



## Guías Prácticas Clínicas

# DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA DE FIERRO

Aprobadas por Sociedad Chilena de Hematología SOCHIHEM  
2015

Bernarda Morín 488, segundo piso, Providencia, Santiago, Chile | Fono +56 227 535 565 | Fax  
+56 222 683 394

[www.hematologia.org](http://www.hematologia.org) | [sochihem@smschile.cl](mailto:sochihem@smschile.cl)



## **Declaración**

Este documento es una guía general para el manejo adecuado de la sobrecarga de hierro, que debe ser utilizada con el adecuado juicio médico para cada individuo.

La Guías se realizaron con el objetivo de proporcionar información para facilitar las decisiones médicas y están basadas en la mejor información disponible hasta marzo 2015.

## **Conflicto de interés**

El desarrollo de estas guías de práctica clínica ha sido realizado por trabajo no remunerado de un grupo médico de la Sociedad Chilena de Hematología. No hay conflictos de interés declarados.

## **Actualización periódica**

Nueva información científica disponible que se considere importante será posteriormente en forma periódica discutida en la SOCHIHEM y deberá ser aprobada para su inclusión.

## **Autores:**

Los siguientes especialistas, han contribuido con la elaboración de esta guía clínica.

Por orden alfabético

Dr. Jorge Alfaro

Dr. Mauricio Duhalde

Dra. Patricia Fardella

Dr. Claudio Flores



## **ALCANCE DE LA GUÍA**

### **Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere**

Población de ambos sexos mayores de 15 años

### **Usuarios a los que está dirigida la guía**

- Médicos hematólogos y otros que intervienen el manejo y tratamiento de pacientes oncológicos adultos.
- Otros profesionales de salud con responsabilidades en la atención y cuidados de pacientes oncológicos: enfermeras, kinesiólogos, químicos farmacéuticos, tecnólogos médicos y psicólogos, entre otros.
- Directivos de instituciones de salud

## **OBJETIVOS**

Esta guía es una referencia para el diagnóstico y manejo de pacientes portadores de sobrecarga de hierro mayores de 15 años.

El objetivo de la presente guía es:

- Revisar la homeostasia normal del hierro, fisiopatología de la sobrecarga
- Aportar recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de sobrecarga de hierro, basada en la mejor evidencia científica disponible, el consenso de expertos y adecuadas al contexto nacional.



## **TABLA DE CONTENIDOS**

**1.- INTRODUCCIÓN**

**2.- HOMEOSTASIS NORMAL DEL FIERRO**

**3.- FISIOPATOLOGÍA DE LA SOBRECARGA DE FIERRO**

**4.- CLASIFICACIÓN**

**4.- DIAGNÓSTICO**

**5.- RECOMENDACIONES**

**6.- TRATAMIENTO**

**7.- EVIDENCIA CLÍNICA**

**8.- BIBLIOGRAFÍA**



## INTRODUCCIÓN

El organismo humano carece de mecanismos para eliminar el exceso de hierro, por lo tanto el hierro aportado en transfusiones frecuentes conduce irremediablemente a una sobrecarga. En Chile, este problema está radicado fundamentalmente en pacientes adultos con síndrome mielodisplásicos y en el paciente infantil en anemia aplásica adquirida o enfermedades congénitas de la eritropoyesis.

## HOMEOSTASIS NORMAL DEL FIERRO.

Normalmente se ocupan 20 a 25 mg de hierro (Fe) al día en la eritropoyesis, que depende exclusivamente del hierro unido a transferrina (Tf). La Tf en el plasma une aproximadamente 3 mg de Fe, con un tiempo de recambio aproximado de 3 horas. Un mg de Fe al día proviene de la absorción intestinal y el resto es entregado por los macrófagos responsables del reciclado de glóbulos rojos senescentes o defectuosos.

La absorción y entrega de hierro a los tejidos por los macrófagos, depende de una hormona peptídica denominada hepcidina. La hepcidina posee 25 aminoácidos que se eliminan rápidamente por vía renal, por lo que concentración depende del ritmo de síntesis (1,2).

