

Colección

Acontecimientos Terapéuticos

Serie

Hemosiderosis



Antonio Alegre Cremades, «Presos por Babel», acrílico sobre tela, 1939.

Eficacia y Seguridad del Deferasirox en el Tratamiento de la Sobrecarga de Hierro

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena IRCCS, Università di Milano, Milán, Italia; Children's Hospital of Philadelphia, Filadelfia, EE.UU.; Ospedale Regina Margherita, Turín, Italia y otros centros colaboradores. *Pág. 3*

Analizan Nuevos Quelantes del Hierro

Division of Hematology/Oncology, Children's Hospital, Boston, EE.UU. *Pág. 5*

El Deferasirox por Vía Oral es Eficaz en el Tratamiento de la Hemosiderosis Transfusional

Medical Letter on Drugs and Therapeutics. *Pág. 7*

El Tratamiento de la Siderosis Podría Mejorar la Función de las Células Cardíacas

Department of Biological Chemistry and Charles E. Smith Laboratory of Psychobiology, Institute of Life Sciences, The Hebrew University, Jerusalén, Israel. *Pág. 8*



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Eficacia y Seguridad del Deferasirox en el Tratamiento de la Sobrecarga de Hierro

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC en base al artículo

A Phase 3 Study of Deferasirox (ICL670), A Once-Daily Oral Iron Chelator, in Patients with β -Thalassemia

de los autores

Cappellini MD, Cohen A, Piga A y colaboradores

integrantes de la

Fondazione Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli, Regina Elena IRCCS, Università di Milano, Milán, Italia; Children's Hospital of Philadelphia, Filadelfia, EE.UU.; Ospedale Regina Margherita, Turín, Italia y otros centros colaboradores

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Blood

107(9):3455-3462, May 2006

Si bien la deferoxamina es segura y eficaz para la sobrecarga de hierro postransfusional, la adhesión al tratamiento está limitada por la administración parenteral. Los estudios clínicos han confirmado que el deferiasirox es un agente quelante oral efectivo tanto para la población pediátrica como adulta.

Introducción

Los pacientes que reciben transfusiones de sangre están expuestos a un aumento del riesgo de sobrecarga crónica de hierro, elemento que se deposita en el hígado, el corazón y las glándulas endocrinas. Un problema potencial es que, una vez depositado, el hierro libre cataliza la formación de radicales muy reactivos, que pueden dañar las membranas celulares y desnaturalizar las proteínas. Estos procesos—en especial cuando el hierro se deposita en el tejido miocárdico—constituyen la causa principal de muerte en los pacientes con β talasemia mayor. Los primeros indicios de sobrecarga comienzan a los 1 a 2 años posteriores a las transfusiones y consisten en el aumento de la concentración hepática de hierro y de los niveles séricos de ferritina.

El mesilato de deferoxamina es el quelante de hierro de referencia, con comprobados beneficios sobre la morbilidad y mortalidad asociadas con la sobrecarga de este mineral, y sobre la integridad de diversos órganos como el hígado, el corazón y las glándulas endocrinas; sin embargo, la adhesión al tratamiento se encuentra afectada por la administración subcutánea o por infusión intravenosa de 8 a 12 horas, 5 a 7 noches a la semana. En algunos países se ha autorizado la utilización de deferiprona, un quelante de hierro de administración oral; no obstante, son limitados los datos de estudios prospectivos que documentan su eficacia. Este fármaco, cuya administración se realiza 3 veces por día, tiene un índice terapéutico reducido y se asocia con efectos adversos graves, como artropatías y agranulocitosis.

El deferiasirox es el quelante de hierro más nuevo. Su buena biodisponibilidad por vía oral y su vida media de eliminación entre las 8 y 16 horas permite una única toma diaria. Los estudios preclínicos demostraron la capacidad de esta droga para penetrar y remover al hierro de los depósitos celulares.

En este artículo, los autores presentan los resultados de un estudio multicéntrico y aleatorizado de fase 3 que comparó el deferiasirox con la deferoxamina durante

1 año en niños y adultos con β talasemia que con frecuencia recibieron transfusiones de sangre.

Pacientes y métodos

El estudio se diseñó para evaluar la no inferioridad del deferiasirox respecto de la deferoxamina. Fueron incluidos pacientes mayores de 2 años con diagnóstico de β talasemia y sobrecarga crónica de hierro demostrada por una concentración hepática de este mineral de 2 o más mg de Fe/g de peso seco; además, debían haber recibido al menos 8 transfusiones anuales. La inclusión fue independiente del tratamiento quelante previo. Se tomaron biopsias hepáticas para determinar la concentración de hierro en este órgano. Los pacientes con contraindicaciones para este estudio fueron evaluados mediante la susceptometría hepática magnética, una técnica no invasiva.

