

Desensibilización a deferasirox en una paciente con hemocromatosis. Reporte de un caso

Desensitization to deferasirox in a patient with hemochromatosis. Case report.

Nadia Karina Aguilar-Hinojosa,¹ Evelyn Itzamara Figueroa-Saavedra²

¹ Adscrita al servicio de Alergología.

² Residente de cuarto año de Medicina Interna, servicio de Alergología. Hospital General Regional 1 Lic. Ignacio García Téllez, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yucatán.

Correspondencia

Nadia Karina Aguilar Hinojosa
nadiaaguilarhino@hotmail.com
Evelyn Itzamara Figueroa Saavedra
evefigsaa@gmail.com

Recibido: 13-05-2023

Aceptado: 05-06-2023

Publicado: 21-08-2023

DOI: 10.29262/ram.v70i3.1256

ORCID

Nadia Karina Aguilar Hinojosa
0000-0002-6765-5074
Evelyn Itzamara Figueroa Saavedra
0009-0001-1493-0220

Resumen

Antecedentes: Deferasirox es un quelante de hierro activo, indicado en el tratamiento de pacientes con hemocromatosis; sin embargo, se ha informado que el 28% de los casos puede tener reacciones adversas al fármaco. El protocolo de desensibilización para deferasirox puede ser útil cuando no se dispone de opciones terapéuticas adicionales.

Reporte de caso: Paciente femenina de 52 años, con diagnóstico de hemocromatosis, quien luego de practicarle una flebotomía se observó poca respuesta y tolerancia al tratamiento, por lo que se decidió indicar deferasirox (500 mg/día), manifestando un cuadro de urticaria y angioedema en la tercera toma. Se decidió hospitalizarla para implementar el protocolo de desensibilización con una dosis inicial de 0.6 mg, con incremento gradual hasta llegar, al tercer día, a una dosis de mantenimiento de 500 mg/día.

Conclusiones: El protocolo de desensibilización rápida con deferasirox es útil cuando no se obtiene respuesta satisfactoria con la flebotomía o no se dispone opciones de tratamiento alternativas.

Palabras clave: Deferasirox; hemocromatosis; alergia; desensibilización.

Abstract

Background: Deferasirox is an active iron chelator, used in the treatment of iron overload such as hemochromatosis. Up to 28% may present adverse reactions to said drug. A desensitization protocol for this drug may be useful when there are no other therapeutic options.

Case report: A 52-year-old female with a diagnosis of hemochromatosis who began treatment with phlebotomy, poor response and tolerance, so it was decided to treat with deferasirox 500 mg daily, presenting symptoms of urticaria and angioedema on the third dose. Hospitalization was decided for a desensitization protocol with an initial dose of 0.6mg with a gradual increase in the dose, reaching a maintenance dose of 500 mg per day on the third day.

Conclusion: The rapid desensitization protocol for Deferasirox is useful when there is no response or therapeutic alternative.

Key words: Deferasirox; Hemochromatosis; Desensitization; Allergy.

ANTECEDENTES

Deferasirox es un quelante de hierro activo, administrado por vía oral, con una selectividad por el hierro férrico Fe^{3+} , aprobado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro, debido a múltiples transfusiones sanguíneas o síndromes de talasemia no dependientes de transfusiones.¹

Las reacciones adversas más frecuentes son alteraciones gastrointestinales y erupción cutánea; suelen ser transitorias y no duran más de una semana. Los eventos adversos graves son hemorragia gastrointestinal, toxicidad renal y hepática.²

La hemocromatosis es un trastorno genético en el que la absorción intestinal descontrolada de hierro puede conducir a una sobrecarga progresiva y generar complicaciones potencialmente mortales.³ El tratamiento de primera línea consiste en flebotomía, pero en pacientes intolerantes o en quienes está contraindicada la flebotomía pueden indicarse los quelantes de hierro como opción alternativa.⁴

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 52 años, que inició su padecimiento con astenia, adinamia y prurito generalizado de 6 meses de evolución. La citometría hemática reportó: ferritina de 1186 ng/mL, transferrina de 204 mg/dL, saturación de transferrina 50% y hierro de 154 mcg/dL. Fue valorada por personal del servicio de Hematología, quienes establecieron el diagnóstico sugerente de hemocromatosis. En la resonancia magnética de hígado se observó disminución en la intensidad hepática en secuencias de relajación. El aspirado de médula ósea, con tinción de Pearls, informó incremento en las reservas de hierro; células mieloides y sideroblastos abundantes.