**Absorción intestinal:** Existen 2 formas de hierro alimentario: inorgánico y hemínico.

- El inorgánico se absorbe en el duodeno proximal, debe ser reducido de férrico (Fe+3) a ferroso (Fe+2) por un citocromo duodenal B (DCYTB), con actividad ferrirreductasa. En ese proceso contribuye el ácido ascórbico y otras sustancias. La forma ferrosa ingresa por un canal de cationes divalentes, DMT1. La secreción ácida gástrica favorece esta absorción, debido al gradiente de H<sup>+</sup>.
- El hierro hemínico usa otro transportador con mayor eficiencia, aún no completamente caracterizado. El hem es oxidado por una hem oxidasa (HO1) liberando el hierro.

Dependiendo del estado corporal de hierro, hepcidina y otros estímulos, el hierro puede almacenarse como ferritina y luego ser eliminado al descamarse el enterocito, o ser entregado a la sangre a través de un transportador denominado ferroportina (FPN), que en conjunto con la hefestina produce la salida de hierro por la membrana basolateral. En esta fase el ión ferroso se oxida a férrico y puede unirse a transferrina, quedando disponible para la utilización celular.

**Reciclado de hierro en macrófagos:** Luego de la fagocitosis de eritrocitos y su degradación, el hierro es liberado por la enzima citosólica Hemoxidasa1 (HO1), siendo entregado al pool unido a transferrina a través de ferroportina, en conjunto con ceruloplasmina, que es una ferroxidasa, análoga a la función de la hefestina en el enterocito duodenal.



### **Ciclo de transferrina:**

La transferrina unida a hierro (cada una es capaz de unir 2 átomos), es reconocida por receptores de transferrina 1 (TFR1) en eritroblastos y la mayoría de las células nucleadas. Se forman endosomas por invaginación de la membrana, cuyo contenido se acidifica a pH 5,5 con lo que se libera el  $Fe^{+3}$  que es transformado a ferroso por la ferrireductasa, pudiendo salir al citosol a través del transportador DMT1 ubicado en la membrana del endosoma, formando el pool lábil intracelular y de ahí pasa posteriormente a las mitocondrias.

Este mecanismo de absorción de hierro puede ser distinto en los eritroblastos, donde se postula un paso directo del endosoma a mitocondrias.

Una vez liberado el Fe, la transferrina se disocia del TFR1, pudiendo regresar al plasma completamente funcional.

### **Rol de Hepcidina:**

La hepcidina se une a la ferroportina, que está presente en enterocitos, macrófagos, hepatocitos y sincitiotrofoblasto placentario. Esta unión lleva a la fosforilación e internalización de la FPN y posterior degradación lisosomal, limitando la entrega de Fe al pool plasmático, con lo que en pocas horas de administración de hepcidina o estímulo de producción se observa caída de la ferremia, pudiendo comprometer la eritropoyesis. (3,4)

**Regulación de la hepcidina:** La hepcidina es un reactante positivo de fase aguda regulada por múltiples factores, principalmente status de hierro, eritropoyesis e inflamación. Es el principal mecanismo de regulación de la absorción y entrega de hierro del organismo y, responsable de la producción de la anemia relacionada a enfermedades inflamatorias.

### **Status de hierro:**

En caso de reserva corporal adecuada o elevada de este metal, el hígado y el intestino producen BMP6 (proteína morfogenética de hueso 6), que estimula receptores en el hepatocito que llevan a la activación de mediadores que estimulan la transcripción de mRNA de hepcidina. Con esto la absorción de hierro disminuye.

Hemojuvelina (HJV) actúa como adaptador al receptor de BMP6 aumentando su afinidad.

Receptor 2 de transferrina (TFR2) y Proteína de la hemocromatosis hereditaria (HFE), que en conjunto con TFR1 actúan sensando el hierro plasmático. Si es adecuado va a estimular HJV, BMP6 y su receptor para aumentar la producción de hepcidina.

En esta vía, la TMPRSS6 o matriptasa 2, cliva la hemojuvelina. La pérdida de función de TMPRSS6 produce una expresión elevada de hepcidina similar a estados inflamatorios, produciendo anemia por deficiencia de hierro no respondedora a aporte de este metal (IRIDA, por su sigla en inglés). (5)



### **Eritropoyesis:**

La actividad eritropoyética aumentada es capaz de suprimir la producción de hepcidina incluso en situación de sobrecarga de hierro, especialmente en eritropoyesis ineficaz como por ejemplo talasemias y anemias sideroblásticas.

Se han descrito 2 mediadores que participan en esta respuesta, El GDF 15 (factor de crecimiento y diferenciación 15, de la familia de TGF $\beta$ ) y TWSG1 (twisted gastrulation homologue 1).

