

SOBRECARGA DE HIERRO DURANTE EL TCPH

Dr. Guillermo Drelichman

Jefe de la Unidad de Trasplante de MO del Hospital de Niños “R. Gutiérrez”
Coordinador de la unidad de TMO pediátrica de la Fundación Favaloro, Alemán y Sanatorio
Anchorena Buenos Aires, Argentina

drgdrelichman@yahoo.com.ar

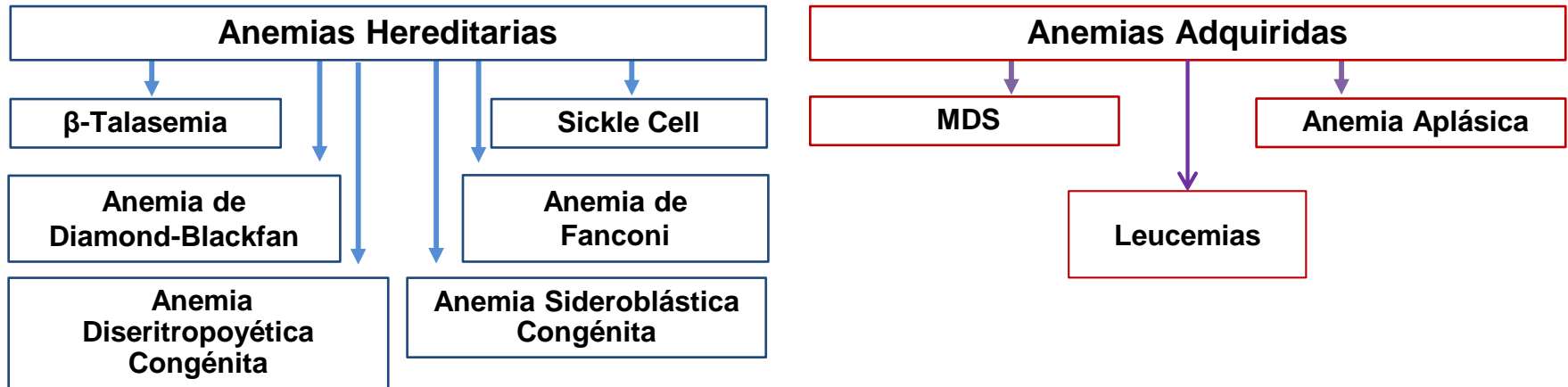
Sobrecarga de Fe entre 2000-2019



Que cambió?

Pacientes con Diferentes Patologías Pueden Estar en Riesgo de Sobrecarga de Hierro Transfusional Crónica

Anemias dependientes de transfusiones de GR¹⁻³



La quelación es el tratamiento recomendado para remover el exceso de Fe producido por las transfusiones crónicas

Sobrecarga de Fe No Transfusional

**Supresión de hepcidina
dependiente del eritrón**

Eritropoyésis Inefectiva

- NTDT
 - β -talasemia intermedia
 - E/ β Talasemia leve/moderada
 - α -talasemia intermedia (enfermedad por hemoglobina H)
- Anemia Diseritropoyética Congénita
- Anemias Sideroblásticas

IMPACTO DE LA FERRITINA SERICA EN EL TMO

Cuántas transfusiones reciben
los pacientes con Leucemias
agudas durante su
tratamiento???



SOBRECARGA DE HIERRO EN EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIAS

	N Total	>10< 20 transfusiones	> 20 transfusiones
LLA	395	36%	20%
LMA	115	38%	46%
TOTAL	510	74%	66%

Signos de sobrecarga de hierro aparecen luego de 10 a 20 transfusiones

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez
periodo 2012/20018

SOBRECARGA DE HIERRO DURANTE EL TCPH

- Distintas patologías hematológicas y no oncológicas pueden necesitar un TCPH en algún momento de su evolución.
- En Argentina se realizan entre 1000 a 1200 TCPH por año.

TIPO DE TCPH	2009	2010	2'11	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
AUTOLOGOS	441	469	447	519	524	527	578	634	689	711 63%
ALOGENICO RELACIONADO	148	155	144	143	144	161	175	192	158	188 16.6%
ALOGENICO NO RELACIONADO	19	55	65	80	81	112	113	79	116	120 10.6%
HAPLOIDENTICO	0	0	0	1	3	33	91	118	125	110 9.7%
TOTAL	608	679	656	743	752	833	957	1023	1088	1129

Balance de Hierro

Ante enfermedades con necesidades transfusionales ese equilibrio se pierde produciéndose un exceso de Fe que el organismo no puede extraer produciéndose depósitos en distintos órganos. El hígado es el sitio principal de almacenamiento de hierro



15–30 mg/día^a

Transfusión



1–2 mg/día

Dieta



Descamación

Pérdida de Sangre

1–2 mg/día

Pérdida por orina y materia fecal

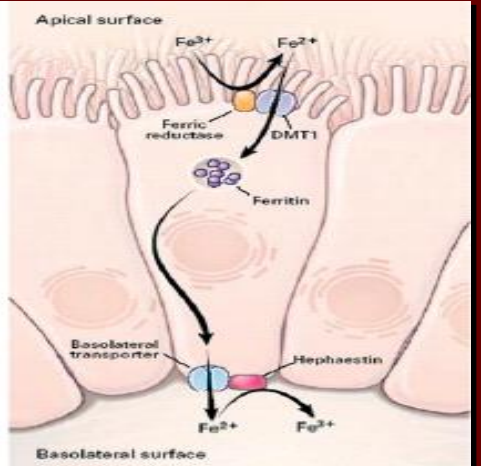
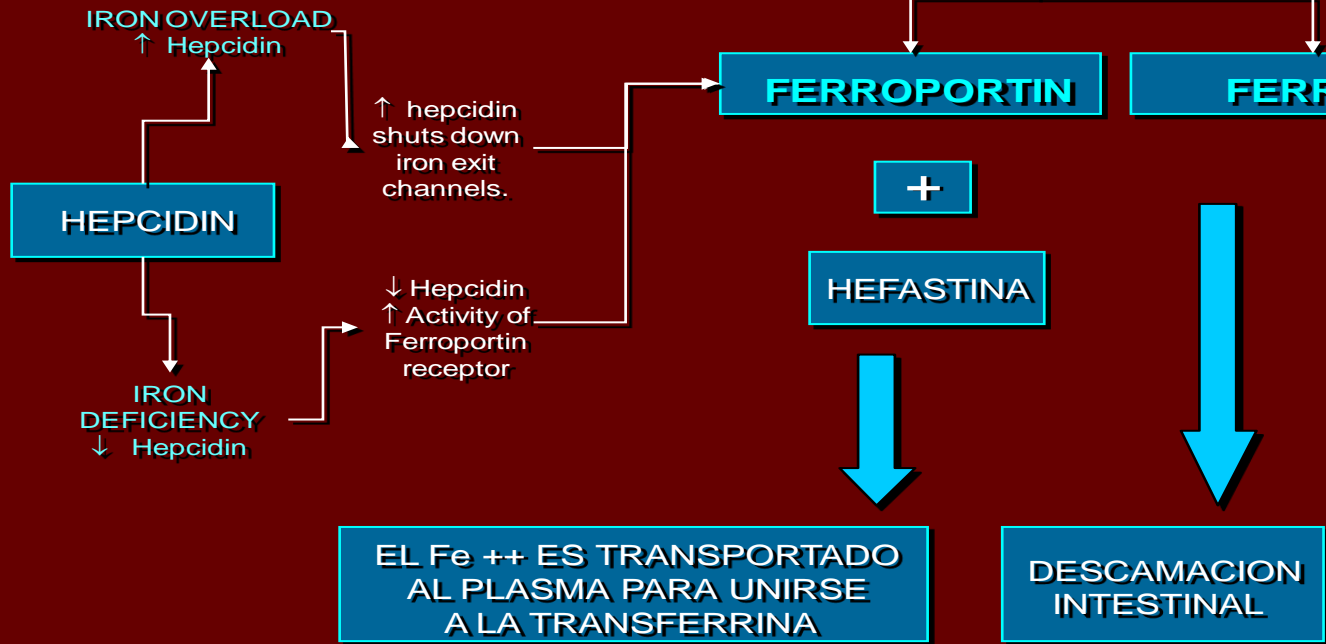
Normalmente el estado de hierro está en equilibrio entre el ingreso y el egreso



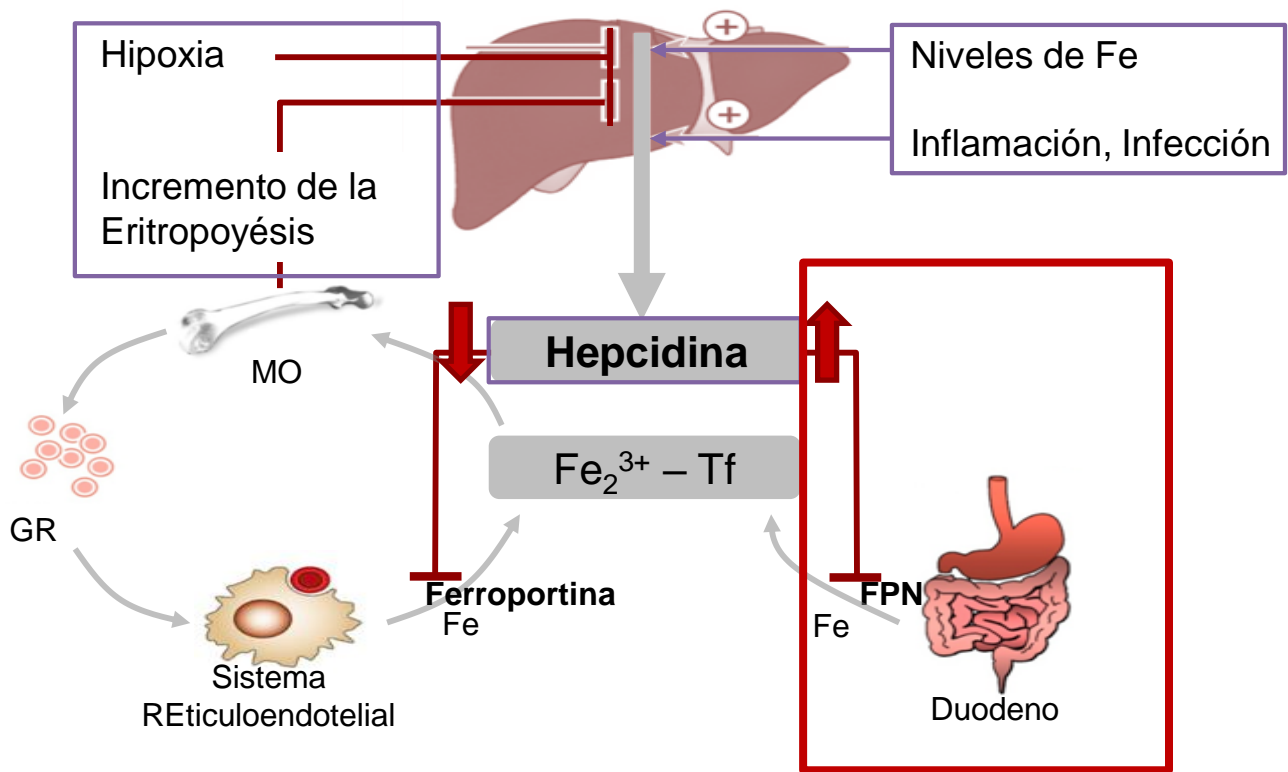
^a 1 ml de GR puros contiene aproximadamente 1,08 mg de Fe;
1 unidad de GR compactados contiene aproximadamente 200 - 220 mg de Fe

