

“Próximamente actualización”

La información publicada sobre nuevos quelantes de hierro, se obtuvo de los resúmenes de las charlas mantenidas con los hematólogos invitados a Reuniones de padres y pacientes (ver Actividades), que fueron completados con información de publicaciones médicas, del libro “About Thalassaemia” (edición 2003), y la revista T.I.F Magazine, N° 42 y 43, (agosto y diciembre 2004).

Nuevos Quelantes de Hierro

El costo y las inconveniencias del tratamiento quelante con deferoxamina han demandado una búsqueda de 20 años de un quelante de hierro oral activo. Hay un cierto número de drogas quelantes de hierro que actualmente están en distintas etapas de investigación, incluyendo el tratamiento combinado de desferoxamina + deferiprone (ver abajo). Otros son: HBED, segunda generación de Hidroxipiridinas y derivados de Desferritocin, este último está siendo evaluado en Pruebas Clínicas en Fase I con seres humanos. El ICL670A o Deferasirox actualmente se encuentra en Fase III de pruebas clínicas (ver abajo).

DEFERIPRONE (1,2 dimetil-3-hidroxipiridina-4-uno, L1)

El Deferiprone – L1 es el primer quelante oral activo que llega al mercado, este quelante existe desde hace 16 años, pero debido a las controvertidas opiniones médicas iniciales que aducían pruebas clínicas insuficientes y desconocida seguridad a largo plazo, su licencia fue demorándose. En 1995 tuvo licencia en la India para pacientes que no podían utilizar Deferoxamina (inaccesible para la mayoría de los pacientes por su alto costo). Actualmente se comercializa en más de 40 países, en 1999 obtuvo permiso de la Comunidad Europea para ser utilizado como “monoterapia de segunda línea para pacientes incapaces de utilizar deferoxamina” y en abril de 2002 la licencia para ser comercializado. En el año 2003 fue aprobado su uso en Brasil y esperamos que en nuestro país lo sea a mediados de 2005.

La dosis diaria de deferiprone que ha sido evaluada más completamente es de 75 - 100 mg/kg/día dividida en tres tomas iguales.

La eliminación de hierro por orina con esta dosis es correlativa con la ferritina sérica, logrando generalmente un balance de hierro negativo en pacientes con sobrecarga de hierro elevada (< 2.500 µg/L). Sin embargo, sólo en una proporción de pacientes la carga de hierro en el hígado disminuye al nivel deseado luego de una terapia prolongada.

Uso combinado de deferiprone (L1) y deferoxamina (DFO): Las Pruebas clínicas realizadas en los últimos años sugieren que el uso combinado de DFO y L1 incrementa la eliminación de hierro, posiblemente porque cada uno remueve hierro de distintas partes del cuerpo. Las evaluaciones realizadas con resonancia magnética nuclear (RMN) mostraron que el L1 moviliza más eficientemente los depósitos de hierro cardíacos, mientras que el DFO es más efectivo movilizándolo los depósitos hepáticos.

La explicación de cómo actúan en combinación es que la molécula de L1 es más pequeña y liviana por lo cual se traslada más rápido y entra fácilmente en

las células, llegando a sitios donde la molécula de DFO más grande y lenta no accede. Así, el L1 atrapa hierro y se lo transfiere al DFO, este proceso se llama "shuttle effect"; dando como resultado una rápida eliminación urinaria y fecal. Estos resultados incitaron a los científicos a realizar más pruebas clínicas con el tratamiento combinado a largo plazo, a efectos de determinar la toxicidad – nueva o incrementada- en cualquiera de las drogas comparada con su uso aislado, y como utilizarlas mejor en combinación: simultánea, secuencial o alternativamente.

Efectos adversos:

El efecto adverso más serio, la agranulocitosis (recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<500/\text{mm}^3$) se presentó en menos del 1% de los pacientes en un estudio multicéntrico donde se controlaba a los pacientes semanalmente. Alrededor del 5% de los pacientes presentaron formas moderadas de neutropenia (RAN $500-1500/\text{mm}^3$).

La neutropenia y la agranulocitosis deciden la suspensión del tratamiento con deferiprone.

Otros efectos secundarios son la artropatía, una elevación pasajera de los niveles de ALT, y trastornos gastrointestinales. La administración de deferiprone junto con las comidas puede ayudar a reducir las náuseas. También se ha observado en algunos pacientes deficiencia de zinc, especialmente en aquellos con diabetes.

Hay escasa experiencia sobre su uso en pacientes menores de 10 años.

ICL670A (deferasirox)

La seguridad, efectividad y la dosis apropiada del ICL670 han sido establecidas y actualmente se encuentra en la fase final de pruebas clínicas (Fase III).

El ICL670A es una molécula tridentada con una vida media plasmática prolongada, que se administra oralmente en una toma diaria en forma bebible (tabletas disueltas en un vaso de agua). En las pruebas clínicas fue generalmente bien tolerado tanto en adultos como en niños (a partir de dos años).

Los efectos adversos fueron de leves a moderados en severidad. Los reportados como más frecuentes fueron: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, rash cutáneo y un leve incremento de la creatinina sérica, usualmente dentro del rango normal. No se observaron toxicidades no tratables.

En diciembre de 2004 en el Congreso de la Sociedad Americana de Hematología (EE.UU), se presentaron los siguientes resultados:

- En las pruebas clínicas el ICL670 demostró una significativa eficacia en la reducción de la concentración de hierro hepático (LIC), marcador del contenido de hierro en el organismo ampliamente aceptado.
- En pacientes transfundidos regularmente la dosis de 20-30 mg/kg/día, resultó tan efectiva como el DFO 40 mg/kg/día en mantener o reducir el LIC.
- La dosis de 5-10 mg/kg/día fue muy baja para lograr el efecto deseado en el LIC, en pacientes transfundidos regularmente.

De continuar siendo los resultados de las pruebas clínicas tan prometedores, se espera que este quelante oral –en pocos años más- este disponible para ser utilizado, mejorando así las opciones de tratamiento de los pacientes.