### **Inflamación:**

Es un estímulo importante, siendo parcialmente responsable de la producción de la anemia de mecanismo inflamatorio. El principal mediador es IL6, que induce la producción de hepcidina a través de STAT3.

### **Eliminación de hierro:**

No existen mecanismos fisiológicos regulados que permitan eliminar hierro del organismo. La eliminación por descamación celular es limitada, y la otra forma es por hemorragia, por ejemplo la pérdida menstrual.

Por esta razón es fácil que se acumulen enormes cantidades de hierro en la transfusión de glóbulos rojos (GR).

**Toxicidad del hierro:** El hierro libre participa como catalizador de reacciones que generan especies reactivas de oxígeno, tóxicas para macromoléculas y membranas celulares. (6)

- **NTFBI** (Hierro no unido a transferrina), aparece con saturación elevada de hierro. Esto genera aumento de radicales medible, que potencialmente se pueden bloquear con quelantes de hierro farmacológicos al igual que con transferrina exógena. Si el stress oxidativo generado supera la capacidad antioxidante del plasma puede generar el daño.
- **LPI:** Pool lábil intracelular. Existe un pool intracelular transitorio en el citosol y rganelos unido a citrato, varios péptidos, ATP, AMP y pirofosfato. Se detecta por su capacidad redox, es neutralizado por la ferritina y quelantes de hierro.



## **FISIOPATOLOGÍA DE SOBRECARGA DE FIERRO.**

Una vez transcurrida su vida media, los GR son retirados de la circulación mediante fagocitosis en el sistema retículo endotelial del bazo, hígado y médula ósea. La hemoglobina es digerida y el hierro resultante es almacenado en los macrófagos.

Con transfusiones repetidas, ni el macrófago ni el hepatocito pueden retener el hierro citoplasmático, éste pasa al plasma en forma de hierro no unido a transferrina (NTFBI), siendo y es el principal mediador del daño tisular asociado a la sobrecarga transfusional de hierro.

El exceso NTFBI, es altamente tóxico debido, en parte, a la generación de radicales libres intracelulares, responsables del daño oxidativo con afectación de lípidos, proteínas, ADN y organelos intracelulares. Este daño conduce a la disfunción celular, apoptosis y necrosis, afectando principalmente la función cardíaca, hepática y páncreas endocrino.

No existen datos sobre la epidemiología y el impacto de esta patología en la población general. En la práctica clínica, la sobrecarga de hierro se origina posterior a la infusión de 20 unidades de GR (cada unidad de GR contiene aproximadamente 250 mg de hierro elemental).

Como ya fue mencionado, aunque la causa principal de la sobrecarga de hierro es el uso continuado y regular de transfusiones de GR para combatir la anemia, es reconocido que la eritropoyesis inefectiva se asocia a un aumento en la absorción de hierro desde el enterocito, mediado por un incremento en los niveles del factor 15 diferenciador del crecimiento (GDF15) y supresión de hepcidina.

Otra causa de sobrecarga de hierro es la Hemocromatosis Hereditaria condición genética que condiciona acumulación de hierro en los tejidos y daño tisular. Cuando se produce una mutación genética (HFE, HJV y TfR2), disminuye la producción de hepcidina, lo que conllevará el aumento de la absorción intestinal de Fe, liberación del Fe retenido en las células del SRE y a continuación depósito de Fe en los tejidos. La mutación del gen HFE ocasiona un déficit de hepcidina y una liberación inapropiada de hierro desde los macrófagos y desde los enterocitos al plasma.



## CLASIFICACIÓN DE LA SOBRECARGA DE FIERRO: Tabla N° 1

<b>Sobrecarga Primaria Hemocromatosis Hereditaria</b>	Tipo I asociada a mutación gen HFE	Mutación Homocigota del gen C282Y (90-95%)	
		Mutación Heterocigota H63D/C282Y (5%)	
	No relacionada al gen HFE	Tipo II o HH juvenil <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutación hemojuvelina (HJV) IIa</li> <li>- Mutación hepcidina IIb</li> </ul>	
		Tipo III, asociada al receptor 2 de la transferrina (TfR2)	
		Tipo IV, mutación de la ferroportina (SLC40A1)	
		Tipo V, mutación de la H-ferritina	
		Sobrecarga de hierro en África Subsahariana	
	Miscelánea	HH asociada a mutación del gen transportador metal divalente 1 (DMT1)	
		Atransferrinemia congénita	
		Aceruloplasminemia hereditaria	
<b>Sobrecarga secundaria</b>	Eritropoyesis ineficaz	Talasemia mayor	
		Anemia sideroblástica	
		Anemia hemolítica crónica	
	Sobrecarga de hierro parenteral		Transfusiones de GR
			Inyecciones de hierro dextrano
	Hepatopatías crónicas		Porfiria cutánea tarda
			Hepatitis crónicas virales C y B
			Enfermedad Hepática alcohólica
	Hígado graso no alcohólico		