Transporte de hierro dentro del enterocito

Fe^{++} → **PROTEINA DE TRASPORTE (DMT1) + Fe^{++}**



El Sistema Regulador Hecpcidina / Ferroportina controla la homeostasis sistémica del Fe



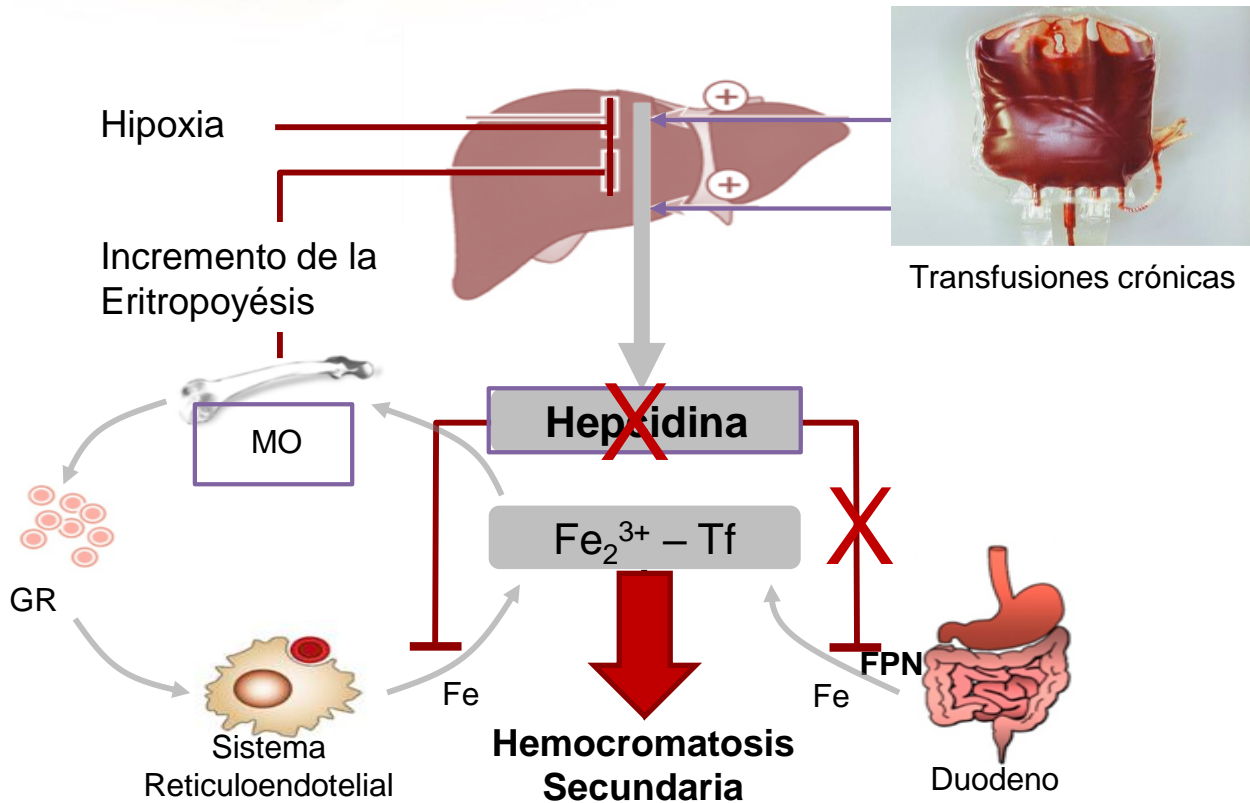
La hepcidina es el regulador central del hierro. Los niveles de hepcidina se regulan en respuesta a:

- Niveles de hierro hepático,
- Estímulos inflamatorios,
- Hipoxia y
- Actividad del eritrón.

Si no se necesita Fe ↑ la hepcidina y se bloquea la unión a los receptores de la ferroportina. Así se forma ferritina y se pierde por intestino

Modified from Hentze MW, et al. Cell. 2004;117:285-97.

En la Sobrecarga de Fe Transfusional la Hepsidina está disminuida



En las transfusiones crónicas y en estados de eritropoyesis ineficaz (MDS)

↓ la hepcidina se activa la unión del Fe a la ferroportina en respuesta a mediadores y citoquinas (HIF2α)

MECANISMOS DE TOXICIDAD DEL Fe ?

NTBI



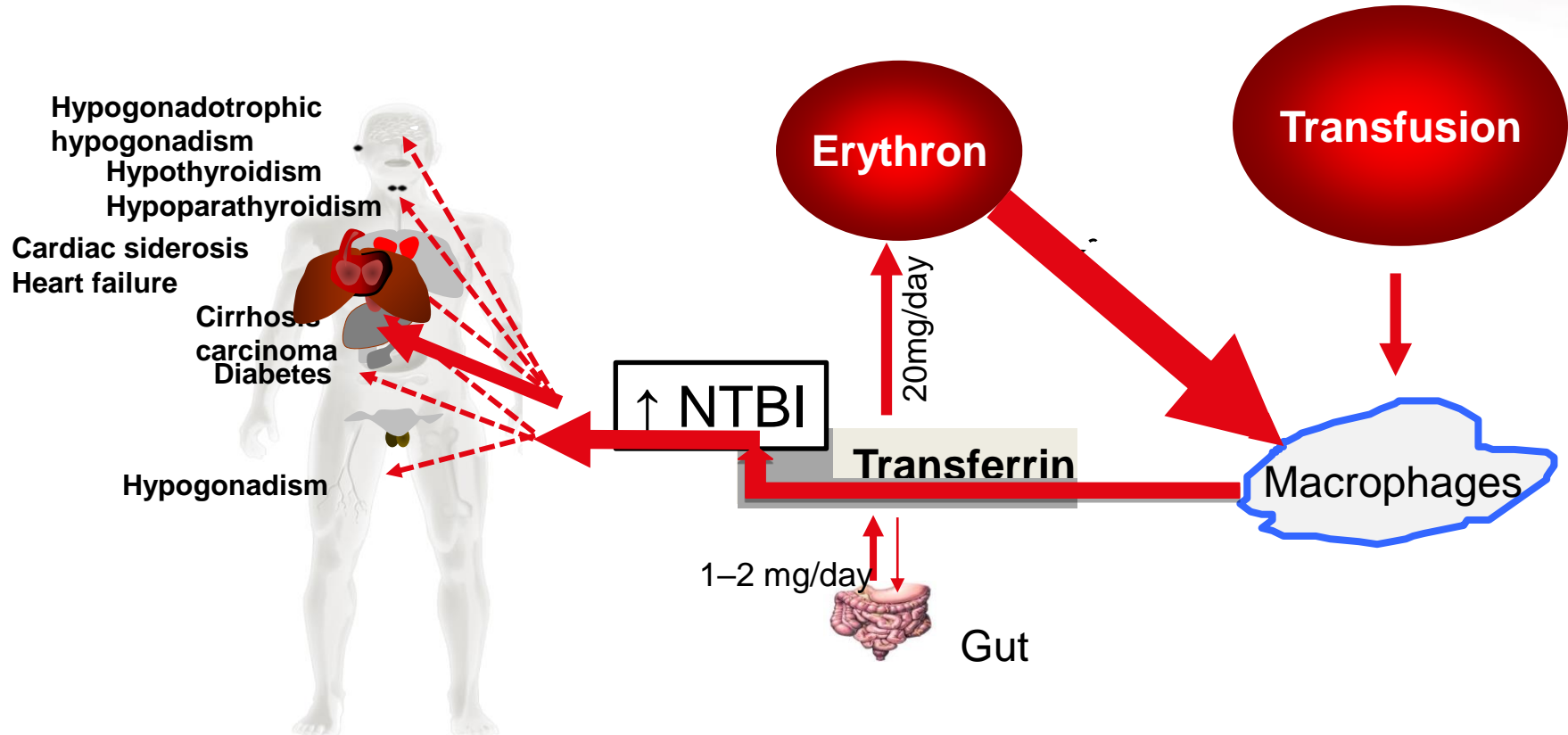
! Peroxidación de membranas

Incremento de la saturación?

se satura la transferrina ?

Daño mitocondrial ?

Proposed mechanisms of iron toxicity

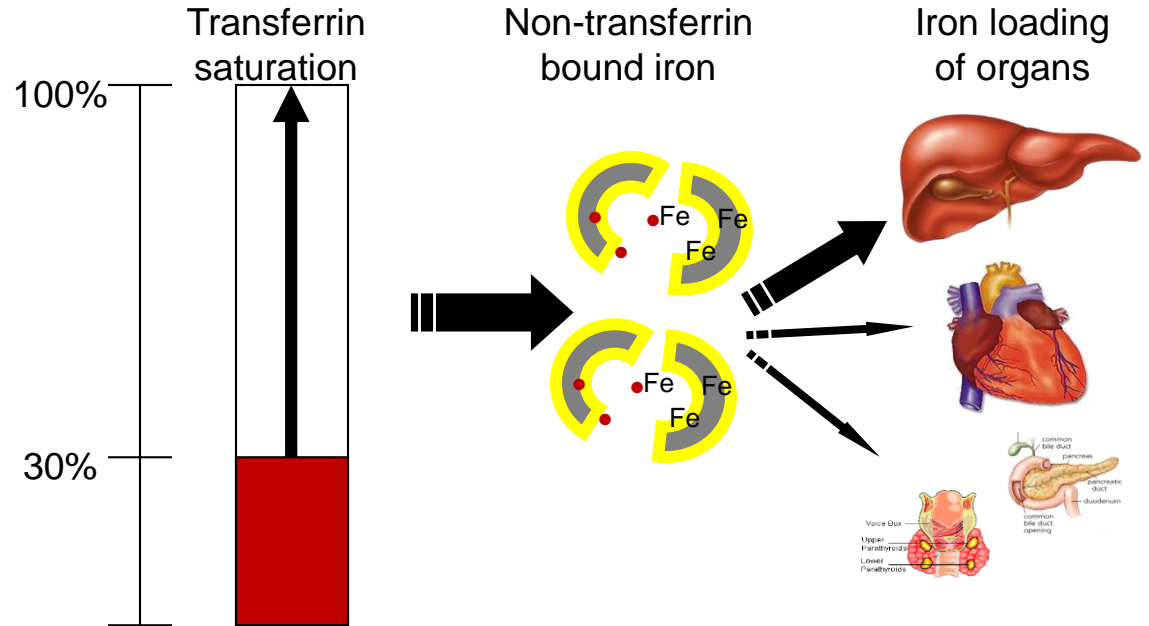


MECANISMOS DE TOXICIDAD DEL HIERRO

Las transfusiones de sangre frecuentes.