Se inició tratamiento con flebotomía, pero al no obtener las concentraciones esperadas de ferritina y debido al difícil acceso venoso se indicó deferasirox, en dosis de 500 mg/día. Después de la segunda dosis manifestó urticaria y en la tercera edema laríngeo, por lo que requirió hospitalización. Con la sospecha de alergia al fármaco fue enviada al servicio de Alergología, donde le practicaron una prueba cutánea para deferasirox (**Figura 1**), con resultado positivo (3 mm con control

negativo en 0 y positivo con histamina 5 mm). Se hospitalizó a la paciente para realizar el protocolo de desensibilización de 12 pasos (**Cuadro 1**), para una dosis terapéutica de 1500 mg/día (**Cuadro 2**). El protocolo de desensibilización tuvo una duración de 3 días: en el primero se administraron 7.5 mg, en el segundo 30 mg (con la que manifestó eritema en el cuello y abdomen, edema en la cara y prurito, por lo que se prescribieron: antihistamínico y corticosteroide por vía intravenosa, con adecuada respuesta de la reacción alérgica) y en el tercero, luego de aplicar 450 mg, manifestó prurito, por lo que se indicó un antihistamínico y al llegar a 750 mg tuvo urticaria, por lo que se decidió mantener una dosis de 450 mg.

La paciente continuó en tratamiento de forma ambulatoria, con 500 mg/24 h, y después de un mes reportó aumento de la concentración de enzimas hepáticas (tres veces su valor de referencia). Con base en lo anterior se decidió disminuir la dosis a 250 mg/día, con lo que se logró normalizar la concentración de las enzimas hepáticas y reducir la ferritina al mes de tratamiento. Se indicó continuar con dosis de 250 mg/día durante cinco meses, llegando a una concentración de ferritina 28 ng/mL.



Figura 1. Prueba cutánea para desensibilización a deferasirox.

Cuadro 1. Protocolo de 12 pasos para desensibilización a deferasirox

Días	Pa-sos	Dilución	mL	mg	Dosis acumulada
Dia 1	1	1	2	0.06	0.06 mg
	2	1	3	0.09	0.15 mg
	3	2	3.5	0.525	0.675 mg
	4	2	7	1.05	1.725 mg
	5	3	2	3	4.725 mg
	6	3	5	7.5	12.225 mg
Dia 2	7	4	1	15	27.225 mg
	8	4	2	30	57.225 mg
	9	4	5	75	132.225 mg
Dia 3	10	0	1	150	282.225 mg
	11	0	3	450	732.225 mg
	12	0	5	750	1482.225 mg

Cuadro 2. Diluciones de deferasirox

Dilución	Suero (mL)	Dosis (mg)	Concentración
0	10 mL	1500 mg	150
1	5 mL	0.15 mg	0.03
2	10 mL	1.5 mg	0.15
3	10 mL	15 mg	1.5
4	10 mL	150 mg	15

DISCUSIÓN

La hemocromatosis es la sobrecarga sistémica de hierro de origen genético, causada por la deficiencia de la hormona hepcidina, que inhibe la absorción del hierro en el duodeno y su liberación por los macrófagos en el bazo, implicados en el reciclaje del hierro de los eritrocitos senescentes.^{3,5} Los defectos moleculares que causan la deficiencia de hepcidina provocan absorción intestinal descontrolada de hierro, con acumulación progresiva en los tejidos, asociado con alto riesgo de artritis, fibrosis hepática y carcinoma hepatocelular.^{3,6}

Suele aparecer entre los 40 y 50 años, y afectar principalmente a mujeres; el inicio de los síntomas es inespecífico, pero puede incluir: fatiga crónica, dolor abdominal, hiperpigmentación cutánea, artropatías, diabetes mellitus, hepatomegalia y cirrosis cuando la ferritina sérica es mayor de 1000 ng/mL.⁶

La paciente del caso aquí expuesto inició con síntomas a los 51 años, principalmente fatiga, que suele acom-

pañarse con concentraciones séricas de ferritina superiores a 1000 ng/mL.⁶

El diagnóstico de hemocromatosis se establece con la demostración de homocigosis p.Cys282Tyr, concentraciones elevadas de ferritina y saturación sérica de transferrina > 45%.³ En el caso de la paciente no fue posible la determinación genética.

El tratamiento de elección consiste en flebotomía. La quelación de hierro es un tratamiento de segunda línea, indicado en pacientes con venas inaccesibles, anemia concomitante, sobrecarga de hierro cardiaco y fobia a las agujas.^{4,6}

En la actualidad existen tres quelantes de hierro: deferoxamina, deferipona y deferasirox. Este último suele indicarse por su facilidad de administración, buena tolerancia, y eficacia y seguridad a largo plazo.

A nuestra paciente se le prescribió un quelante de hierro, porque no toleró las flebotomías y las concentraciones de ferritina continuaban arriba de 1000 ng/dL. Después de manifestar la reacción medicamentosa con deferasirox y debido al riesgo de complicaciones por los altos valores de ferritina, se decidió su hospitalización para iniciar el protocolo de desensibilización.