## DIAGNÓSTICO DE SOBRECARGA DE FIERRO.

- Exámenes de Laboratorio
  - 1.- Perfil hepático
  - 2.- Saturación de la transferrina: > 45%
  - 3.- Ferritina sérica. Entrega una medición indirecta de la sobrecarga de hierro corporal.  
La ferritina sérica es diagnóstica con valores > 1000 ng/ml (en ausencia de inflamación y/o infección).

Tabla N° 2: Valores del metabolismo del hierro en sujetos sanos y en pacientes con hemocromatosis hereditaria (HH) dependiendo de la presencia o no de síntomas.

Examen	Sano	HH asintomático	HH sintomático
Fe sérico ug/dl	60 - 80	150 - 280	180 - 300
% saturación Transferrina	20 - 50	45 - 100	80 - 100
Ferritina sérica ug/l Hombres	20 - 200	150 - 1000	500 - 6000
Ferritina sérica ug/l Mujeres	15 - 150	120 - 1000	500 - 6000

4.- Estudio de marcadores genotípicos: Mutación C282Y (homocigoto C282Y/ C282Y) y mutación H63D (heterocigoto compuesto C282Y/ H63D)

El estudio genotípico también se debe realizar en familiares de pacientes diagnosticados con Hemocromatosis hereditaria, pacientes con sospecha de afectación de órganos por el depósito de hierro y pacientes con detección bioquímica y/o alteraciones radiológicas sugerentes de sobrecarga de Fe.

- Evaluación endocrinológica
  
- Biopsia hepática: El contenido hepático de hierro (LIC), se obtiene por la determinación de hierro en la biopsia hepática (espectroscopia de absorción).  
Valor > 7 mg/gramo de tejido seco hace el diagnóstico.  
Este método invasivo es la medición estándar, contra la cual se comparan los otros métodos de medición indirecta.



- Imágenes:

**1.- Resonancia nuclear magnética (RNM) Hepática.** El hierro genera un artefacto denominado “de susceptibilidad magnética”, frente a un campo magnético intenso. La intensidad de la señal de RNM se compara con la del músculo como referencia y a través de un software se obtiene la cantidad de hierro del tejido. ([www.radio.univrennes1.fr](http://www.radio.univrennes1.fr)).

Tabla N° 3: Clasificación según Gandon y col

Leve	40 – 100 $\mu\text{mol/g}$
Moderada	100-200 $\mu\text{mol/g}$
Alta	> 200 $\mu\text{mol/g}$ .
	>300 $\mu\text{mol/g}$ la RNM se satura y no es capaz de cuantificar.

**2.- RNMT2 en corazón:** la RNM T2\*, que evalúa el hierro cardíaco y el riesgo cardiológico.

Una RNM T2\* con valores < 20 ms indica sobrecarga de hierro a nivel cardíaco. Si el paciente presenta valores de riesgo (< 10 ms) es indicación de quelación intensiva.

El estudio es altamente predictivo de falla cardíaca y arritmias, superando en este aspecto el valor predictivo de ferritina sérica y LIC, ambas con un coeficiente menor a 0,5 respecto a riesgo miocárdico. Esto es especialmente importante en pacientes bajo tratamiento quelante, ya que dependiendo del fármaco utilizado y la dosis, la extracción de hierro hepático supera a la cardíaca (7).

Aún más, la evaluación miocárdica con RNM T2\* podría reducir la morbimortalidad por la identificación precoz de los pacientes con riesgo de falla cardíaca. El uso y estandarización de la RM T2\* no están tan bien difundidos como la RM hepática, por lo que se requiere validar la técnica en nuestro medio. La sobrecarga suele medirse en el septum interventricular, pero se ha visto que la acumulación de hierro no es homogénea en muchos casos, por lo que actualmente se ha desarrollado análisis multieco-multicorte que evalúa el hierro en forma segmentaria y global.