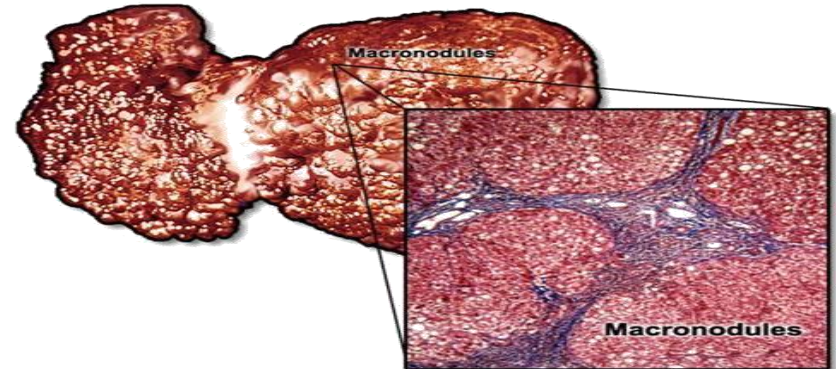
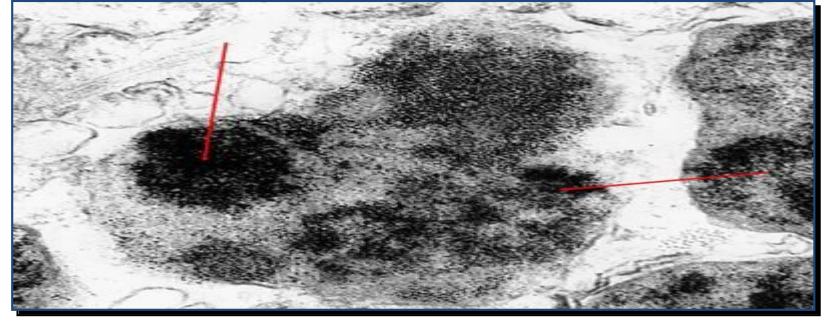
- Producen un exceso de Fe libre.
- Con incremento gradual de la saturación.
- Se satura la transferrina y aumenta el Fe libre en plasma: (NTBI).

EL NTBI y el LPI producen el daño intraparenquimatoso

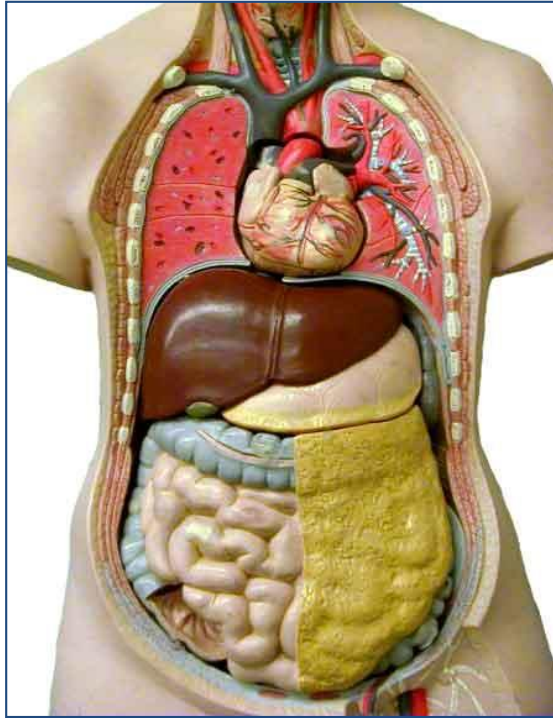


MECANISMOS DE TOXICIDAD DEL HIERRO

- 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



SISTEMAS ORGANICOS SUSCEPTIBLES A LA SOBRECARGA DE HIERRO



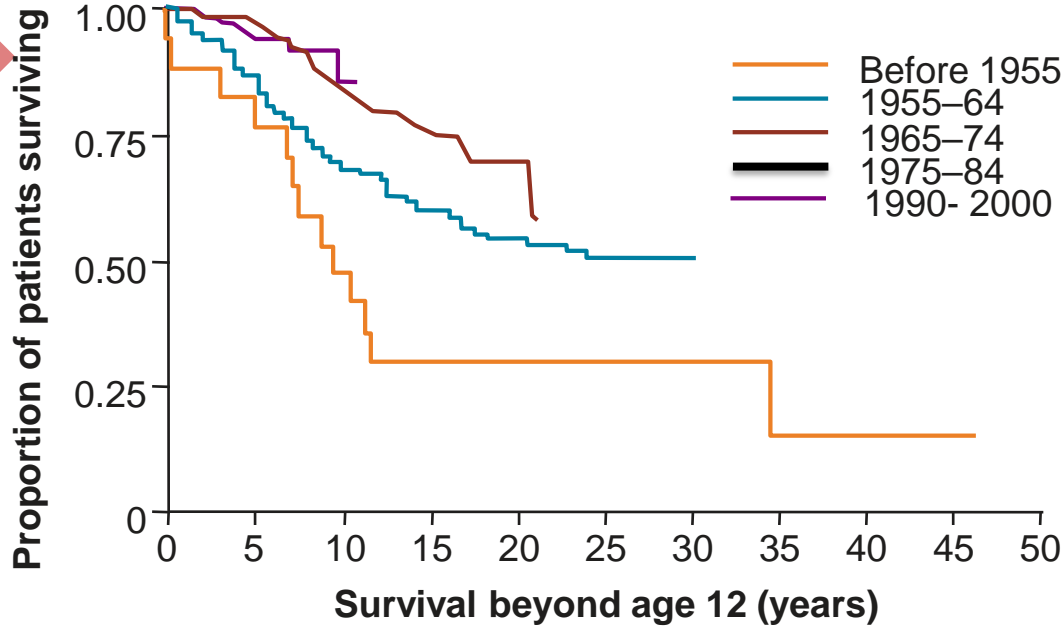
Secuelas Clínicas de la Sobrecarga de Fe:

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

Progresos en Sobrecarga de Hierro



2016 Nueva formulación de Deferasirox se aprueba en Europa



Distintos eventos mejoraron la sobrevida en el tiempo

Modell B, et al. J Cardiovasc Magn Reson. 2008;10:42.

Deferoxamina (Desferal®)

Aprobado por ANMAT en 1972

Ventajas

Disminuye la ferritina y la sobrecarga hepática y cardíaca

Cambio la sobrevida de los pacientes llegando a sobrevidas mayores al 80% a los 25 años

Desventajas

Corta vida media: 20-30 minutos

Vía SC: infusión continua de 8-12 horas
5 veces por semana

La forma de administración lleva a la mala adherencia al tratamiento

Regular control del NTBI

Reacciones generalizadas: fiebre y mialgias, retardo del crecimiento (niños), alteraciones oftalmológicas
Reacciones locales: eritema y prurito, hematomas, dolor, erupción, infección por *Yersinia enterocolitica*



Deferasirox (Exjade®)

Aprobado por ANMAT en 2006

Ventajas

La vida media prolongada (8-16 horas) permite ser el primer quelante oral que se da 1 vez por día

Disminuye la ferritina y la sobrecarga hepática y cardíaca

Muy buen control del NTBI y del LPI

24 horas de quelación en todos los grupos etarios



Desventajas

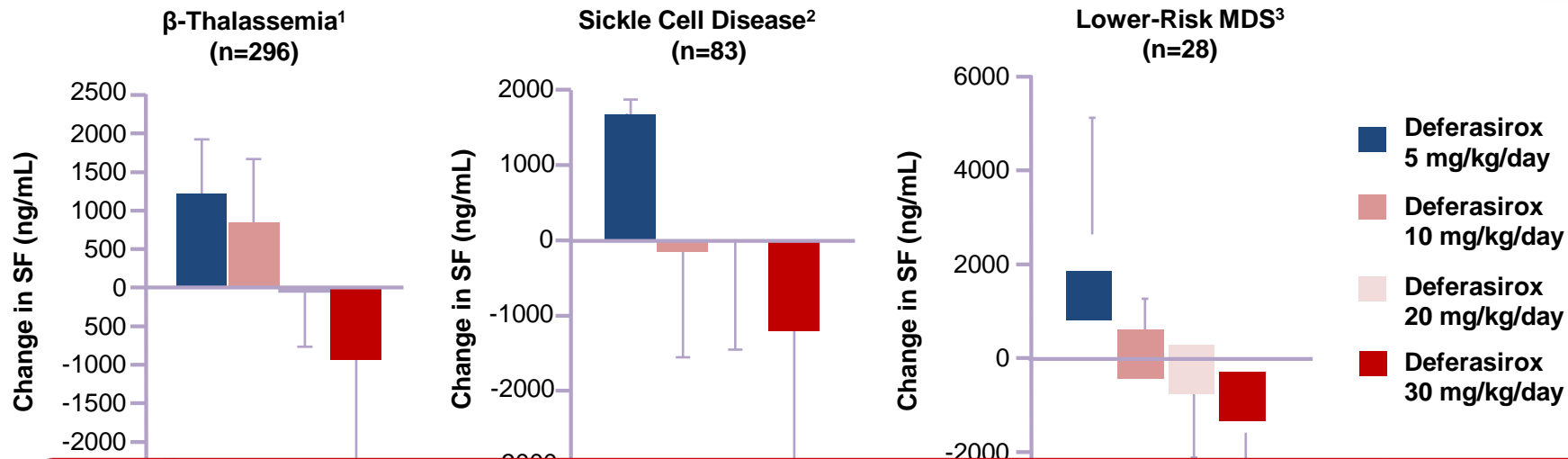
Toma de la medicación con el estomago vacío sin alimentación

Al ser comprimidos dispersables pueden quedar partículas adheridas al vaso sin ser ingeridas

La forma de administración es molesta y poco confortable pudiendo llevar a la mala adherencia al tratamiento

Alteraciones gastrointestinales especialmente en la población adulta.
Ligero aumento de la creatinina.
Aumento de las enzimas hepáticas.
Rash en piel

