

NUEVOS ENFOQUES EN LA SOBRECARGA DE HIERRO TRANSFUSIONAL

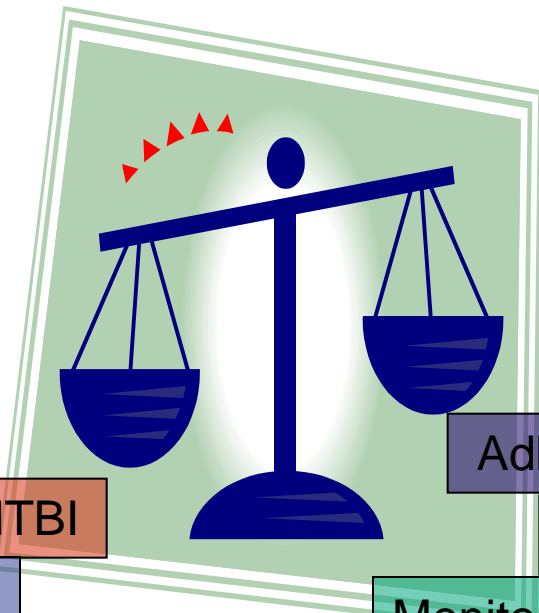


Dr. DRELICHMAN GUILLERMO

- HOSPITAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIERREZ"
- FUNDACION FAVALORO, BUENOS AIRES, ARGENTINA.

drgdrelichman@yahoo.com.ar

ADELANTOS EN SOBRECARGA DE Fe TRANSFUSIONAL



Toxicidad mediada por NTBI

Nuevos quelantes

Vida media del quelante prolongada

Control del NTBI por 24 hs

Adherencia al tratamiento

Ferritina seriada

Monitoreo de la sobrecarga de Fe

OBJETIVOS



Causas. Fisiopatología y consecuencias de la sobrecarga de Fe.

Mecanismos de toxicidad del Fe. Monitoreo

Manejo y tratamientos: quelantes disponibles

Indicaciones

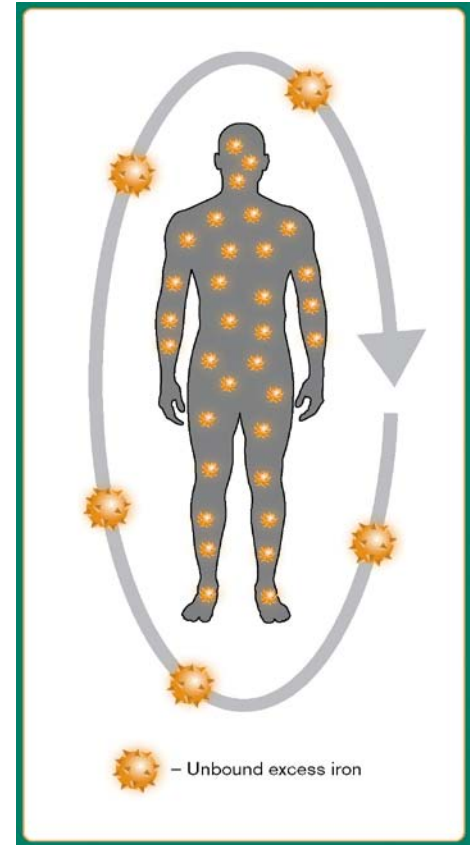
SOBRECARGA DE HIERRO EN DESORDENES GENETICOS O ADQUIRIDOS

Sobrecarga de Hierro de causas Genéticas

- No Asociadas con anemia:
 - hemocromatosis tipo 1 (*HFE*)
 - hemocromatosis tipo 2 o juvenil (*HAMP, HJV*)
 - hemocromatosis tipo 3 (*TFR2*)
 - hemocromatosis tipo 4 (*FPN*)
- Asociadas con anemia
 - atroferrinemia
 - deficiencia de DMT1
 - aceruloplasminemia

DESORDENES HEMATOLOGICOS ASOCIADOS CON SOBRECARGA DE HIERRO TRANSFUSIONAL

- Talasemia mayor – Intermedia.
- Drepanocitosis
- Mielodisplasia
- Anemia Aplástica Adquirida
- Anemias Enzimáticas
- Membranopatias (Esferocitosis severa)
- Leucemias agudas (TMO)
- Anemias Constitucionales:
 1. Anemias Disertitropoyéticas Congénitas
 2. Anemia de Fanconi
 3. Anemia de Blakfan Diamond
 4. Anemia Sideroblásticas

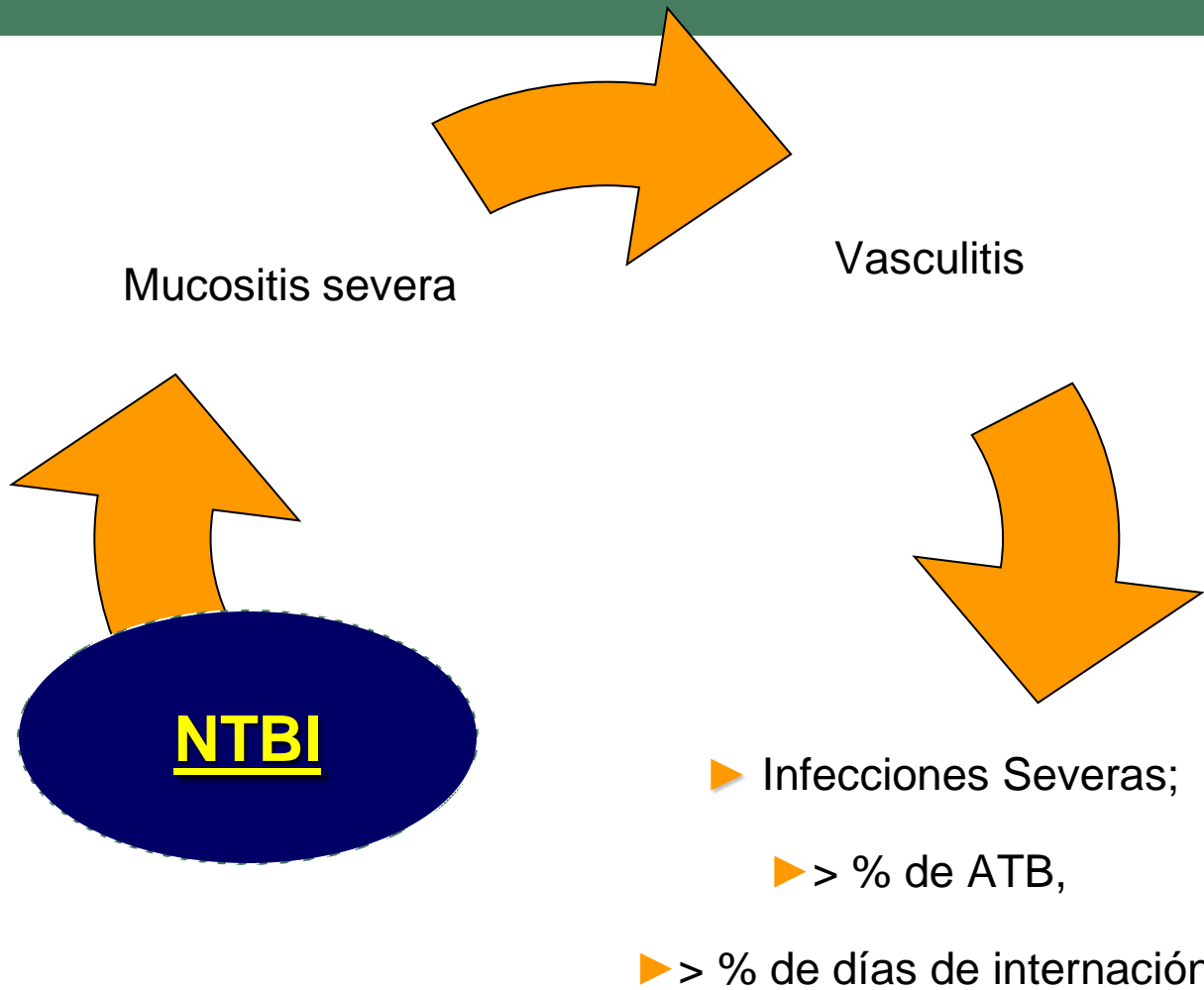


FERRITINAS Y TMO

- Distintos estudios demostraron que niveles elevados de ferritina pre régimen condicionante (>1500 ng/nL) está asociado con un mayor número de complicaciones post TMO como:
 1. Mucositis severa
 2. Bacteriemias
 3. Mayor número de días febriles
 4. Un aumento de la incidencia de VOD durante el TMO

Estas complicaciones pueden llevar a un aumento de la mortalidad relacionada al TMO.

NTBI Y TMO



OBJETIVOS



Causas de sobrecarga de Fe.



Fisiopatología y consecuencias de la sobrecarga de Fe.

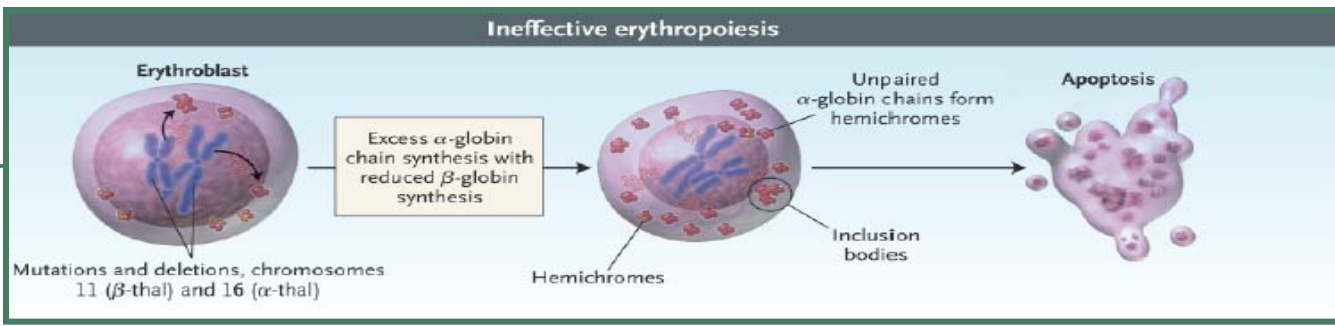


Manejo y Tratamiento: quelantes disponibles



Principales indicaciones

TERAPIA TRANSFUSIONAL EN TALASEMIA MAYOR



Anemia

Expansión Ósea

↑ Red blood cell Clearance

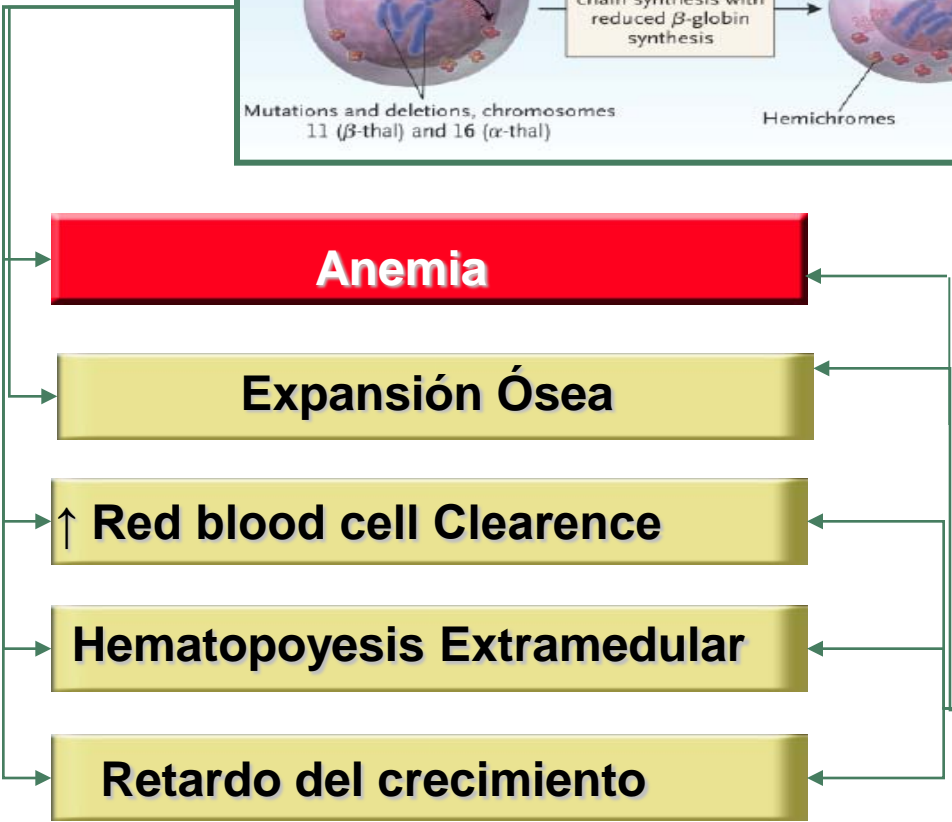
Hematopoyesis Extramedular

Retardo del crecimiento

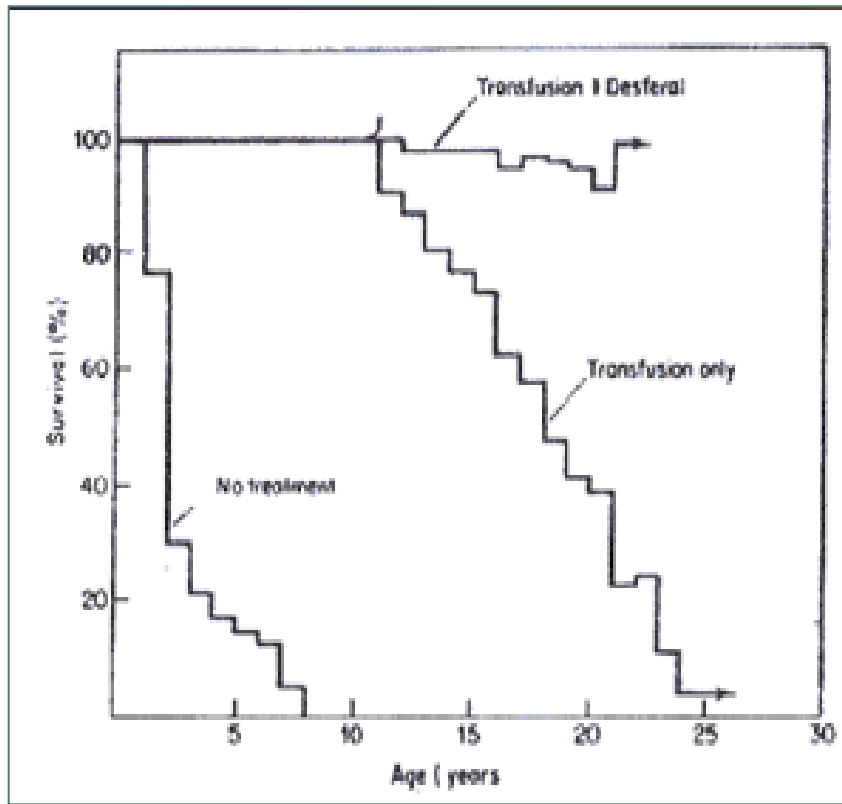
Terapia Transfusional



Mejora



SOBRECARGA DE HIERRO TRANSFUSIONAL



**TERAPIA
TRANSFUSIONAL**

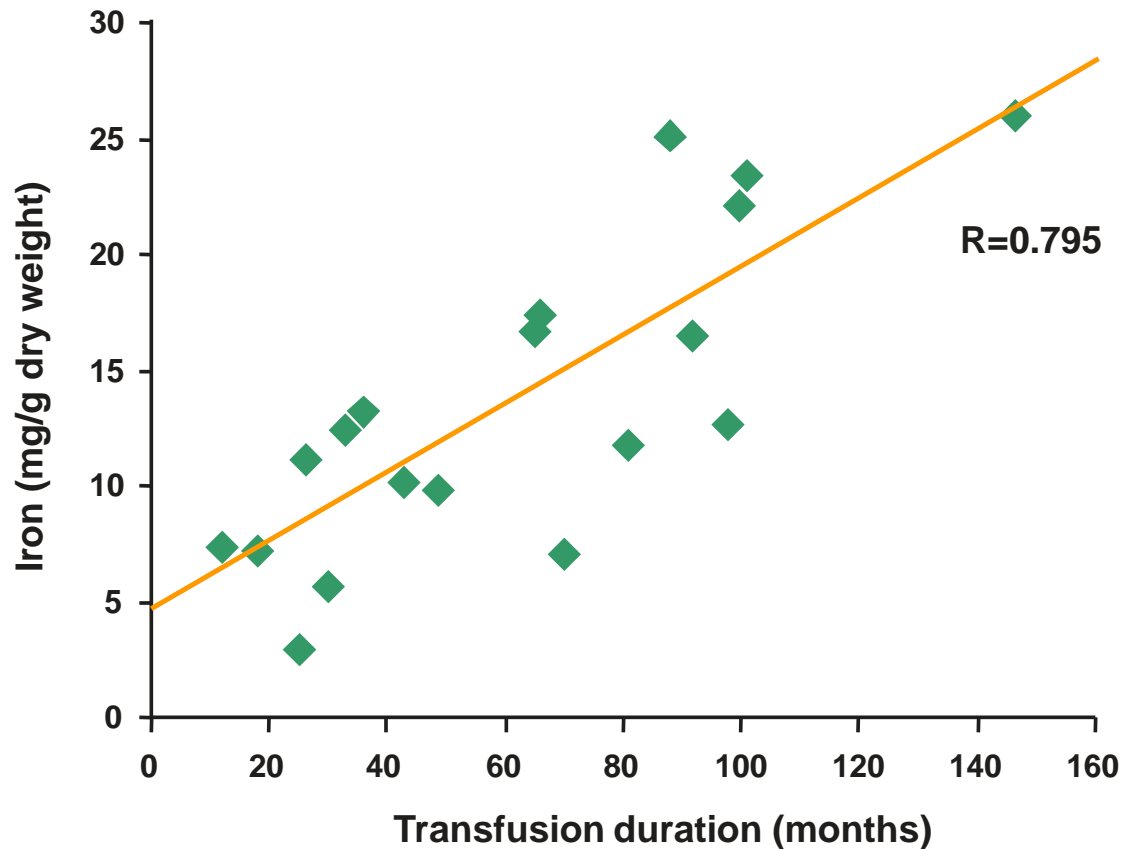


CORRIGE LA ANEMIA



SOBRECARGA DE Fe

TRANSFUSIONES REGULARES CONDUCEN A LA SOBRECARGA DE HIERRO



Correlación significativa entre la duración de las transfusiones y el LIC por biopsia hepática.

Sobrecarga de Fe transfusional

- Una unidad de GR contiene aproximadamente 200 mg de hierro¹
- Pacientes con transfusiones crónicas dependientes tienen un exceso de hierro de ~0.4 a 0.5 mg/kg/día² (70 kg: 28-35 mg/día)
- Signos de sobrecarga de hierro aparecen luego de 10 a 20 transfusiones



1. Porter JB. *Br J Haematol.* 2001;115:239–252
2. Kushner JP, et al. *Hematology.* 2001;47–61

TALASEMIA MAYOR E INTERMEDIA

TERAPIA TRANSFUSIONAL

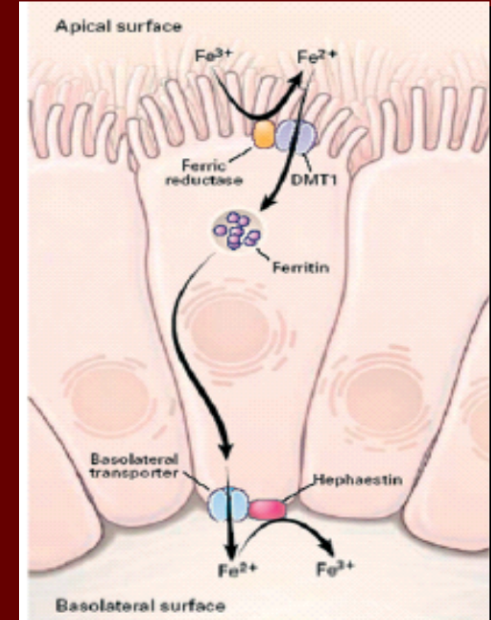
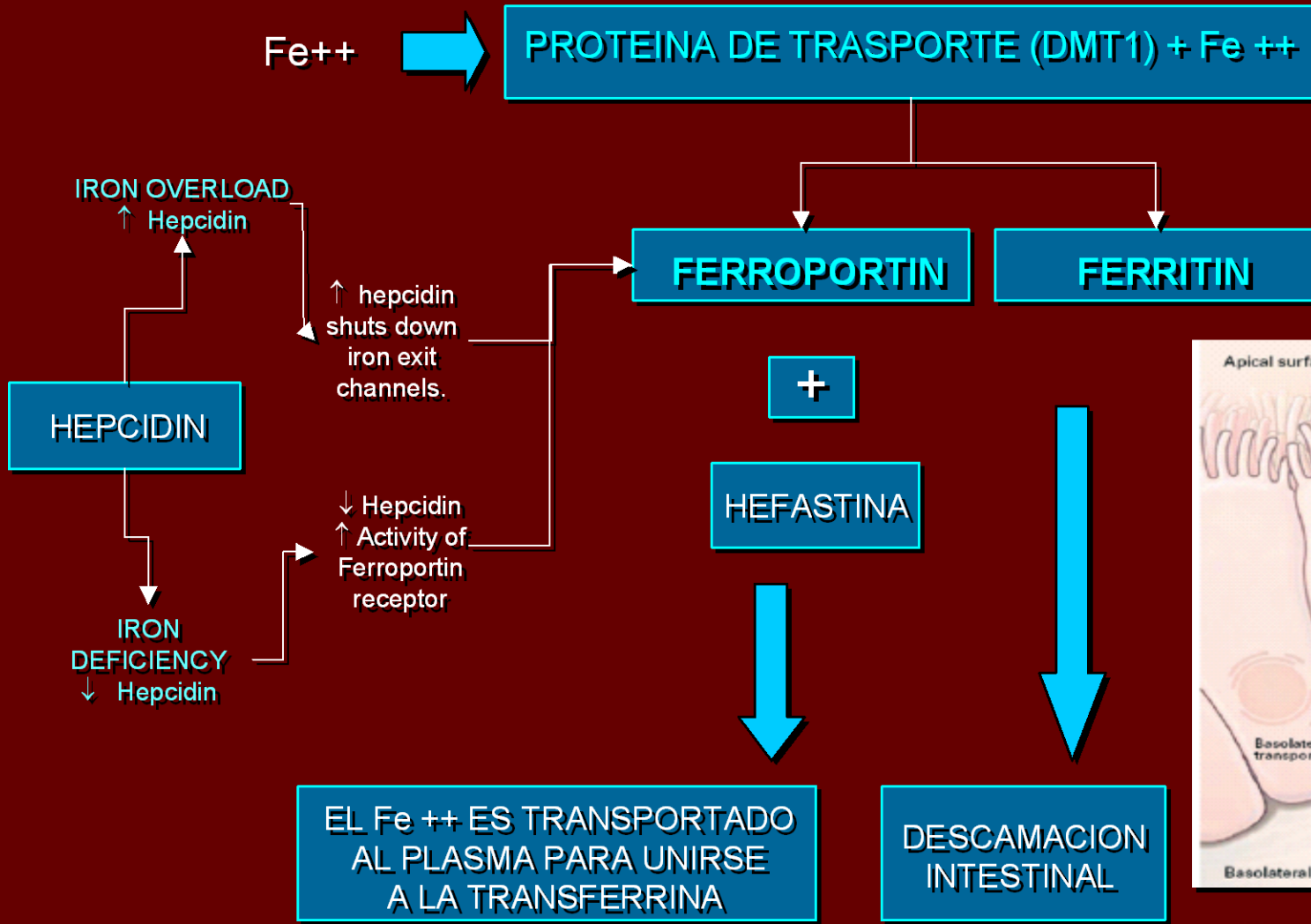


▲ EN LA ABSORCIÓN
ENTERAL DEL Fe



SOBRECARGA DE Fe

Transporte de hierro dentro del enterocito



TALASEMIAS INTERMEDIA Y MAYOR. DISREGULACION DE LA HEPCIDINA

TERAPIA TRANFUSIONAL

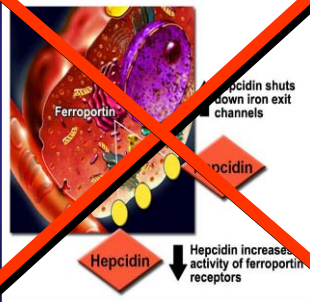
SOBRECARGA DE Fe

SOBRECARGA DE Fe TRANSFUSIONAL

▲ EN LA ABSORCION ENTERAL DE Fe

HEPCIDIN

Hepcidina: Su rol en la regulación del Fe



La eritropoyesis inefectiva y el aumento concomitante de la absorción de Fe desde el enterocito es otro mecanismo fundamental, que está mediado por un incremento en los niveles del factor 15 diferenciador del crecimiento (GDF15) y la supresión de hepcidina.

