HH (homocigotos C282Y) y deplecionados con sangrías para investigar si dicho bloqueo modifica la absorción de hierro de estos pacientes. El objetivo final es estudiar si el magnesio puede ser una alternativa eficaz al tratamiento de mantenimiento clásico de este grupo de pacientes.

Pacientes y método

Entre marzo de 2002 y septiembre de 2003 se incluyó a 15 pacientes consecutivos en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: pacientes diagnosticados de HH, homocigotos para la mutación C282Y del gen *HFE* y tratados con flebotomías hasta la depleción férrica (ferritina sérica inferior a 50 µg/L). Los criterios de exclusión consistieron en presentar un valor de creatinina elevado o hemocromatosis debida a causa secundaria o a otras mutaciones distintas de la mencionada. Todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito y el estudio fue aprobado por el comité ético del centro.

Dado el escaso número de pacientes disponible (n = 15), se optó por un diseño de estudio tipo ensayo clínico cruzado, en el que cada sujeto actúa como su propio control. En todos los pacientes se midió el grado de absorción férrica basal y tras tratamiento con magnesio, pero se asignó aleatoriamente a los pacientes a 2 grupos según el momento en que se realizaron ambas mediciones. Se calculó que 15 era un número de pacientes suficiente para realizar el estudio, con un riesgo alfa de 0,05 y beta de 0,8, y para una diferencia en la absorción férrica estimada entre fases de tratamiento y control del 50%. En un grupo de 8 individuos (grupo A), la absorción de hierro se midió al principio. Posteriormente los pacientes recibieron tratamiento con magnesio durante 2 semanas y volvió a medirse la absorción de hierro la mañana del último día de tratamiento (mientras el paciente todavía tomaba píldoras de magnesio). En un segundo grupo de 7 individuos (grupo B), los pacientes iniciaron de forma inmediata el tratamiento con magnesio siguiendo una pauta idéntica al grupo A y, al igual que en éste, se midió la absorción de hierro la mañana del último día de tratamiento. Posteriormente, se mantuvo un período de descanso (lavado) de 2 semanas, tras las cuales volvió a medirse la absorción intestinal de hierro. Esta última medición se tomó como «basal» en este grupo. Esta aleatorización se

Estudio financiado parcialmente gracias a las becas FIS PI041120 y AATRM 005/29/2004.

Correspondencia: Dr. A. Altés.
Servei de Laboratori. Hospital de l'Esperit Sant.
Avda. Mossèn Pons i Rabada, s/n. 08923 Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.
Correo electrónico: aaltés@hes.scs.es

Recibido el 19-7-2005; aceptado para su publicación el 24-11-2005.

TABLA 1
Características clínicas de los pacientes

	Edad (años)	Sexo	ST (%)	Ferritina (mg/l)	Hepatopatía	DM	AA	DS	FC (g)
1	52	V	100	700	No	No	No	No	12
2	46	V	80	1.200	Sí	No	No	Sí	10
3	48	V	85	1.100	Sí	No	No	No	8
4	60	M	50	553	No	No	Sí	No	3,5
5	40	M	83	387	No	No	No	No	3
6	57	V	68	1.420	No	No	Sí	Sí	13
7	62	V	60	1.958	Sí	Sí	Sí	No	9,2
8	46	M	97	400	No	No	No	No	3,7
9	38	V	90	390	No	No	No	No	4
10	55	V	75	154	No	No	Sí	No	4
11	70	M	116	614	Sí	Sí	Sí	No	3,6
12	53	V	84	1.566	Sí	No	No	No	5,4
13	48	V	72	1.126	Sí	No	Sí	No	8,6
14	51	V	78	4.000	Sí	Sí	Sí	Sí	20
15	32	M	60	200	No	No	No	No	0

V: varón; M: mujer; ST: saturación de transferrina; DM: diabetes mellitus; AA: afectación articular; DS: disfunción sexual; FC: flebotomía cuantitativa.