Eficacia de la terapia de quelación de Fe con deferasirox dispersable: Cambios en la ferritina sérica (primer año)

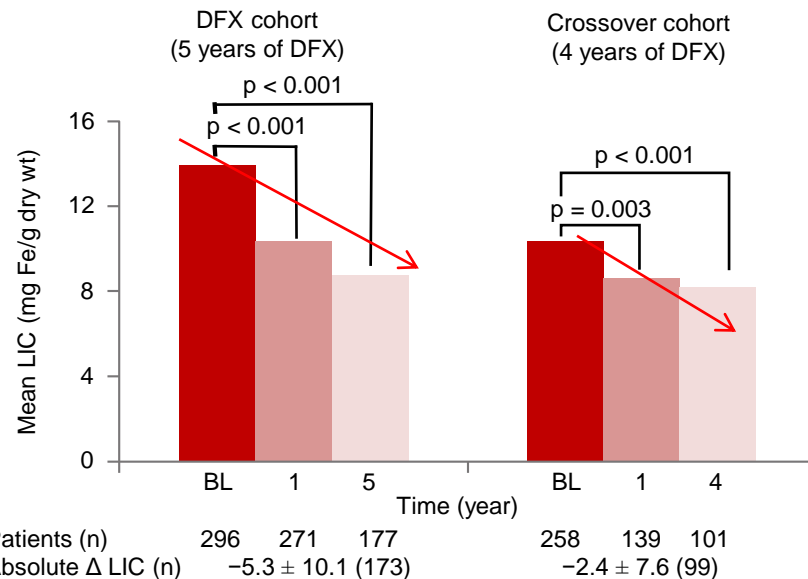


El deferasirox dispersable logra reducciones de la ferritina dependientes de la dosis en pacientes con sobrecarga de hierro transfusional crónica

LIC Disminuye Significativamente con Terapia Quelante con Deferasirox Dispersable

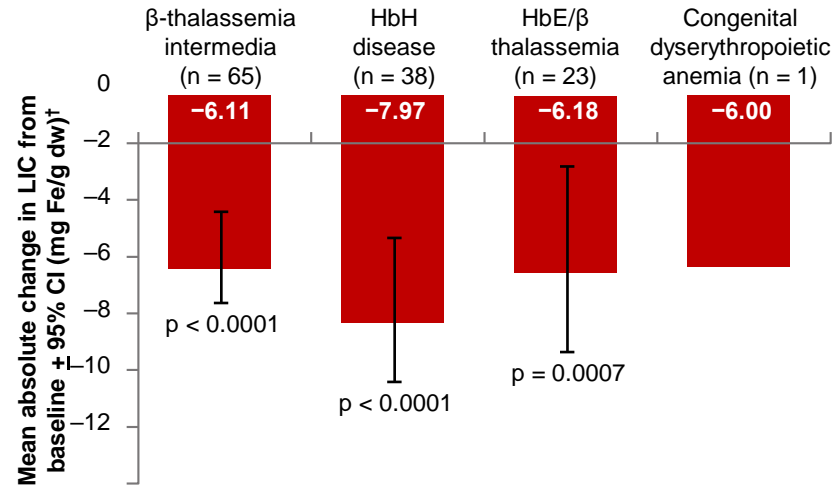
Estudio 105E:

Deferasirox continua removiendo el hierro del hígado en pacientes con β -TM hasta 5 años durante el follow up

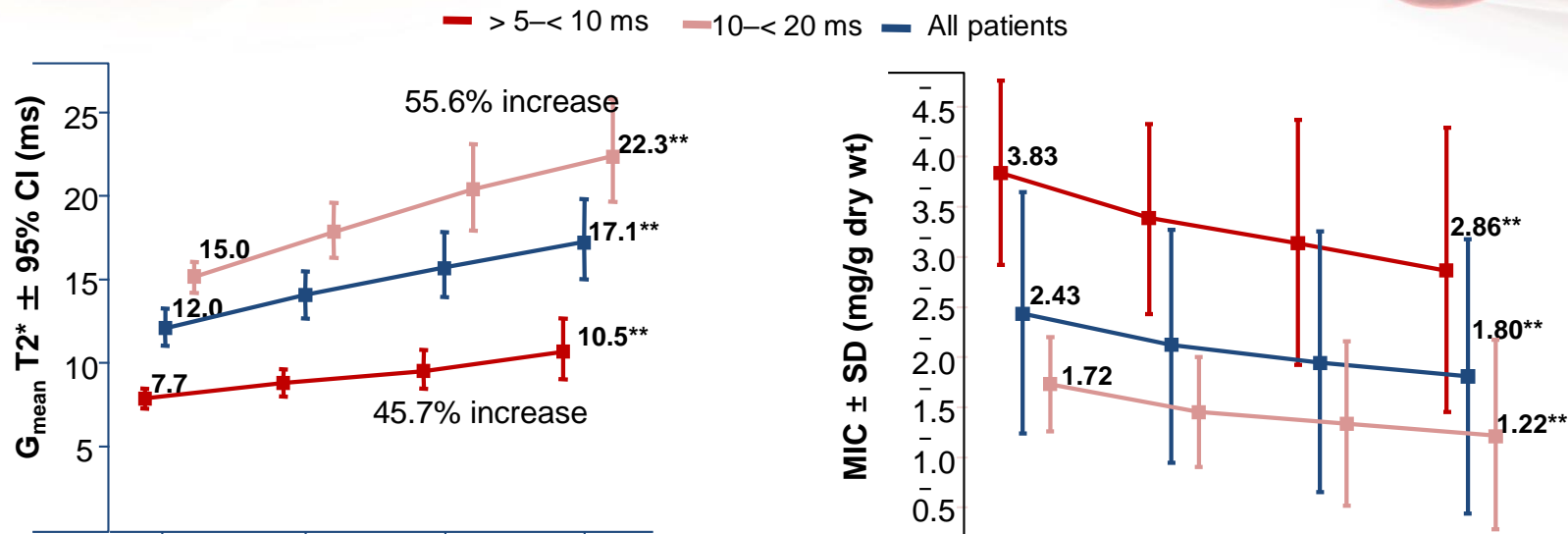


Estudio THETIS

La reducción de LIC fue progresiva a lo largo del estudio y en todos los diagnósticos



Deferasirox dispersable mejora la T2* cardíaca en pacientes con TM con seguimiento de más de 3 años



68% de los pacientes con T2* basal entre 10 < 20ms normalizó a T2* ≥ 20ms

50 % de los pacientes con T2* > 5 < 10ms mejoró a 10- < 20ms

**p < 0.001 versus baseline

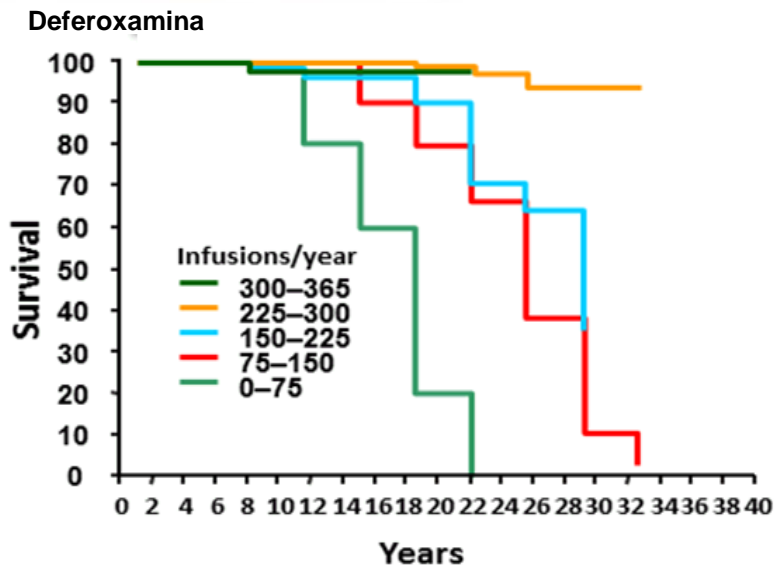
Obstáculos para la aceptación óptima del deferasirox dispersable



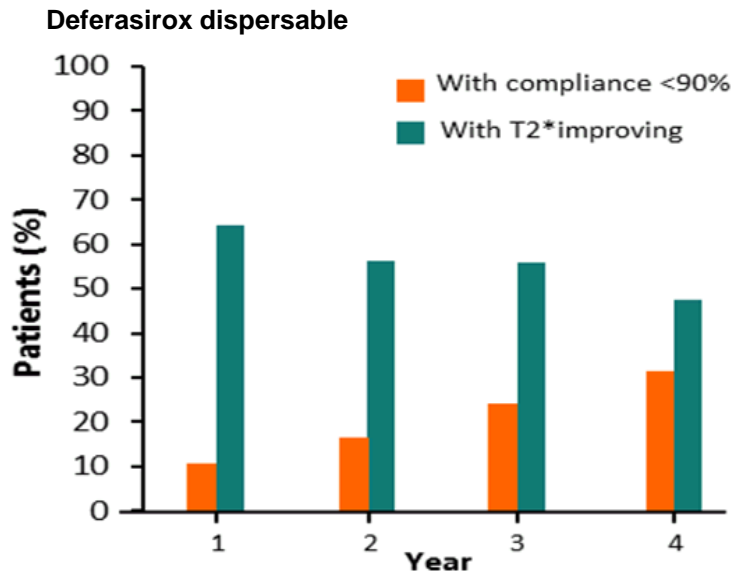
- Efectos secundarios, especialmente gastrointestinales
- Los estudios demostraron que un grupo importante de pacientes presentan intolerancia en tomar el deferasirox dispersable en ayuno
- Estas dificultades contribuyen a que los pacientes no presenten una adecuada adherencia (60-80%)

Por lo tanto, se ha desarrollado una formulación de comprimidos recubiertos de deferasirox (Jadenu®) para administración oral.