Un estudio en el que se evaluó el balance de hierro a corto plazo indicó que 20 mg/kg de deferiasirox diarios fueron suficientes para mantener el equilibrio de este mineral. No obstante, otro estudio posterior de fase 2 mostró que, luego de 1 año, la dosis diaria de 10 mg/kg mantuvo la concentración hepática de hierro y que 20 mg/kg lograron una reducción análoga a la producida con 40 mg/kg de deferoxamina administrada 5 veces a la semana. Por ello, en pacientes con niveles bajos de hierro hepático se escogió la dosis de 5 a 10 mg/kg de deferiasirox como dosis de mantenimiento, para evitar una quelación de hierro potencialmente excesiva. Por el contrario, para impedir los efectos de una quelación inadecuada en los pacientes que habían sido tratados eficazmente con deferoxamina, se escogieron dosis de mantenimiento de 20 a 35 mg/kg y 25 a 35 mg/kg en aquellos con niveles bajos de hierro hepático. La dosis de 35 a 50 mg/kg se reservó para los sujetos con grado moderado de sobrecarga de hierro y la de más de 50 mg/kg para los que presentaban grado elevado.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron aleatorizados para recibir deferiasirox o deferoxamina. La aleatorización se estratificó según la edad:

2 a < 12 años, 12 a 18 y > 18 años. En caso necesario, y según el criterio de los investigadores, los participantes podían recibir transfusiones de sangre. Las evaluaciones de seguridad y eficacia se llevaron a cabo a intervalos mensuales y cada 3 meses se realizaron exámenes electrocardiográficos, oftalmológicos y otológicos. El criterio principal de respuesta consistió en la reducción o el mantenimiento de la concentración hepática de hierro. Se convino en que luego de 1 año los pacientes con sobrecarga significativa (≥ 10 mg de Fe/g peso seco) debían presentar una disminución de al menos 3 mg.

Resultados

Entre marzo y noviembre de 2003, 586 pacientes fueron aleatorizados en 65 centros de 12 países (296 recibieron deferasirox y 290 deferoxamina). La mayoría había recibido tratamiento previo con quelantes y el número de transfusiones fue similar para los distintos grupos, lo que resultó en un aporte de hierro equivalente. La mayor parte de los sujetos completó 1 año de tratamiento y el número de abandonos en ambos grupos fue relativamente similar: 17 en el grupo deferasirox y 12 en el grupo deferoxamina.

La población de estudio para evaluar el parámetro principal de eficacia fue de 553 pacientes, en quienes se determinó la concentración hepática de hierro al inicio y a las 52 semanas. Esta evaluación también se efectuó en aquellos que interrumpieron el tratamiento por motivos de seguridad. Los valores señalan que en esta población evaluada no se obtuvo el objetivo de no inferioridad frente a la deferoxamina, dado que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% estuvo por debajo del 15%. Es probable, señalan los autores, que esto haya ocurrido debido a que se utilizaron dosis muy bajas de deferasirox (5 y 10 mg/kg/día) en comparación con deferoxamina y al mantenimiento de las dosis elevadas de ésta previas al estudio.

El criterio de no inferioridad quedó demostrado en el grupo de pacientes que recibieron las dosis más altas de ambas drogas (deferasirox: 20 o 30 mg/kg; y deferoxamina: ≥ 35 mg/kg) utilizadas en el tratamiento de pacientes con concentraciones basales de hierro en el hígado de 7 mg Fe/g o mayores. La proporción de dosis del deferasirox/deferaxamina se mantuvo en 1:2. Si se excluyen los pacientes con concentraciones hepáticas de hierro determinadas mediante susceptometría y se analizan las tasas de eficacia sólo en los sujetos a los que se les realizó biopsia de hígado, estas tasas resultan similares en los pacientes con valores de 7 mg de Fe/g o más (59.7% y 58.7%). Además, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (-9.2%) se encuentra por encima del límite de no inferioridad predefinido de -15%.

El deferasirox indujo una disminución de los valores absolutos de la concentración hepática de hierro que se relacionó con la dosis administrada. Un análisis de eficacia secundaria tuvo por objetivo probar la hipótesis de que la reducción absoluta de estos niveles obtenida con este fármaco luego de 1 año de tratamiento en pacientes con valores iniciales de 7 mg de Fe/g es significativamente (en el aspecto estadístico) mayor a 0. En los 185 pacientes que recibieron deferasirox en dosis diarias de 20 o 30 mg/kg se observó una reducción estadísticamente significativa de la concentración hepática de hierro, que no

fue muy diferente a la obtenida con deferoxamina; esta falta de diferencia se confirmó en el subgrupo de pacientes evaluados por biopsia. En general, el deferasirox fue bien tolerado. Los ajustes de dosis y sus interrupciones fueron similares en los 2 grupos de tratamiento. Como ya se mencionó, las tasas de abandono, que incluyeron mortalidad, eventos adversos, incumplimiento del protocolo y retiro del consentimiento, también resultaron similares.