(Vinod Pullarkat. Blood 2009; 114:5251-5255).

CUAL SON LAS CONSECUENCIAS?

DIABETES

CIRROSIS

HIPOTIROIDISMO?

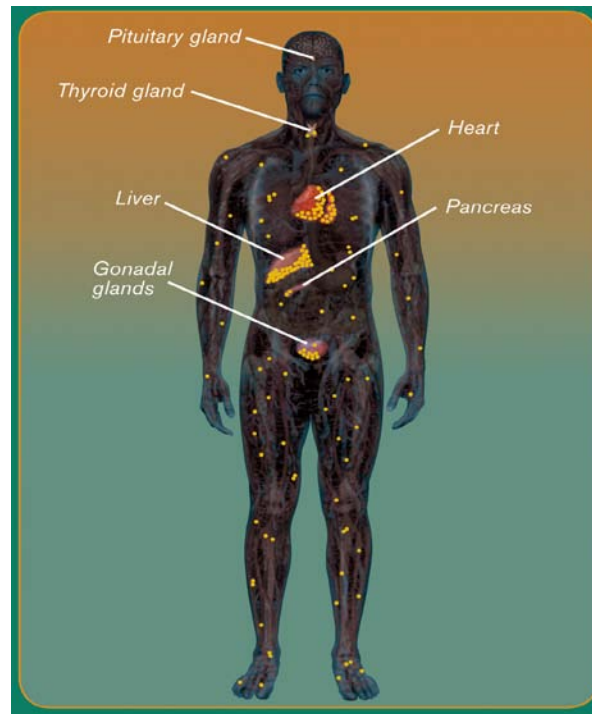
FALLA CARDIACA ?

**ALTERACION EN EL
CRECIMIENTO ?**

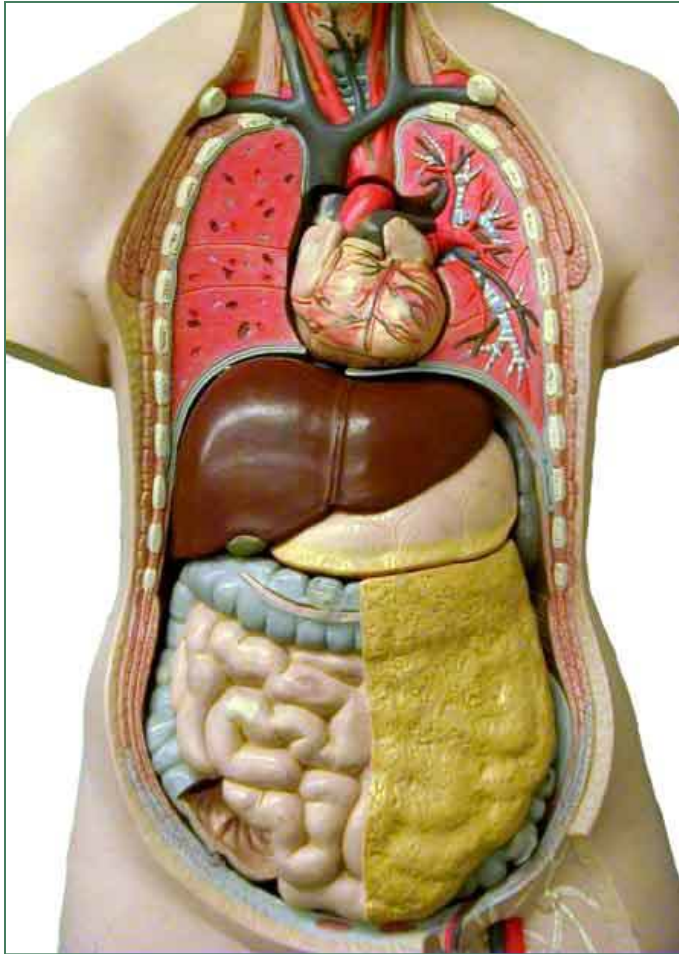


SOBRECARGA DE HIERRO TRANSFUSIONAL

- La sobrecarga de hierro causa disfunción en distintos órganos. El organismo no tiene un mecanismo fisiológico para expulsar el exceso de hierro acumulado.



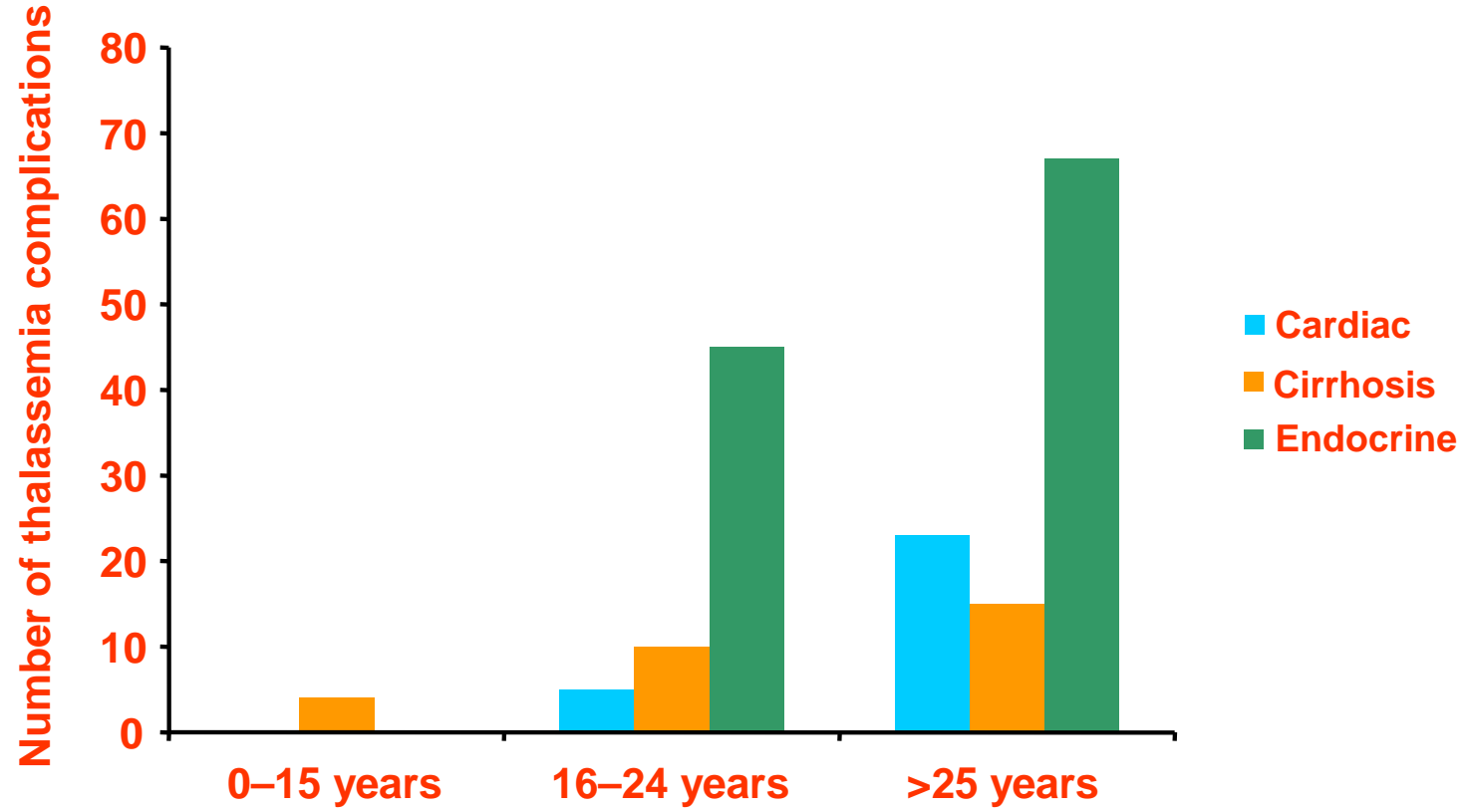
SISTEMAS ORGANICOS SUSCEPTIBLES A LA SOBRECARGA DE HIERRO



Secuelas Clínicas de la Sobrecarga de Fe:

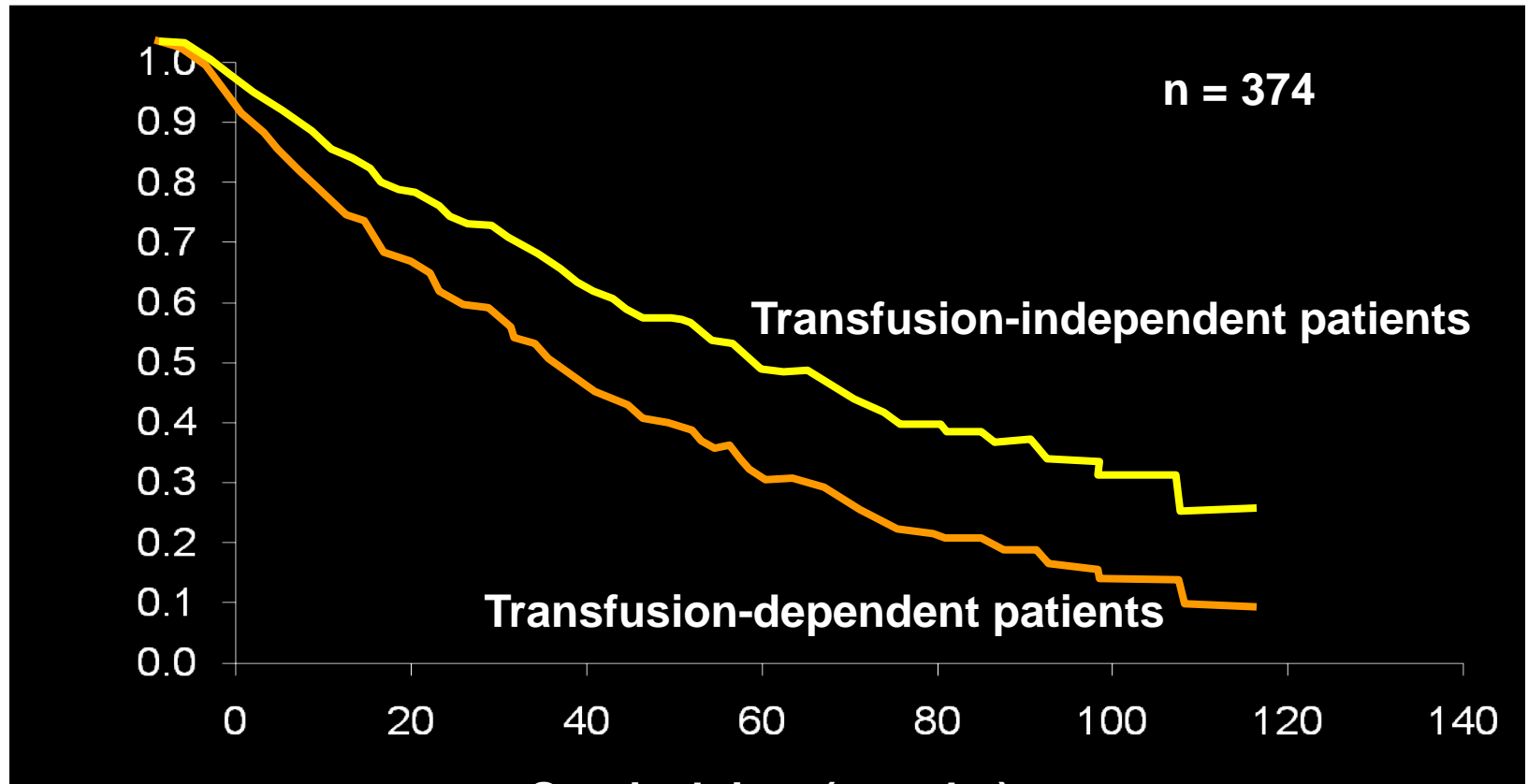
- **Pituitaria:** → Disminución en el crecimiento.
- **Corazón:** → Falla cardíaca-Cardiomiopatía.
- **Hígado:** → Cirrosis
- **Pancreas:** → diabetes mellitus
- **Gónadas:** → Infertilidad-Hipogonadismo.

Complications of thalassemia



Impact of transfusion-dependency on survival of MDS patients

Cumulative proportion surviving



Cazzola. N Engl J Med. 352:536-538, 2005

OBJETIVOS



Causas de sobrecarga de Fe.



Fisiopatología y consecuencias de la sobrecarga de Fe.



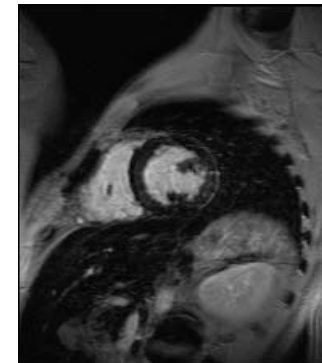
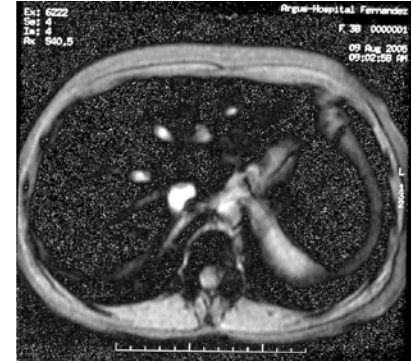
Métodos diagnósticos y mecanismos de toxicidad del Fe.



Manejo y tratamiento: quelantes disponibles

MONITOREO DE LA SOBRECARGA DE Fe

- En los últimos años, nuevos métodos no invasivos surgieron para medir el Fe en exceso.
- La medición del hierro intrahepático e intracardíaco por Resonancia Nuclear Magnética (RNM) o por un dispositivo superconductor de inferencia cuántica (SQUID) son nuevos métodos que mejoran el estudio de la sobrecarga de Fe.
- Actualmente se puede medir el Fe tóxico (NTBI).



Determinaciones para medir el estado del hierro corporal total

Determinación	Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ferritina Sérica 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Prueba simple ◆ No invasiva ◆ Económica 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Medida indirecta de la carga de Fe. ◆ Valores fluctuantes en respuesta a: Inflamación, enf. hepática y alteraciones metabólicas. ◆ Requiere determinaciones seriadas.
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Contenido del hierro hepático (LIC) por biopsia hepática 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Medida directa del LIC ◆ Prueba cuantitativa específica y sensible. ◆ Brinda información de la histología hepática 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Procedimiento invasivo y doloroso. ◆ Con potencial de complicaciones. ◆ Riesgo de interpretaciones erróneas en pacientes con cirrosis. ◆ Requiere operadores con experiencia y laboratorios con técnicas estandarizadas.

Determinaciones para medir el estado del hierro corporal total

<ul style="list-style-type: none"> ◆ LIC por Resonancia nuclear Magnética 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Método no invasivo ◆ Valora el contenido del Fe en todo el hígado ◆ Se puede valorar el estado del hígado en paralelo. ◆ Disponible en Argentina 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Medida indirecta del LIC ◆ Requiere un software especial
<ul style="list-style-type: none"> ◆ LIC por SQUID (Dispositivo superconductor de inferencia cuántica) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Método no invasivo. ◆ Correlación lineal con el LIC por biopsia. ◆ Se puede repetir frecuentemente 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Medida indirecta del LIC ◆ Limitada disponibilidad ◆ Elevado costo ◆ Alta especialización técnica y de equipamiento ◆ No disponible en Argentina
<ul style="list-style-type: none"> ◆ RNM T2* Cardíaca 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Rápida evaluación del contenido de Fe en el septum cardíaco. ◆ Puede cuantificar niveles de Fe. ◆ Puede analizar parámetros de funcionalidad cardíaca. ◆ Analiza paralelamente la función del hígado y el corazón. ◆ Disponible en Argentina 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Medida indirecta del Fe cardíaco. ◆ Tiene que ser estandarizada. ◆ Requiere un software especial
<ul style="list-style-type: none"> ◆ NTBI 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Medición directa del Fe tóxico. 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ No disponible en Argentina ◆ La mejor técnica de determinación debe aún ser definida.

ES SUFICIENTE MONITORIAR CON FERRITINAS?

FERRITINA

RNM CARDIACA T

RNM HEPATICA?

DOSIFICACION ?

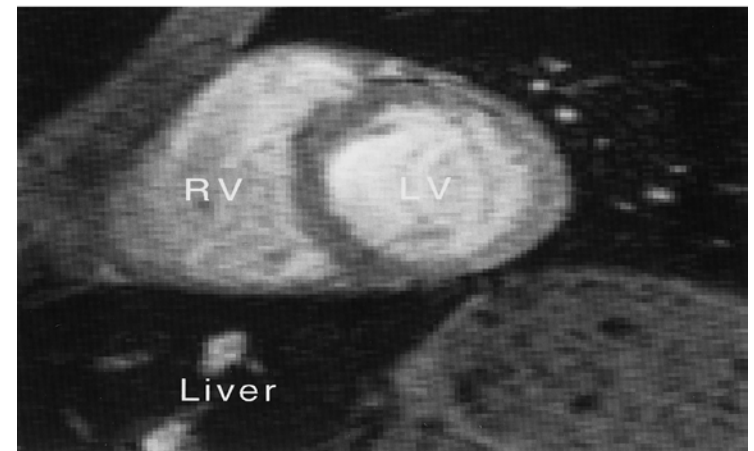
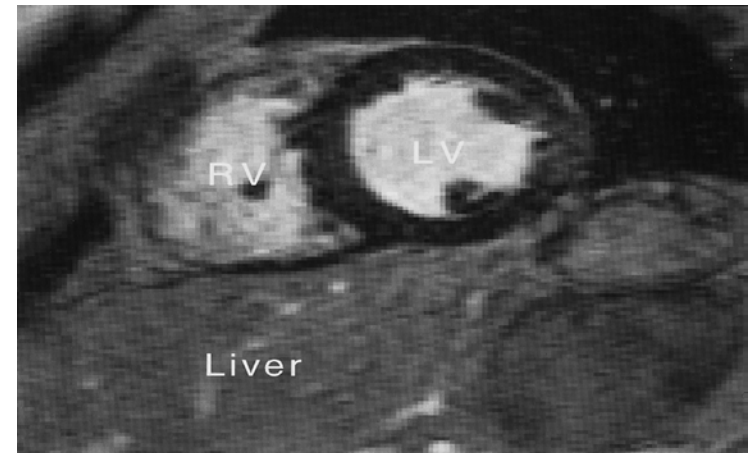
NTBI ?



HAY UNA CORRECTA CORRELACION ENTRE LOS VALORES DE LA RNM T2* Y LOS PARAMETROS CONVENCIONALES DE HIERRO (FERRITINA Y RNM HEPATICA)?

- Algunos pacientes con sobrecarga de Fe y terapia quelante crónica pueden tener:
 - Ferritinas bajas con T2* disminuido.
- Tampoco a veces, hay una correlación entre LIC hepático y T2 cardíaco

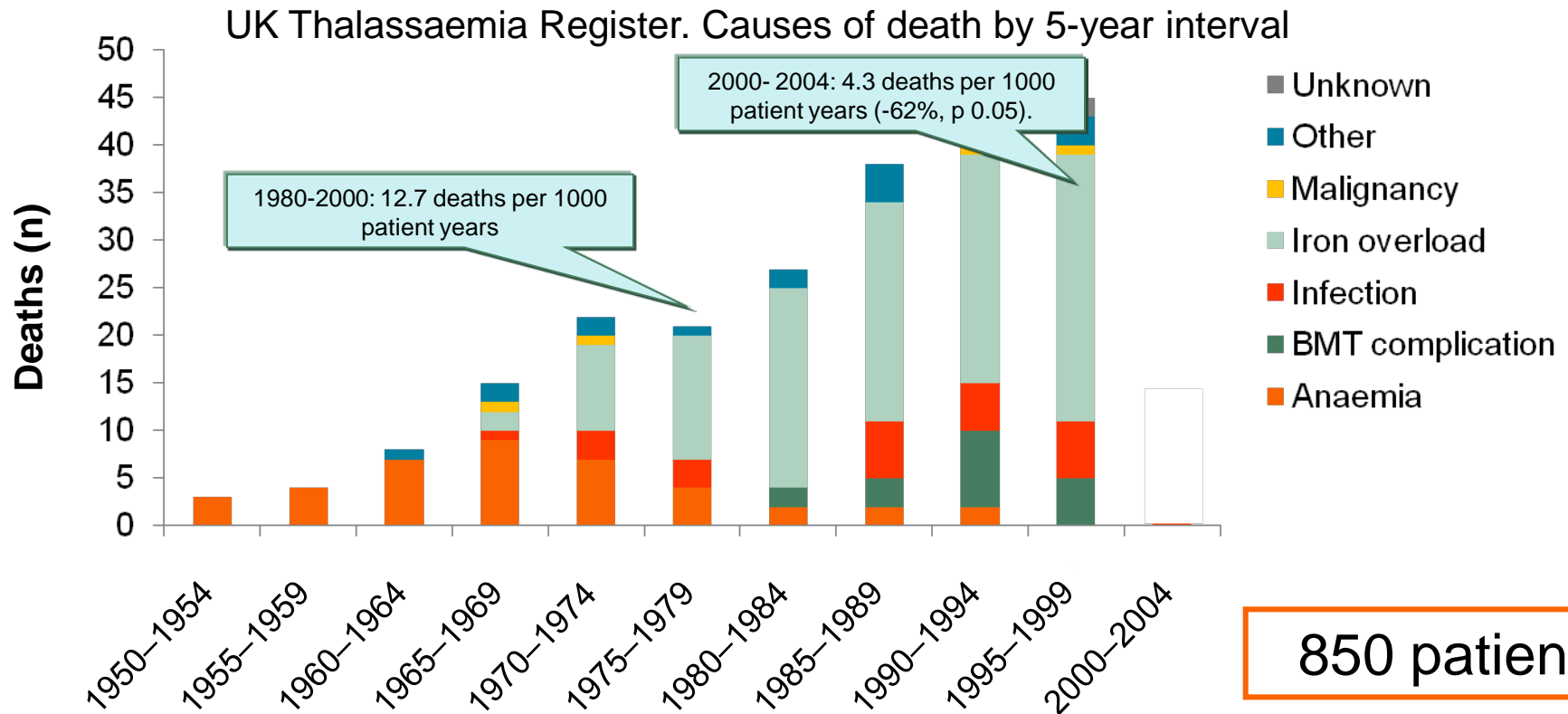
Por lo tanto muchas veces la ferritina sérica y la RNM hepática no reflejan el status cardíaco de los pacientes



Por que es importante la sobrecarga de hierro cardiaca?