TABLA 2
Efecto del tratamiento mantenido con magnesio sobre la absorción de hierro y las concentraciones séricas de creatinina y magnesio

	Sin tratamiento, media (IC del 95%)	Tras tratamiento con magnesio, media (IC del 95%)	p
Sideremia basal (µmol/l)	19,5 (13,6-25,4)	16,6 (11,9-21,3)	0,06
Sideremia a las 2 h tras hierro oral (µmol/l)	34,2 (29,5-38,9)	31,5 (26-37)	0,2
Incremento sideremia (µmol/l)	14,7 (9,8-19,6)	14,9 (8,5-21,4)	0,7
Creatinina	90 (82-97)	90,2 (82,6-98)	0,7
Magnesio	0,83 (0,8-0,87)	0,84 (0,82-0,87)	0,3

IC: intervalo de confianza.

realizó con el objetivo de despejar cualquier efecto secuencia relacionado con el orden en que se realizaban las mediciones. En cualquier caso, la cantidad de fármaco administrada fue de 809,6 mg de lactato de magnesio (equivalente a 8 mEq) cada 8 h (dosis máxima recomendada en la ficha técnica del producto) durante 2 semanas. Se efectuó a todos los pacientes determinación de las concentraciones de creatinina y magnesio coincidiendo con cada test de absorción de hierro. Se realizó seguimiento en todos ellos durante el tratamiento y 3 meses después. Se registraron todos los acontecimientos adversos.

Test de absorción de hierro

Tal como se ha explicado en el apartado anterior, a todos los pacientes se les realizó un test de absorción de hierro basal y otro durante la administración continuada de magnesio (medición de sideremia mediante prueba comercial: Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). En todos los casos, el test de absorción de hierro^{6,7} consistió en medir la sideremia en ayunas antes y 2 h después de la administración de una dosis de 0,1 mg/kg de sulfato ferroso por vía oral. Posteriormente se calculó el incremento absoluto entre ambas medidas.

Análisis estadístico

Se compararon los valores de sideremia basal y tras la administración de hierro, el incremento absoluto de la sideremia entre ambas mediciones y los valores de creatinina y de magnesio antes y después del tratamiento mantenido con magnesio, todo ello mediante un test no paramétrico de comparación de medias para datos apareados. Se utilizó el programa estadístico SPSS® para realizar los cálculos.

Resultados

Los datos relativos a la población de pacientes estudiados se muestran en la tabla 1. Diez pacientes eran varones y 5 mujeres, con una mediana de edad de 51 años (extremos, 32-70 años). La me-

mente, las concentraciones de éste. El exceso de hierro se ha implicado en los episodios isquémicos, la enfermedad cardioembólica y el cáncer^{9,10}, y es posible que la protección que el magnesio pudiera ejercer estuviera indirectamente mediada por un descenso de las concentraciones de hierro. En la actualidad, el reciente descubrimiento de una proteína denominada DMT1 y el esclarecimiento de su función y propiedades han dado sentido a una posible relación entre la disponibilidad del magnesio y la absorción de hierro. Esta relación podría ser especialmente interesante para tratar a los pacientes con HH. Éstos pueden ser tratados con éxito con flebotomías, pero algunos sufren con este procedimiento porque tienen tendencia a sufrir crisis vasovagales. Además, en muchos países se rechaza la sangre de los pacientes atendidos por HH porque dicha donación no es altruista. La existencia de un método alternativo para tratar a estos pacientes podría ser muy beneficiosa, porque la donación de sangre se convertiría en un acto voluntario para aquellos con depósitos de hierro normalizados y, por tanto, su sangre podría ser por fin aprovechada. En este estudio no se ha demostrado que el tratamiento con magnesio ejerza un bloqueo de la absorción de hierro. Diversas razones pueden explicar este resultado. Podría precisarse más potencia estadística para demostrar el efecto estudiado. No parece que ésta sea la situación, dado que no se aprecia ni tan sólo una tendencia a una reducción de la absorción. Además, en caso de existir un efecto, éste difícilmente resultaría clínicamente relevante. Una segunda explicación puede ser que la DMT1 tenga una afinidad baja para el magnesio, de tal modo que un aumento significativo de éste en el medio no condicione una disminución significativa de la absorción de hierro. Otra explicación podría ser la falta de cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes. No podemos asegurar que los pacientes siguieran las instrucciones al pie de la letra. No obstante, se les interrogó repetidamente sobre el cumplimiento del tratamiento y en ningún momento se desprendió que no lo siguieran de forma adecuada. Además, se trata de una población muy sensibilizada con su enfermedad genética, en la que se realizan estudios familiares, etc. Por otro lado, todos ellos pertenecían a la Asociación Española de Hemocromatosis, lo que demuestra su alta implicación en el problema, que hace presuponer un alto grado de colaboración. Todos los pacientes habían recibido una profusa información sobre la baja probabilidad de sufrir efectos tóxicos por el fármaco, que, como cabía de esperar, no se produjeron en ningún caso.