Los eventos adversos más frecuentes fueron los gastrointestinales (15.2%), de carácter transitorio (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y constipación), y las erupciones cutáneas (10.8%). En general, estos síntomas no determinaron el ajuste de la dosis o la interrupción del tratamiento. En el 38% de los pacientes se observaron ligeros aumentos de la creatinina sérica, más frecuentes en los tratados con 20 a 30 mg/kg de deferasirox. Se detectaron incrementos similares en los sujetos que recibieron deferoxamina. Dos pacientes del grupo deferasirox presentaron aumento de los valores de la alanina aminotransferasa. Asimismo, se comunicaron eventos como sordera, sordera neurosensorial o hipoacusia en 8 pacientes tratados con deferasirox y en 7 que recibieron deferoxamina, pero no se estableció la relación con el fármaco en estudio. También se registraron cataratas u opacidades del cristalino en 2 pacientes del grupo deferasirox y en 5 del grupo deferoxamina.

Discusión

Si bien se ha comprobado que la deferoxamina es un agente seguro y eficaz para el tratamiento de la sobrecarga de hierro postransfusional, la adhesión al tratamiento está limitada por la necesidad de la administración parenteral. El deferasirox fue desarrollado en respuesta a la necesidad de un agente quelante de administración oral que tuviera eficacia tanto en la población pediátrica como adulta; los estudios clínicos previos habían confirmado su utilidad.

Las complicaciones de la sobrecarga crónica de hierro son particularmente importantes en los pacientes con β talasemia; esta población fue evaluada en el presente estudio para confirmar la eficacia del deferasirox en comparación con la deferoxamina. Si bien no pudo lograrse el criterio de valoración principal, los autores consideran que esto se debió a las bajas dosis de deferasirox utilizadas en los pacientes que recibieron transfusiones regulares con sobrecarga de hierro leve a moderada. No obstante, los resultados son congruentes con los de un estudio previo que había demostrado la eficacia del deferasirox para remover los depósitos de hierro del organismo. En este trabajo, 20 mg/kg fueron suficientes para obtener un balance de hierro adecuado en los pacientes que reciben transfusiones regulares.

En conclusión, señalan los expertos, se demostró que el deferasirox es un quelante de hierro de administración oral eficaz y seguro para el tratamiento de la sobrecarga de hierro postransfusional en poblaciones de niños y adultos.

Analizan Nuevos Quelantes del Hierro

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Oral Chelators Deferasirox and Deferiprone for Transfusional Iron Overload in Thalassemia Major: New Data, New Questions

del autor

Neufeld EJ

integrante de la

Division of Hematology/Oncology, Children's Hospital, Boston, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por
Blood

107(9):3436-3441, May 2006

Durante los últimos 30 años la deferoxamina ha sido el quelante de referencia para el tratamiento de la sobrecarga de hierro asociada con las transfusiones en la talasemia mayor. La deferiprona y el deferasirox son fármacos de reciente introducción cuya eficacia y seguridad continúan en evaluación.

Introducción

La administración de quelantes constituye la base del tratamiento de la sobrecarga de hierro postransfusional en la talasemia. Durante los últimos 30 años, la deferoxamina ha sido el quelante de hierro de referencia.

Dada la importancia de la mortalidad vinculada con los depósitos miocárdicos de hierro en pacientes jóvenes con talasemia, la elaboración de un quelante de hierro ideal ha contemplado el ingreso intracelular óptimo a estas moléculas, en especial a los miocitos. En este artículo, el autor resume los resultados de distintos estudios en los que se analizan la efectividad y seguridad de los distintos exponentes de este grupo terapéutico.

Deferoxamina

Se demostró que este fármaco es seguro y eficaz para el tratamiento de la hemosiderosis postransfusional, dado que se une firmemente a las moléculas de hierro; este complejo se elimina por orina y materia fecal. Su administración se realiza por infusión parenteral prolongada debido a que su vida media plasmática es breve (minutos).

Deferiprona

Se trata de un quelante activo por vía oral que se utiliza desde fines de la década de 1990. Una de sus ventajas consiste en que carece de carga neta, de manera tal que puede atravesar las membranas con relativa facilidad, lo que permite remover los depósitos potencialmente tóxicos de los tejidos. Hacia fines de 1990 se suscitó cierto debate acerca de la seguridad del fármaco respecto de la fibrosis hepática, pero este aspecto fue descartado durante el curso de ensayos clínicos posteriores. La deferiprona se asocia con algunos eventos adversos como alteraciones gastrointestinales, artritis, neutropenia (5%) y agranulocitosis (0.5%).

Deferasirox

Es el más nuevo de los quelantes de hierro y fue evaluado mediante una serie de estudios llevados a cabo en adultos y niños con talasemia u otros tipos de anemias. Su vida media es de 8 a 16 horas y se administra

por vía oral 1 vez al día. Es altamente efectivo para remover los depósitos de hierro tisulares. El complejo quelante de deferasirox se elimina por las heces.

Estudios clínicos de eficacia quelante y nuevos parámetros no invasivos de sobrecarga de hierro

Los distintos estudios realizados con los quelantes de hierro han utilizado diversos parámetros para evaluar la eficacia, los denominados *end points* "duros" o sustitutos.