UNA DE LAS CLAVES DEL ÉXITO DEL CONTOL DE LA SOBRECARGA DE Fe ES LOGRAR UNA ADHERENCIA MAYOR AL 90%



La adherencia al tratamiento es más importante que los parámetros de Fe



Adherencia regular ($\leq 90\%$: < 3 días en el mes), mayor posibilidad de sobrecarga cardiaca de Fe.(P= 0.05)

Historia del desarrollo de las tabletas JADENU® (deferasirox)

EXJADE® (deferasirox)
Comprimidos dispersables



JADENU® (deferasirox)
Comprimidos recubiertos



Received: 19 August 2016

Revised: 23 January 2017

Accepted: 26 January 2017


DOI 10.1002/ajh.24668

RESEARCH ARTICLE

WILEY



New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: Results of the randomized, phase II ECLIPSE study

Ali T. Taher¹  | Raffaella Origa² | Silverio Perrotta³ | Alexandra Kourakli⁴ | Giovan Battista Ruffo⁵ | Antonis Kattamis⁶ | Ai-Sim Goh⁷ | Annelore Cortoos⁸ | Vicky Huang⁸ | Marine Weill⁹ | Raquel Merino Herranz⁹ | John B. Porter¹⁰

Estudio ECLIPSE: Los comprimidos recubiertos de deferasirox son bien tolerados en pacientes con talasemia o MDS

Se evaluó la seguridad de las formulaciones de Deferasirox DFX FCT (recubiertos) y DT (dispersables) en pacientes con TDT o MDS con IPSS-R muy bajo, bajo o riesgo intermedio

EVENTOS ADVERSOS

- La frecuencia de EA fue similar en ambos brazos
- Se observó una tendencia de un menor número de AE severos con comprimidos recubiertos (menor frecuencia de trastornos gastrointestinales como náuseas, vómitos y estreñimiento)

No contiene lactosa y lauril sulfato sódico

CONCLUSIONES

DFX FCT y DT fueron comparables y consistentes con el perfil de seguridad de DFX conocido

DFX FCT puede mejorar la experiencia del paciente con la terapia quelante, resultando en un mayor cumplimiento y reducción de la frecuencia y gravedad de las complicaciones relacionadas con la sobrecarga de hierro

AE by preferred term, n (%)	DFX DT (N=86)		DFX FCT (N=87)	
	All AEs n (%)	Severe AEs n (%)	All AEs n (%)	Severe AEs n (%)
Abdominal pain	25 (28.7)	4 (4.7)	78 (89.7)	17 (19.5)
UPCR increased	11 (12.8)	2 (2.3)	29 (33.3)	1 (1.1)
Vomiting	19 (22.1)	1 (1.2)	24 (27.6)	1 (1.1)
Abdominal pain upper	6 (7.0)	1 (1.2)	23 (26.4)	2 (2.3)
Constipation	13 (15.1)	2 (2.3)	18 (20.7)	0 (0.0)
Headache	12 (14.0)	2 (2.3)	15 (17.2)	0 (0.0)

Dos formulaciones y un mismo ingrediente activo (deferasirox) con un perfil farmacocinético comparable

Deferasirox comprimidos dispersables



Suspensión oral: Una vez al día



Requiere dispersión en: un vaso de agua, jugo de naranja o jugo de manzana.



No puede ser ingerido con alimentos



Ingerir con el estómago vacío, 30 minutos antes de la comida

Deferasirox comprimidos recubiertos



Comprimidos recubiertos: Una vez al día



No se requiere preparación ni mezcla



Puede tomarse en ayunas o con una comida liviana



No contiene lactosa y lauril sulfato sódico



Equivalencia de Dosis Entre Compromidos Dispersables (Exjade®) y Comprimidos Recubiertos (Jadenu®)



**PRESENTACIÓN POR 28
COMPRIMIDOS
(125mg, 250mg, 500mg)**

Exjade®

10 mg/kg

20 mg/kg

30 mg/kg

40 mg/kg

Jadenu®

7 mg/kg

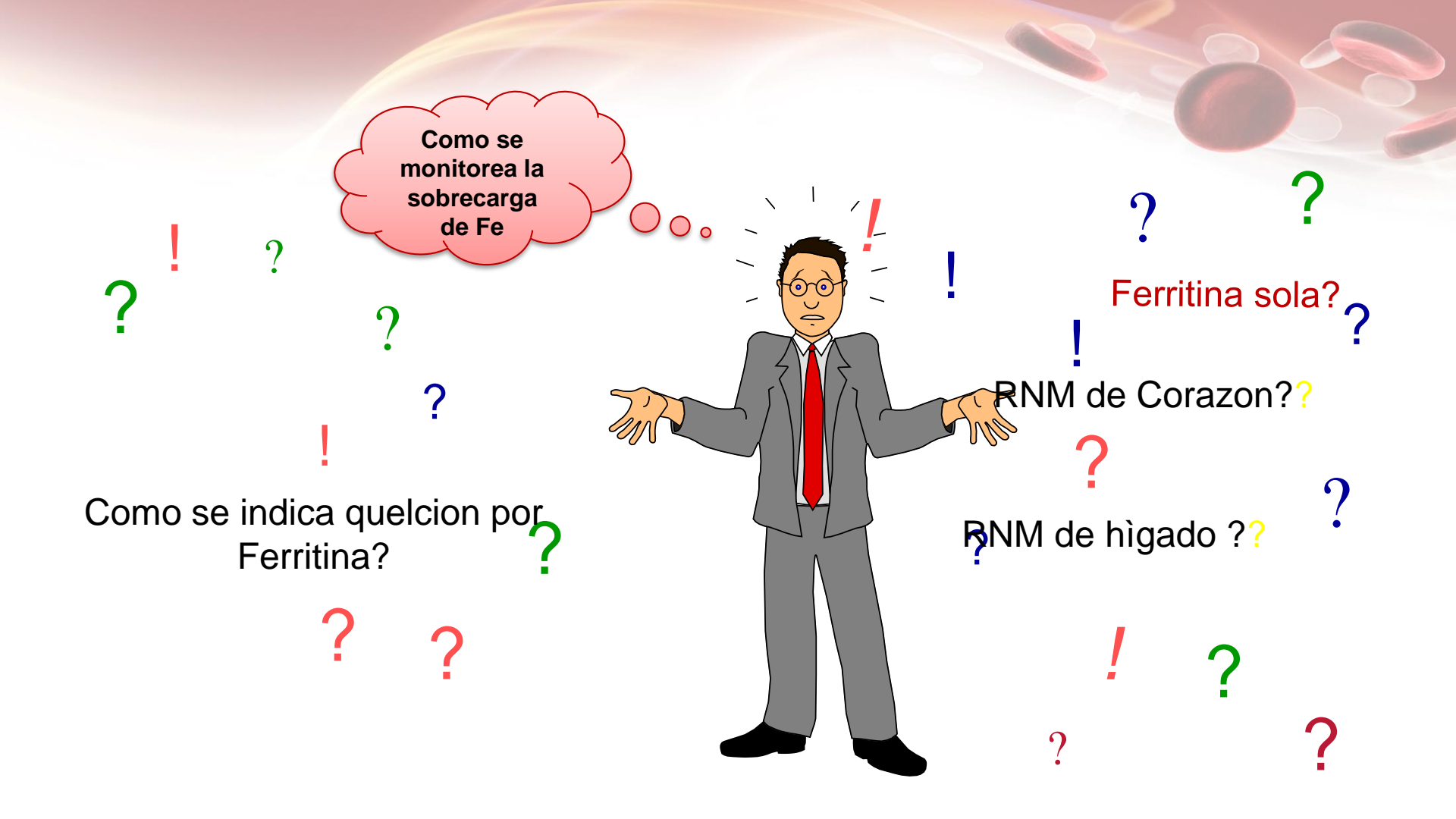
14 mg/kg

24 mg/kg

28 mg/kg



**PRESENTACIÓN POR 30
COMPRIMIDOS
(90mg, 180mg, 360mg)**



Como se
monitorea la
sobrecarga
de Fe

Como se indica quelcion por
Ferritina?

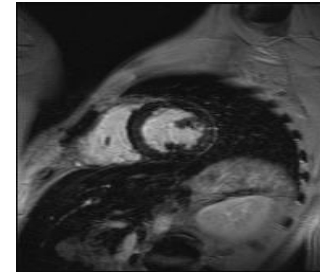
Ferritina sola?

RNM de Corazon??

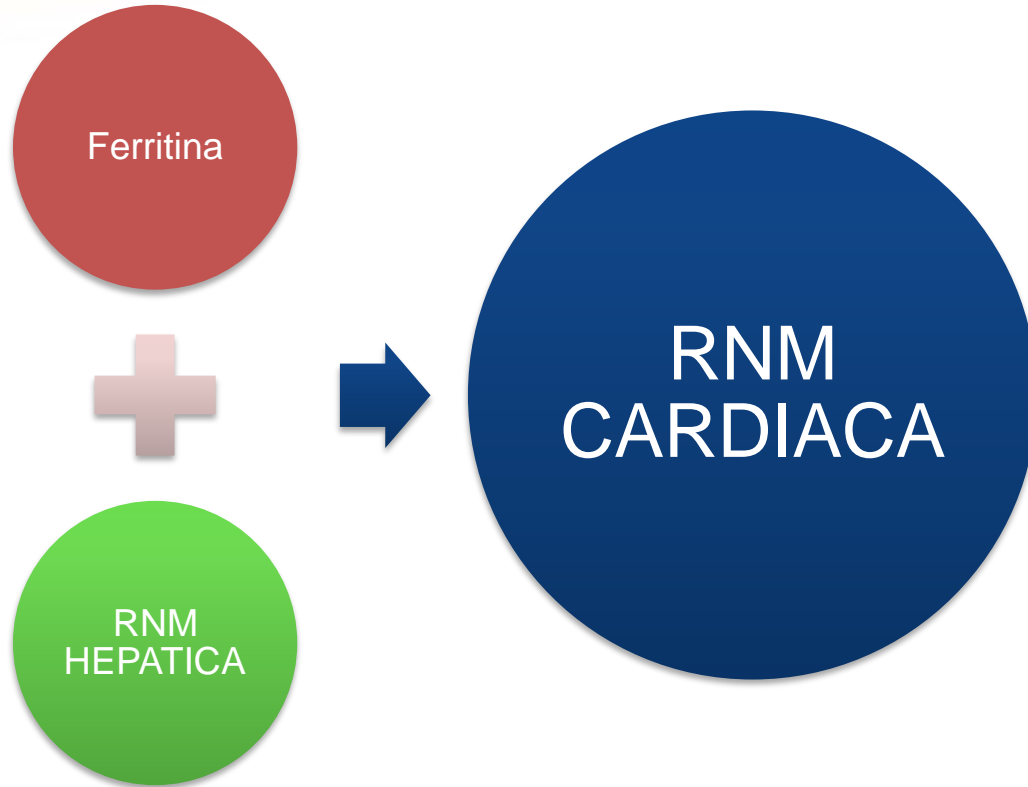
RNM de hígado ??