dia del índice de saturación de transferrina en el momento del diagnóstico fue del 80% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 70%-89%) y la media de la ferritina sérica de 1.051 µg/l (IC del 95%, 511-1.592). La media de hierro extraído mediante flebotomías fue de 7,2 g (IC del 95%, 4,4-10). Ningún paciente experimentó efectos adversos durante el tratamiento con magnesio. Los resultados de los parámetros basales, test de absorción de hierro y concentraciones séricas de creatinina y magnesio antes y después del tratamiento con magnesio oral se resumen en la tabla 2.

En 8 pacientes la absorción de hierro disminuyó tras el tratamiento con magnesio, en 5 se incrementó y en 2 permaneció inalterada, pero ninguno de los parámetros estudiados varió significativamente con la toma de magnesio.

Discusión

El magnesio es un elemento prácticamente exento de toxicidad, que no presenta efectos adversos de importancia en pacientes sin insuficiencia renal. La investigación epidemiológica ha revelado su papel en la prevención de la cardiopatía isquémica y el cáncer⁸. No está claro si el magnesio tiene estos efectos beneficiosos por una vía directa o indirecta. Una posibilidad sería que el incremento de la disponibilidad de magnesio pudiera reducir la absorción de hierro y, final-

En el futuro podría ser adecuado e interesante realizar nuevos estudios en los que el magnesio se combine con otros cationes divalentes con escasa toxicidad, como el calcio. Quizá un tratamiento combinado pueda ser más útil en el bloqueo de la absorción del hierro.

Agradecimiento

Agradecemos a la Asociación Española de Hemocromatosis la ayuda prestada en la realización de este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. EASL International Consensus Conference on Hemochromatosis. *J Hepatol.* 2000;33:485-504.
2. Sánchez M, Bruguera M, Quintero E, Barrio Y, Mazzara R, Rodés J, et al. Hereditary hemochromatosis in Spain. *Genet Test.* 2000;4:171-6.
3. Fleming MD, Romano MA, Su MA, Garrick LM, Garrick MD, Andrews NC. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *PNAS.* 1998;95:1148-53.
4. Fleming RE, Migas MC, Zhou XY, Jiang J, Britton RS, Brunt EM, et al. Mechanism of increased iron absorption in murine model of hereditary hemochromatosis: Increased duodenal expression of the iron transporter DMT1. *PNAS.* 1999;96:3143-8.
5. Wood RJ, Han O. Recently identified molecular aspects of intestinal iron absorption. *J Nutr.* 1998;128:1841-4.
6. Crosby WH, O'Neil-Cutting MA. A small-dose iron tolerance test as an indicator of mild iron deficiency. *JAMA.* 1984;251:1986-7.
7. Joosten E, Vander Elst B, Billen J. Small-dose oral iron absorption test in anaemic and non-anaemic elderly hospitalized patients. *Eur J Haematol.* 1997;58:99-103.
8. Johnson S. The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med Hypotheses.* 2001;56:163-70.
9. Sullivan JL. Iron and the genetics of cardiovascular disease. *Circulation.* 1999;100:1260-3.
10. Stevens RG, Jones DY, Micozzi MS, Taylor PR. Body iron stores and risk of cancer. *N Engl J Med.* 1988;319:1047-52.