Existen pocos casos publicados acerca de la desensibilización con deferasirox. El protocolo de Brunner y White (llevado a cabo en un paciente de 17 años con leucemia linfocítica aguda y sobrecarga de hierro debido a transfusiones, quien manifestó erupción pruriginosa con dosis de 1000 mg de deferasirox) inició con una dosis de 0.05 mg y se duplicó cada 3 a 4 días; al llegar a 500 mg su paciente manifestó prurito, por lo que decidieron aumentar la dosis a un intervalo más lento, llegando a la dosis total de 2000 mg en tres meses. En nuestro caso se decidió un protocolo lento y conservador, en un entorno ambulatorio.⁷

En cambio, en el protocolo de Sompornrattanaphan y su grupo, la desensibilización se llevó a cabo en dos días, en una paciente de 50 años con β -talasemia y hemocromatosis. Durante el seguimiento, luego de recibir 1000 mg de deferasirox manifestó prurito. La dosis inicial fue de 1 mg, seguida de 10, 100 y 250 mg; posterior a 250 mg se indicó con intervalo de 1 hora, y al llegar a una dosis acumulada de 611 mg tuvo erupción

popular, y al segundo día se inició con 250 mg, seguido de 500 y 250 mg, logrando una dosis acumulada de 1000 mg/día. En este caso se recibió una dosis inicial alta.⁸

En una serie de casos de tres pacientes con reacción cutánea a deferasirox, se inició con 1.25 mg, alcanzando una dosis de 62.5 mg en el día 18; posteriormente se aumentó a 125 mg/día cada semana hasta llegar a la dosis deseada de 1500 mg/día en dos pacientes y 150 mg/día en un paciente.⁹

En nuestro caso se llevó a cabo el procedimiento en tres días, el primero inició con 0.06 mg y fue aumentando cada 30 minutos hasta llegar a 7.5 mg; en el segundo se inició con 15 mg, y al administrar 30 mg manifestó eritema en el cuello y el abdomen, edema en la cara y prurito, por lo que se prescribió hidrocortisona 100 mg, difenhidramina 2.5 mL y epinastina 20 mg, con lo que desaparecieron los síntomas; posteriormente se indicaron 75 mg de deferasirox sin mostrar reacciones adversas. El tercer día se inició con 150 mg y al llegar a 450 mg tuvo prurito, por lo que se indicó nuevamente hidrocortisona 100 mg y difenhidramina 2.5 mL, y al llegar a 750 mg persistió la urticaria. Se alcanzó la dosis deseada de 450 mg/día sin manifestar reacciones adversas.

En los protocolos de desensibilización reportados se informa uno lento, con inicio a dosis bajas, y otro rápido con inicio a dosis altas. En nuestro caso se indicó un protocolo rápido, con duración de tres días, que inició con dosis baja por el antecedente de edema laríngeo, aunque se ha visto que en casos de reacción leve no es necesario iniciar con dosis bajas. Esto demuestra que la desensibilización graduada debe adaptarse individualmente, basándose en el estado de los pacientes y el antecedente de la reacción inicial.

CONCLUSIONES

Existen pocos casos publicados de desensibilización a deferasirox en todo el mundo y en México no se encuentra ninguno documentado; por lo tanto, este caso

ofrece un precedente para estudios futuros relacionados con este tipo de reacción. Los procedimientos de desensibilización pueden efectuarse en pocos días, tomando en cuenta la vida media del fármaco, posología, necesidad de efecto terapéutico y tolerancia del paciente. El protocolo de desensibilización establecido en este caso fue exitoso, por lo que es importante documentar la experiencia y llevar a cabo más estudios, que funcionen de modelo para nuevos casos.

REFERENCIAS

1. Exjade (deferasirox) [información de prescripción]. East Hanover, Nueva Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; julio de 2020
2. Jadenu (deferasirox) [información de prescripción]. East Hanover, Nueva Jersey: Novartis Pharmaceuticals Corporation; julio de 2020.
3. Girelli D, Busti F, Brissot P, Cabantchik I, et al. Hemochromatosis classification: update and recommendations by the BIOIRON Society. *Blood*. 2022; 139 (20): 3018-3029. DOI: 10.1182/blood.2021011338
4. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on haemochromatosis. *J Hepatol*. 2022; 77 (2): 479-502. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.033
5. Alvarenga AM, Brissot P, Santos PCJL. Haemochromatosis revisited. *World J Hepatol*. 2022; 14 (11): 1931-1939. DOI: 10.4254/wjh.v14.i11.1931
6. Olynyk JK, Ramm GA. Hemochromatosis. *N Engl J Med*. 2022; 387 (23): 2159-2170. DOI: 10.1056/NEJMra2119758
7. Bruner KE, White KM. Deferasirox desensitization. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016; 4 (1): 171-172. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.09.007
8. Sompornrattanaphan M, Krikeerati T, Wongsas C, Thongngarm T, et al. Successful deferasirox rechallenge and treating through reaction in a patient with challenge-proven mild immediate reaction: A case report. *J Asthma Allergy*. 2020; 13: 557-61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33154654/>
9. Ezzat H, Schellenberg RR, Leitch HA, Vickars LM. Successful tolerance of deferasirox following desensitization for significant skin rash. *Blood*. 2011; 118 (21): 5280-5280. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497119631848>