MONITOREO DE LA SOBRECARGA DE Fe

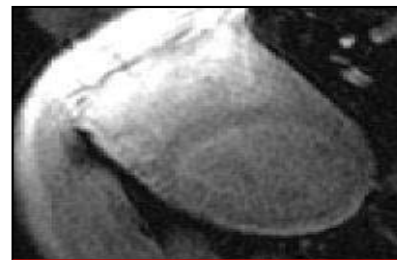
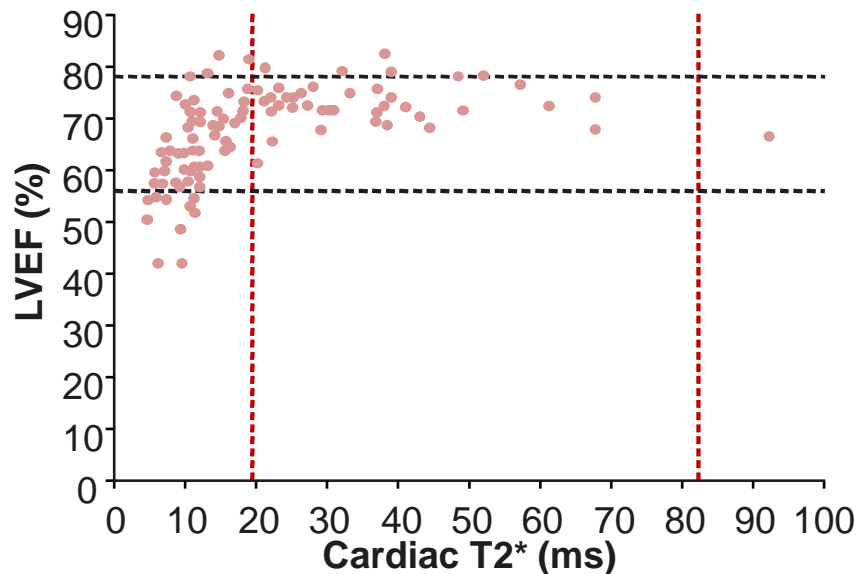
- En los últimos años, nuevos métodos no invasivos surgieron para medir el Fe en exceso.
- La medición del hierro intrahepático e intracardíaco por Resonancia Nuclear Magnética (RNM) o por un dispositivo superconductor de inferencia cuántica (SQUID) son nuevos métodos que mejoran el estudio de la sobrecarga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



METODOLOGIA DE ESTUDIO DE LA SOBRECARGA DE Fe



RMN T2*: Valoración de la Sobrecarga de Fe



Valores de T2* cardíaco \geq de 20 significan un corazón sin sobrecarga

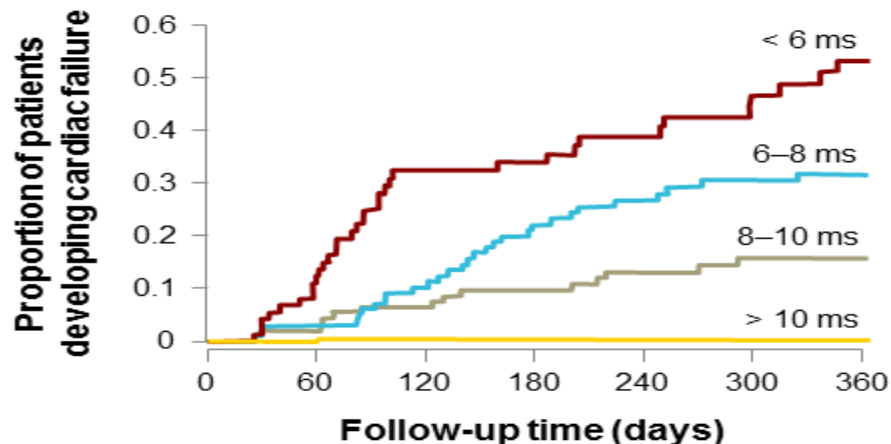


Valores de T2* cardíaco \leq de 10 significan un corazón con peligro de arritmias y falla cardíaca

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

Relación entre hierro cardíaco y falla cardíaca y arritmia

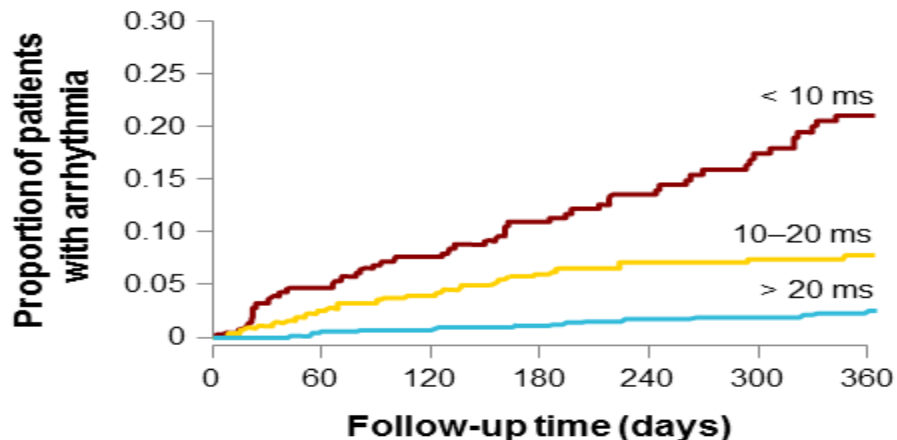
Cardiac failure



T2* < 10 ms: relative risk 159 (p < 0.001)

T2* < 6 ms: relative risk 268 (p < 0.001)

Arrhythmia



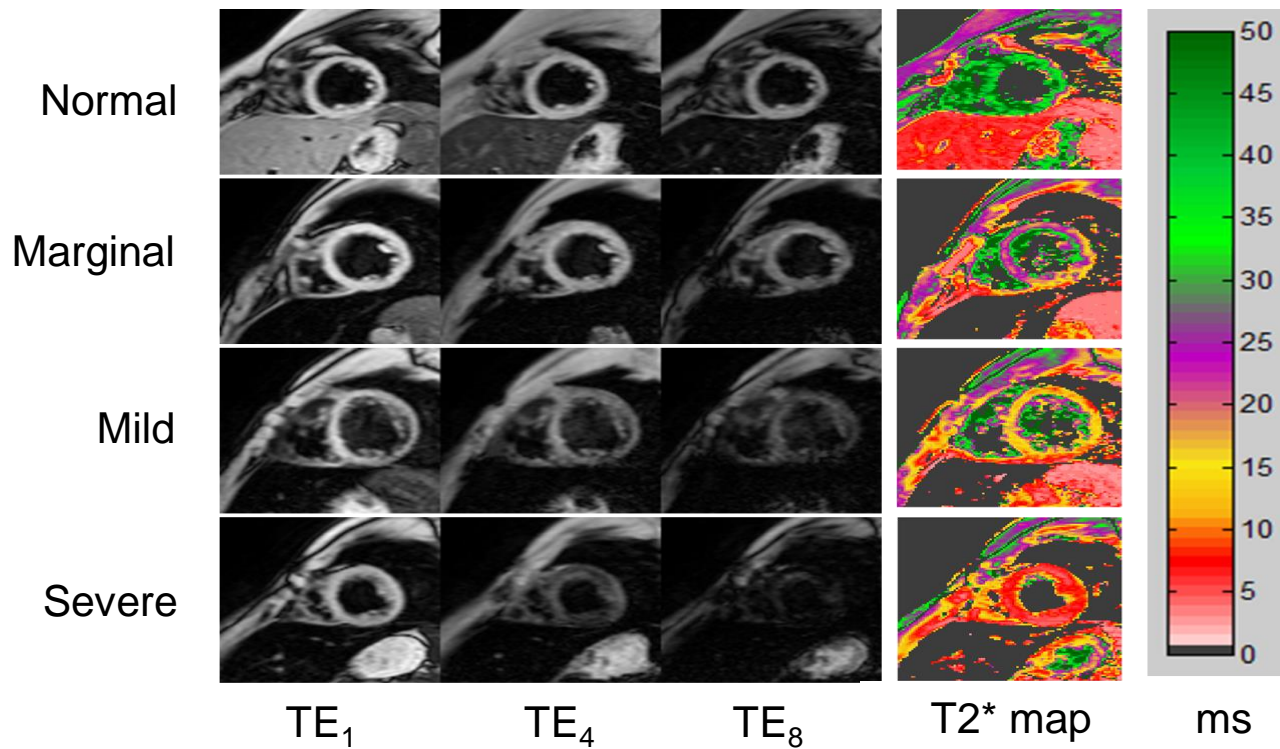
T2* < 20 ms: relative risk 4.6 (p < 0.001)

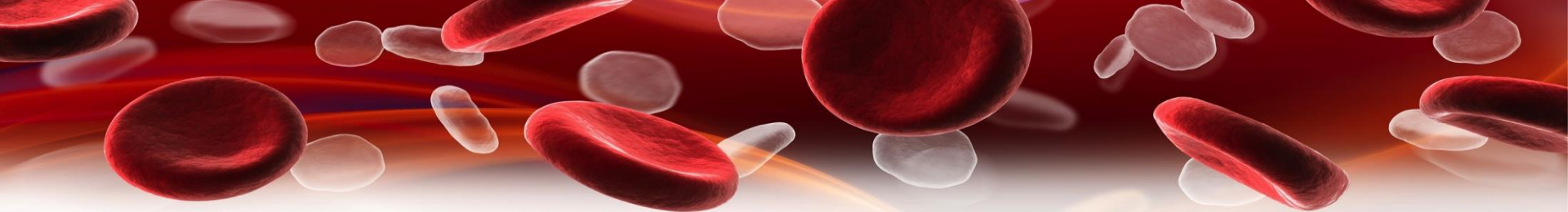
T2* < 6 ms: relative risk 8.65 (p < 0.001)

• Un T2* cardíaco < 10 ms predice alto riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca

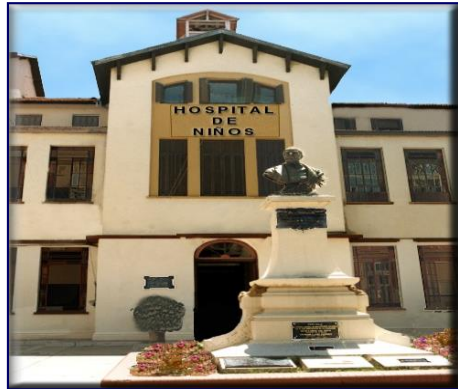
Cardiac T2* MRI

Black blood images and T2* maps





***IMPACTO DE LA FERRITINA
SERICA EN EL TRANSPLANTE DE CELULAS
HEMATOPOYETICAS (TCPH)***



Guillermo Drelichman, MD

Hematólogo Pediátrico
Jefe de la Unidad de TMO del
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.
Coordinador de la Unidad de TMO Pediátrica de la
Fundación Favalaro, Hospital Alemán y
Sanatorio Anchorena,
Buenos Aires, Argentina