El contenido hepático de hierro obtenido por biopsia fue utilizado en un estudio que comparó deferoxamina con deferasirox. La biopsia hepática ha sido el parámetro de referencia para los estudios de balance de hierro, pero es una técnica invasiva y que está sujeta a la variabilidad individual.

Un estudio epidemiológico llevado a cabo con deferiprona utilizó, como la variable principal de respuesta, el comienzo sintomático de la enfermedad cardíaca, un criterio de valoración importante, dado que este tipo de enfermedad asociada con la sobrecarga de hierro constituye un problema clínico grave. En otro trabajo comparativo de deferoxamina y deferiprona los autores emplearon el parámetro T2* de la resonancia magnética nuclear; la concentración tisular de hierro (en este caso, el miocardio del *septum*) se correlaciona inversamente con los valores T2* que, cuando son bajos, se asocian con el riesgo de insuficiencia cardíaca y muerte en los pacientes con talasemia y sobrecarga del mineral.

Estudio clínico y aleatorizado de deferiprona versus deferoxamina

Pennell DJ y colaboradores (2005) compararon la deferiprona administrada por vía oral con la deferoxamina por vía subcutánea en 61 pacientes con talasemia e insuficiencia cardíaca sintomática. Los criterios de inclusión fueron T2* anormal (< 20 ms) y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) superior al 56%. La tasa de elevación del T2* y el aumento de la FEVI resultaron significativamente superiores con deferiprona en comparación con deferoxamina.

Eficacia de un nuevo quelante

Un estudio aleatorizado y controlado de fase 3 (Capellini MD y colaboradores, 2005) comparó el deferasirox con la deferoxamina en casi 600 pacientes (la mitad menores de 16 años) con β talasemia postransfusional. El trabajo fue diseñado como un ensayo de no inferioridad en el que se midió el hierro hepático mediante biopsia al inicio y luego de 1 año de tratamiento. Los resultados sirvieron para que la *Food and Drug Administration* aprobara el fármaco para el tratamiento de la sobrecarga de hierro postransfusional en pacientes mayores de 2 años. La elección de las dosis de ambas drogas se basó únicamente en los valores del hierro hepático al inicio del estudio. La decisión de utilizar estos valores iniciales y de emplear las dosis de deferasirox que actualmente se consideran bajas motivó que no se alcanzaran los objetivos principales del estudio. No obstante, con dosis más elevadas (20 a 30 mg/kg/día) se estableció la no inferioridad del deferasirox en comparación con la deferoxamina. Al utilizarse la medición de la concentración de ferritina, 20 mg/kg/día de deferasirox fueron suficientes para mantener los niveles de ésta durante 52 semanas y 30 mg/kg/día indujeron una disminución de sus valores.

Evaluación epidemiológica del inicio de enfermedad cardíaca en pacientes con talasemia tratados con deferoxamina o deferiprona

Un estudio retrospectivo y multicéntrico italiano (Borgna-Pignatti C y colaboradores, 2005) evaluó a una cohorte de más de 500 pacientes con talasemia mayor que cambiaron de deferoxamina a deferiprona; ninguno de ellos había padecido enfermedad cardíaca previa o recibido trasplante de médula ósea. La deferiprona fue administrada a 157 individuos por un período determinado durante 9 años y 359 fueron tratados sólo con deferoxamina. A través de un análisis del tiempo transcurrido hasta al evento, los autores observaron 52 sucesos cardíacos (10 muertes) en pacientes que habían recibido deferoxamina y ninguno en los que fueron tratados con el fármaco de comparación.

Comparación de costos entre deferoxamina y deferasirox

Todavía no se han efectuado comparaciones de costos válidas (no sesgadas) entre los 3 fármacos disponibles. Si bien una primera estimación podría establecer que el orden de precios es el de deferiprona < deferoxamina < deferasirox, esto varía según el país. Los costos adicionales también son importantes, dado que el tratamiento con deferiprona requiere estudios hematológicos semanales y la deferoxamina, los insumos para la infusión. En los EE.UU., el deferasirox cuesta el doble que la deferoxamina.

Estudios adicionales recientes con deferasirox

Durante 2005 se presentaron en la *American Society of Hematology Annual Meeting* más de 20 resúmenes de trabajos llevados a cabo con deferasirox, la mayoría ensayos de fase 2 o 3. Muchos demostraron que la eficiencia quelante de este fármaco y su efectividad clínica no dependen únicamente de su capacidad estequiométrica sino también de la producción de con-

centraciones plasmáticas adecuadas, de factores propios del paciente, del nivel de carga y de la tasa de accesibilidad del hierro depositado en relación con el quelante.

Utilidad clínica de los resultados de los 3 estudios nuevos

¿Cómo se aplican los resultados de los 3 estudios a la práctica clínica?