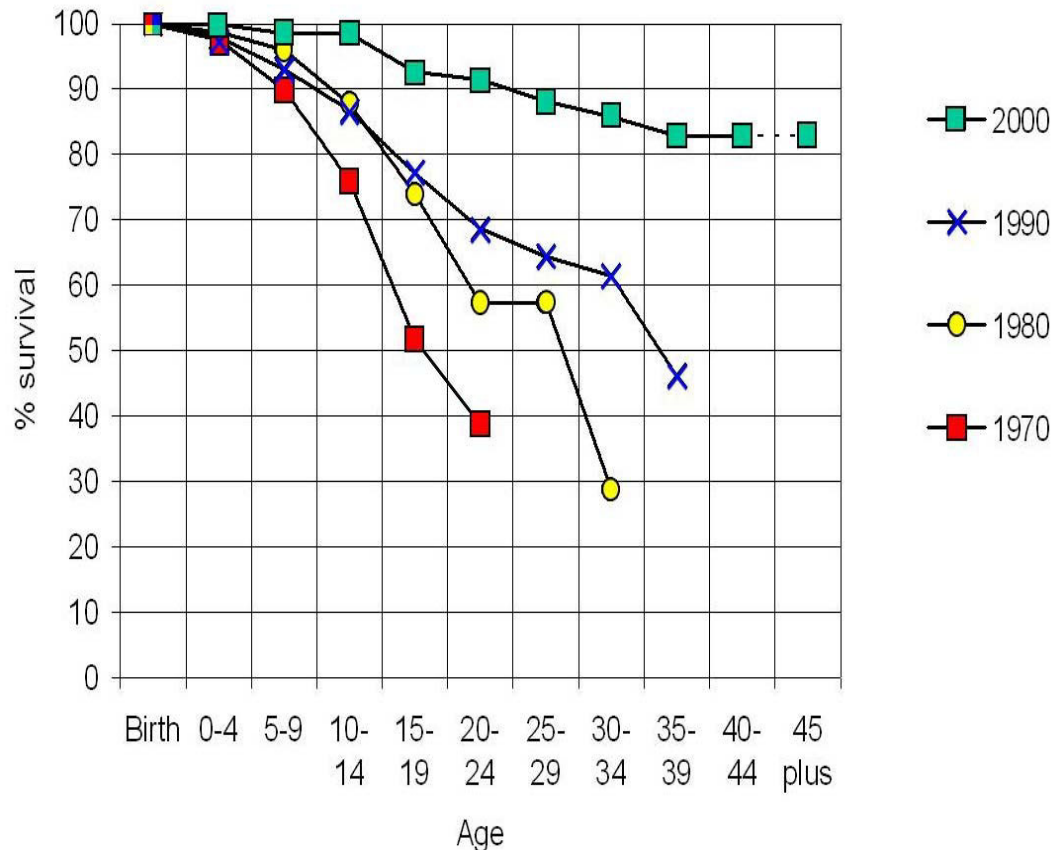
Death by heart failure in 71%

Median age at death 35 years



El regular monitoreo con RNM y la adecuada terapia quelante esta disminuyendo la mortalidad

- Comparison of life expectancy for patients who were alive at the beginning of 1970, 1980, 1990 and 2000



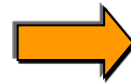
1970	1980	1990	2000
17 years	27	37	80% + than 40 years

Causas de muerte en pacientes con β -talasemia mayor

La sobrecarga de hierro induce a la aparición de arritmias y posterior falla cardíaca siendo esta la principal causa de muerte en pacientes con talasemia mayor

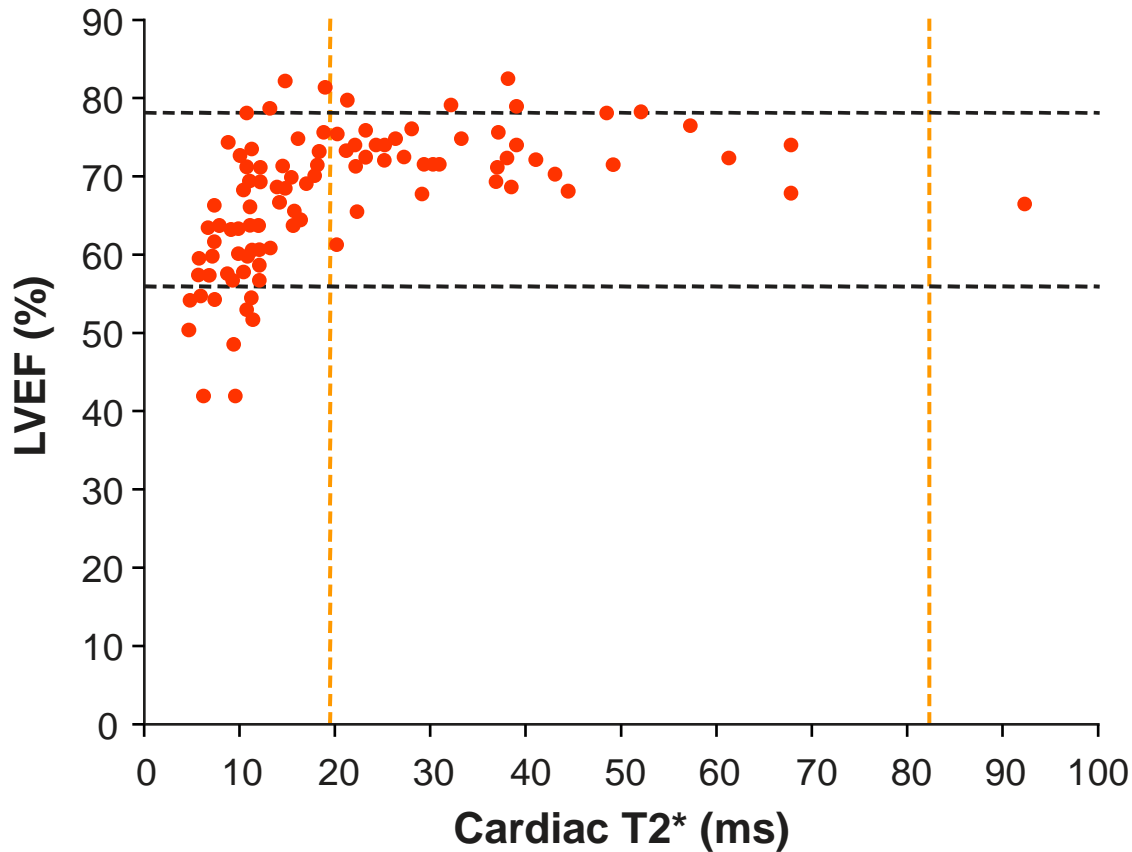


La falla cardíaca causa el 71% de las muertes (60% en series actuales)



Por lo tanto, es crucial, la identificación precoz de la sobrecarga cardíaca para su correcto manejo

RNMT2*:



Valores de T2* < 20 ms están asociadas con progresiva y significativa declinación de la función cardíaca



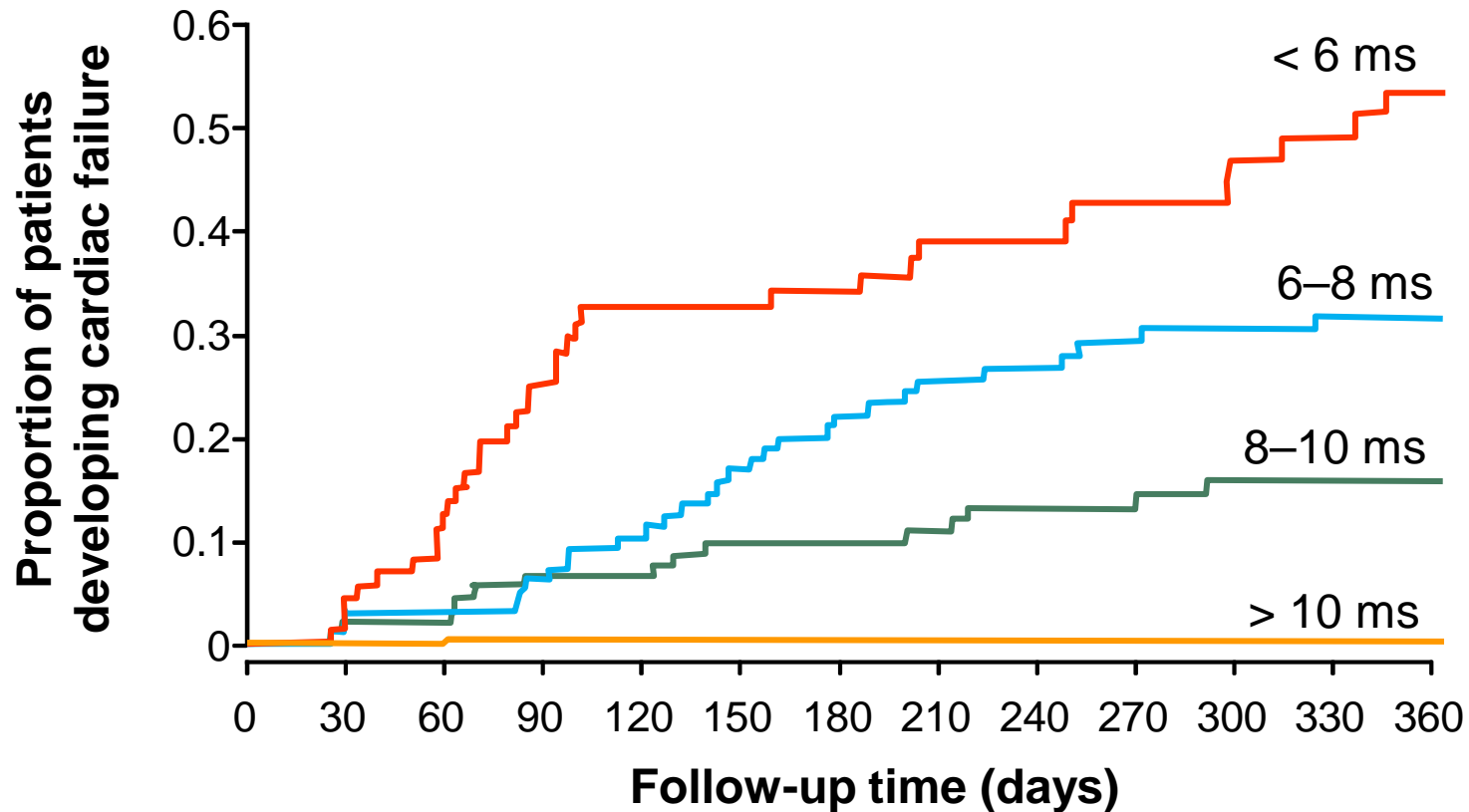
Cardiac T2* value of 37 in a normal heart



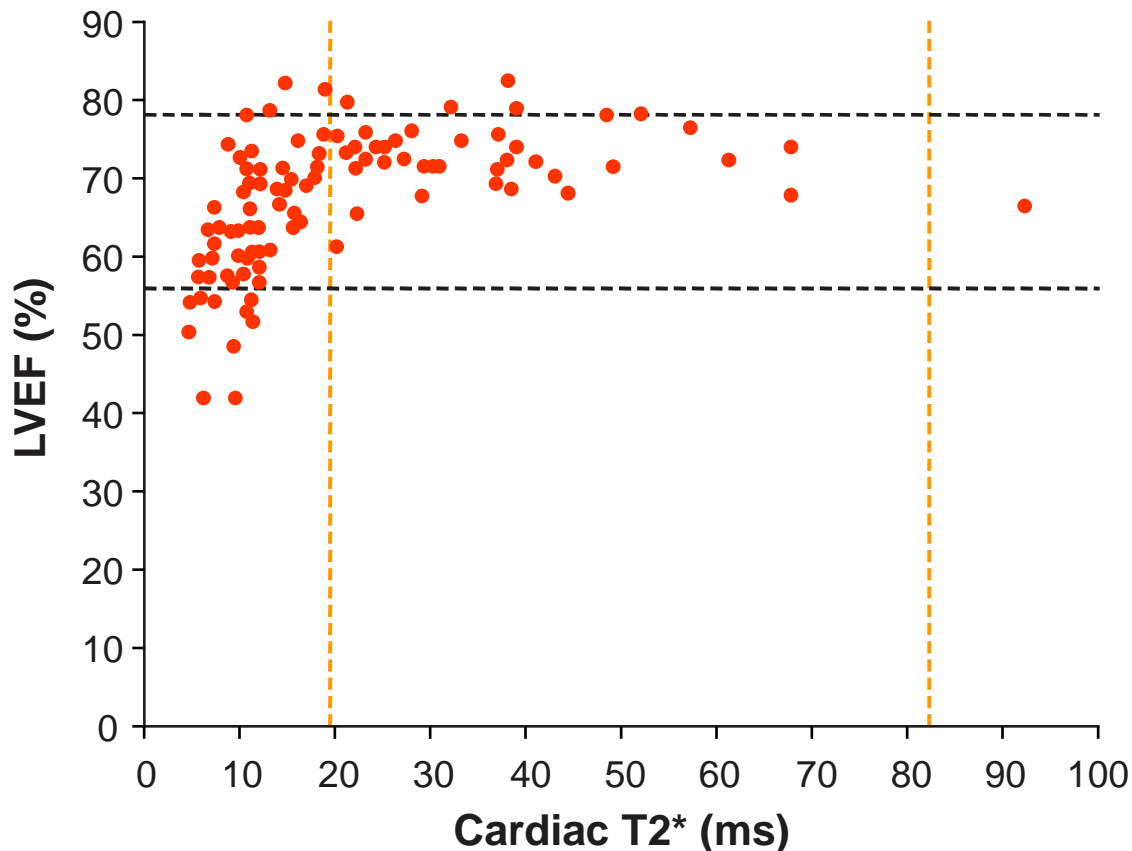
Cardiac T2* value of 4 in a significantly iron overloaded heart

Relationship between cardiac T2* and cardiac failure in β -thalassaemia major

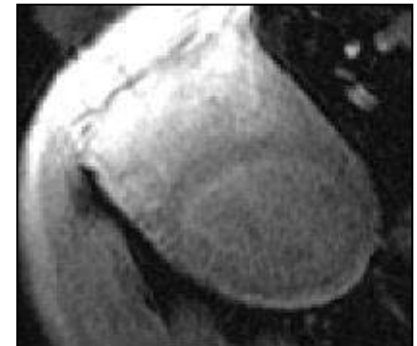
- Myocardial siderosis is the main cause of morbidity and mortality in β -thalassaemia major
- Cardiac T2* < 10 ms predicts high risk of developing cardiac failure



RNMT2*:



Se aconseja la evaluación anual y si el paciente presenta valores de riesgo (<10 ms) es indicación de quelación intensiva.



Cardiac T2* value of 37 in a normal heart



Cardiac T2* value of 4 in a significantly iron overloaded heart

CUAL ES EL MECANISMO DE TOXICIDAD DEL Fe ?

NTBI



! Peroxidacion de membranas

? Incremento de la saturación?

se satura la transferrina ?

Daño mitocondrial ?

MECANISMOS DE TOXICIDAD DEL HIERRO

Las transfusiones de sangre frecuentes.



- **Producen un exceso de Fe libre.**



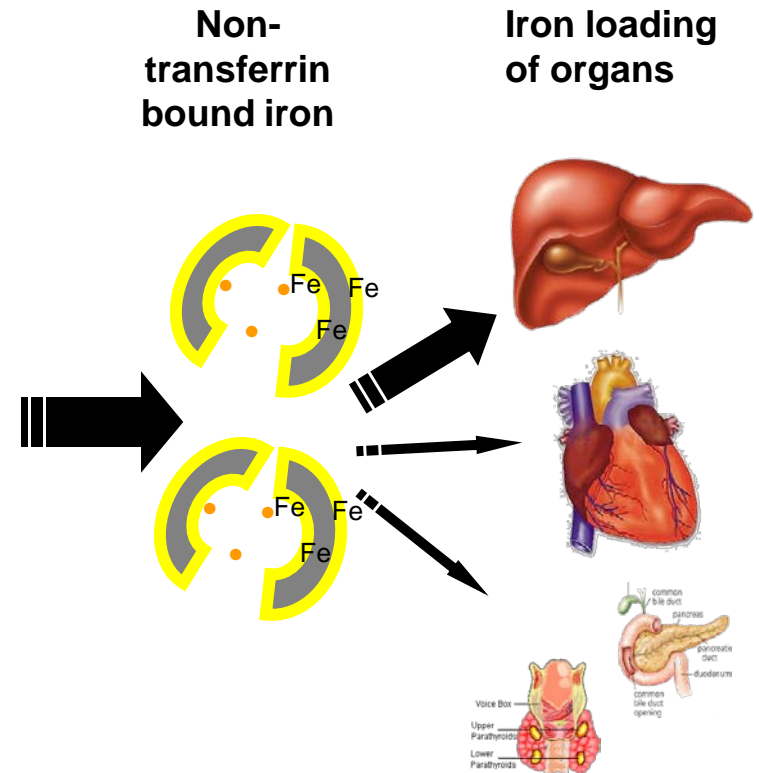
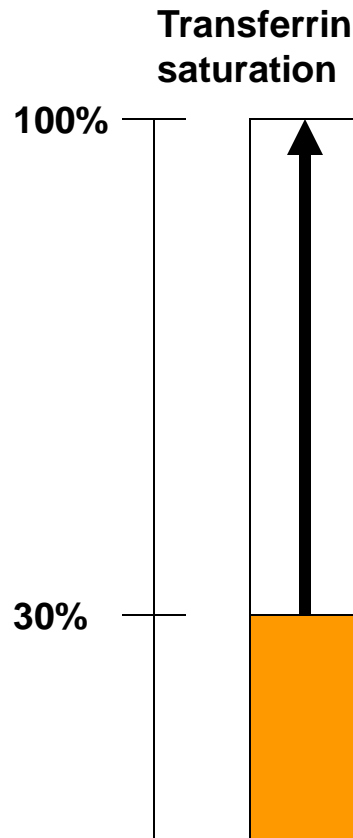
- **Con incremento gradual de la saturación.**



- **Se satura la transferrina y aumenta el Fe libre en plasma: (NTBI).**

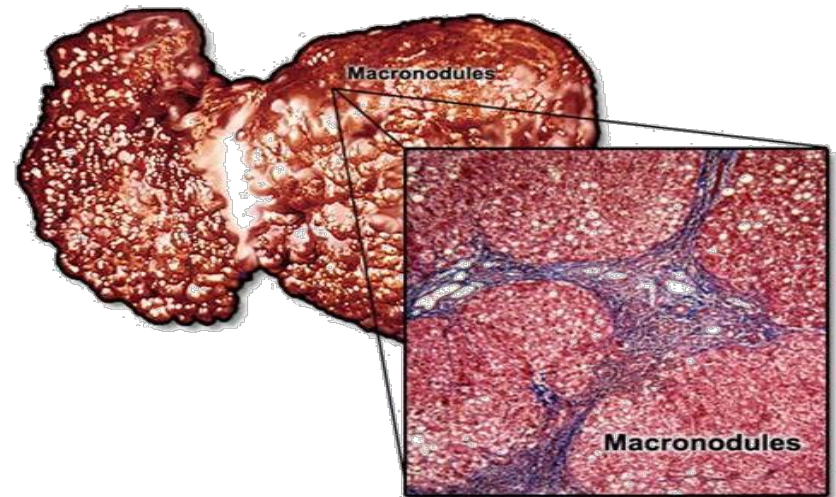
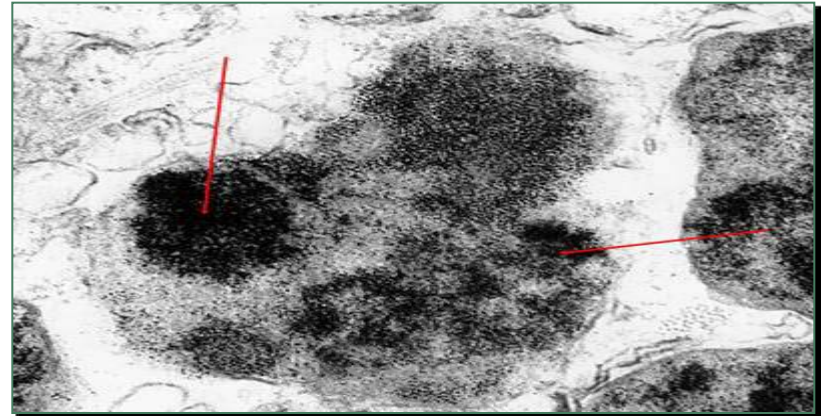


EL NTBI y el LPI producen el daño intraparenquimatoso



MECANISMOS DE TOXICIDAD DEL HIERRO

- El control de 24 hs del hierro libre no unido a la transferrina (LPI/NTBI) es la llave para el éxito de la quelación.
- El mecanismo de toxicidad del Fe esta relacionado con la presencia de NTBI responsable final del daño intra-parenquimatoso con peroxidación de las membranas lisosomales y muerte celular.
- El aumento del NTBI es el verdadero responsable del daño orgánico produciendo insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, hipotiroidismo e insuficiencia hepática de diferente grado de severidad



OBJETIVOS

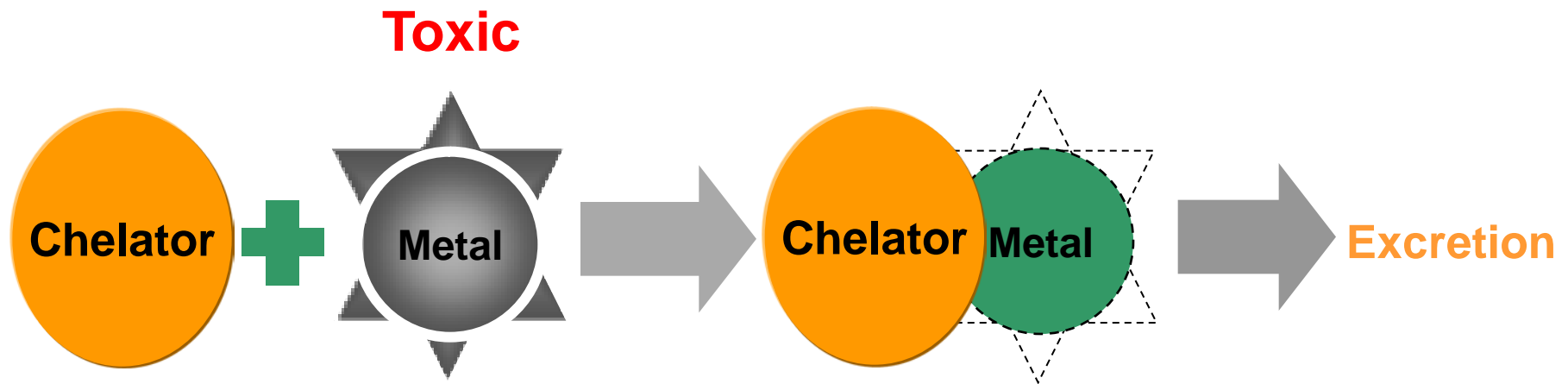
Introducción

Participación del Hematólogo, pediatra y traumatólogo

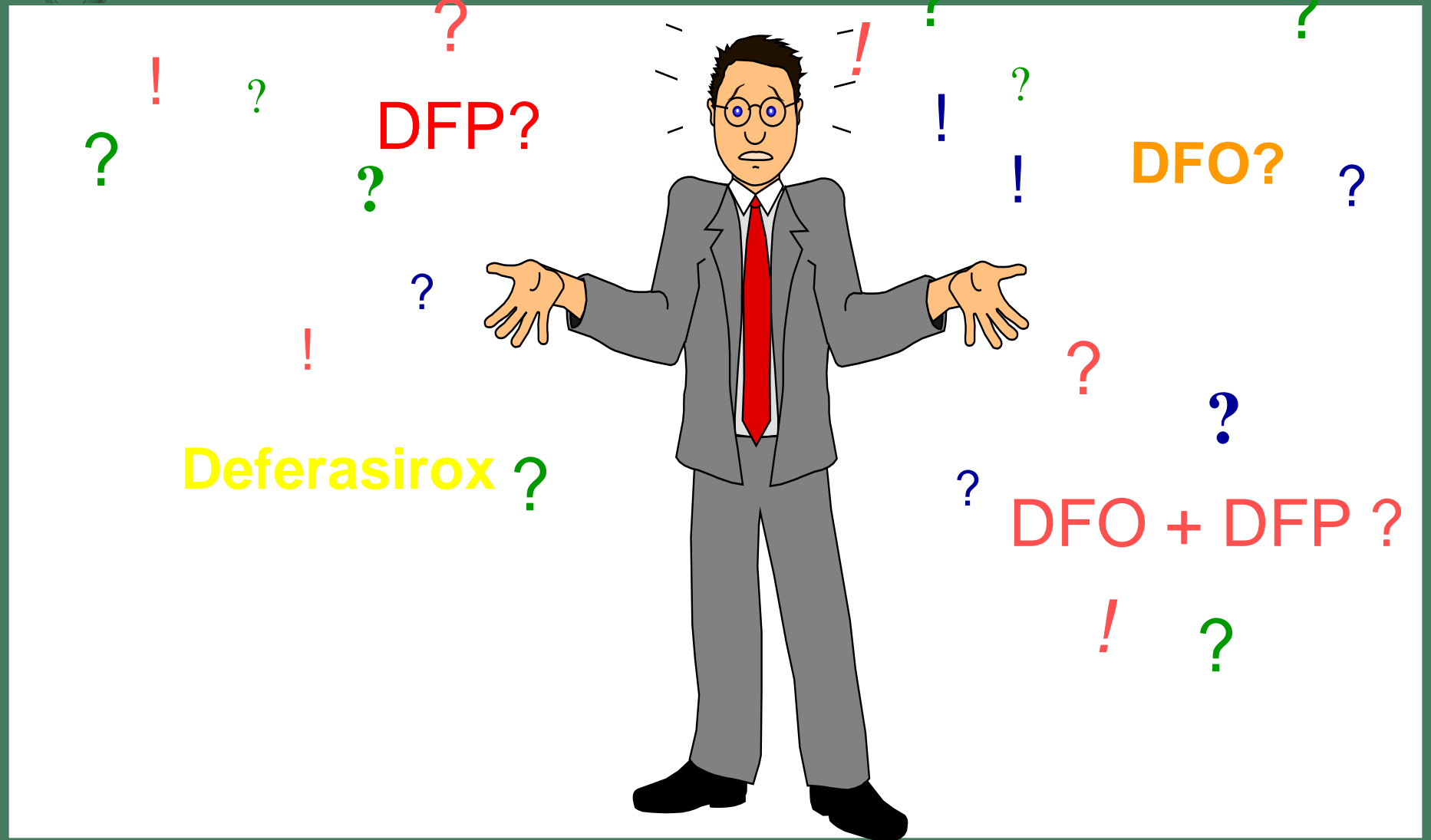
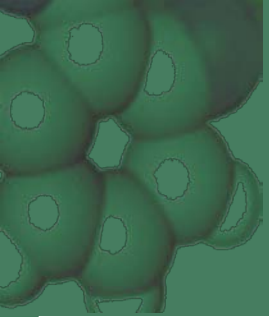
Métodos diagnóstico. Mecanismos de toxicidad del Fe.