FERRITINAS & TMO

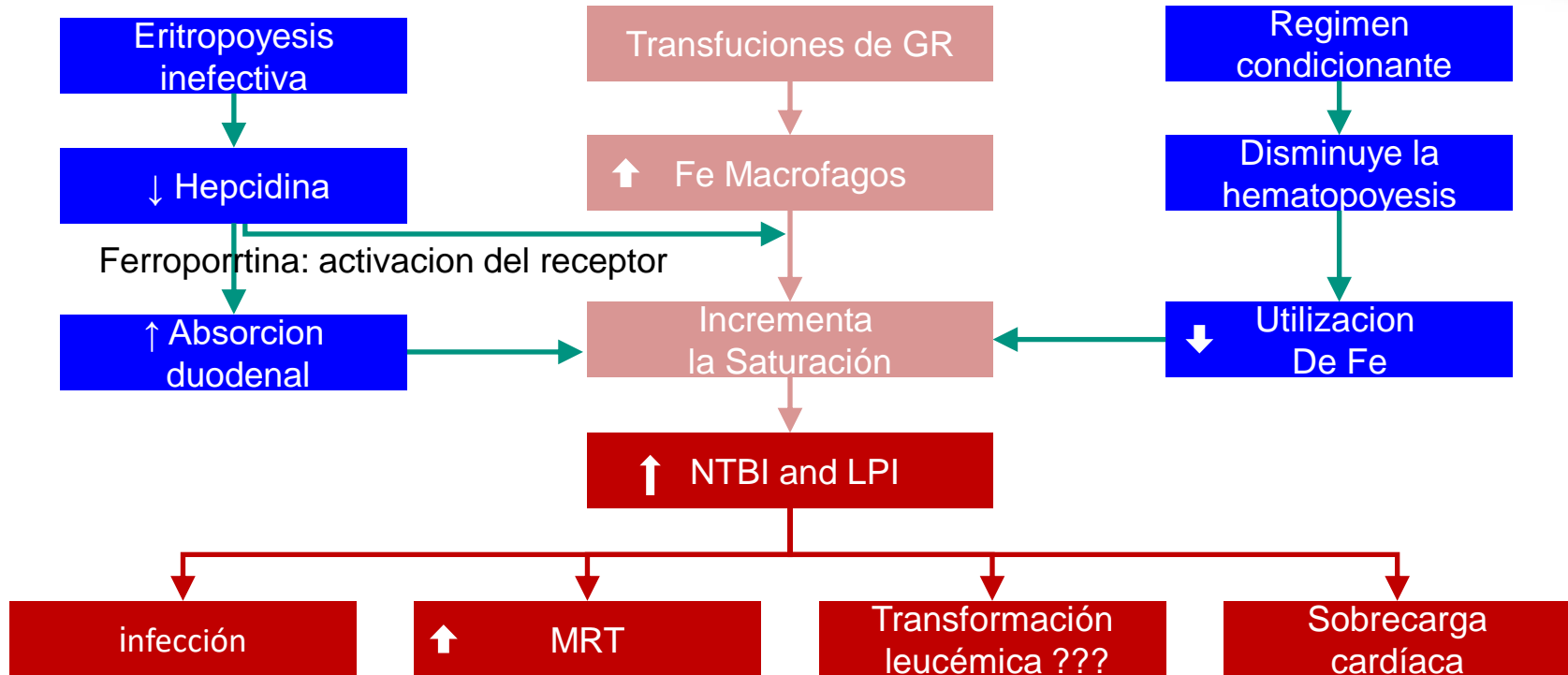


- **En la actualidad se conocen distintos factores de riesgo que van a incidir sobre la respuesta de los TCPH:**

1. La edad al TCPH
2. La duración y el estadio de la enfermedad previa al TCPH
3. El grado de remisión al momento del TCPH
4. Las anormalidades citogenéticas de alto riesgo
5. El tipo de TCPH (autólogos, alogénicos relacionados y no relacionados)
6. El número de células a infundir
7. La utilización de depleción T para TCPH No relacionados
8. Disparidades en el HLA
9. Toxicidad del régimen condicionante.

11. El número de transfusiones previas al TCPH??
12. El valor de la Ferritina previa al TCPH??

FERRITINAS & TCPH: FISIOPATOLOGIA



Ferritinas & TCPH

- La sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones una complicación relativamente común en pacientes que se someten a un TCPH.

- Distintos estudios demostraron que niveles elevados de ferritina pre régimen condicionante (+/- 1.500 ng/ml) está asociado con un mayor número de complicaciones asociadas hasta el TCPH como:
 - 1) Mucositis severa y daño de otros parénquimas (hepático, cardíaco, endocrino, pulmón)
 - 2) Bacteriemias, fungemias y mayor número de días febriles
 - 3) Un aumento de la incidencia de VOD
 - 4) Un aumento e la incidencia de GVHD agudo
 - 5) Mortalidad no asociada a recaída

Armand et al; Blood 109:4586-4588; 2007

Kim et al.; Acta Haematol 120:182-189, 2008

Kataoka et al.; Biol Blood Marrow Transplant 15:195-204, 2009

Altes et al.; Bone Marrow Transplantation 29:987-989, 2002

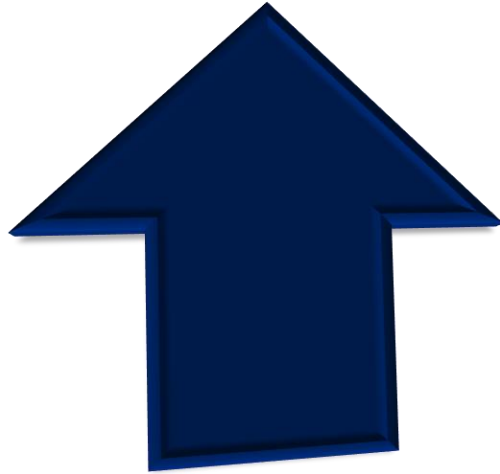
Papanokolau et al.; Toxicol Appl Pharmac 202:199-211, 2005

Kamble et al., Biol Blood marrow Transplant 12: 506-510, 2006

Majhail et al., Bone Marrow Transplantation 41: 997-1003, 2008

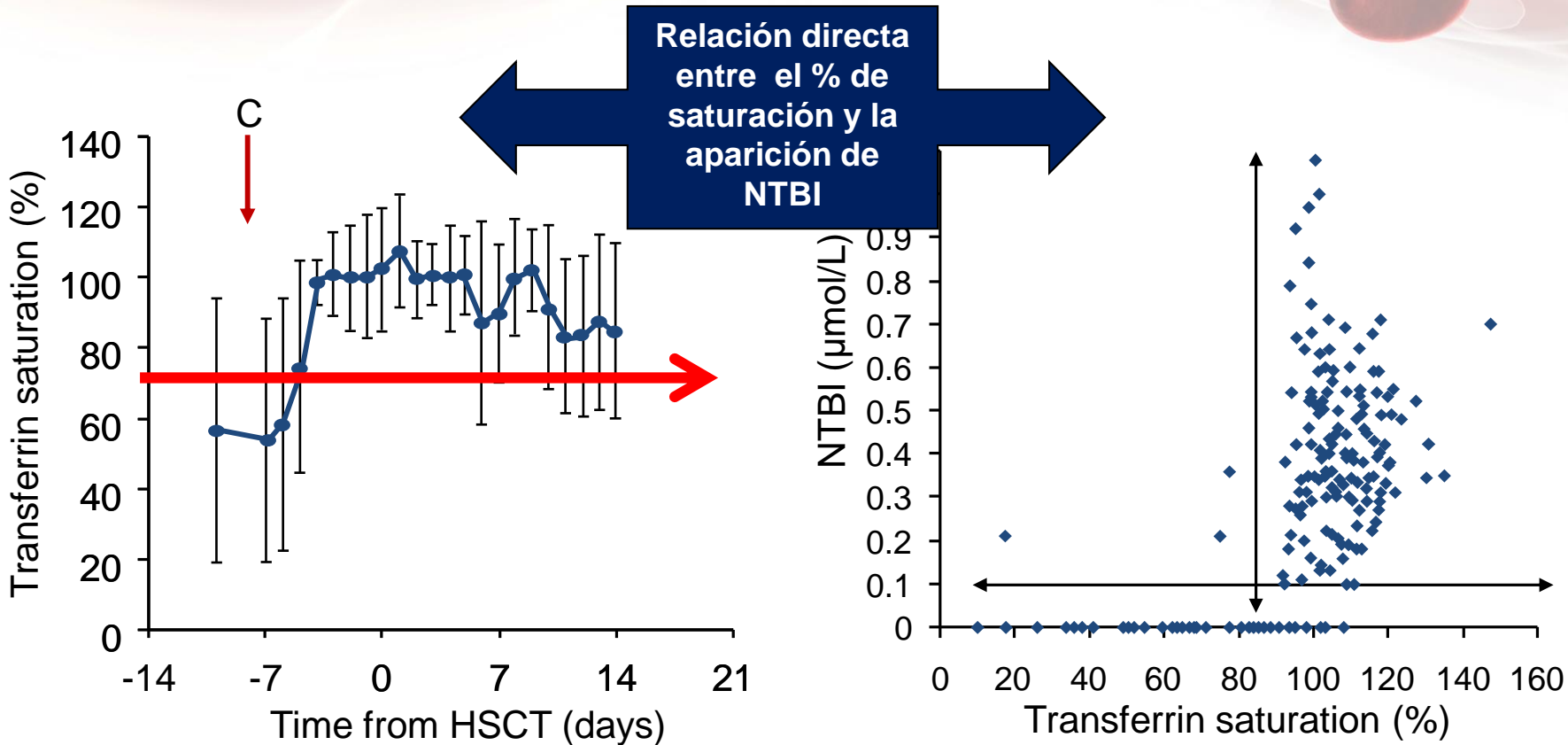
CAUSAS DE LA SOBRECARGA DE HIERRO DURANTE EL TCPH

- **El régimen de acondicionamiento** contribuye a el aumento del NTBI debido a la inhibición de la eritropoyesis.



El punto máximo del aumento del NTBI es entre el 3 y 4^{to} días del inicio del régimen condicionante persistiendo altos niveles durante 21 a 30 días en todos los pacientes

EVOLUCION DEL NTBI DURANTE EL TCPH



FERRITINAS & TCPH: ESTUDIO CICL670AAR01T

“Impacto pronostico temprano y tardío del aumento de la ferritina previo al trasplante de medula ósea: un estudio epidemiológico, prospectivo, descriptivo, multicéntrico”.