3.- Dispositivo superconductor de inferencia cuántica (SQUID). El dispositivo se basa en el principio de los superconductores, que no ofrecen resistencia al flujo de electrones en condiciones de ultra bajas temperaturas. Estos sistemas son muy sensibles a pequeños cambios electromagnéticos. La medición de sobrecarga de hierro mediante SQUID es sensible, con una buena correlación con el LIC, pero requiere personal altamente entrenado y los equipos no están disponibles en nuestro país.

- Historia transfusional del paciente: se considera como sospecha una cantidad que oscile entre 10 a 20 unidades de GR durante su vida o 120 ml GR/kg de peso/año.



Ventajas y desventajas de métodos diagnósticos se muestran en la Tabla N° 4

<b>Determinación</b>	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>
<b>Ferritina sérica</b>	Prueba simple Medida indirecta No invasiva Económica	Valores variables en respuesta a inflamación /infección Determinaciones seriadas
<b>LIC por biopsia hepática</b>	Medida directa Cuantitativo, específico y sensible Evalúa histología del hígado	Invasivo y doloroso Potenciales complicaciones Riesgo de interpretaciones erróneas en DHC
<b>LIC por RNM</b>	No invasivo Evalúa todo el hígado Evalúa estado del hígado	Medida indirecta Software especial
<b>LIC por SQUID</b>	No invasivo Correlación lineal con LIC por biopsia Se puede repetir	Medida indirecta No disponible en Chile Costo elevado
<b>RNM T2*</b>	Rápida evaluación del hierro en septum Evaluación funcionalidad del corazón Altamente predictivo de falla cardíaca y arritmias	Medida indirecta Software especial ¿Valor pronóstico?
<b>NTBI</b>	Medición directa del hierro tóxico	Disponibilidad limitada

## RECOMENDACIONES

- Disponer de una determinación de ferritina sérica basal, cada 3 meses actualizar.
- Cada 6 meses se debe evaluar el crecimiento y desarrollo sexual en los niños.
- Se debe disponer de RNM hepática basal y cada 6 meses se debe actualizar este examen.
- Cada 12 meses se debe evaluar la tolerancia a la glucosa, el nivel de hormonas tiroideas y el metabolismo del calcio.
- Cada 12 meses se debe solicitar Ecodoppler cardíaco y RNM T2\*.



## TRATAMIENTO

### **1.- Hemocromatosis Hereditaria (HH):**

- Dieta: evitar polivitamínicos con Fe y cereales, así como suprimir o disminuir el consumo de vitamina C y de alcohol.

- Flebotomía: tratamiento de elección. Se deben iniciar de forma precoz, ya que reducen significativamente la morbilidad y la mortalidad cuando se inician antes del desarrollo de la cirrosis hepática y/o de la diabetes mellitus.

Indicadas en pacientes asintomáticos con HH homocigotos y alteraciones de laboratorio de sobrecarga de Fe, en pacientes sintomáticos para evitar progresión de daño orgánico, y en pacientes con criterios clínico-histológicos de HH no relacionados con el gen HFE.

Se deben realizar flebotomías una o dos veces por semana si son bien toleradas.

La ferritina empieza a disminuir progresivamente a medida que se reducen las reservas férricas pero la saturación de transferrina sigue elevada hasta que los depósitos de Fe se agotan.

Objetivo: niveles de ferritina de 50 µg/ml y % saturación < 50%, luego detener las flebotomías y evaluar si el paciente necesita tratamiento depletivo de mantenimiento.

La frecuencia de las flebotomías de mantenimiento varía en cada paciente.

El Hepatocarcinoma (CHC) se asocia a cirrosis, CHC representa aproximadamente el 30% de las muertes relacionadas con HH, mientras que las complicaciones de la cirrosis hepática determinan el 20%, por lo que en ambas situaciones existe indicación de trasplante hepático.

El tratamiento con quelantes se recomienda cuando la flebotomía no se tolera o está contraindicada, por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardíaca o anemia



## **2.- Sobrecarga de Hierro de causa secundaria**

### **Quelantes.**

Los quelantes forman complejos con el hierro y promueven su excreción, disminuyendo de esta manera el NTFBI, el hierro intracelular y lleva los depósitos a un rango seguro.