Manejo y Tratamientos: quelantes disponibles

TERAPIA QUELANTE



En la actualidad disponemos de distintos quelantes que pueden ser útiles como terapia de 1^{era} línea en pacientes con Talasemia mayor, desordenes relacionados y SMD con sobrecarga de Fe transfusional



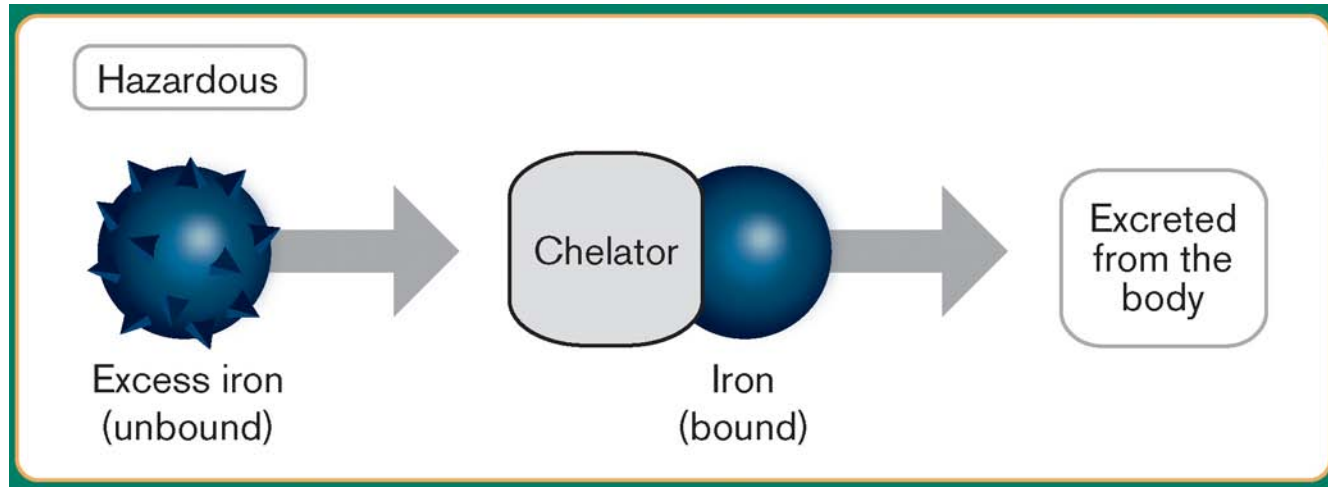
DFP?

DFO? ?

Deferasirox ?

? DFO + DFP ?

QUELANTE DEL HIERRO IDEAL



- Buena biodisponibilidad por vía oral
- Vida media prolongada
- Cobertura quelante de 24 hs logrando un adecuado y permanente control del NTBI y el LPI
- Pocos efectos adversos.
- Mantener un balance de Fe negativo
- Alta especificidad y afinidad por el Fe férrico.
- Buena penetración celular

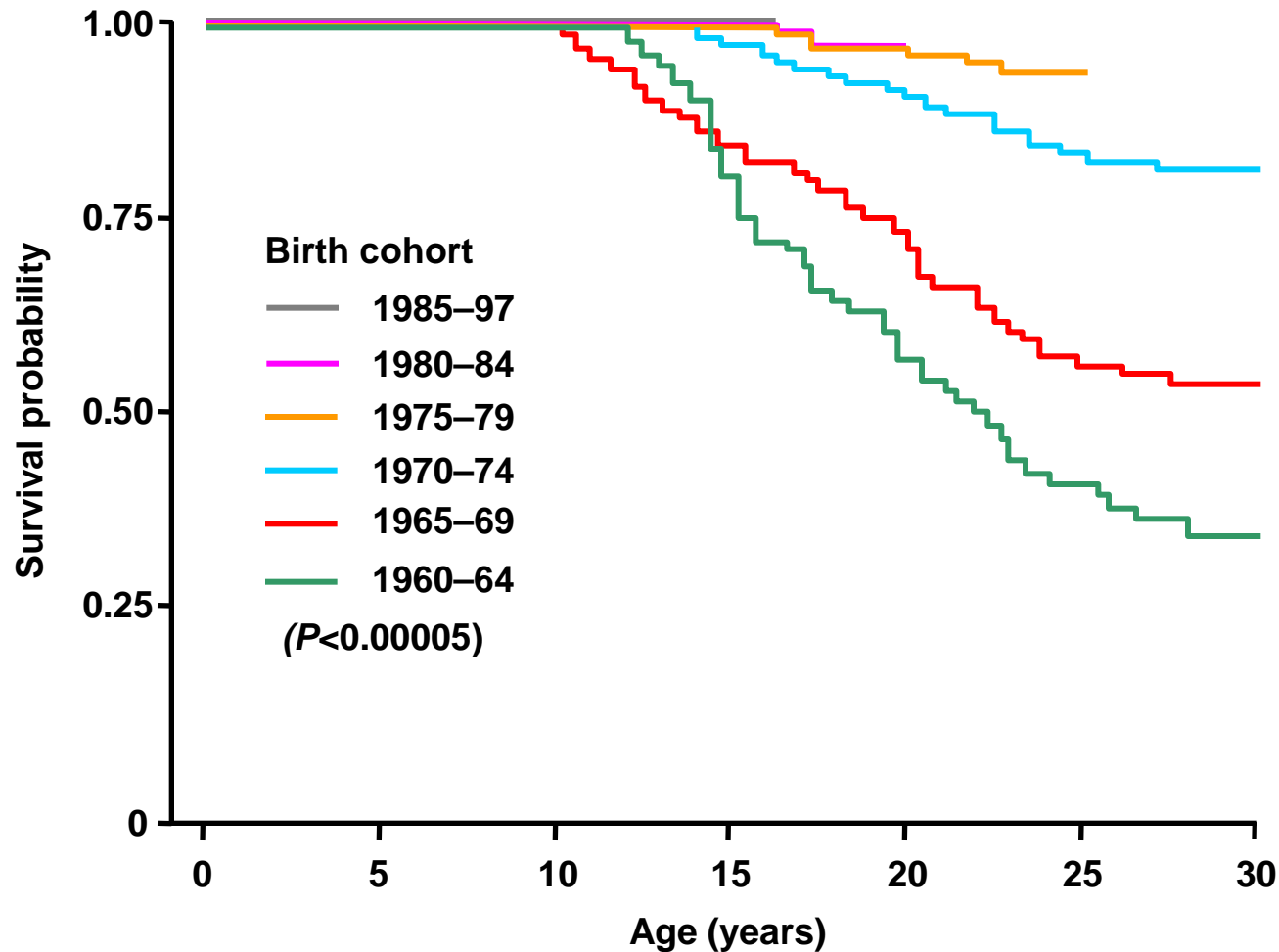
QUELANTES DISPONIBLES EN ARGENTINA

Quelante	Vía de administración	Ventajas	Desventajas
Deferoxamina	SC	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Experiencia de más de 30 años como terapia de la sobrecarga de hierro transfusional. ◆ DFO EV (infusión continua) es una opción para pacientes con FS >2500 (peligro de toxicidad cardiológica). ◆ Puede combinarse con deferiprona 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ La vía de administración esta relacionada con la corta vida media ◆ Falta de adherencia que se asocia con < tasas de sobrevida ◆ Escasa eficacia para controlar el NTBI
Deferiprone	Oral (cada 8hs)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Buena biodisponibilidad vía oral. ◆ Mejora la función cardiológica medida por fracción de eyección. ◆ Puede combinarse con Deferoxamina. 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Riesgo de agranulocitosis. ◆ Necesita control hematológico semanal. ◆ Escasa eficacia para controlar el NTBI por rebote entre dosis

QUELANTES DISPONIBLES EN ARGENTINA

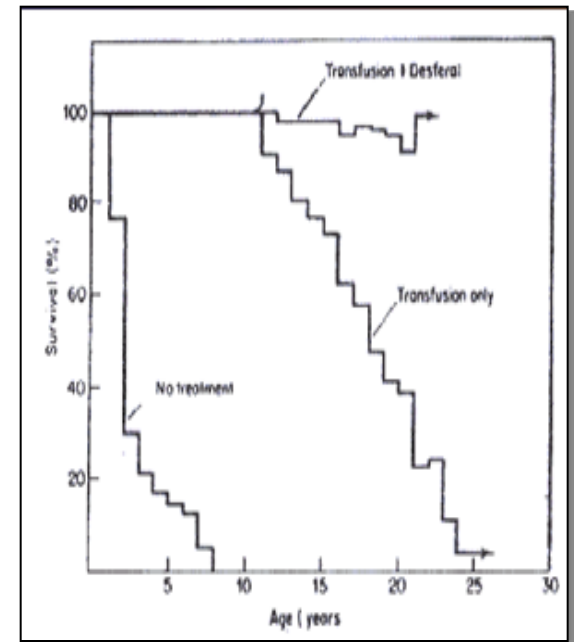
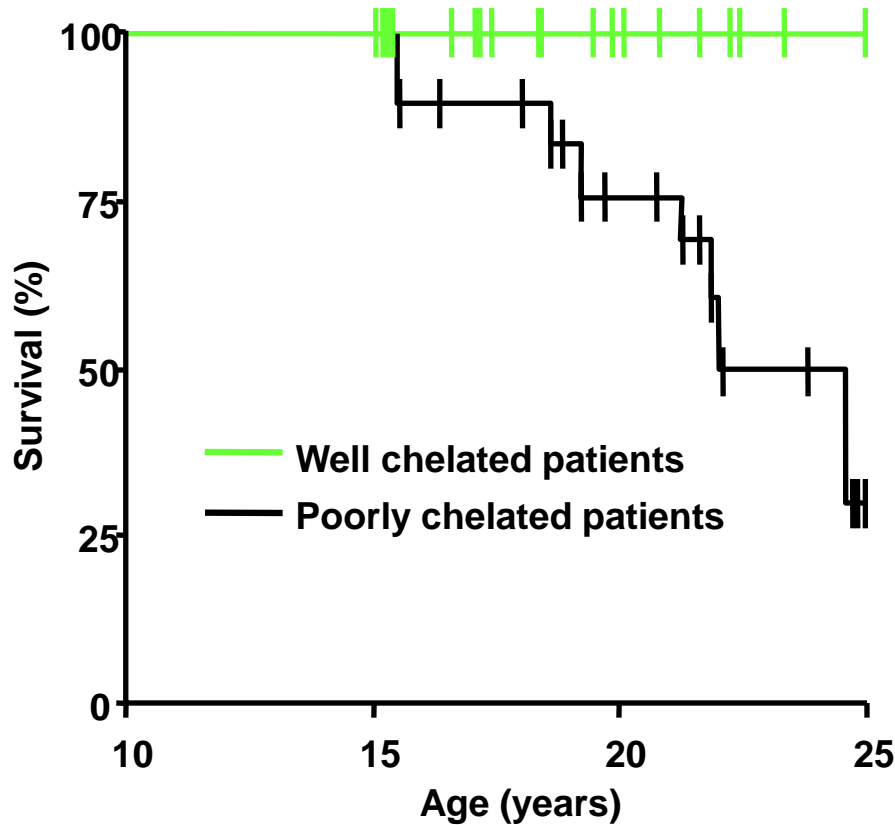
Quelante	Vía de administración	Ventajas	Desventajas
Terapia combinada (deferoxamina + deferiprone)	Oral (cada 8hs) + SC (terapia combinada; o terapia secuencial)	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Efecto sinérgico: > excreción de Fe urinario mejorando la eficacia ◆ Terapia secuencial (7 días de deferiprone y 7 días de deferasirox): logra buen control del LPI / NTBI ◆ Menor incidencia de efectos adversos ◆ Acceso a diferentes pools de hierro 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ La terapia combinada (7 días de deferiprone + 2 días de deferoxamina) no logra un control del LPI / NTBI ◆ No mejora la calidad de vida ◆ No evita los controles hematológicos semanales ◆ No mejora la adherencia
Deferasirox	Oral (1 sola dosis diaria).	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Buena biodisponibilidad por vo con 1 dosis diaria. ◆ Control del NTBI con 1 dosis/ d ◆ Buena adherencia al tratamiento ◆ Programa de estudios clínicos pre comercialización con gran número de pacientes ◆ Mejor calidad de vida 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Necesita monitoreo de la función renal. ◆ Falta de balance negativo del Fe con dosis <20/mg/kg/día.

MEJORA DE LA SOBREVIVENCIA EN PACIENTES CON TALASEMIA MAYOR CON DFO.



Borgna-Pignatti C *et al. Haematologica* 2004;89:1187–1193.

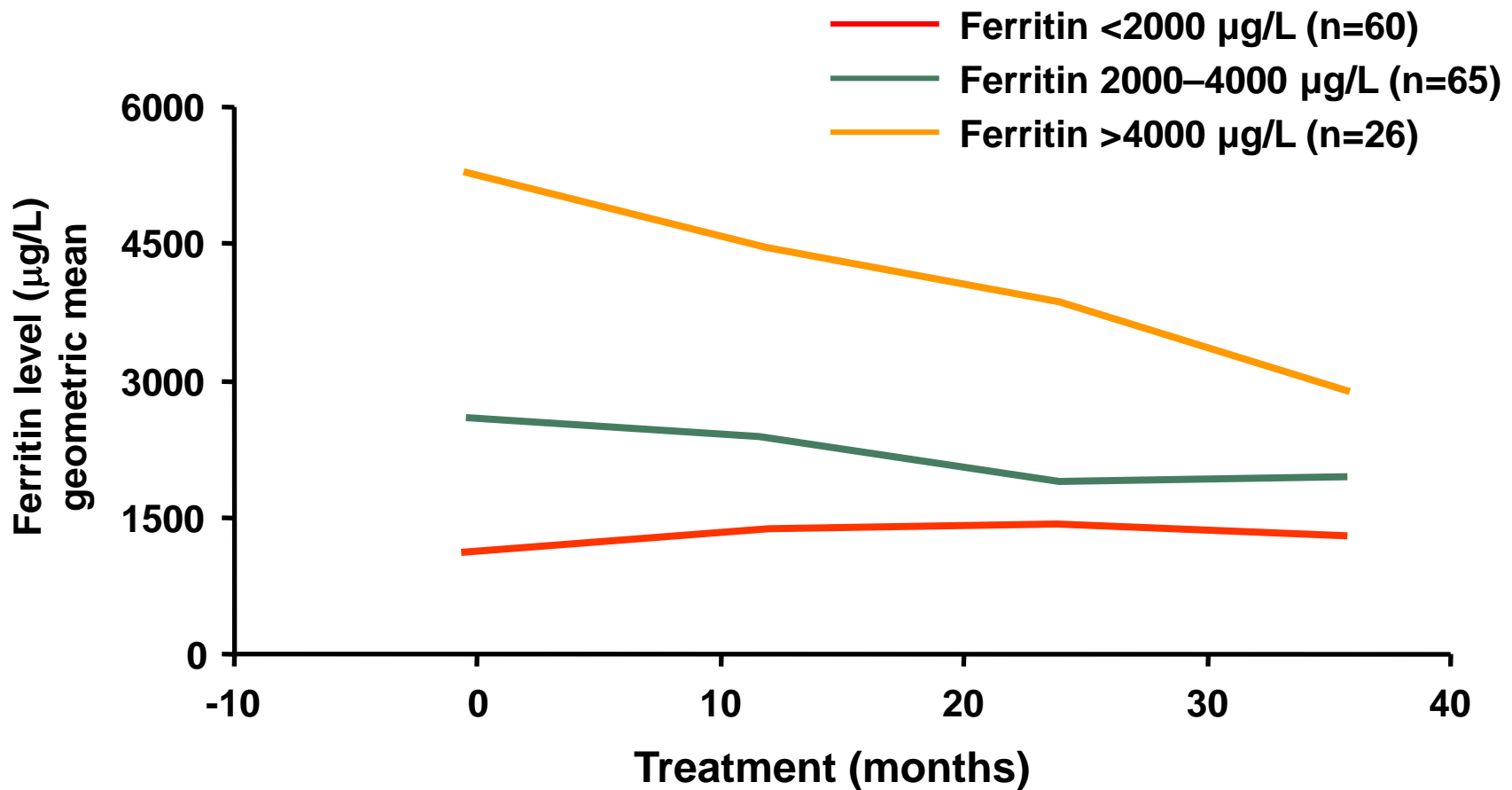
FALTA DE ADHERENCIA AL TRATAMIENTO



Brittenham GM *et al.* *N Engl J Med* 1994;331:567–573.

EFEECTO DE LA DEFERIPRONA SOBRE LA FERRITINA SERICA

- 3-year study of 151 Italian patients with thalassemia major



EFFECTO DE LA DEFERIPRONA SOBRE LA CONCENTRACION DE Fe MIOCARDICO Y LA FUNCION VENTRICULAR.

London	L1 N: 30	DFO N:15	P
MRI T2 (Fe miocárdico)	34.0	11.4 ms	0.02
Fracción de Eyección	70	63	0.004
Exceso de Fe Miocárdico (T2 <20ms)	27%	67%	0.025

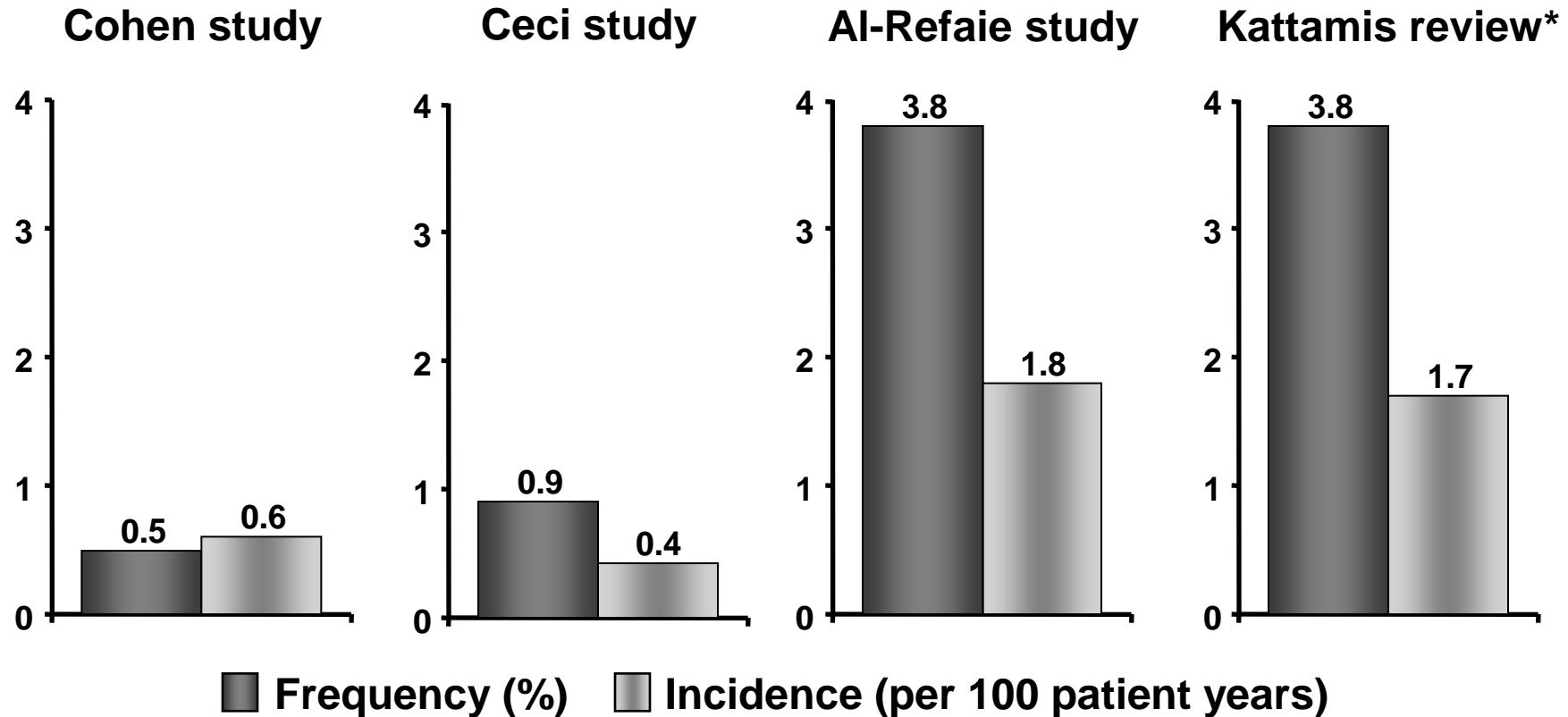
Turín	Deferiprone 75mg/kg/d por 6a. N: 54	DFO 40mg/kg/d N:75	P
Muerte por falla cardiaca	0	3	0.02
Nueva disfunción cardiaca	2 (4%)	15 (20%)	0.007

Lisa J Anderson Lancet 2002;360:516-520

Lisa J Anderson Lancet 2002;360:516-520

“ En comparación con el DFO la Deferiprona protege mas eficientemente el Miocardio ”

TERAPIA CON DEFERIPRONE Y AGRANULOCITOSIS



*Combined DFO and deferiprone therapy

DEFERIPRONA + DFO: TERAPIA COMBINADA

- En 1998 se realizaron los primeros estudios combinando la Deferiprona con el DFO

Tipo de combinación:

1. Terapia combinada (7 por 2): Deferiprona 75 mg/kg/día 7 días por semana y Deferoxamina 40 mg/kg/día SC en infusión de 8-10 hs por dos días de la semana.
2. Terapia secuencial (7 por 7): Deferiprona 75 mg/kg/día 7 días por semana y Deferoxamina 40 mg/kg/día SC en infusión de 8-10 hs por 7 días de la semana.

FUNDAMENTOS:

- DFP es una pequeña molècula lipolítica que actúa dentro de la célula y moviliza el Fe intra-celular.
- El Fe movilizado es extraído de la superficie intra-celular y es transferido a las molèculas de DFO que tienen su máxima acción en las superficies extracelulares.

Deferasirox (Exjade[®], ICL670)

Indicaciones:

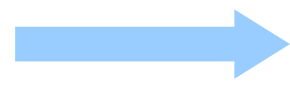
- Aprobada en Europa y en EEUU en Diciembre de 2006 para el tratamiento de la sobrecarga de hierro transfusional en adultos y niños > de 2 años de edad.