El primer estudio (Capellini) mostró que 20 a 30 mg/kg/día de deferasirox "pueden mantener a la mayoría, pero no a la totalidad, de los pacientes con un balance de hierro adecuado (incluso negativo) en comparación con dosis moderadas de deferoxamina". En el segundo (Pennell), los autores probaron que la deferiprona fue capaz de mejorar el T2* de los pacientes asintomáticos; además, los sujetos con FEVI "normal" presentaban, en realidad, una enfermedad subclínica, dado que este parámetro se corrigió luego de la acción del quelante. En el tercer estudio (Borgna-Pignatti) se demostró que la deferiprona debe ser considerada cardioprotectora en comparación con la deferoxamina.

¿Cuál es la mejor dosis de deferasirox para los pacientes con alta carga de hierro?

En algunos individuos puede observarse el aumento de los niveles de ferritina y los depósitos hepáticos de hierro con la dosis aprobada de 20 a 30 mg/kg/día. Por lo tanto, en ciertos casos será necesario aumentar las dosis diarias (lo cual puede incrementar la diarrea) o implementar regímenes combinados con deferoxamina.

¿Cuál es el papel de la deferiprona?

A partir de su perfil de eventos adversos, señala el autor, la deferiprona debe utilizarse como alternativa terapéutica de segunda línea, luego del deferasirox y la deferoxamina.

¿Qué se debería decir a los pacientes?

En su centro de tratamiento de la talasemia, el autor propone al deferasirox como la mejor opción de tratamiento. No obstante, muchos pacientes adhieren adecuadamente a la deferoxamina, dado que su empleo produce índices hepáticos adecuados, y no desean cambiar de esquema terapéutico hasta que se disponga de más datos sobre el deferasirox. El experto destaca que este último agente no es recomendable para pacientes con alteraciones miocárdicas.

En conclusión, el autor y su centro participan actualmente de un ensayo clínico patrocinado por *National Institutes of Health* (NIH) en el que se compara la administración de deferoxamina más deferiprona con esta última más placebo en pacientes con FEVI disminuida. Por último, señala, son necesarios más estudios que comparen la seguridad, eficacia y cardioprotección del deferasirox y la deferiprona.

El Deferasirox por Vía Oral es Eficaz en el Tratamiento de la Hemosiderosis Transfusional

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
Deferasirox (Exjade): A New Iron Chelator

El artículo original, compuesto por 2 páginas, fue editado por
Medical Letter on Drugs and Therapeutics
48(1233):35-36, Abr 2006

El deferasirox es un quelante aprobado para el tratamiento de la sobrecarga de hierro posttransfusional, cuya ventaja es la administración por vía oral, a diferencia de la deferoxamina que requiere administración por vía subcutánea.

Introducción

El deferasirox es un agente quelante aprobado recientemente por la *Food and Drug Administration* (FDA) como fármaco sin interés comercial para el tratamiento por vía oral de la sobrecarga crónica de hierro debido a transfusiones de sangre –también denominada hemosiderosis transfusional– en pacientes a partir de la edad de 2 años. Tiene elevada afinidad por el hierro y, en menor medida, por el zinc y el cobre.

Sobrecarga de hierro

Los pacientes que presentan enfermedades como β talasemia, anemia de células falciformes y síndrome mielodisplásico requieren transfusiones durante tiempo prolongado. En consecuencia, pueden presentar sobrecarga de hierro como complicación, que puede dañar el hígado, el páncreas, otros órganos endocrinos y el corazón. El compromiso cardíaco puede derivar en arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva e incluso la muerte. Estos efectos pueden prevenirse en pacientes que requieren un elevado número de transfusiones mediante la administración de deferoxamina, el único quelante de hierro aprobado en los EE.UU., además del deferasirox. No obstante, la deferoxamina debe administrarse por vía parenteral, en general mediante infusión subcutánea durante 8 a 12 horas, 5 a 7 noches por semana.

Estudios clínicos

El deferasirox fue aprobado luego de la realización de un estudio abierto y aleatorizado de 1 año de duración en 586 pacientes \geq 2 años con diagnóstico de β talasemia y presencia de hemosiderosis transfusional que recibieron al menos 8 transfusiones por año. En este estudio, los niños fueron asignados aleatoriamente a 5, 10, 20 o 30 mg/kg/día de deferasirox por vía oral o a 20 a 60 mg/kg/día de deferoxamina 5 veces por semana por vía subcutánea. Como resultado, el deferasirox en dosis de 20 a 30 mg/kg/día redujo las concentraciones hepáticas de hierro en forma similar a la deferoxamina. No se evaluó el efecto del deferasirox sobre las concentraciones de hierro en el corazón.

Efectos adversos

En el estudio clínico, los efectos adversos más frecuentes relacionados con la dosis fueron dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea y erupciones cutáneas. Debido a que se han comunicado casos de pérdida de la

audición y trastornos oculares (como cataratas) se sugiere la realización anual de controles oftalmológicos y auditivos. Todos estos efectos (incluidos los gastrointestinales) también han sido observados con deferoxamina. En el estudio clínico donde se evaluó deferasirox, el 38% de los pacientes presentó incremento de los niveles séricos de creatinina. También se informó incremento de las transaminasas séricas y 2 pacientes desarrollaron cuadros de hepatitis.

