

Quelantes del hierro. Desferroxiamina y nuevos quelantes

ENRIQUE QUINTERO CARRIÓN Y MANUEL HERNÁNDEZ GUERRA DE AGUILAR
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna. Tenerife. Canarias. España.

Puntos clave

En situaciones de sobrecarga de hierro patológica, el organismo no dispone de un mecanismo eficaz para su eliminación, por lo que se produce su depósito tisular y, eventualmente, fallo multiorgánico.

El tratamiento con quelantes orales del hierro puede ser una alternativa a la flebotomía en la hemocromatosis hereditaria.

La depleción precoz de hierro en enfermedades hemáticas con sobrecarga férrica previene la hemocromatosis secundaria, especialmente en la talasemia mayor.

El deferasirox es el quelante que tiene un mejor perfil de eficacia, cumplimiento y seguridad, a expensas de un elevado coste económico.



Ilustración: Roger Ballabriga

Los quelantes del hierro son los fármacos de elección para el tratamiento de la sobrecarga férrica secundaria a transfusiones sanguíneas repetidas, enfermedades hemáticas que cursan con hematopoyesis ineficaz y anemia. En la sobrecarga de hierro asociada a los distintos tipos de hemocromatosis hereditaria, son una alternativa terapéutica únicamente cuando no es factible realizar flebotomías. La desferroxiamina se ha empleado con eficacia durante décadas, pero tiene una vida media plasmática muy corta, lo que obliga a una administración prolongada por vía parenteral. Este inconveniente ha sido superado por los nuevos quelantes orales, entre los que el deferasirox es el que tiene el mejor perfil de tolerancia, eficacia y seguridad.

Quelantes del hierro y sobrecarga férrica

El hierro interviene como cofactor de enzimas esenciales del ciclo del ácido cítrico, en la respiración mitocondrial y en la síntesis del ADN, por lo que es una molécula esencial para la vida¹. El organismo dispone de mecanismos reguladores de la absorción y depósito celular del hierro. La hepcidina es una hormona clave en el mantenimiento de la homeostasis del hierro corporal². Se sintetiza en el hígado y actúa uniéndose a la ferroportina, principal exportador del hierro en las células epiteliales intestinales y en los macrófagos. Ello induce la internalización de la ferroportina e impide el paso de hierro desde la célula a la circulación sanguínea, lo que reduce su absorción intestinal^{3,4}. En situaciones patológicas en que se produce una absorción exagerada de hierro el organismo no dispone de un mecanismo eficaz para su eliminación y su exceso puede inducir un estado de estrés oxidativo celular persistente con daño tisular y, eventualmente, fallo multiorgánico.

La sobrecarga férrica patológica se produce en el contexto de enfermedades hereditarias o adquiridas (tabla 1). En los distintos tipos de hemocromatosis hereditaria (HH), el aumento en la absorción intestinal de hierro está determinado por un déficit en la síntesis de hepcidina, mientras que en las formas adquiri-

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades por depósito de hierro

Hereditarias	
Autosómicas recesivas	
Hemocromatosis hereditaria por mutaciones del gen HFE	
Hemocromatosis hereditaria por mutaciones del receptor 2 de transferrina	
Hemocromatosis juvenil por mutaciones del gen de la hepcidina	
Hemocromatosis juvenil por mutaciones del gen de la hemojuvelina	
Sobrecarga férrica por atransferrinemia	
Sobrecarga férrica por aceruloplasminemia	
Autosómicas dominantes	
Mutaciones de la ferroportina	
Sobrecarga férrica africana	
Adquiridas	
Talasemia	
Síndromes mielodisplásicos	
Anemias diseritropoyéticas congénitas	
Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías	
Déficit enzimático de hematíes	
Múltiples transfusiones sanguíneas	

das está generalmente asociado a una hiperreactividad medular, que modula la interacción entre la eritropoyesis y la absorción de hierro. Aunque se desconoce el mecanismo íntimo de este trastorno, se ha apuntado a que las causas de la absorción de hierro en el organismo en estos casos son factores humorales medulares.