Características:

- Forma de administración: vía oral cada 24 hs. (una vez por día)
- Vida media: 8-16 hs..
- Excreción: fecal
- Dosis: 20-30 mg/kg/día.
- Forma de presentación: tabletas de 125 mg-250 mg-500 mg

DOSIFICACION DEL DEFERASIROX DE ACUERDO A LAS METAS TERAPEUTICAS Y A EL REQUERIMIENTO TRANSFUSIONAL

Dosis inicial



20 mg/kg/día

La dosis inicial puede modificarse por los siguientes parámetros:

Requerimiento transfusional

Metas terapéuticas

Dosis de Deferasirox

GR > 14 mL/kg/mes (+ 4 unidades en adultos)

Reducción del Fe corporal

30 mg/kg/día

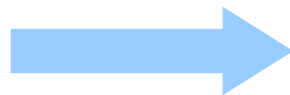
GR < 7 mL/kg/mes (2 unidades en adultos)

Mantener el Fe corporal

20 mg/kg/día

Para pacientes en tratamiento con DFO la dosis sugerida inicial es la mitad de la dosis que estaba recibiendo de DFO. Ejemplo:

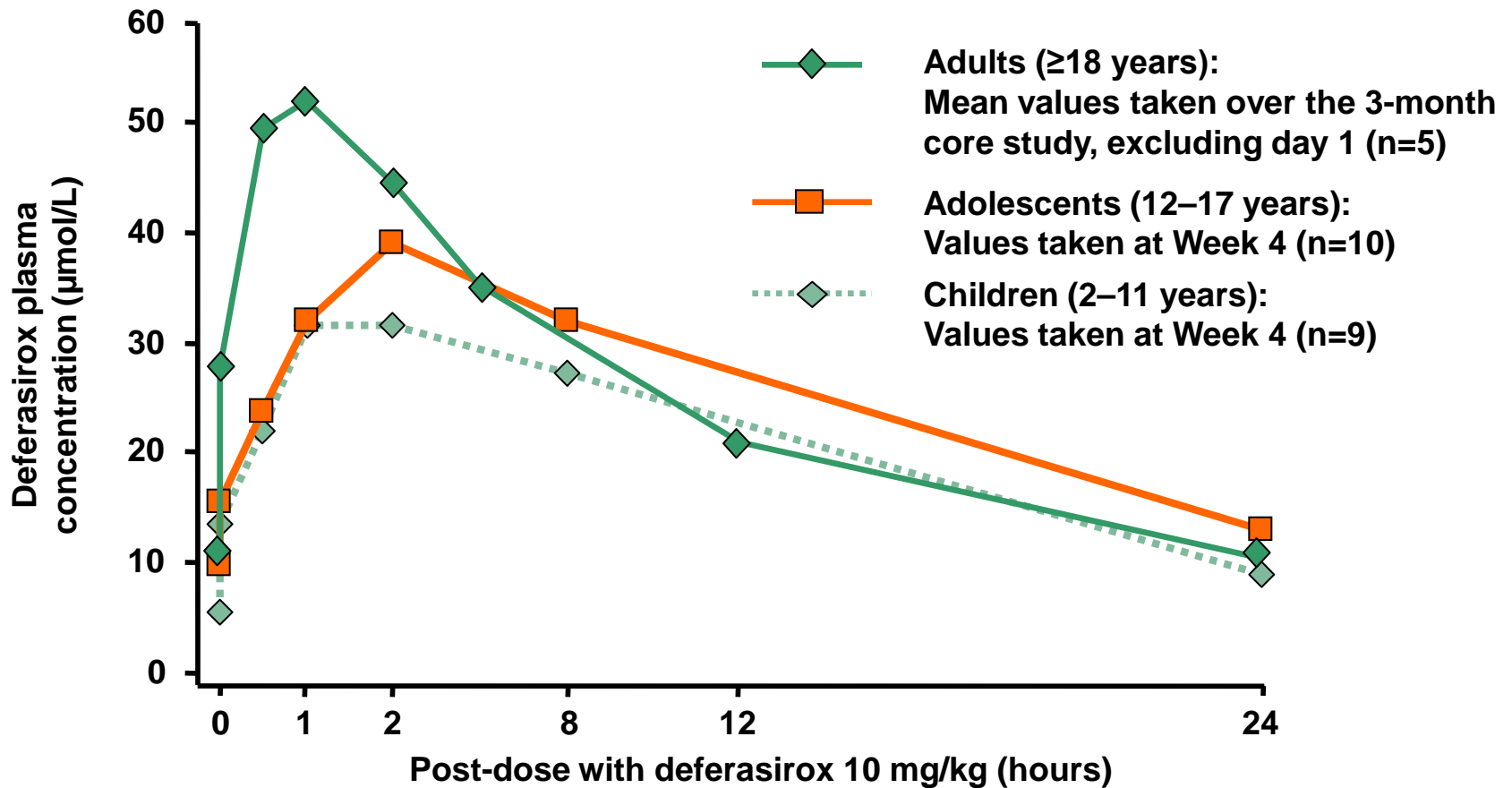
DFO 40 mg/kg/d for 5 días por semana



Deferasirox 20 mg/kg/día

En pediatría las dosis recomendadas son las mismas que en los adultos, sin embargo, cuando se produzcan cambios en el peso corporal se debe recalcular la medicación.

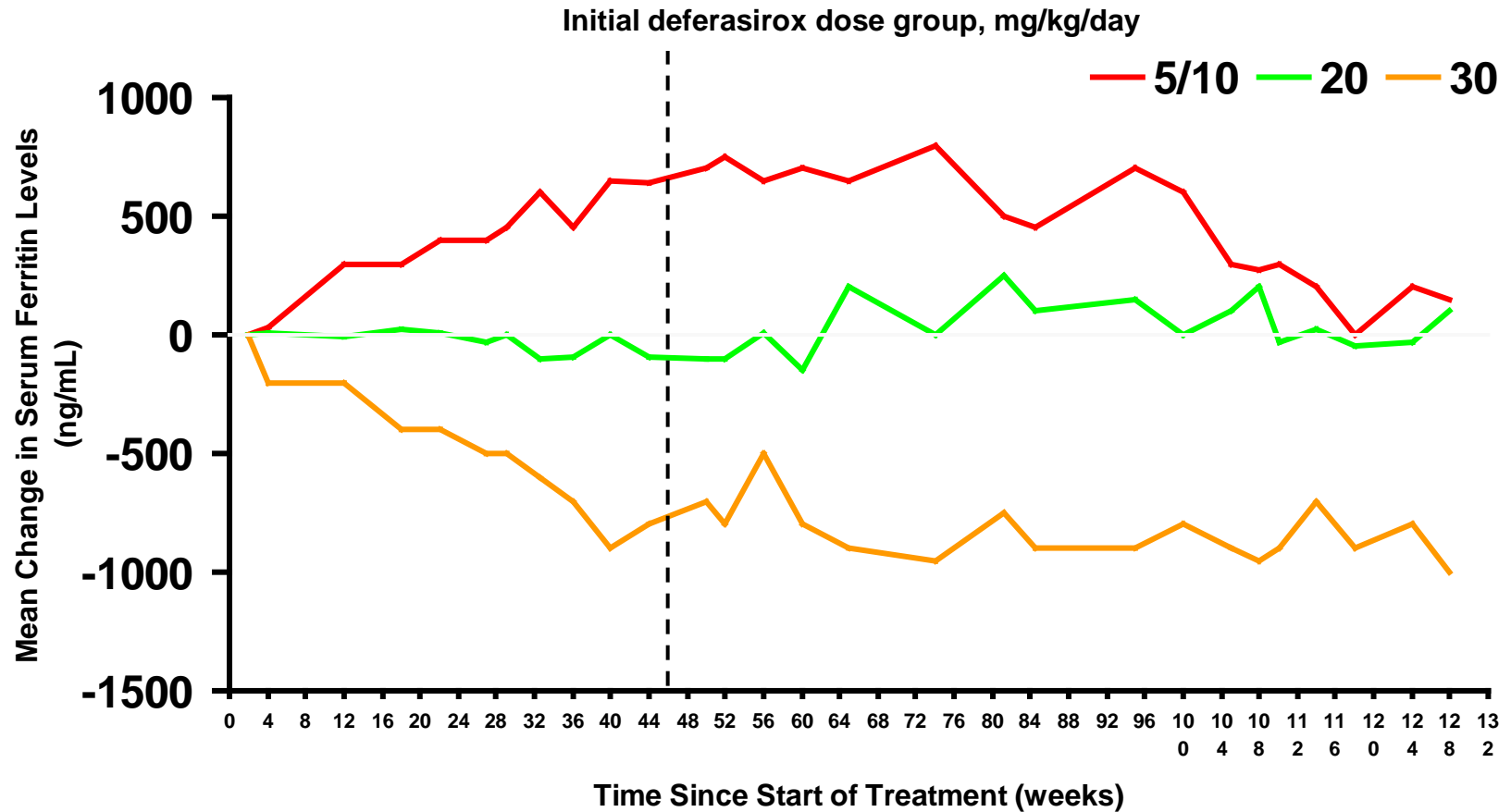
EN TODOS LOS GRUPOS ETARIOS EL DEFERASIROX LOGRA 24 HORAS DE QUELACION



Galanello R et al. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44(6):abst. 1107.

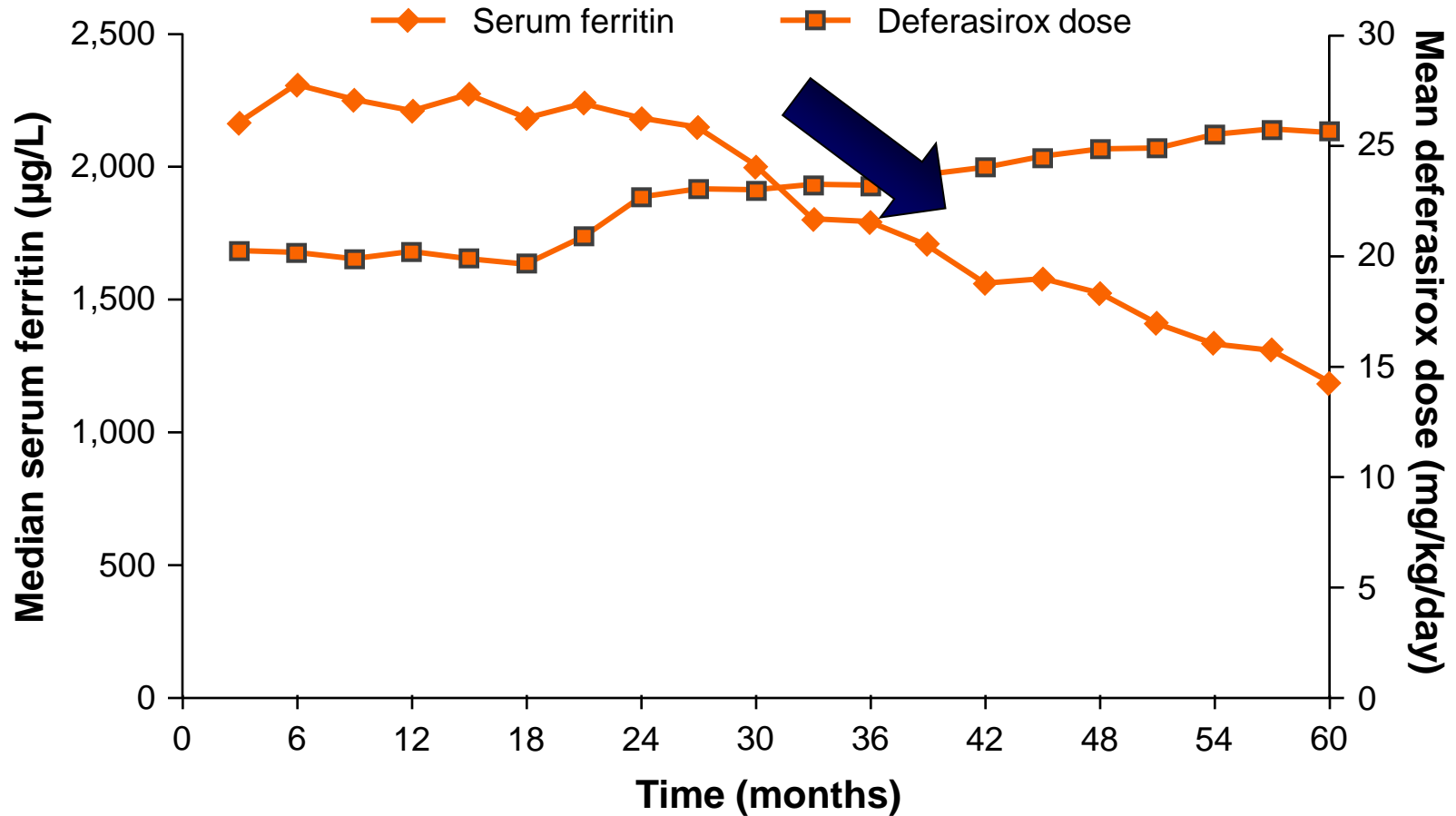
Piga A et al. *Haematologica* 2006; 91(7):873-879

A 3 AÑOS EL DEFERASIROX CONTINUA A 30 MG/KG/DIA REDUCIENDO LA FERRITINA SERICA



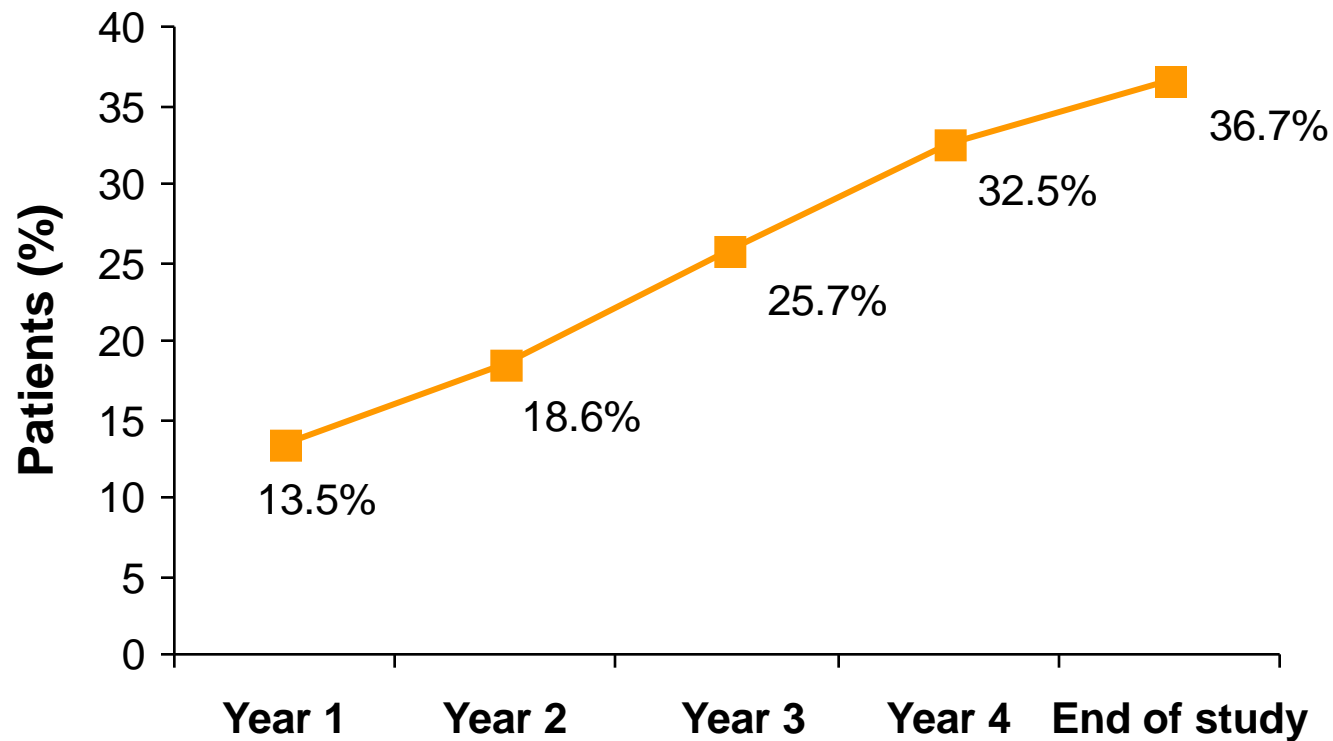
Note: Dotted line represents the end of the core and beginning of the extension phase, when dose adjustments were permitted

Eficacia del deferasirox a 5 años: control de la FS



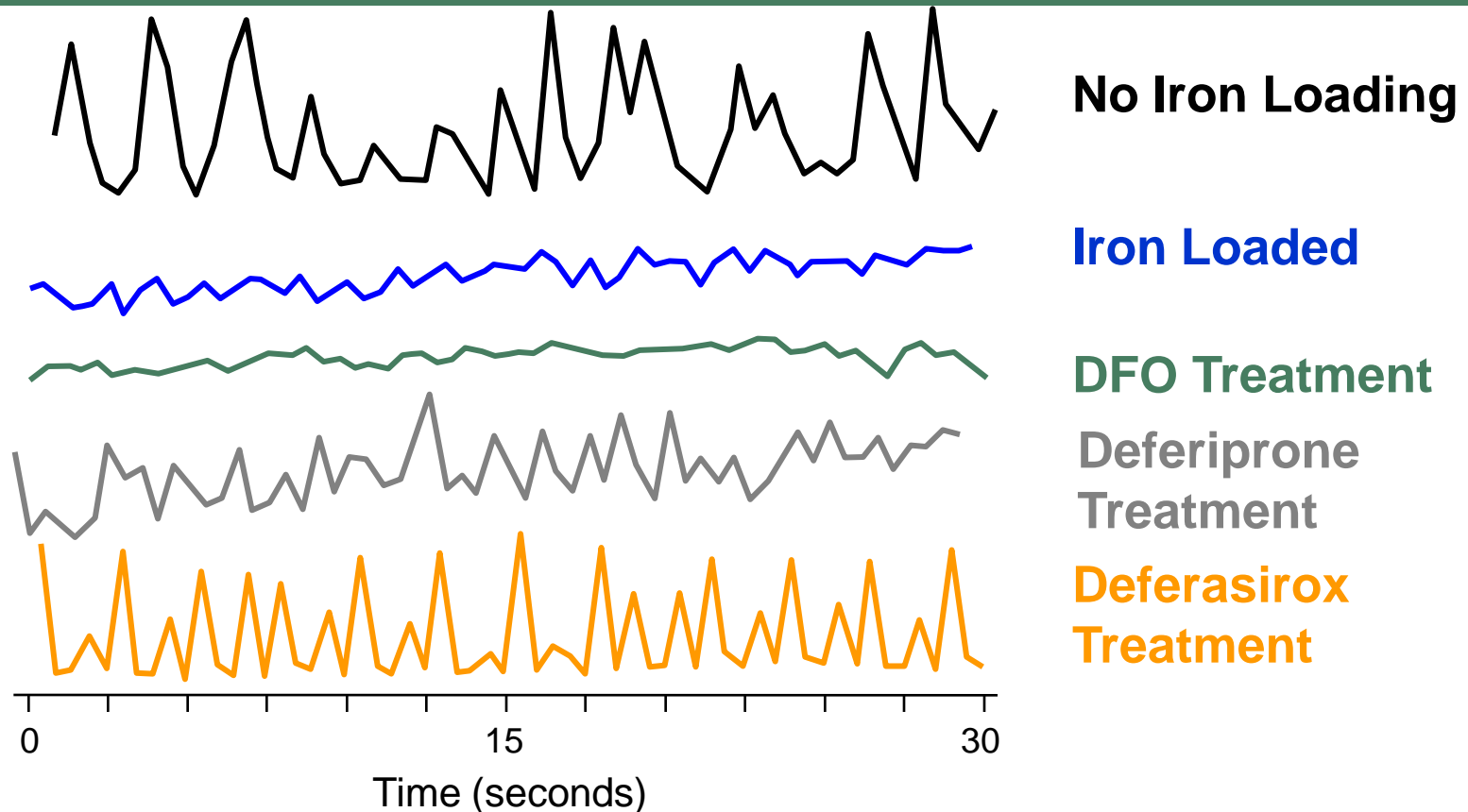
Experiencia con pacientes con ferritinas < 1,000 $\mu\text{g/L}$

Se evaluaron 174 pacientes adultos y pediátricos quelados con deferaxirox evaluando el porcentaje de pacientes con ferritinas < 1,000 $\mu\text{g/L}$



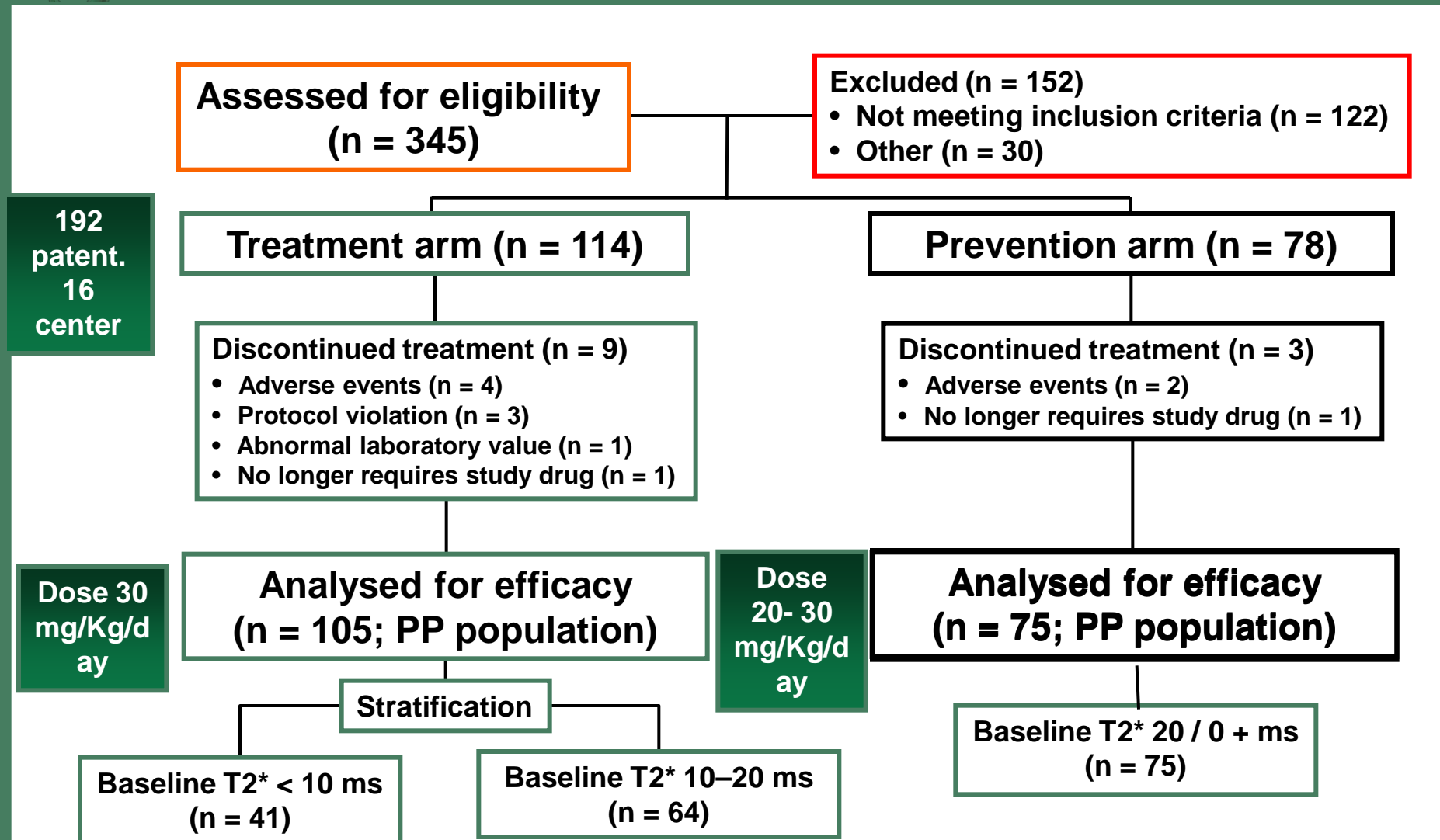
M6.9

DEFERASIROX RESTAURA LA PERDIDA DE LA CONTRACTIBILIDAD CARDIACA

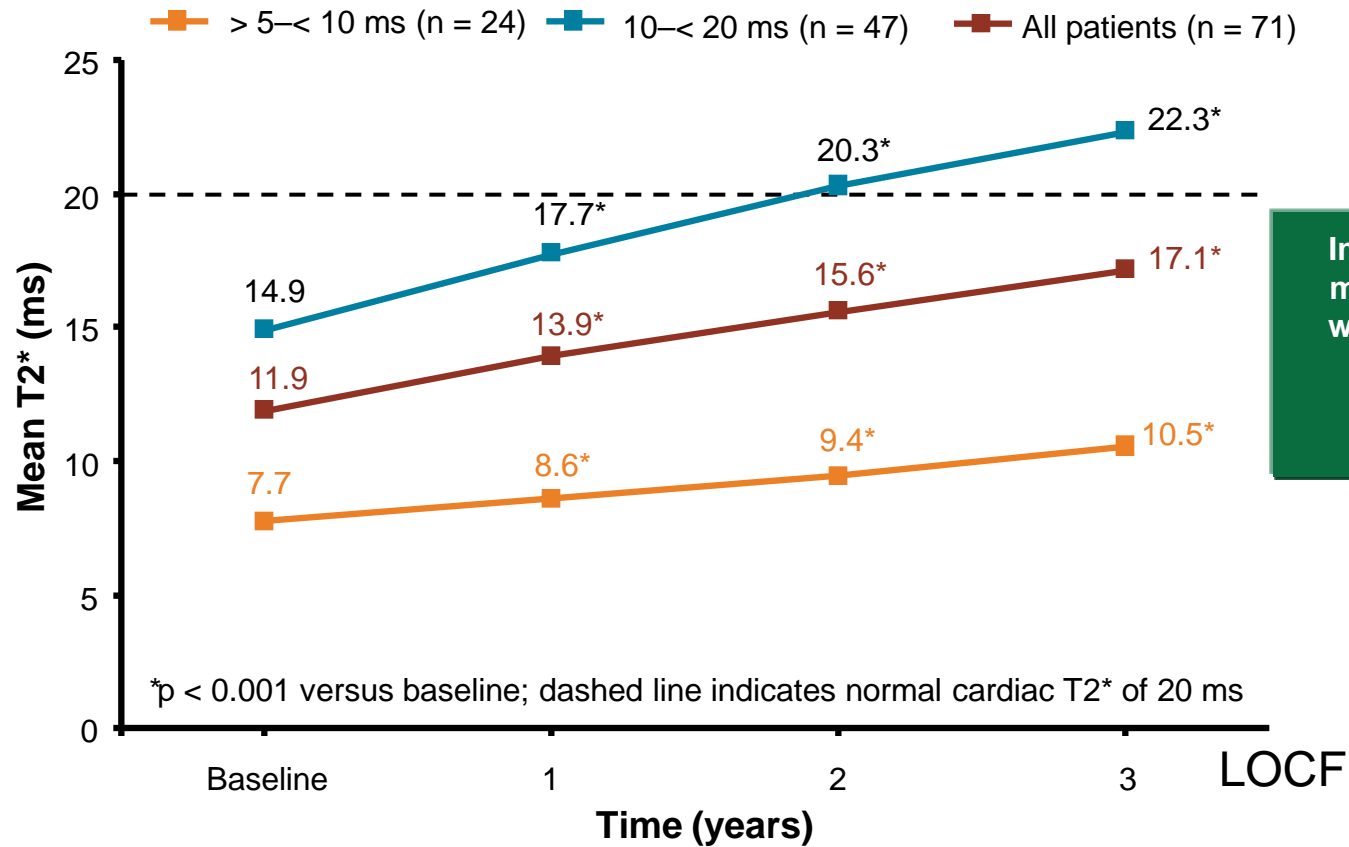


El deferasirox y la deferiprona mejora la perdida de la contractibilidad en los cardiomiocitos