Administración, propiedades farmacológicas

La dosis diaria inicial de deferasirox es de 20 mg/kg y puede ajustarse cada 3 a 6 meses según las concentraciones séricas de ferritina hasta un máximo de 30 mg/kg/día. La droga debe interrumpirse temporalmente en caso de que la ferritina sérica permanezca por debajo de 500 μ g/l. Las tabletas de deferasirox deben disolverse en un vaso con agua, jugo de naranja o manzana y tomarse 30 minutos antes de la comida, a la misma hora cada día. No debe ingerirse un antiácido con aluminio en forma concomitante con la droga.

El deferasirox se comercializa en forma de tabletas de 125 mg, 250 mg y 500 mg. Presenta una biodisponibilidad del 70% y el tiempo hasta alcanzar el pico de la concentración plasmática es de 1.5 a 4 horas. Se metaboliza mediante glucuronidación primaria. La vida media plasmática es de 8 a 16 horas y la excreción es por vía biliar (84%) y renal (8%). El costo del tratamiento con deferasirox durante 30 días en un paciente de 70 kg en dosis de 20 mg/kg es de aproximadamente 4 600 dólares, similar al de la administración de deferoxamina.

Conclusión

En pacientes que requieren terapia transfusional crónica y que padecen sobrecarga de hierro, el primer quelante por vía oral disponible en los EE.UU. es el deferasirox. Sin duda, la toma de una dosis por vía oral diaria de deferasirox es mucho más conveniente que la infusión nocturna subcutánea de deferoxamina. No obstante, no hay información hasta el momento sobre los efectos del deferasirox sobre el hierro y la disfunción cardíaca, que constituye la complicación más grave de la sobrecarga de transfusional de hierro.

El Tratamiento de la Siderosis Podría Mejorar la Función de las Células Cardíacas

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo

Action of Chelators in Iron-Loaded Cardiac Cells: Accessibility to Intracellular Labile Iron and Functional Consequences

de los autores

Glickstein H, Ben El R, Link G y colaboradores

integrantes del

Department of Biological Chemistry and Charles E. Smith Laboratory of Psychobiology, Institute of Life Sciences, The Hebrew University, Jerusalén, Israel

El artículo original fue editado por

Blood

Jul 2006

El dihidroxifenil tiazol y la deferiprona a niveles terapéuticos pueden reducir el hierro celular inestable acumulado en organelas, con lo que disminuirían la actividad redox del hierro y la cardiotoxicidad resultante; también podrían extraer el hierro acumulado durante la exposición prolongada.

Introducción

La siderosis cardíaca es una complicación asociada con un índice de mortalidad del 71% en pacientes con talasemia. Esta enfermedad se puede prevenir mediante la quelación intensiva –por ejemplo, mediante la infusión continua con deferoxamina (DFO)–. El principal objetivo del tratamiento es la depleción del hierro tóxico inestable (HTI) en plasma. Investigaciones recientes refieren que la protección cardíaca óptima se alcanza con tratamientos secuenciales nocturnos de DFO administrada por vía subcutánea en combinación con deferiprona (DFP) administrada por vía oral durante el día; asimismo, señalan que aun la monoterapia con DFP ofrece más protección que la administración nocturna de DFO.

La alternativa terapéutica del dihidroxifenil tiazol (DFR) al parecer ha posibilitado con una única dosis diaria por vía oral el mantenimiento de un nivel plasmático suficiente como para reducir el HTI y el hierro inestable en el corazón y el hígado. En este trabajo los autores compararon la capacidad del DFR, la DFP y DFO para eliminar el HTI del suero en pacientes con talasemia a concentraciones alcanzadas clínicamente; para penetrar en los cardiomiocitos de ratas y producir quelación de los depósitos de hierro celular inestable (HCl) en las organelas; para eliminar el hierro celular acumulado; y, por último, para restaurar la contractilidad cardíaca afectada por la acumulación de hierro tóxico.

Material y métodos

Se obtuvieron cultivos celulares de ratas de 1 día de vida y se desarrolló la línea celular H9C2 de cardiomiocitos de rata. Se procedió a marcar las células con hierro radiactivo (^{59}Fe) por 3 o 14 horas y a la extracción dependiente del tiempo mediante quelantes. Las muestras de sangre se obtuvieron de pacientes con talasemia mayor. La contractilidad de los cardiomiocitos

se registró por microscopia de fase sobre los latidos de un grupo de células a 2 imágenes por segundo y con histona-rodamina B (H-R) por microscopia fluorescente y analizadas en frecuencia y amplitud.