El tratamiento habitual de la sobrecarga férrica en la HH con expresión fenotípica de la enfermedad es la flebotomía. Sin embargo, a pesar de ser éste un tratamiento eficaz y seguro, no puede practicarse en algunos pacientes afectados de anemia, cardiopatía o con mal acceso venoso⁵. En estos casos el tratamiento con quelantes del hierro puede ser una alternativa a la flebotomía. En las formas adquiridas de sobrecarga férrica (hemocromatosis secundaria) la flebotomía no es posible debido a que la mayoría de los pacientes presentan anemia, por lo que los quelantes del hierro son la primera opción terapéutica. Durante décadas el único quelante disponible fue la desferroxiamina (DFO). A pesar de su eficacia como quelante tiene una vida media muy corta, por lo que requiere varias horas de administración por vía parenteral (intravenosa o subcutánea). Así, se han desarrollado nuevos quelantes del hierro que se administran por vía oral: la deferiprona, utilizada desde hace más de 20 años, no se ha consolidado por sus efectos adversos concomitantes, principalmente, la agranulocitosis. El deferasirox es un quelante oral recientemente introducido en el mercado, que tiene una eficacia similar a la DFO, con un perfil de toxicidad aceptable, por lo que se ha convertido en el quelante de elección en pacientes con sobrecarga férrica secundaria. Además, se ha demostrado que tiene mejores perfiles de tolerabilidad y aceptabilidad en comparación con DFO^{6,7}. En la tabla 2 se resumen las principales características de los quelantes del hierro actualmente disponibles.

Quelantes del hierro en la sobrecarga férrica hereditaria

La DFO se ha utilizado excepcionalmente en casos aislados de HH⁸, pero no se ha considerado como una alternativa a la flebotomía debido a su corta vida media plasmática y a que tiene que administrarse por vía parenteral durante 8-12 h diarias, al menos, 5 días a la semana. Un estudio reciente, realizado en un modelo animal de HH juvenil (ratones deficitarios en hemojuvelina), ha demostrado que el deferasirox por vía oral moviliza de forma eficaz el depósito de hierro hepático y del miocardio, por lo que podría ser una alternativa de futuro en pacientes con HH a quienes no se puede tratar mediante flebotomías⁹. Actualmente, se está llevando a cabo un ensayo clínico en fase I/II, en el que se evalúa por primera vez el deferasirox en pacientes con HH clásica (mutaciones HFE). Los resultados preliminares indican que deferasirox, a dosis de 5, 10 y 15 mg/kg de peso, es eficaz para reducir la sobrecarga férrica en estos pacientes con un aceptable perfil de seguridad¹⁰.

Quelantes del hierro en la sobrecarga férrica adquirida

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) y otros trastornos hemáticos con hematopoyesis ineficaz se caracterizan por la presencia de anemia que requiere tratamiento en forma de

transfusión de concentrados de hematíes. Cada concentrado de hematíes con 250-300 mg de hierro supone el equivalente a la absorción de hierro de 1 año. El exceso de hierro exógeno puede inducir al depósito multiorgánico y el desarrollo de una hemicromatosis secundaria si no se realiza su depleción precoz. Sin embargo, el pronóstico de la enfermedad subyacente condiciona la indicación de dicho tratamiento: los pacientes afectados de SMD, con mal pronóstico a corto plazo, no se benefician del tratamiento depletivo de hierro, mientras que este tratamiento es muy eficaz en pacientes con talasemia mayor, que tienen un inicio más temprano de la enfermedad y mejor pronóstico. Según el tipo de trastorno hemático, tienen indicación de quelantes los pacientes con concentraciones de ferritina > 1.000 µg/l, con más de 20 unidades de concentrados de hematíes, con requerimientos > 2 unidades al mes durante períodos de más de 6 meses o con daño orgánico sobre órganos diana.

La eficacia del tratamiento con quelantes se debe monitorizar mediante las concentraciones de ferritina sérica, que debe ser < 1.000 µg/l, si bien la terapia quelante suele mantenerse mientras se requieran hemotransfusiones.