Entre los fármacos quelantes de hierro que se utilizan en el tratamiento de la sobrecarga transfusional se encuentran la deferoxamina (Desferal®, Novartis), el deferasirox (Exjade®, Novartis) y el deferiprone (Ferriprox®, Apotex; Kelfer®, Cipla).

- La deferoxamina es un sideróforo producido por la bacteria *streptomyces pilosus*. No se absorbe por vía oral y es rápidamente eliminado del plasma, por lo que debe ser administrado en infusión continua subcutánea o endovenosa. Una molécula de deferoxamina une un átomo de hierro, formando un complejo metabólicamente inactivo que es eliminado por la orina. El hepatocito capta eficientemente la deferoxamina, quelando el hierro intracelular, el que es eliminado por la vía biliar. Ha sido el tratamiento de elección desde 1960, reduciendo la morbilidad y mortalidad de pacientes tratados por sobrecarga de hierro asociado a transfusiones.
- El deferasirox sideróforo sintético, con buena absorción oral, eliminado lentamente de la circulación. Dos moléculas de deferasirox unen un átomo de hierro, formando un complejo que es eliminado por la vía biliar. El deferasirox, es captado eficientemente por el hepatocito, favoreciendo también la eliminación del hierro intracelular.
- Deferiprone (Ferriprox®) quelante oral de hierro, sintético, que se utiliza como segunda línea. Entre sus efectos beneficiosos destaca su rol cardioprotector.



Tabla N° 5: Comparación entre los tres fármacos.

<b>Propiedad</b>	<b>Deferoxamina</b>	<b>Deferasirox</b>	<b>Deferiprone</b>
Complejo quelante:hierro	1:1	2:1	3:1
Dosis (mg/kg/día)	25 - 50	20 - 40	75 - 100
Vía de administración	SC (8 – 12 h L – V)	Oral (1 toma diaria)	Oral (3 tomas diarias)
Vida media plasmática	20 – 30 minutos	8 – 16 horas	2 – 3 horas
Excreción	Urinaria y fecal	Fecal	Urinaria
Efectos adversos	Reacción de irritación local Oftalmológicos Auditivos Retardo del crecimiento Alteraciones esqueléticas Alergia Distress respiratorio en dosis mayores a las recomendadas	Gastrointestinales Erupciones cutáneas Incremento de creatinina Insuficiencia hepática o renal potencialmente fatal Incremento de enzimas hepáticas Oftalmológicos Auditivos Hemorragia gastrointestinal	Alteraciones gastrointestinales Agranulocitosis y Neutropenia Artralgias Elevación enzimas hepáticas Disminución niveles de zinc Fibrosis hepática asociado con exceso de hierro o Hepatitis C.
Licencia	Aprobada	Aprobada	Aprobada fuera de EEUU y Canadá
Indicación	Sobrecarga de hierro transfusional	Sobrecarga de hierro transfusional	Sobrecarga de hierro transfusional en que se contraindica deferoxamina
Monitoreo (seguridad)	Audiometría y examen oftalmológico anual	Creatinina y pruebas hepáticas mensual	Hemograma semanal. Pruebas hepáticas mensual por 3-6 meses, luego semestral