EPIC cardiac sub-study: deferasirox for preventing and removing cardiac iron



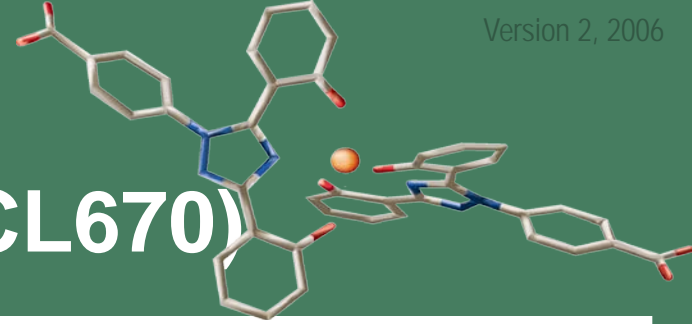
Cardiac iron reduction with deferasirox: continued improvement in cardiac T2*



Improvement in myocardial T2* was observed in 69.5% of patients (73/105)

Mean actual dose (mg/kg/day)	> 5-< 10ms	10-< 20 ms	All patients
Baseline	32.8	33.6	33.3
1	37.3	34.5	35.4
2	36.8	31.9	33.6
3			

Deferasirox (Exjade[®], ICL670)

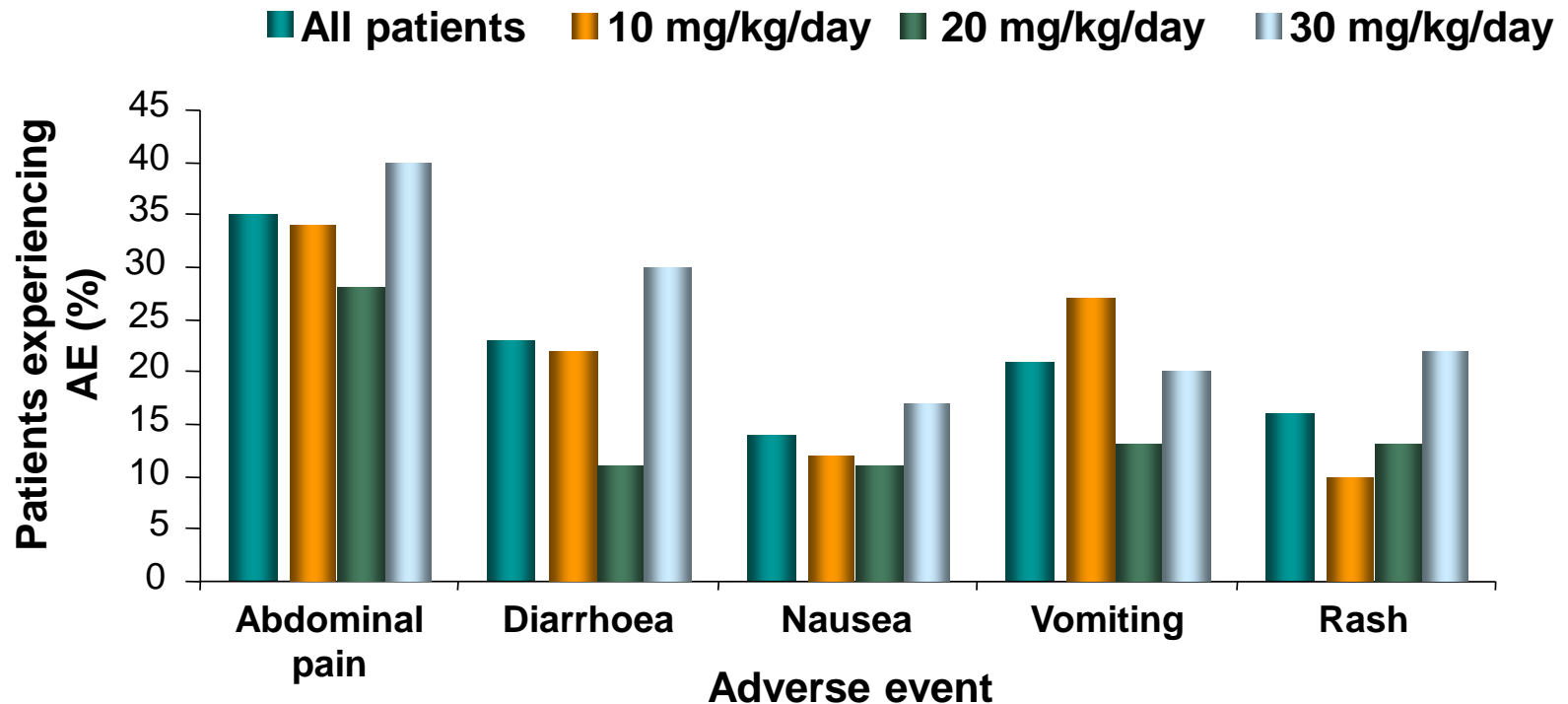


EFFECTOS ADVERSOS

- Disturbios gastrointestinal (<20%),
- rash en piel (<15%).
- Aumento en la creatinina sérica (<10%)
- Elevaciones de las enzimas hepáticas (2%)

Leves no progresivos, dosis dependiente,
no se suspende el tratamiento

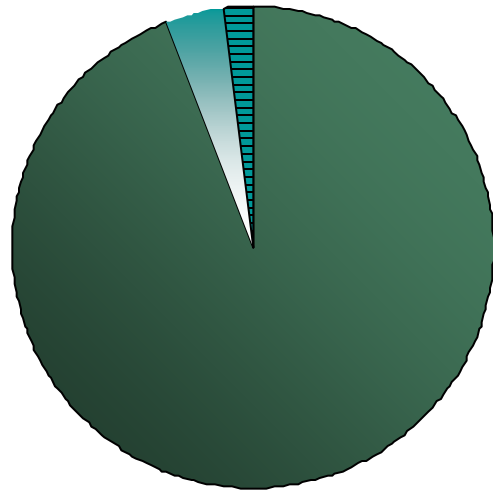
EVENTOS ADVERSOS MAS COMUNES DURANTE LA TERAPIA CONDEFERASIROX



- All adverse events reported with or without causal relationship to the drug

Las reacciones mas comunes fueron dosis dependientes de intensidad leve a moderada y generalmente transitorias con resolución espontánea aun con la continuidad del tratamiento

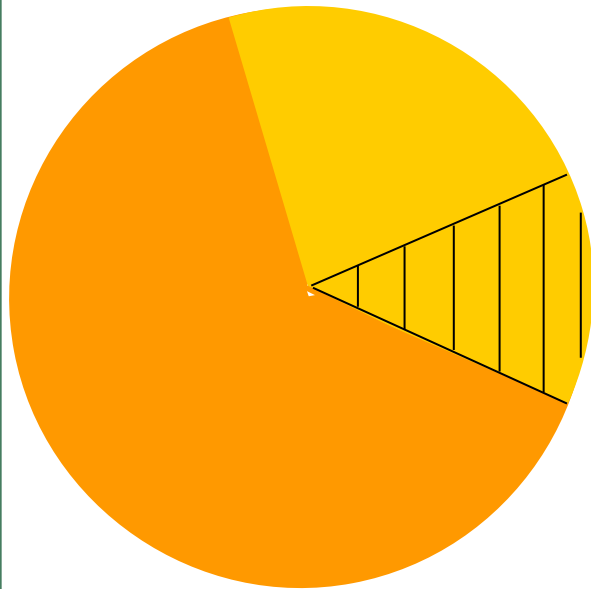
TOXICIDAD HEPATICA



■	Pacientes con enzimas hepáticas normales:	94% (612/652)
■	Pacientes con enzimas hepáticas elevadas	6% (40/652)
▨	Pacientes con enzimas hepáticas elevadas basales y hepatitis C.	2% (13/652)

- Solo 2% de los pacientes con elevación de las enzimas fueron consideradas relacionadas al deferasirox
- No se encontró elevación concomitante de Fosfatasa alcalina ni de bilirubina.
- En muchos pacientes la elevación enzimática se correlacionó con:
 - insuficientes dosis de Deferasirox (5 and 10 mg/kg/day)
 - Aumento en la ferritina sérica

HALLAZGOS DE LABORATORIO CON DEFERASIROX: RENAL



- **Pacientes con creatinina normal:** **64%**
(415/652)
- **Pacientes con un incremento de la creatinina basal > al 33% en dos mediciones consecutivas** **36%**
(237/652)
- ▨ **Pacientes con reducción de la dosis por incremento sostenido de la creatininas:** **10%**
(68/652)

- Los incrementos en la creatinina serica fueron leves, no progresivos y dosis dependientes.
- No se observo falla renal ni insuficiencia renal leve o moderada.
- En muchos pacientes la elevacion enzimatica se corelaciono con:
 - insuficientes dosis de Deferosirox (5 and 10 mg/kg/day)
 - Aumento en la ferritina sérica

MODIFICACION DE LA DOSIS DE ACUERDO A LOS VALORES DE CREATININA: ALGORITMO

Pacientes adultos

Aumento en la creatinina

- Incremento sobre los valores normales
- Sin otra causa aparente

Frecuencia

2 visitas consecutivas



Reducir la dosis*

Pacientes Pediátricos

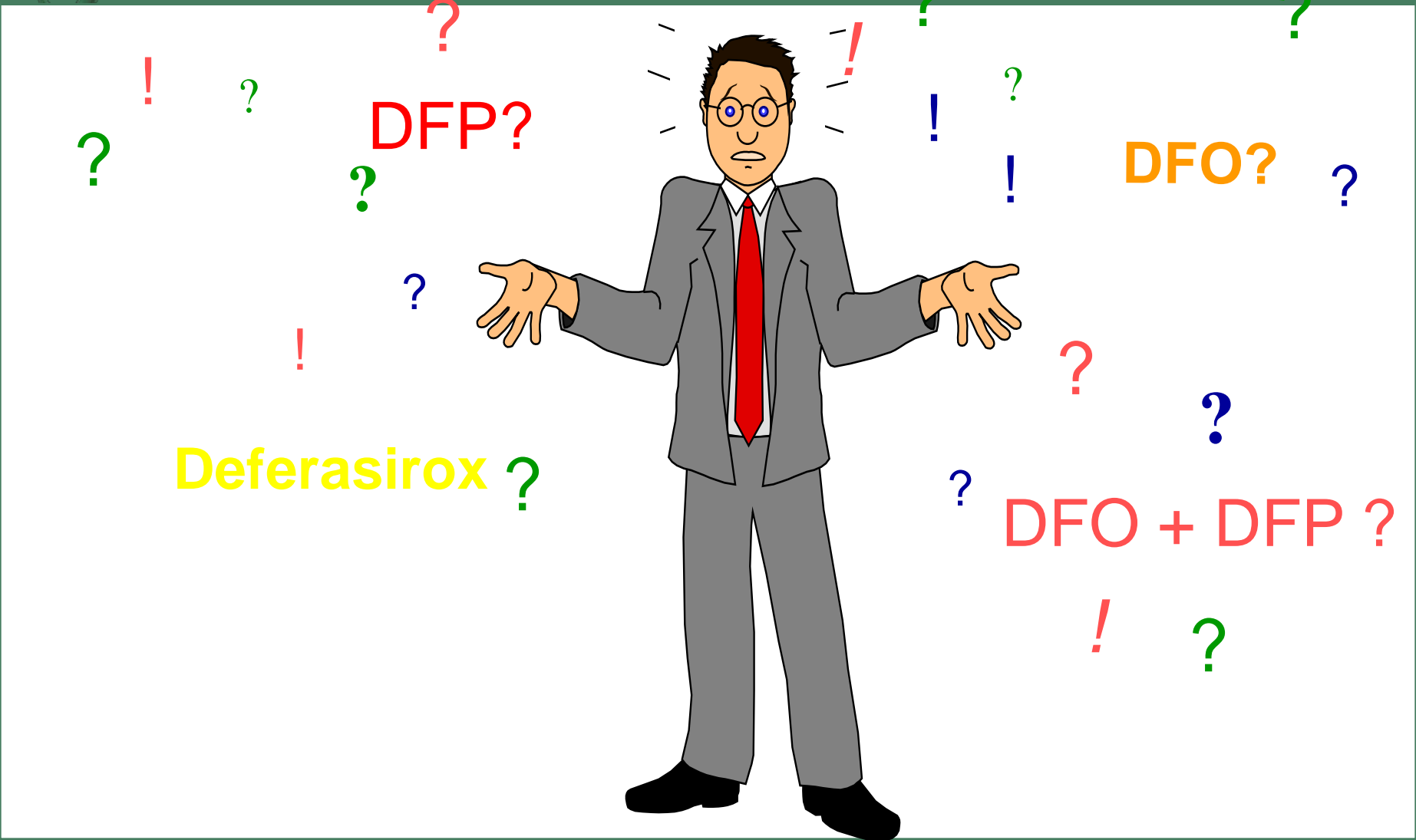
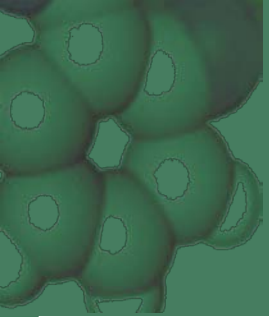
- Incremento sobre los valores normales para la edad.
- Sin otra causa aparente

2 visitas consecutivas



Reducir la dosis*

***Dose reductions: by 10 mg/kg in all cases**



DFP?

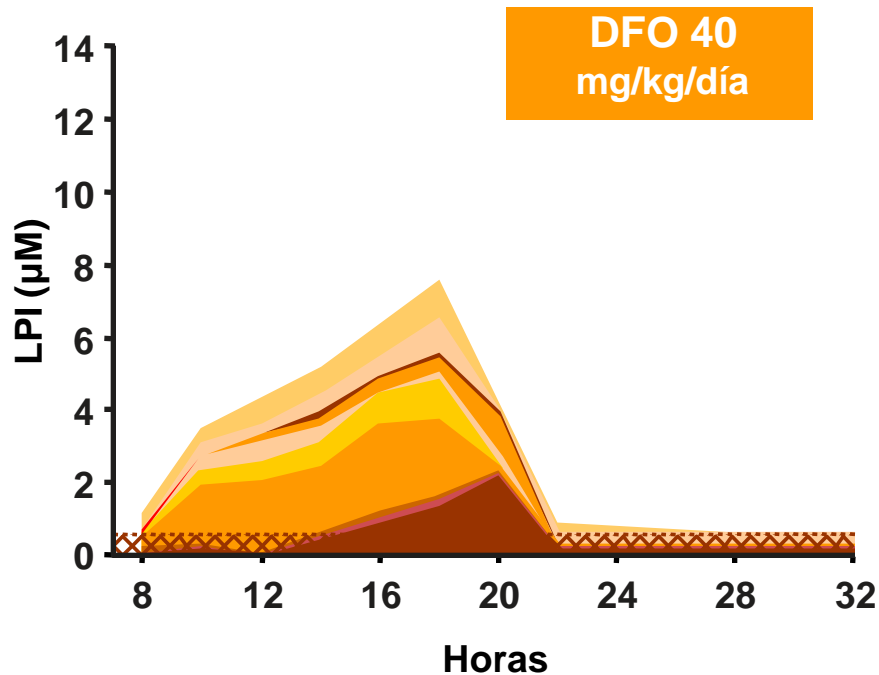
DFO? ?

Deferasirox ?

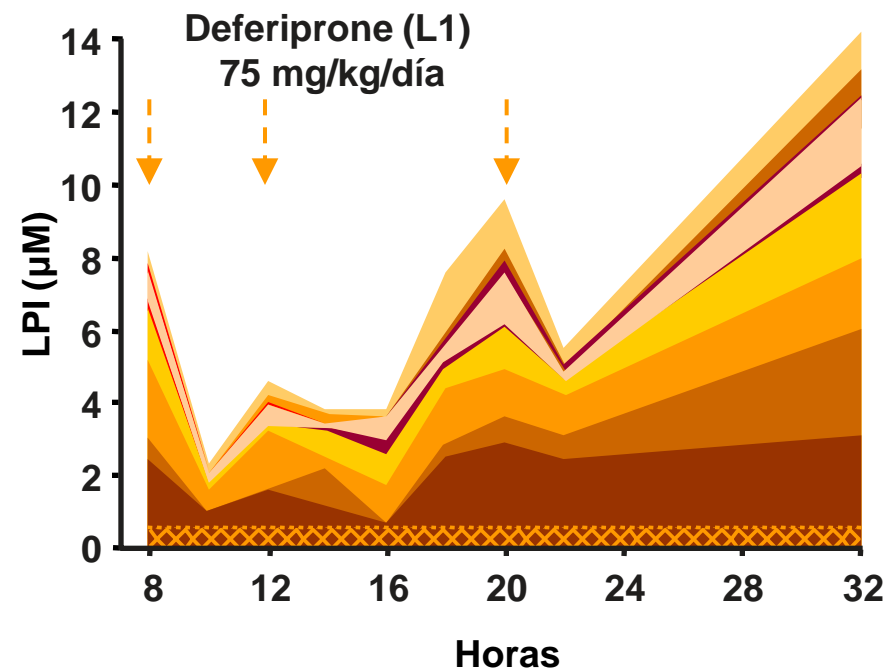
? DFO + DFP ?

LA COBERTURA QUELANTE SE LOGRA EN LOS PERIODOS DE EXPOSICION DE LA DROGA

Thalassemia mayor



LPI disminuye durante la infusión de DFO

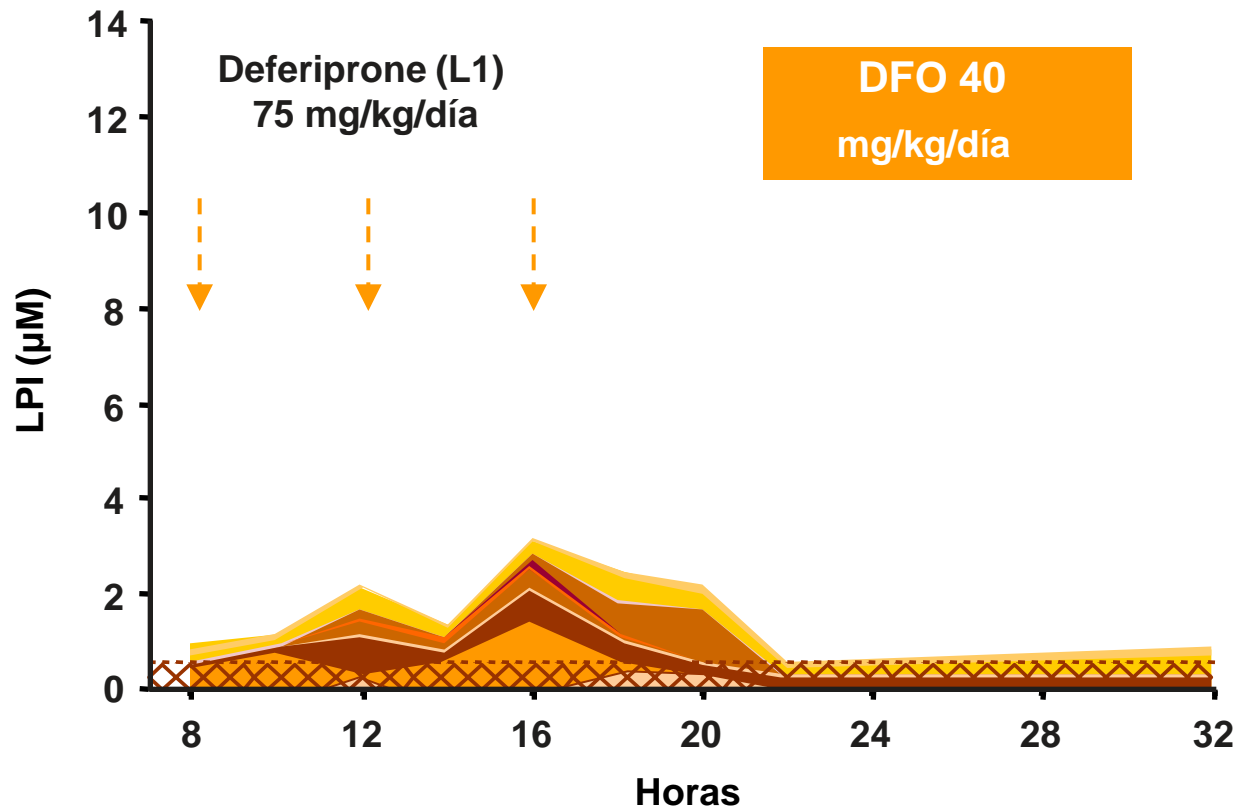


Con la Deferiprone los niveles de LPI disminuyen luego de su administración pero rebota entre las dosis

LPI=labile plasma iron

M6.7

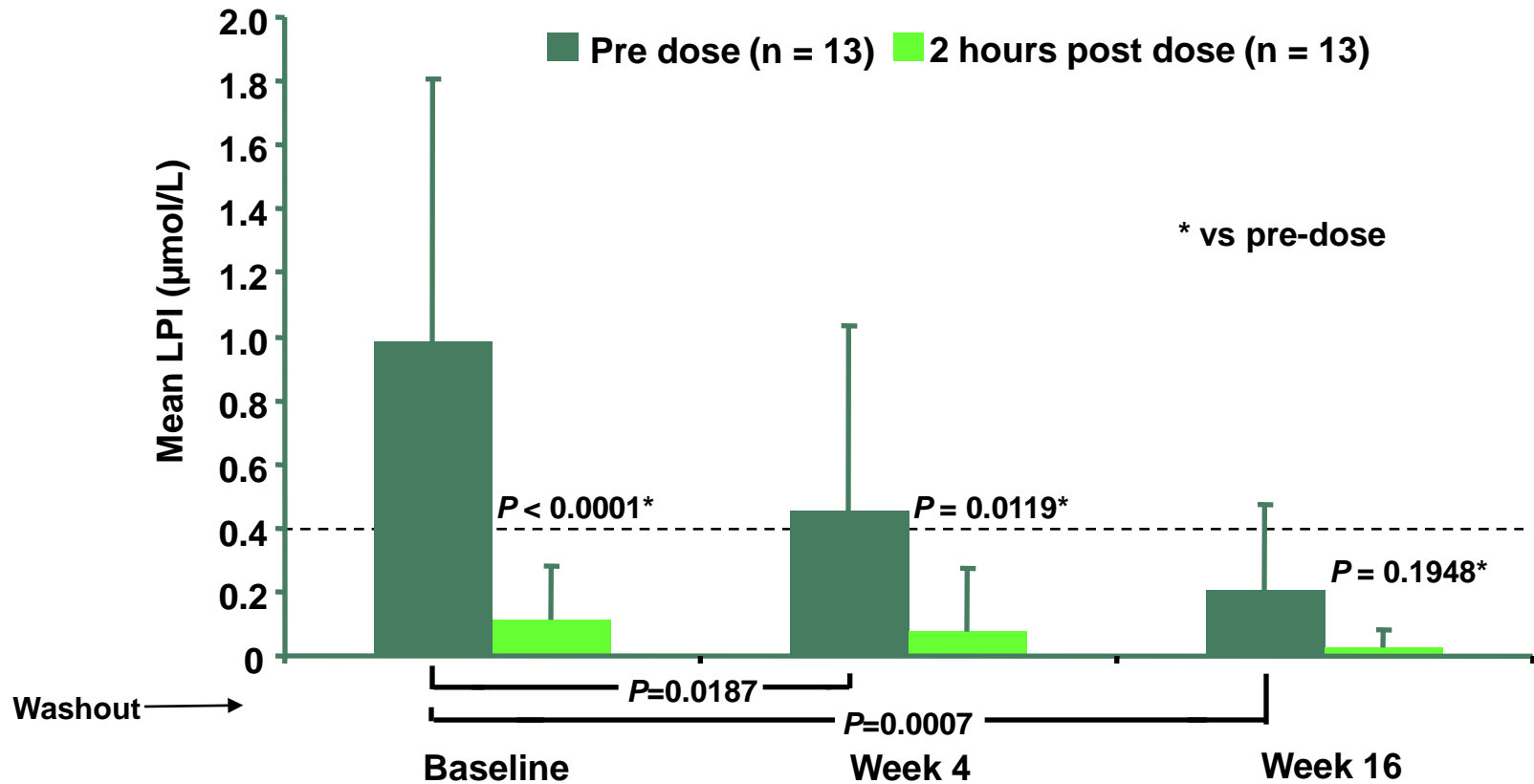
LA TERAPIA COMBINADA SECUENCIAL LOGRA UN MEJOR CONTROL DEL LPI



- El LPI se controla mejor con la terapia combinada secuencial: cuando los dos quelantes son utilizados diariamente
 - DFO diario nocturno + L1 diario cada 8 hs.