Actualmente, las alternativas terapéuticas disponibles para el tratamiento de enfermedades hemáticas con sobrecarga fé-

rrica son varias, si bien se reducen cuando se evalúa no sólo la eficacia, sino también su efectividad. La experiencia con el uso de DFO es muy amplia, especialmente en pacientes con talasemia y su eficacia está bien contrastada. Sin embargo, su vía de administración intravenosa dificulta el cumplimiento terapéutico y resulta ser poco práctica¹¹⁻¹³. La deferiprona mejora su posología, pero la comentada agranulocitosis que puede producir, aunque rara, desaconseja su utilización en pacientes con SMD^{14,15}.

El deferasirox ha demostrado también ser eficaz en el tratamiento de la sobrecarga férrica¹⁶⁻²². Su administración oral única diaria, junto a su perfil de seguridad y que mantiene la eficacia, en comparación con otras terapias (tabla 3), hace que se lo considere el quelante de hierro de elección en sobrecargas férricas de origen hemático, tanto en adultos como en la población pediátrica. Queda por confirmar si este nuevo tratamiento, por su mejor cumplimiento, además es capaz de mejorar la supervivencia de estos pacientes^{7,22}. Por otra parte, si bien un análisis reciente indica que frente a terapias previas, como DFO, puede resultar coste-eficaz en talasemias y anemia de células falciformes, aún queda por determinar su papel en el SMD²³.

Tabla 2. Principales características de los quelantes del hierro

	Desferroxamina	Deferiprona	Deferasirox
Dosis (mg/kg/día)	25-60	75	20-30
Vía de administración	Subcutánea o intravenosa, 8-12 h, 5 días/semana	Oral, 3 veces al día	Oral, 1 vez al día
Vida media	20-30 min	3-4 h	8-16 h
Eliminación	Urinaria y fecal	Urinaria	Fecal
Principales efectos adversos	Reacciones locales, toxicidad ocular y auditiva, retraso ponderal, reacciones alérgicas	Manifestaciones gastrointestinales, agranulocitosis (neutropenia), artralgias, hipertransaminasemia	Manifestaciones gastrointestinales, erupción cutánea, leve elevación de creatinina sérica, manifestaciones oculares y auditivas
Estado en España	Aprobado y comercializado (Desferin®)	Aprobado y comercializado (Ferriprox®)	Aprobado y comercializado (Exjade®)

Tabla 3. Ensayos clínicos que comparan deferasirox con otros quelantes del hierro

Autores	Enfermedad	Sujetos (n)	Fármaco	Dosis de deferasirox	Objetivos
Cappellini et al ¹⁶	Talasemia	586	Deferasirox frente a DFO	5-30 mg/kg/día	Primarios: fracaso/éxito en mantenimiento/reducción de concentración de hierro hepático (LIC) Secundarios: ferritina sérica, seguridad y tolerancia
Piga et al ²²	Talasemia	142	Deferasirox frente a DFO	10-20 mg/kg/día	Primarios: seguridad y tolerancia Secundarios: valor de LIC y cambios en ferritina sérica
Vichinsky et al ²¹	Anemia de células falciformes	195	Deferasirox frente a DFO	5-30 mg/kg/día	Primarios: excreción fecal de hierro Secundarios: ferritina sérica, cumplimiento

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■■ Metaanálisis

■■■ Epidemiología

- Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell.* 2004;117:285-97.
- Ganz T, Nemeth E. Regulation of iron acquisition and iron distribution in mammals. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1763:690-9.
- Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306:2090-3.
- De Domenico I, Ward DM, Langlier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al. The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell.* 2007;18:2569-78.
- Brissot P, De Belis F. Current approaches to the management of hemochromatosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;36-41.
- Osborne RH, De Abreu Lourenco R, Dalton A, et al. Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. *Value Health.* 2007;10:451-6.
- Vichinsky E, Pakbaz Z, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Coates T, et al. Patient-reported outcomes of deferasirox (Exjade, ICL670) versus deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. Substudy of a randomized open-label phase II trial. *Acta Haematol.* 2008;119:133-41.
- Nielsen P, Fischer R, Buggisch P, Janka-Schaub G. Effective treatment of hereditary haemochromatosis with desferrioxamine in selected cases. *Br J Haematol.* 2003;123:952-3.
- Nick H, Allegrini PR, Fozard L, Junker U, Rojkjaer L, Salie R, et al. Deferasirox reduces iron overload in a murine model of juvenile hemochromatosis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009;234:492-503.
- Pietrangelo A, Brisot P, Bonkovsky H, Niederau C, Rojkjaer L, Weitzman R, et al. A phase I/II, open-label, dose-escalation trial using the once-daily oral chelator defera-