## EVIDENCIA CLÍNICA

- Con deferoxamina existe solamente un trabajo randomizado, que incorpora 20 niños con beta-talasemia. Después de un seguimiento de 5.8 años de tratamiento con deferoxamina intramuscular, la concentración media de fierro hepático fue de 25.9 mg/gramo de tejido seco en el grupo con deferoxamina y 42.2 mg por gr en el grupo control. La sobrevida de los grupos observada a los 14 años, también fue diferente. (8).
- El deferasirox ha sido comparado en unos pocos trabajos con deferoxamina. En el trabajo más grande (9), un 52.9 % de los pacientes  $\beta$ -talasémicos tratados con deferasirox logró mantener o reducir sus niveles de LIC, versus un 66.4 % de los pacientes tratados con deferoxamina. A su vez el LIC disminuyó en un promedio de 2.4 mg por gramo en el grupo deferasirox y 2.9 mg por gramo en el grupo de deferoxamina.
- Deferiprone también ha sido comparado con deferoxamina, en grupos pequeños de pacientes. Roberts y colaboradores analizaron 10 trabajos con 398 pacientes en total. Se observó que es mejor la excreción de fierro en el tratamiento con deferiprone en 1 trabajo y, es mejor con deferoxamina en 3 trabajos. Los autores concluyen que no hay razones para cambiar la indicación de deferoxamina como tratamiento de  $\beta$ -talasemias con requerimiento transfusional. El deferiprone queda indicado en aquellos casos en que exista una contraindicación para el uso de deferoxamina. Con la misma indicación fue aprobado en sobrecarga en pacientes talasémicos por la FDA en octubre de 2011.
- Ni deferasirox, ni deferiprone tienen estudios de seguimiento de largo plazo, a diferencia de deferoxamina. Ambos tienen la ventaja de mejor adherencia a terapia por ser orales.
- Otra consideración es la **eficacia en remoción de fierro cardíaco**. La deferoxamina subcutánea lo elimina lentamente y se ha observado que hasta 2/3 de los pacientes quelados con ésta, con buenos índices de fierro hepático, tienen sobrecarga significativa de fierro miocárdico (10). La deferiprone ha demostrado superioridad respecto a deferoxamina en varios estudios clínicos tanto en aumento de T2\* cardíaco como en reducción de morbimortalidad cardíaca (11,12). La deferiprone es una molécula pequeña, eléctricamente neutra y con cierta lipofilicidad que permite la entrada a la célula miocárdica y retiro de fierro libre. El perfil cardíaco del deferasirox está menos establecido, pero hay estudios recientes que muestran que el uso en dosis de 40 mg/Kg/día consigue reducir la acumulación de fierro miocárdico (13,14,15).



En suma, es clave asegurarse que el tratamiento quelante elegido lleva a depleción corporal del exceso de hierro y reducción de concentración en órganos blanco, con el seguimiento recomendado más arriba.

Debe recalcarse la adherencia al tratamiento y considerar los perfiles de efectos adversos y tolerabilidad de estos fármacos, con el control estricto de laboratorio para explorar potenciales efectos tóxicos (Tabla N° 5).

Las dosis más altas son preferibles en pacientes con sobrecarga orgánica severa, o en quienes las dosis menores de inicio no resulten útiles en reducción de la sobrecarga, según resultados del monitoreo seriado.

Suspender la quelación con ferritina menor a 500 mcg/lt para reducir la toxicidad de estos fármacos.



## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Andrews N: Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood*. 2008; 112: 219-230.
- 2.- Wang J, Pantopoulos K: Regulation of cellular iron metabolism. *Biochem J*. 2011; 434:365-381.
- 3.- Ganz T: hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*, 2011; 117:4425-4433.
- 4.- Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, Lopez M, Farshidi D, Ganz M: Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferremia and is concentrated in ferroportin-containing organs. *Blood*, 2005;106:2196-2199.
- 5.- Du X, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Yu et al: The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science* 2008; 320:1088-1092.
- 6.- Esposito B, Brewer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik Z: Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*, 2003; 102: 2670-2677.
- 7.- Berdoukas V, Wood J: In search of the optimal chelation therapy for patients with thalasemia major. *Haematologica* 2011; 96:5-8.
- 8.- Barry M, Flynn DM, Letsky EA, Risdon RA. Long-term chelation therapy in thalassaemia major: effect on liver iron concentration, liver histology, and clinical progress. *BMJ*. 1974; 2:16-20.
- 9.- Cappellini M, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Aglaogu L y col. *Blood* 2006;107:3455-3462.
- 10.- Mavrogeni S, Pepe A., Lombardi M. Evaluation of myocardial iron overload using cardiovascular magnetic resonance imaging. *Hellenic J Cardiol* 2011; 52:385-390
- 11.- Borgna-Pignatti C, Cappellini M, De Stefano P, Del Vecchio G, Fomi J, Gamberini M, et al: cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107:3733-3737.



12. Pennell D, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopus A et al: Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. Blood 2006; 107:3738-3744

13.- Pennel D, Porter J, Cappellini M, Chan L, El-Beshlawy A, Aydinok Y et al: Continued improvement in myocardial T2\* over 2 years of deferasirox therapy in beta thalassemia major patients with cardiac iron overload. Haematologica 2011; 96: 48-54.

14.- Pathare A, Taher A, Daar S: Deferasirox significantly improves cardiac T2\* in heavily iron-overloaded patients with beta thalassemia major. Ann Hematol 2010; 89: 405-409

15.- Pepe A, Meloni A, Capra M, Cianciulli P, Prossomariti L, et al: Deferasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. Haematologica 2011; 95:41-47