LPI=labile plasma iron

EL DEFERASIROX REDUCE EL LPI LUEGO DE UNA Y DE MULTIPLE DOSIS



Daar S et al. Presented at EHA 2006 [*Haematologica* 2006;91(Suppl 1):abst 31]

RESUMEN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS TRES QUELANTES EN RELACION A LA FERRITINA Y AL CONTROL DEL LPI / NTBI

Con apropiada dosificación los tres quelantes logran un buen control de la ferritina

DFO	Deferiprone	DFO:deferiprone combination	Deferasirox
✓	✓	✓	✓

Sin embargo solo el Deferasirox y la terapia combinada logran un control de los niveles de NTBI/LPI

DFO	Deferiprone	DFO:deferiprone combination	Deferasirox
x	x	✓	✓
Los niveles rebotan con la suspensión.	Los niveles rebotan entre dosis.	Son necesaria la combinacion diaria de los quelantes	24-horas de cobertura con una sola dosis diaria

DEFINICION DE SOBRECARGA DE Fe SEVERA

- Son los pacientes que presentan mayor riesgo de daño cardiaco
- Estos pacientes pueden llegar a esta situación aún bajo terapia quelante, por mala adherencia o refractariedad al tratamiento.

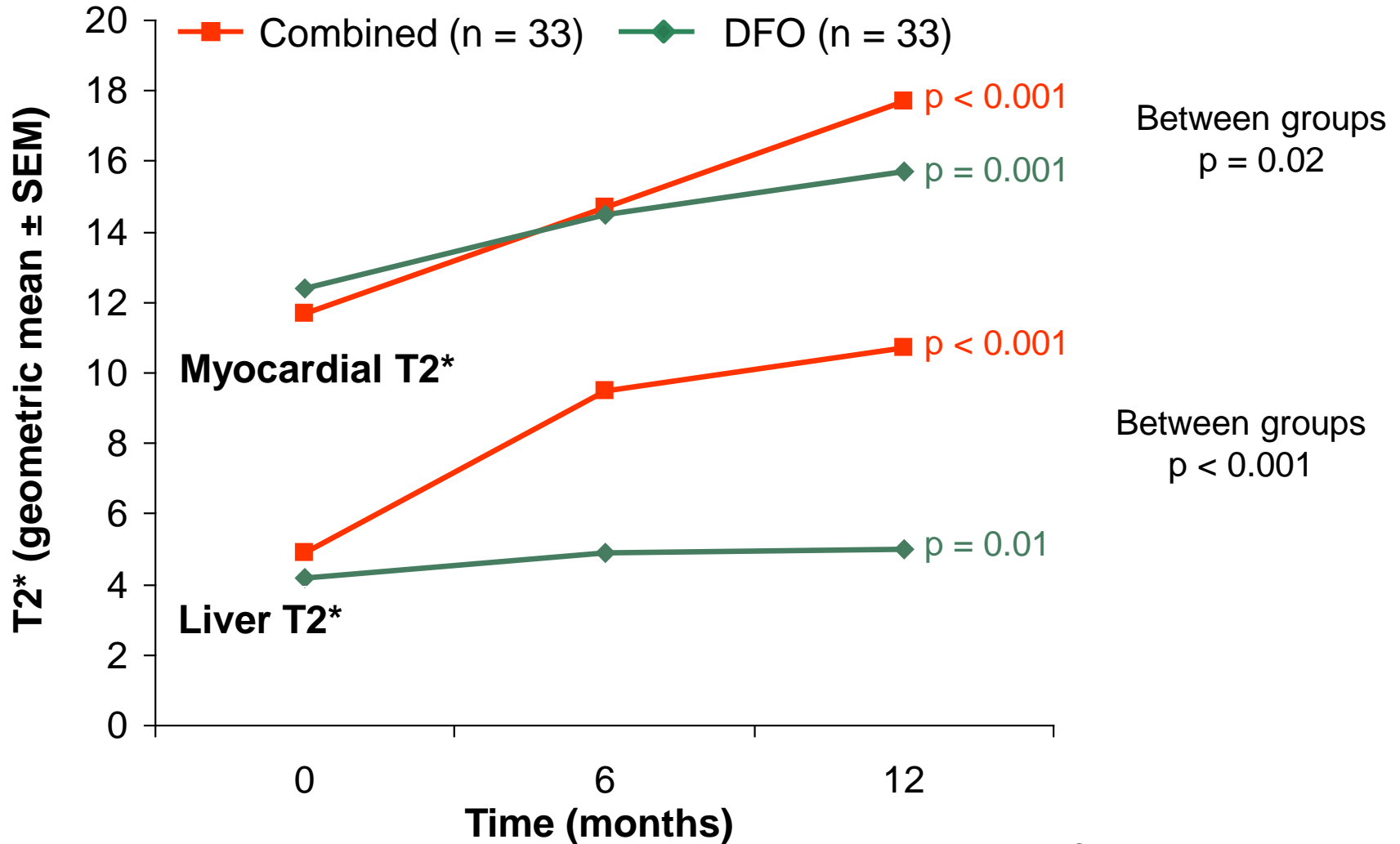
Se los define por uno o más de los siguientes parámetros:

Niveles de ferritina sérica >2500-3000ng/ml en más de 3 determinaciones seriadas

LIC por biopsia hepática >15/g de peso seco

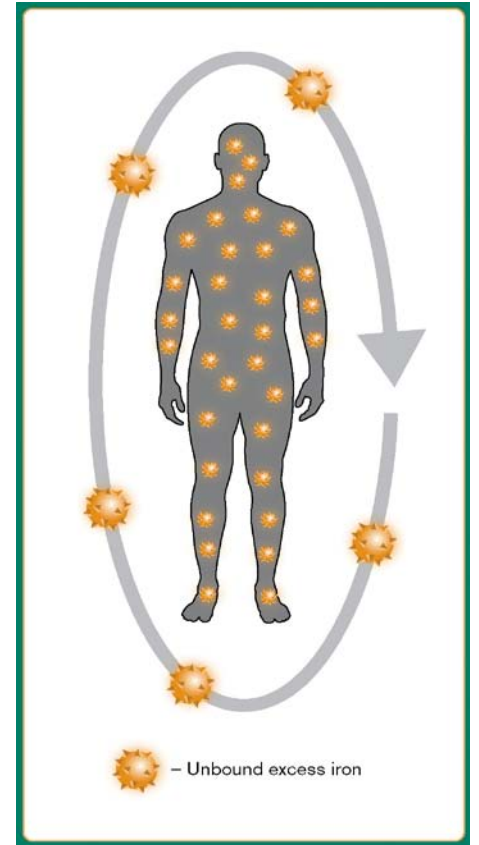
RNM T2* de corazón <10 ms

DFO alone versus DFO + DFP combination treatment



INDICACIONES DE QUELACION

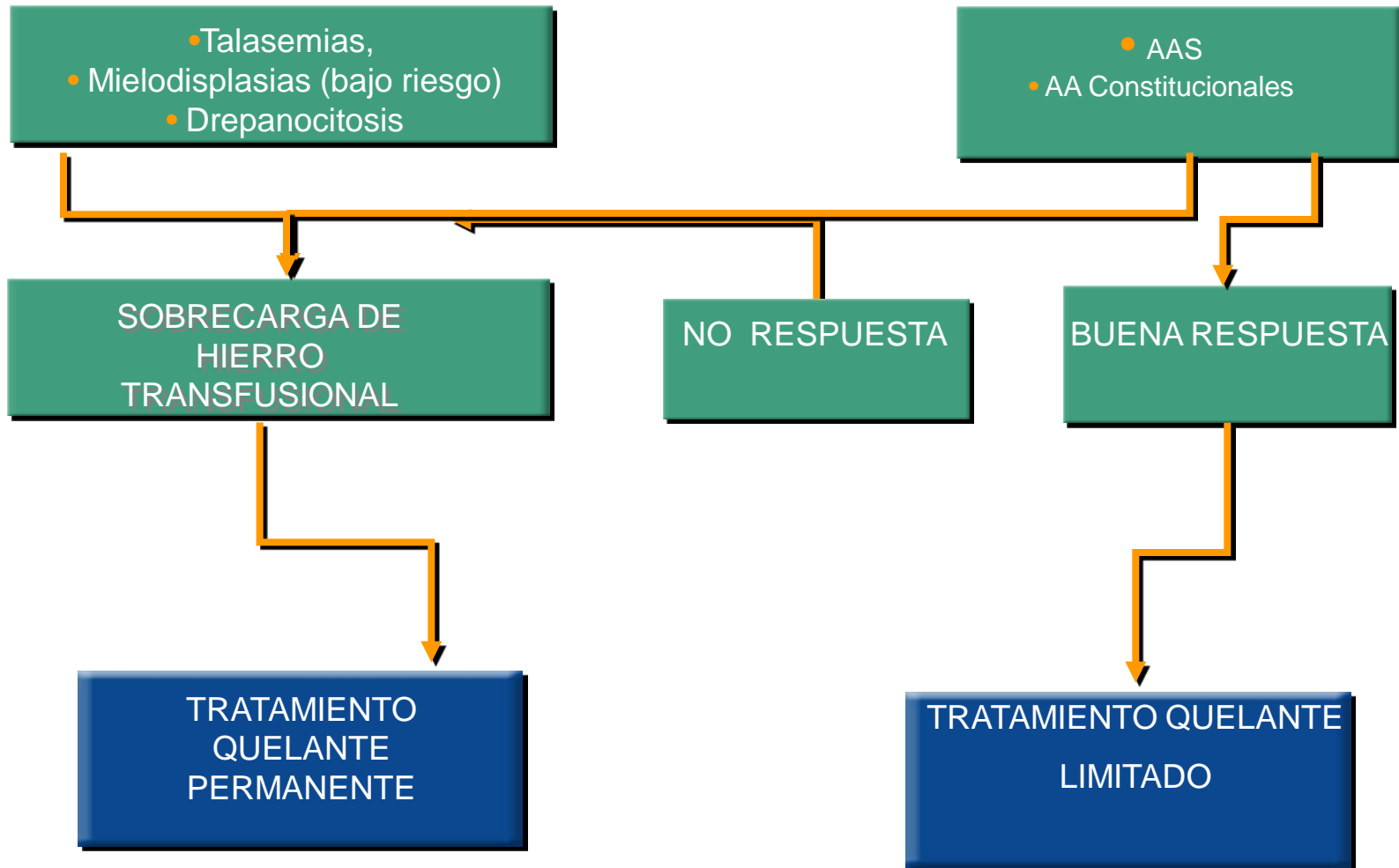
- Talasemia mayor – Intermedia.
- Drepanocitosis
- Mielodisplasia
- Anemia Aplástica Adquirida
- Anemias Enzimáticas
- Membranopatias (Esferocitosis severa)
- Leucemias agudas
- Anemias Constitucionales:
 1. Anemias Disertitropoyéticas Congénitas
 2. Anemia de Fanconi
 3. Anemia de Blakfan Diamond
 4. Anemia Sideroblásticas



DESORDENES HEMATOLOGICOS ASOCIADOS CON SOBRECARGA DE HIERRO TRANSFUSIONAL

PATOLOGIAS	FRECUENCIA ESTIMADA DE QUELACION
Talasemia mayor /Intermedia	80-100%
Drepanocitosis	20-30%
Anemia aplásica severa	20-30%
Anemias Aplásicas Constitucionales	20-30%
Membranopatías	10%
Anemias enzimáticas (Glucolíticas)	50%
Mielodisplasias	30%
Anemia Sideroblástica	20-30%
Anemia Diseritropoyética	20-30%

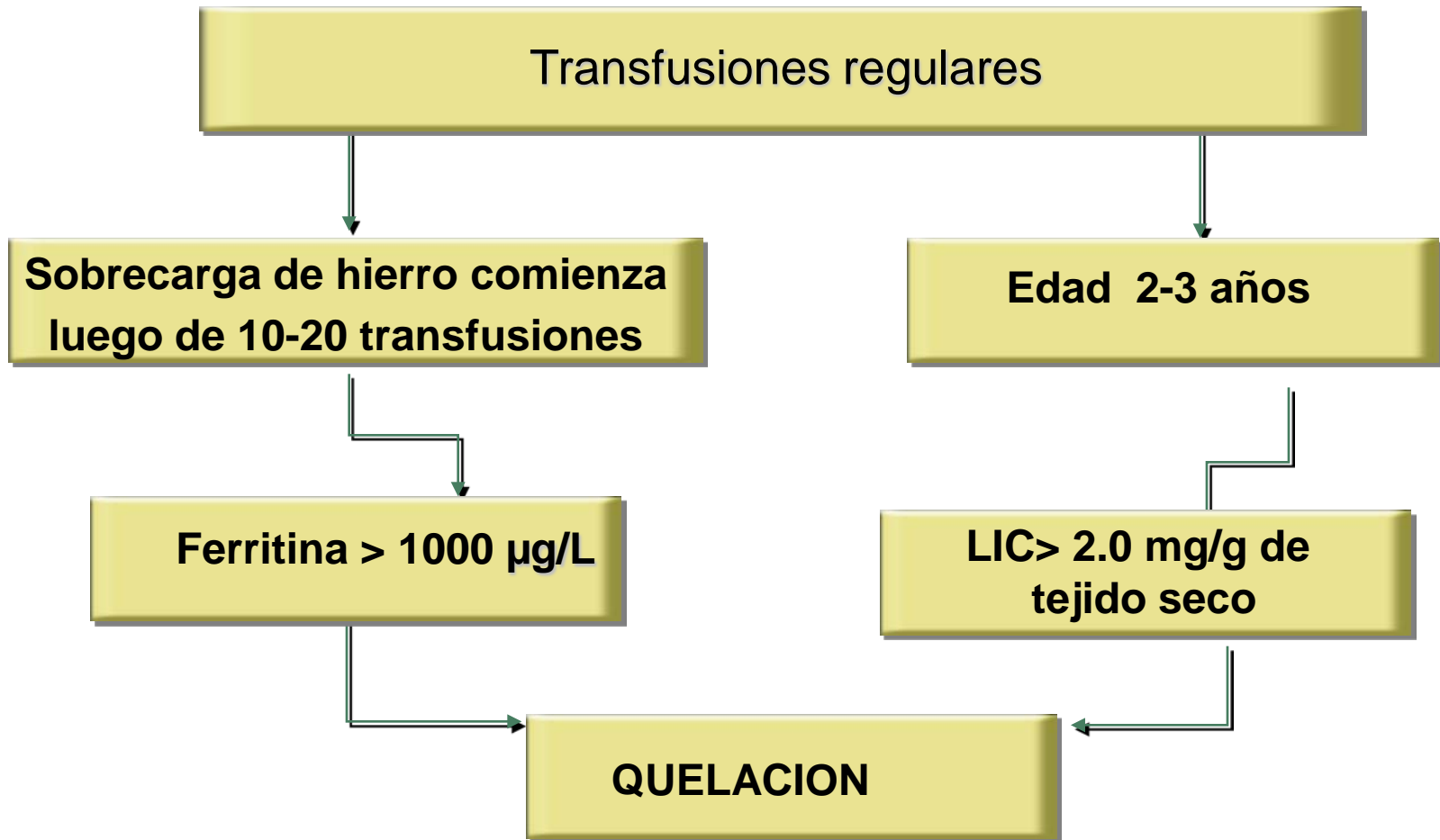
INDICACIONES DE TERAPIA QUELANTE



Cuándo comenzar la terapia de quelación del hierro en pacientes con Talasemia mayor y desórdenes relacionados con sobrecarga de Fe transfusional?

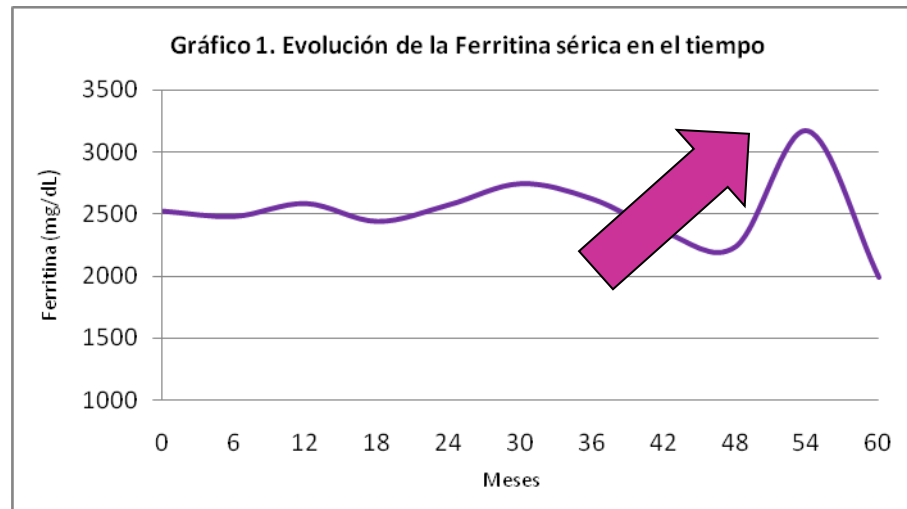


INDICACIONES DE QUELACION EN TALASEMIA MAYOR Y ANEMIAS RELACIONADAS



RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE EXPERTOS

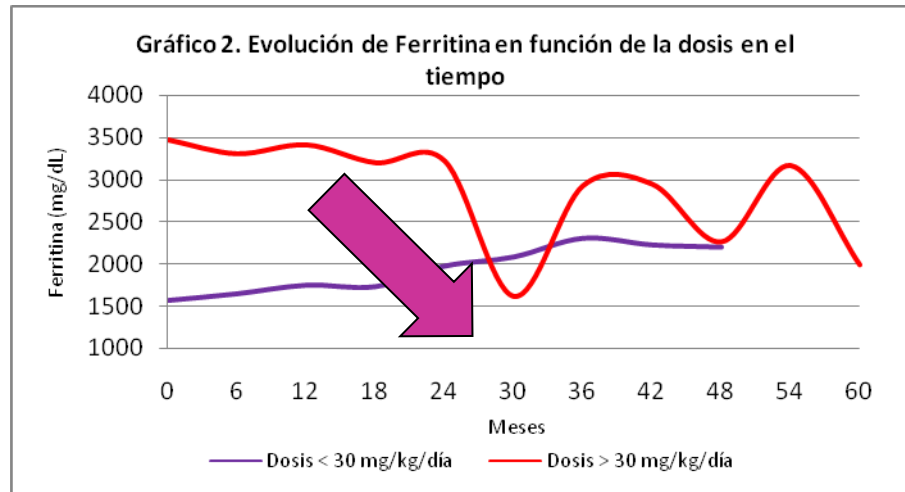
Si luego de 6-12 meses de tratamiento la FS tiende a aumentar:



- Se debe incrementar la dosis del quelante; así por ejemplo, si el paciente está con deferasirox 20mg/kg/día se incrementa a 30 mg/kg/día.
- Previo a cada aumento de dosis se debe confirmar la adherencia al tratamiento, ya que muchos de los fracasos se relacionan con esta causa.