sirox to treat iron overload in HFE-related hereditary hemochromatosis. *J Hepatol.* 2009;50:S24.

- Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1994;331:567-73.
- Greenberg PL. Myelodysplastic syndromes: iron overload consequences and current chelating therapies. *J Natl Compr Canc Netw.* 2006;4:91-6.
- Robert DJ RD, Howard J, Hyde C, Alderson P, Brunsell S. Desferrioxamine mesylate for managing transfusional iron overload in people with transfusion-dependent thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev.* Volume 4, 2005.
- Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, Berkovitch M, Blendis LM, Cameron RG, et al. Iron-chelation therapy with oral deferiprone patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1995;332:918-22.
- Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood.* 2006;107:3436-41.
- Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood.* 2006;107:3455-62.
- Metzgeroth G, Dinter D, Schultheis B, Dorn-Beineke A, Lutz K, Leismann O, et al. Deferasirox in MDS patients with transfusion-caused iron overload—a phase-II study. *Ann Hematol.* 2009;88:301-10.
- Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Habr D, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassemia: the ESCALATOR study. *Eur J Haematol.* 2009;82:458-65.
- Galanello R, Piga A, Forni GL, Bertrand Y, Foschini ML, Bordone E, et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Haematologica.* 2006;91:1343-51.
- Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, et al. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anaemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol.* 2008;80:168-76.
- Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Swerdlow P, Eckman J, Lane P, et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007;136:501-8.
- Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica.* 2006;91:873-80.
- McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13:III-IV, IX-XI, 1-121.

Bibliografía recomendada

Nick H, Allegrini PR, Fozard L, Junker U, Rojkjaer L, Salie R, et al. Deferasirox reduces iron overload in a murine model of juvenile hemochromatosis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009;234:492-503.

En un modelo experimental de hemocromatosis juvenil, se demuestra que la administración oral prolongada de deferasirox (100 mg/kg) a ratones deficitarios del gen HJV reduce significativamente los depósitos de hierro en el hígado y el miocardio.

Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med.* 1994;331:567-73.

Estudio prospectivo con seguimiento amplio de 10 años de pacientes con talasemia, tratados con desferroxamina y que demuestra que un programa de tratamiento intenso y precoz disminuye la probabilidad de sobrecarga de hierro secundaria en órganos vitales y evita la muerte precoz en estos sujetos.

Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood.* 2006;107:3455-62.

Ensayo clínico, con inclusión de una serie amplia de pacientes en edad pediátrica y adulta, que demuestra que deferasirox, administrado una vez al día por vía oral, reduce la acumulación de hierro secundaria a hemotransfusiones con un índice de sobrecarga férrea elevado, con un muy buen perfil de seguridad y tolerabilidad.

McLeod C, Fleeman N, Kirkham J, Bagust A, Boland A, Chu P, et al. Deferasirox for the treatment of iron overload associated with regular blood transfusions (transfusional haemosiderosis) in patients suffering with chronic anaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13:III-IV, IX-XI, 1-121.

Metaanálisis de ensayos clínicos publicados hasta marzo de 2007, que evalúa el coste-efectividad de deferasirox en el tratamiento de la sobrecarga férrea asociada a enfermedades hemáticas que cursan con anemia crónica. A largo plazo, deferasirox resulta más coste-efectivo que DFO, sobre todo en pacientes jóvenes. Sin embargo, no resulta más coste efectivo que deferiprona si se asume una tasa de eficacia y seguridad similar para ambos quelantes orales.