Resultados

Para obtener el modelo de sobrecarga de hierro de los cardiomiocitos de ratas se utilizó incubación con hierro radiactivo por períodos cortos y largos, con lo que se obtuvieron diferentes niveles HCl. La extracción mediante quelantes se realizó a concentraciones correspondientes a las obtenidas en el plasma durante el tratamiento por períodos de quelación variables. Luego de una sobrecarga de 3 y 24 horas con citrato- ^{59}Fe , el hierro celular total fue de 250 a 300 μM y de 1 000 a 1 200 μM , respectivamente, entre 5 y 20 veces más elevada que en células no sobrecargadas. La exposición a DFO por más de 24 horas redujo significativamente el hierro radiactivo en células sobrecargadas durante el período corto de 3 horas. DFR y DFP removieron el hierro marcado de las células con mayor rapidez y eficacia que el DFO. Además, luego de 24 horas de carga, DFR y DFP todavía eran efectivos en su capacidad de extracción de hierro, fundamentalmente en el intervalo superior de concentración plasmática (50-100 μM) obtenida en forma terapéutica. Estos resultados muestran que los 3 quelantes actúan sobre los depósitos de hierro inestable, que pueden ser más accesibles debido a que fueron generados por un período de sobrecarga de hierro relativamente corto. Al aumentar las concentraciones a aquellas comparables a las de DFR y DFP, la DFO extrajo eficientemente el hierro celular. Es importante señalar que la presencia de 30% de suero en el medio redujo marcadamente la eficiencia de los quelantes.

La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS [*reactive oxygen species*]) secundaria a la exposición de H_2O_2 fue marcadamente mayor en las células expuestas

al hierro, pero también aumentó significativamente en aquellas expuestas a suero con HTI respecto de las células tratadas con suero privado de HTI. Se investigó el efecto de los quelantes sobre la producción mitocondrial de ROS en células expuestas a citrato de amonio férrico (FAC [*ferric ammonium citrate*]) o a suero con contenido de HTI en comparación con suero privado de HTI. En concentración plasmática terapéutica, la DFO redujo marcadamente la producción de ROS luego de exposición por largo tiempo, pero no tras una exposición corta. Esto significa que la acción de DFO sobre la acumulación de hierro en las células cardíacas es más preventiva que correctiva. A diferencia de la DFO, el DFR y la DFP redujeron la producción mitocondrial de ROS luego de la exposición tanto por períodos largos como cortos. Estos resultados indican que mientras los 3 quelantes son efectivos para prevenir la sobrecarga de hierro por HTI en el largo plazo, sólo el DFR y la DFP reducen eficientemente la producción celular de ROS a nivel del HCl intracelular luego de su incremento por incubación prolongada con suero sobrecargado con hierro.

En la incubación durante 20 horas con suero con HTI, la presencia en el medio de una concentración terapéutica de DFO evitó el aumento de los depósitos de HCl, lo que refuerza el papel del HTI en la sobrecarga de hierro celular. Se comprobó que la DFO puede evitar el aumento de HCl citosólico mediante suero cargado con hierro. Sin embargo, una vez que el HTI se encuentra elevado es removido por DFP y DFR en forma más eficiente que con DFO a niveles terapéuticos.

El valor de HCl citosólicos siguió un patrón estrechamente paralelo al HCl nuclear, lo que indica una respuesta cuantitativamente similar del HCl citosólico y nuclear a la sobrecarga de hierro o a la privación de éste. En las células H9C2, la incubación prolongada con 10 μM de DFO no tuvo efectos sobre el HCl, pero el aumento de DFO en 10 veces ocasionó una reducción del HCl. Esto apoya el concepto de que la DFO es intrínsecamente ineficiente para penetrar dentro de los cardiomiocitos cultivados, por lo que puede ser ineficaz para obtener niveles intracelulares lo suficientemente altos para la eficiente quelación de HCl.

El hierro nuclear y el citosólico en los cardiomiocitos mostraron una respuesta similar a la carga de hierro y a la quelación por DFO, DFR y DFP en las células H9C2. La DFO adicionada al suero con HTI (HTI-DFO) solo previno el aumento sobre los valores controles de HCl. Sin embargo, el agregado al suero de DFR y DFP también redujo el HCl en los núcleos en un 80% y 41% y en el citosol en un 88% y 46%, respectivamente, debido a su capacidad para penetrar en ambos compartimientos celulares y quelar el HCl. A nivel de los endosomas, los quelantes tienen un patrón de permeabilidad paralelo al observado en el citosol, mitocondria y núcleo.

La asociación de la toxicidad del hierro con una sobrecarga de éste en los cardiomiocitos se manifiesta por deterioro contráctil, que es reversible por quelación. La contractilidad reducida se restauró parcialmente luego de 1 hora de tratamiento con 100 μM de DFR o DFP, pero no con DFO. La capacidad de DFR, DFP y DFO para eliminar el HTI se evaluó en suero de pacientes talasémicos mediante la utilización de concentraciones terapéuticas.