RECOMENDACIONES

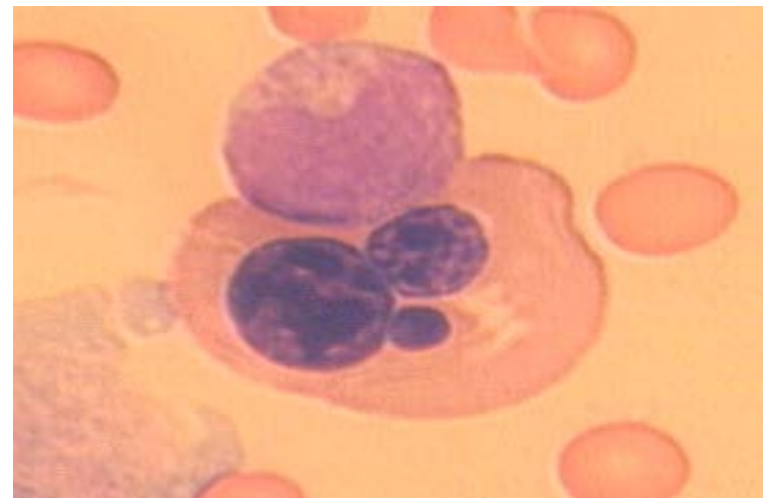
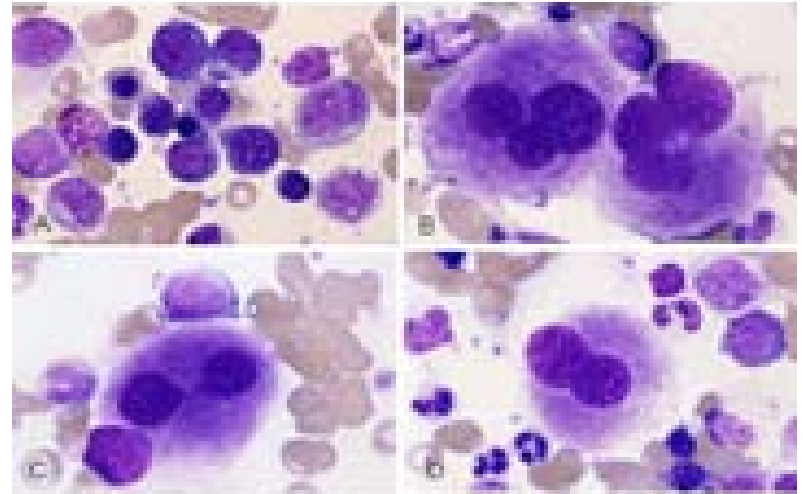
Si luego de 6-12 meses de tratamiento la FS tiende a disminuir:



- Si la FS tiende a disminuir por debajo de **1500-1000 ng/ml**, se recomienda reducir la dosis del quelante (si esta a 30 mg/kg/día se puede disminuir a 20 mg/kg/día)
- Cuando en forma seriada la FS llega a valores **< 500 ng/ml**, se recomienda indicar una dosis mínima de deferasirox a 10 mg/kg/día

MDS Y QUELACION

- Incidencia: 40 casos/año por millon
- Mediana de edad: 76 yrs;
- Incidencia \uparrow edad
- Alta incidencia de complicaciones: cardíacas, pulmonares, diabetes, particularmente en pacientes tranfusión dependientes
- Alto costo: \$30,000/yr



SMD & QUELACION

- Las transfusiones de glóbulos rojos constituyen una de las terapias de sostén en SMD: **alrededor del 80-90% de los pacientes va a requerir transfusiones** con frecuencia variable en algún momento del curso de la enfermedad.
- De éstos, algunos van a desarrollar dependencia transfusional; el desarrollo de sobrecarga transfusional de hierro, **especialmente en pacientes con SMD de riesgo bajo-intermedio, disminuye significativamente la sobrevida**



MECANISMOS DE SOBRECARGA DE HIERRO EN SMD

Independiente de las transfusiones

Eritropoyesis inefectiva

Disregulación de la Hepsidina

- Aumento en la absorción de Fe
- Ferritinas > 500-600µg/L

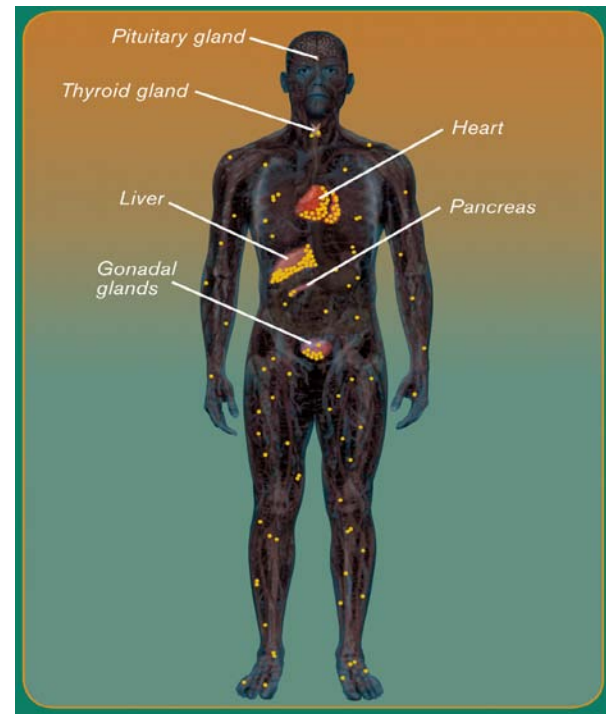
Transfusiones seriadas

Sobrecarga de Fe transfusional

- ▶ C/ Bolsa: 200-250 mg/Fe
- ▶ 2º unidades: 4000-5000 mg/Fe
- > 1000µg/L Ferritina

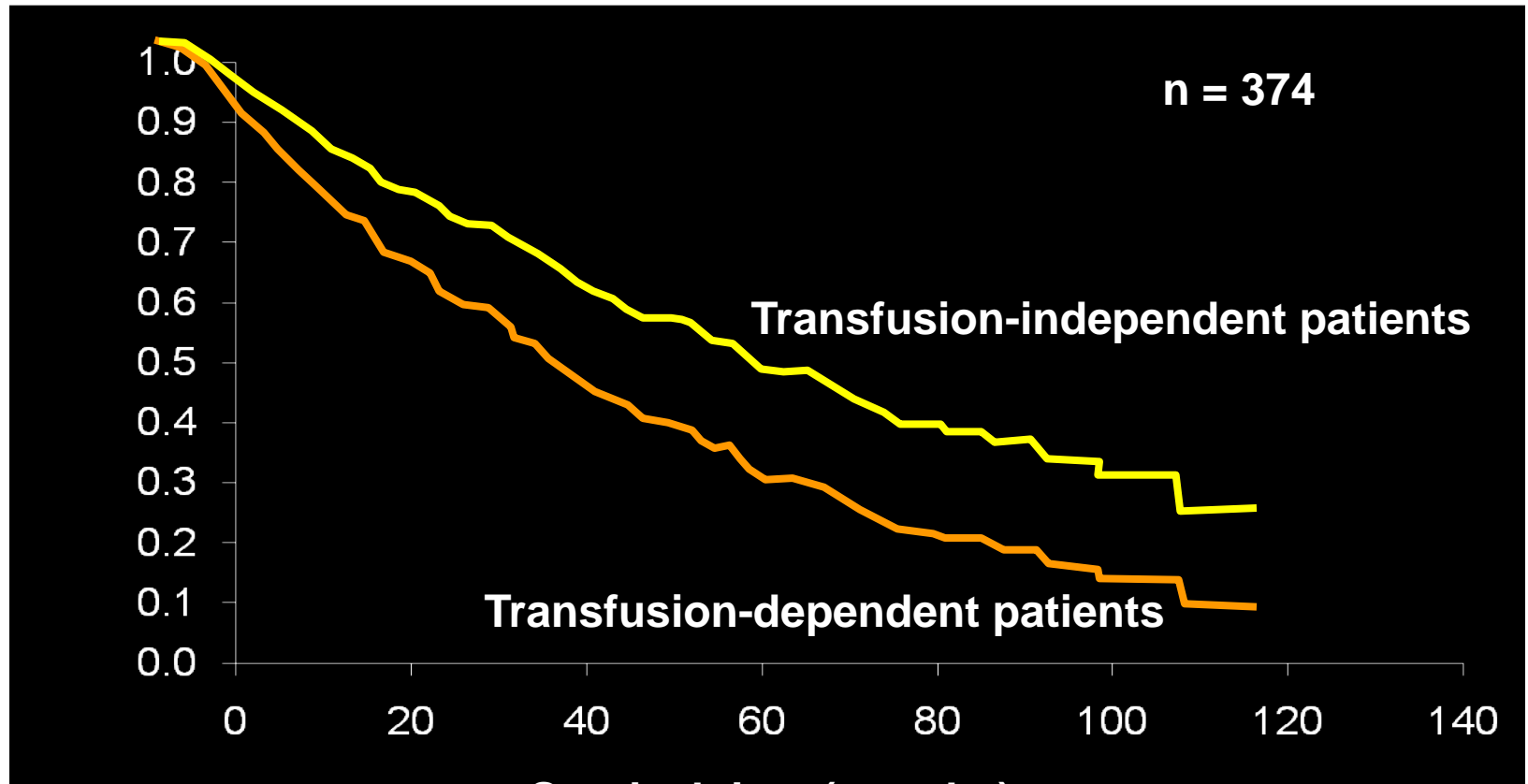
SMD Y SOBRECARGA DE HIERRO

- Estudios retrospectivos muestran que las MDS transfusiones dependientes pueden tener:
 - ▶ Disfunción hepática,
 - ▶ Disfunción pituitaria,
 - ▶ Disfunción pancreática y
 - ▶ Falla cardíaca.
- La sobrevida en MDS transfusiones dependientes esta disminuida: la principal causa de muerte no leucémica es la falla cardíaca.



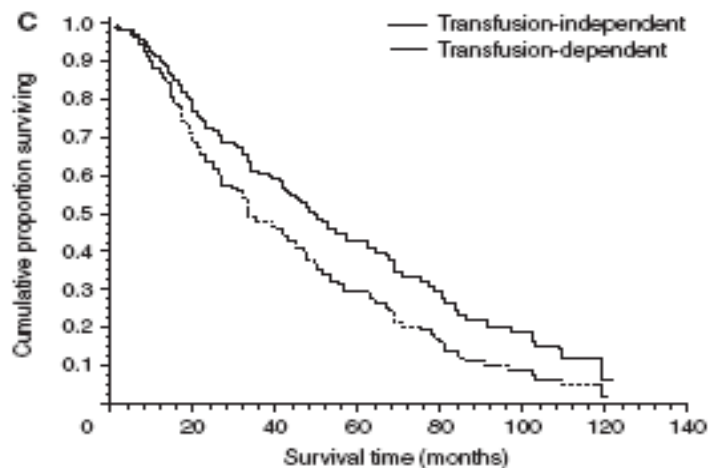
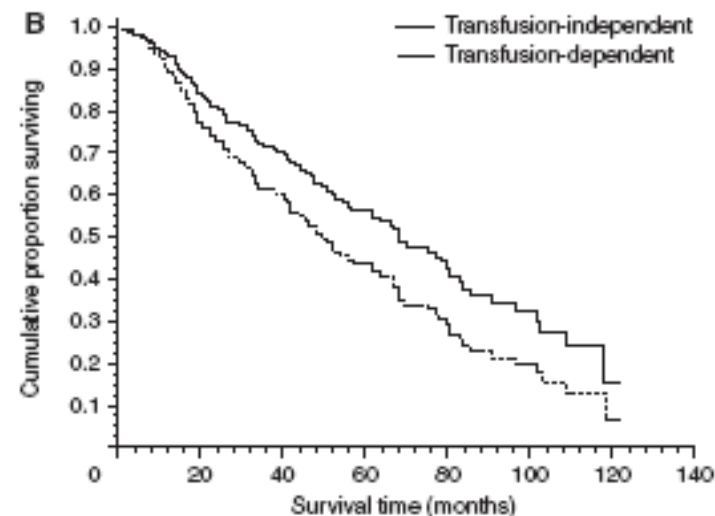
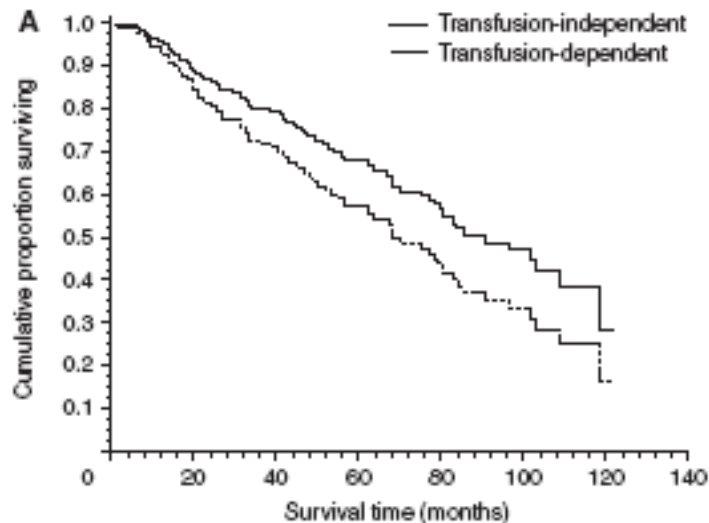
Impact of transfusion-dependency on survival of MDS patients

Cumulative proportion surviving



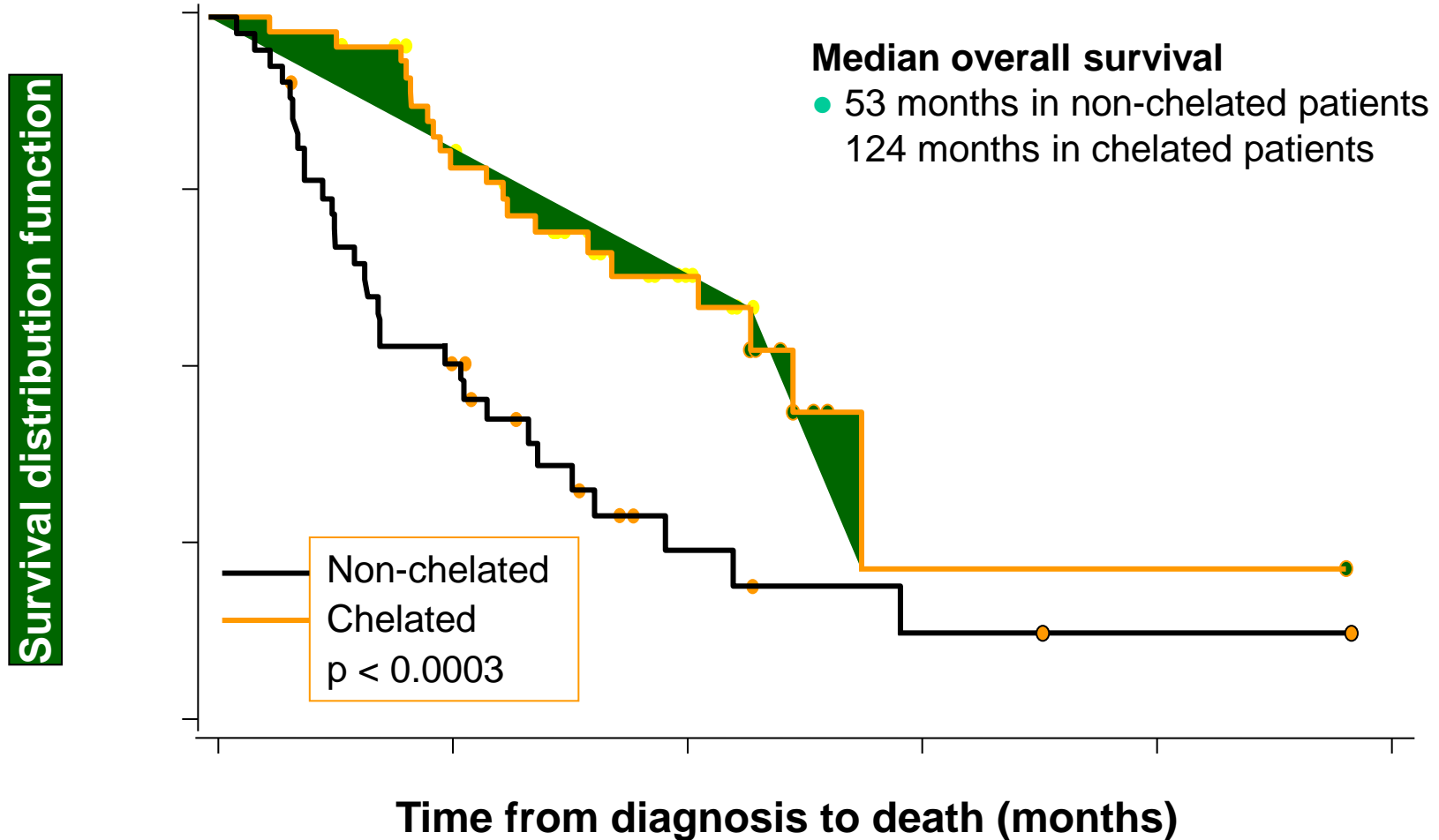
Cazzola. N Engl J Med. 352:536-538, 2005

SOBREVIDA DE PACIENTES CON SINDROME MIELODISPLASTICO DE ACUERDO A GRUPOS DE RIESGO (IPSS)

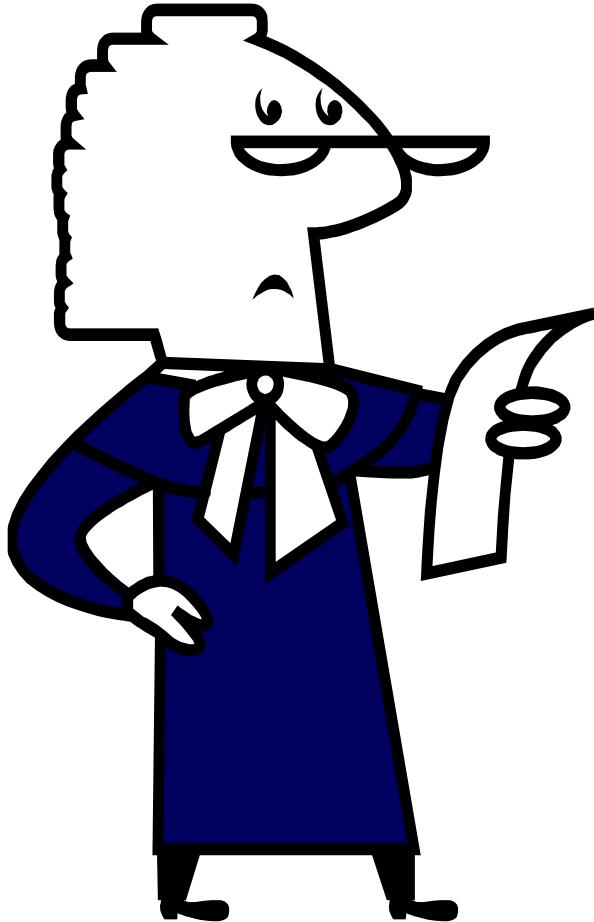


A) Buen riesgo; B) Riesgo Intermedio;
C) Pobre riesgo. Malcovati L, J Clin
Oncology 2005; 23:7594-7603

Iron chelation therapy improves survival in MDS patients



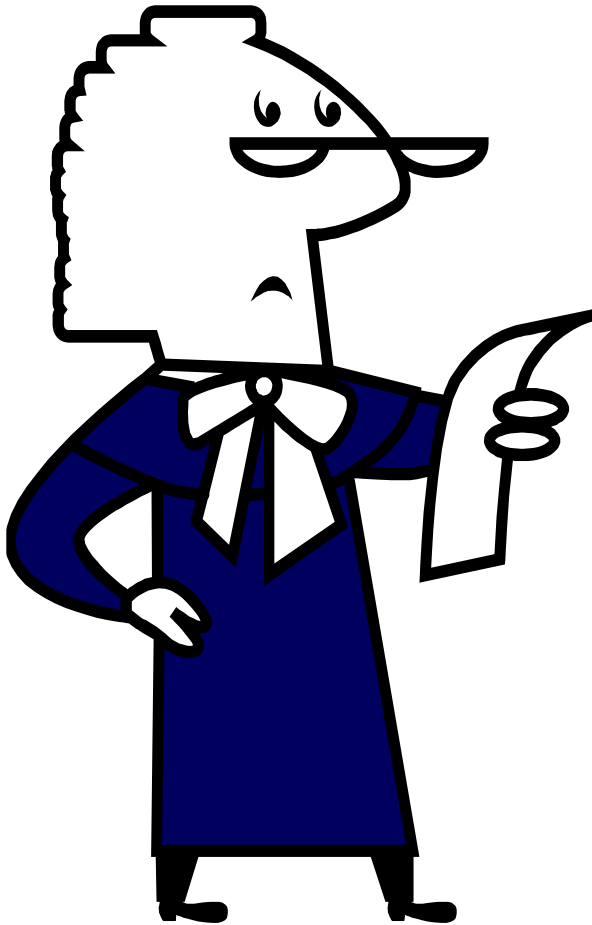
RECOMENDACIONES



Considerar terapia quelante en:

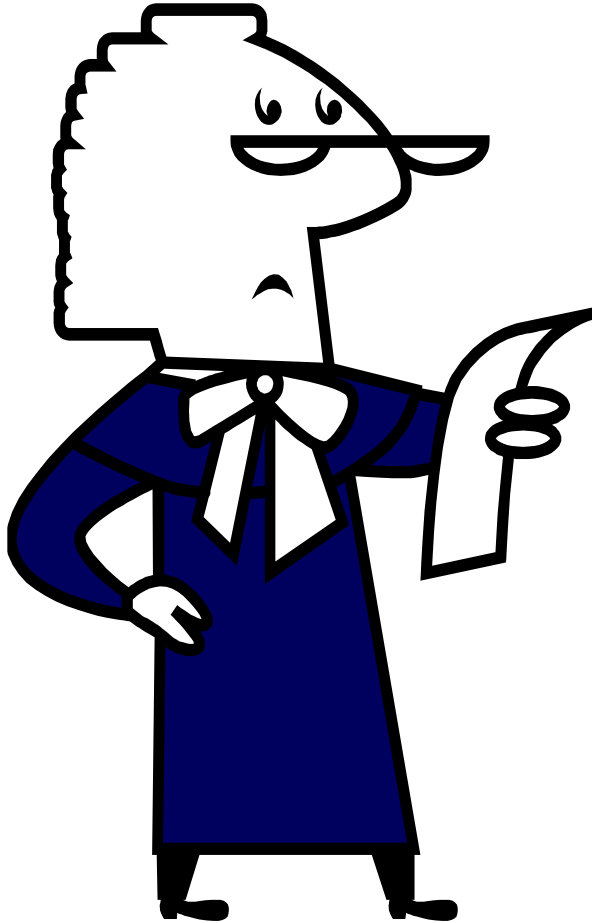
- Pacientes dependientes de transfusiones y buen pronóstico.
- Los pacientes de riesgo bajo-intermedio-1, con una expectativa de vida mayor a 1 año.
- Ferritina sérica $>1000\text{ng/ml}$.
- Candidatos a trasplante alogénico de médula ósea.
- Pacientes con buen performance status, evaluar comorbilidades: función renal, hepática.

RECOMENDACIONES



- Al decidir el inicio del tratamiento hay que tener en cuenta la historia transfusional.
- Iniciar la terapia quelante con un nivel de ferritina por encima de 1000ng/ml.
- Con una quelación más temprana, se puede prevenir el daño orgánico y por otro lado se puede transfundir para mejorar la calidad de vida, evitando la sobrecarga de hierro transfusional.
- Al mantener un nivel de hemoglobina más elevado, además de prevenir el daño cardíaco por anemia crónica, se disminuye la absorción intestinal, estimulada por la eritropoyesis inefectiva.

RECOMENDACIONES

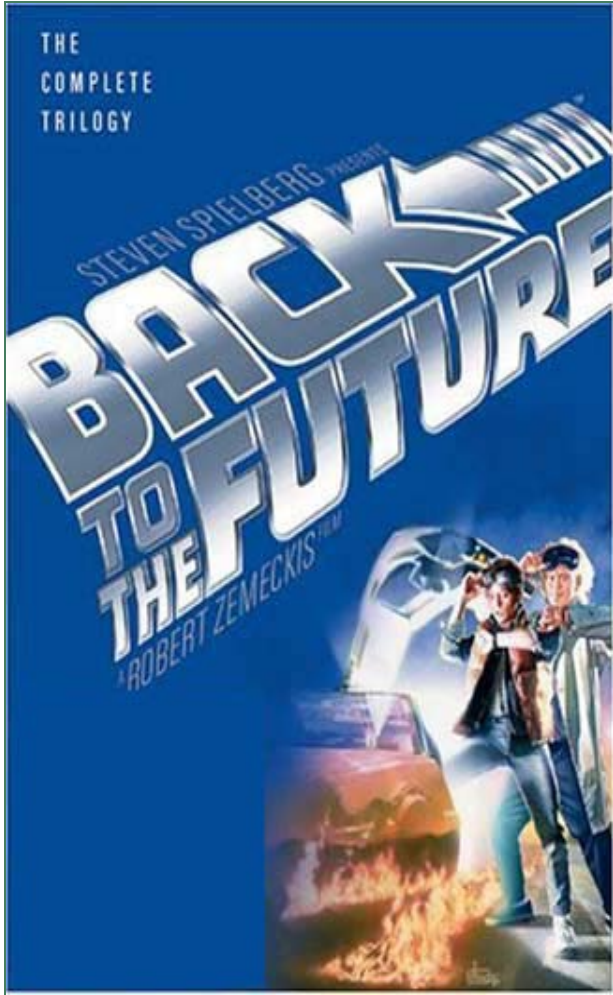


- Deferasirox, comenzar con 20mg/kg/día
- Pacientes bajo tratamiento quelante, deben someterse a monitoreo clínico y de laboratorio para evaluar la eficacia y los efectos adversos, tanto del quelante como de la sobrequelación.
- El laboratorio debe incluir función hepática y renal

CUAL ES LA PROBLEMÁTICA DE LA SOBRECARGA DE HIERRO EN LATINOAMERICA?



CONCLUSIONES Y FUTURAS DIRECCIONES



- El control de 24 hs del LPI/NTBI es la llave para el éxito de la quelación.
- El Deferasirox es el único quelante actual que cumple con los requisitos de un quelante ideal.
- La combinación diaria de deferiprone + DFO logra un buen control del LPI/NTBI teniendo indicaciones como quelación intensiva
- Tanto en Talasemias , anemias relacionadas y MDS: el tratamiento quelante debe ser indicado y monitoreado
- Nuevas indicaciones
- Pre y post TMO
- Pacientes con insuficiencia renal y sobrecarga de hierro transfusional en diálisis o pre/post Transplante renal.
- Hemosiderosis primaria hereditaria.

Eliminatorias 2011: quien Ganara??????





Muchas Gracias

Dr. Guillermo Drelichman

drgdrelichman@yahoo.com.ar