Dr. G. Drelichman¹; Dr. N. Fernandez Escobar¹; Dr. Leonardo Feldman¹; Dr. G. Jaimovich¹; Dra. I. Simonetti¹; Dra. M. Makiya²; F. Tisibana²; Dra. M. C. Foncuberta³; Dr. R. Burgos³; Dr. E. Bullorsky⁴; Dr. O. Rabinovich⁴; S. Palmer⁴; Dra. V. Milovic⁵; Dr. J. Real⁵; Dr. A. Lazarowski⁶; Dr. J. Milone⁷; Dr. S. Yantorno⁷; Dra. S. Saba⁸;

¹ Fundacion Favaloro, Buenos Aires (Bs As); ² Hospital Italiano de Bs As; ³ Instituto Fleming de Bs As; ⁴ Hospital Britanico de Bs As; ⁵ Hospital Aleman de Bs As; ⁶ hospital De Clinicas San Martin, Bs As; ⁷ Hospital Italiano, La Plata, Provincia de Bs As; ⁸ Hospital Rossi de La Plata, Provincia de Bs As; ⁹ Hospital de Niños Zor Ludovica de La Plata, Provincia de Bs As.



“Impacto pronóstico temprano y tardío del aumento de la ferritina previo al trasplante de medula ósea: un estudio epidemiológico, prospectivo, descriptivo, multicéntrico”.

Centros participantes

1. Hospital Italiano de Bs As
2. Hospital Italiano de La Plata
3. Hospital de Niños Zor Ludovica
4. Hospital Rossi de La Plata
5. Sanatorio Alexander Fleming
6. Hospital Aleman
7. Hospital Británico
8. Fundación Favaloro

ESTUDIO CICL670AAR01T

“Impacto pronóstico temprano y tardío del aumento de la ferritina previo al trasplante de medula ósea: un estudio epidemiológico, prospectivo, descriptivo, multicéntrico”.

Duración

- Un año para ingreso de pacientes
- Un año para análisis de objetivos

n. Pacientes

- 150 pacientes adultos y pediátricos tratados en 8 unidades de TMO de Argentina

Criterios Ingreso Estudio

- Pacientes de sexo masculino o femenino
- Edad: \geq de 2 años \leq de 70 años de edad.
- Serán incluidos pacientes en 1, 2 o + remisión completa
- TMO autólogos, alogénicos relacionados y no relacionados .
- Diagnósticos: LLA, LMA, mielomas, mielodisplasias de alto riesgo, linfomas, mielofibrosis, talasemias mayor, drepanocitosis, anemia aplásicas adquiridas o constitucionales.
- Ausencia de infecciones activas bacterianas, virales o micóticas al momento de la extracción de la ferritina pre TMO

RESULTADOS ALOGENICOS (RELACIONADOS Y NO RELACIONADOS)

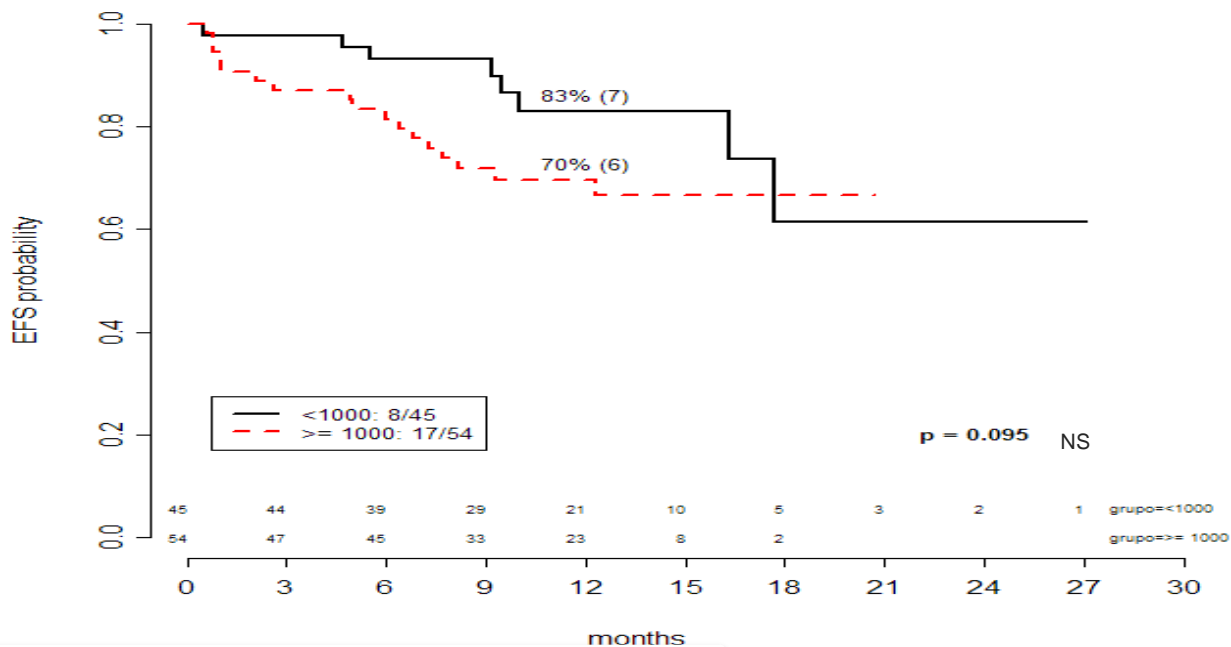
	≥ 20 Transfusiones	Mucositis Grac. II/III	Fiebre entre 0-100 días	Antibióticos Entre días 0-100	Días de hospitalización
Grupo 1:n 16	6.3 %	25 %	3.4 días	4.3 días	29.7 días
Grupo 1 +2	P: 0.001	P: 0.004	P: 0.004	P: 0.001	P:0.069 NS
Grupo 2. n: 24	70.8%	70.8%	8.7 días	14.9 días	34.7días

	Cultivos + entre día 0-100	Enf. Venó - oclusiva	GVHD aguda	Engraftment de neutrófilos	Engraftment de Plaquetas
Grupo 1	6.3%	0 %	26.6%	26.4 días	44.6 días
Grupo 1 +2	P: 0.014	P: NS	P: 0.28	P: 0.063 NS	P:0.023
Grupo 2	41.7%	2.6%	16 %	17.6 días	21.8 días

MEDIANA SEGUIMIENTO: 11 MESES (4.6-24.9)

SLE: GRUPO 1 VS. GRUPO 2:

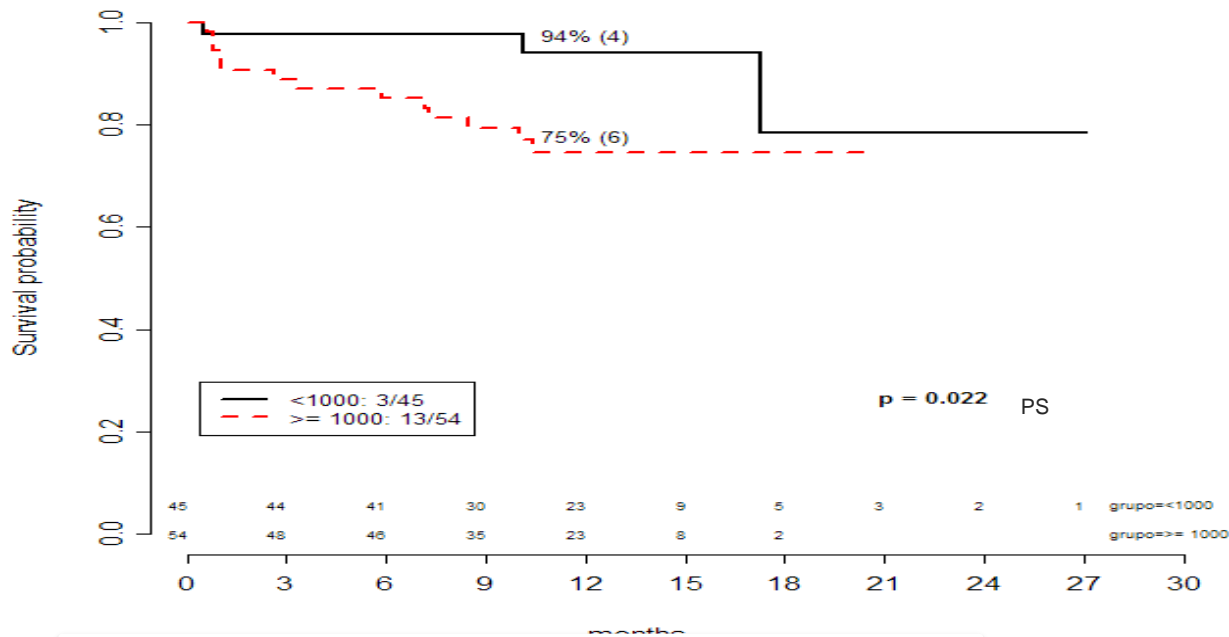
ESTUDIO CICL670AAR01T



X de seguimiento 12.4 m (r: 3.3 -27.1 meses)

SOBREVIDA: GRUPO 1 VS. GRUPO2:

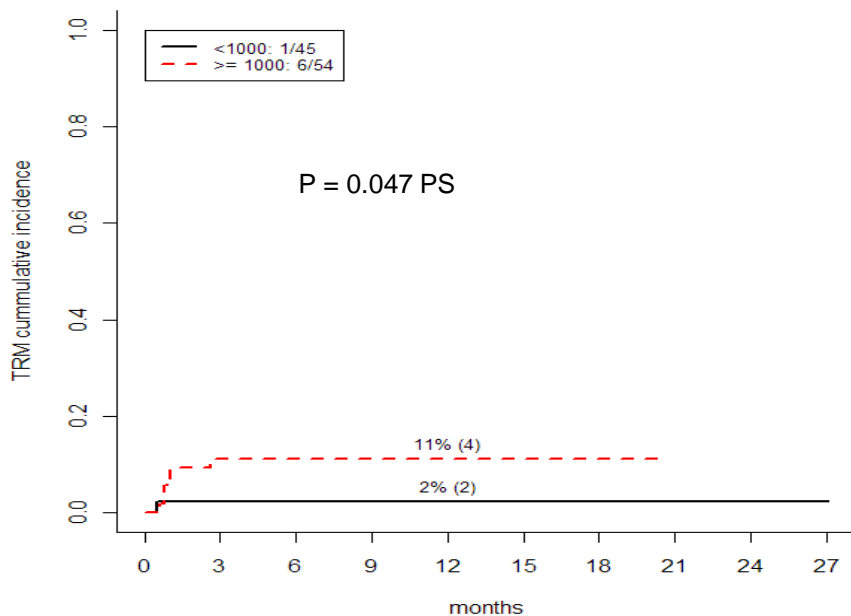
ESTUDIO CICL670AAR01T



X de seguimiento 12.4 m (r: 3.3 -27.1 meses)

MRT: GRUPO 1 VS. GRUPO 2:

ESTUDIO CICL670AAR01T



MRT

Grupo 1: 1 pac
Sepsis



Grupo 2: 6 pac 6/6 sepsis



X de seguimiento 12.4 m (r: 3.3 -27.1 meses)



Muchas Gracias