Las muestras se obtuvieron de pacientes tratados con 75 mg/kg/día de DFP y obtenidas durante la mañana y al menos 10 horas después de la última dosis. Se observó una reducción del HTI con las concentraciones de DFO resultantes de la infusión y en las concentraciones plasmáticas pico-valor obtenidas con los quelantes orales DFR y DFP. Estos datos indican que el mantenimiento continuo de un nivel basal de cualquiera de los 3 quelantes podría ser suficiente para la supresión efectiva del HTI.

Discusión

Los autores investigaron la capacidad comparativa de DFR, DFP y DFO para suprimir las formas inestables de hierro involucradas en la siderosis asociada con el daño en los cardiomiocitos por sobrecarga aguda o crónica de hierro. Los efectos quelantes fueron examinados bajo condiciones que se aproximan a las encontradas *in vivo*. La extracción celular de hierro y la recuperación de la contractilidad deteriorada por hierro fueron más eficientes con niveles pico-valor de DFR y valores pico y 1/3 de los valores pico de DFP que con los valores de meseta (*plateau*) de DFO. A concentraciones terapéuticas, el DFR y la DFP extrajeron entre el 30% al 50% de hierro radiactivo luego de una exposición corta, mientras que la DFO requirió 8 a 12 horas de exposición para extraer a lo sumo 10-20%. Por otro lado, la DFO, DFP o DFR, a niveles plasmáticos valle, aún sobre 12 horas de exposición, extrajeron escasamente la carga de hierro marcado en la exposición prolongada. En este experimento, el DFR fue relativamente más eficaz para extraer hierro a concentraciones terapéuticas. Las implicaciones fisiológicas de la información comparativa de la extracción de hierro marcado se deben tomar con precaución a nivel clínico, dado que hay factores relacionados con la farmacocinética y farmacodinamia de estos fármacos que no fueron medidos en el estudio, señalan los autores.

El HCl generado por HTI se detectó en el citosol, núcleo y mitocondria, lo que indica una captación y distribución celular de HTI relativamente eficiente; es probable que la endocitosis contribuya significativamente a la captación celular de HTI. Se observó que la presencia de proteínas plasmáticas puede reducir, pero no abolir, la eficiencia de la quelación mediante el descenso de la concentración de quelante disponible. Este efecto es más significativo cuando los quelantes se encuentran en bajas concentraciones. No obstante, los 3 quelantes eliminaron efectivamente el HTI del suero a concentraciones terapéuticas. Para el DFR esto podría aún ser una ventaja al aumentar la vida media en plasma. La DFO en dosis terapéuticas no es eficaz para acceder a las células y extraer HCl de cualquier depósito en los cardiomiocitos.

El DFR, y en cierto grado la DFP, pero no la DFO, produjeron una recuperación parcial de la contractilidad luego de 2 horas de exposición, comparable con el rápido ingreso a la célula del DFR y con la quelación eficiente de los distintos depósitos de HCl.

Los efectos del DFP han sido variables, con recuperación parcial en algunos experimentos y sin cambios en otros, lo que posiblemente se deba al breve tiempo de exposición o a la forma de sobrecarga de hierro utilizada.

Sin embargo, los resultados obtenidos con este modelo corroboran la conclusión de que los dos quelantes por vía oral, en particular el DFR, pueden restaurar rápidamente el balance de hierro en los cardiomiocitos con sobrecarga de éste.

Conclusiones

La información aportada por este estudio tiene repercusiones importantes para la comprensión de la fisiopatología de la sobrecarga de hierro en el corazón y para la selección de un régimen quelante apropiado. Se ha propuesto que el mantenimiento diario de un nivel basal del fármaco en plasma podría favorecer la protección cardíaca al eliminar el HTI, la forma de hierro plasmático que ocasiona la sobrecarga de hierro. Este trabajo muestra que lo obtenible en condiciones de cultivo con 24 horas de infusión continua de DFO o

administración secuencial de DFP y DFO es probablemente alcanzable con DFR por vía oral en una única dosis. Tanto DFR como DFP a niveles terapéuticos pueden reducir el HCl acumulado en organelas y, al hacerlo, reducen la actividad redox del hierro y la cardiotoxicidad resultante. Es posible que a niveles terapéuticos estos dos quelantes puedan extraer el hierro acumulado durante la exposición prolongada. También, concluyen los expertos, la posibilidad de mantener los niveles plasmáticos basales de DFR durante gran parte de las horas del día con una dosis única es importante, dado que podría favorecer una mejor extracción del hierro inestable acumulado en el corazón.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2006
www.siicsalud.com



**Sociedad Iberoamericana de
Información Científica (SIIC)**

Rafael Bernal Castro
Presidente

Directora PEMC-SIIC
Rosá María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Edificio Calmer, Avda. Belgrano
430 (C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
admedit@siicsalud.com
www.siicsalud.com

Los textos de Acontecimientos Terapéuticos (AT) fueron seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por Novartis de Colombia S.A. Los artículos de AT fueron resumidos objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de AT es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, agosto de 2006. Colección Acontecimientos Terapéuticos (AT), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.