



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Deferasirox para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia (Revisión)

Bollig C, Schell LK, Rucker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D, Meerpohl JJ

Bollig C, Schell LK, Rucker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D, Meerpohl JJ.
Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia
(Deferasirox para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia).
Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 8. Art. No.: CD007476.
DOI: [10.1002/14651858.CD007476.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007476.pub3).

www.cochranelibrary.com/es

[Revisión de intervención]

Deferasirox para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia

Claudia Bollig¹, Lisa K Schell², Gerta Rücker³, Roman Allert⁴, Edith Motschall⁵, Charlotte M Niemeyer⁶, Dirk Bassler⁷, Joerg J Meerpohl¹¹Cochrane Germany, Medical Center – Univ. of Freiburg, Faculty of Medicine, Univ. of Freiburg, Freiburg, Germany. ²Cologne, Germany.³Institute for Medical Biometry and Statistics, Faculty of Medicine and Medical Center – University of Freiburg, Freiburg, Germany.⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Frankfurt, Goethe University, Frankfurt, Germany. ⁵Center for Medical Biometry and Medical Informatics, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany.⁶Pediatric Hematology & Oncology, Center for Pediatrics & Adolescent Medicine, University Medical Center Freiburg, Freiburg, Germany.⁷Department of Neonatology, University Hospital Zurich and University of Zurich, Zurich, Switzerland**Contacto:** Joerg J Meerpohl, Cochrane Germany, Medical Center – Univ. of Freiburg, Faculty of Medicine, Univ. of Freiburg, Breisacher Straße 153, Freiburg, 79110, Germany. meerpohl@cochrane.de, joerg.meerpohl@uniklinik-freiburg.de.**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Enfermedades Genéticas.**Estado y fecha de publicación:** Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 8, 2017.**Referencia:** Bollig C, Schell LK, Rücker G, Allert R, Motschall E, Niemeyer CM, Bassler D, Meerpohl JJ. Deferasirox for managing iron overload in people with thalassaemia (Deferasirox para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 8. Art. No.: CD007476. DOI: [10.1002/14651858.CD007476.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007476.pub3).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

La talasemia es una anemia hereditaria debida a una eritropoyesis ineficaz. En particular, los pacientes con talasemia mayor desarrollan sobrecarga de hierro secundaria debido a la transfusión regular de glóbulos rojos. El tratamiento de quelación del hierro es necesario para prevenir complicaciones a largo plazo.

Tanto la deferoxamina como la deferiprona son eficaces; sin embargo, se necesita una revisión de la eficacia y la seguridad del más reciente quelante oral deferasirox en las personas con talasemia.

Objetivos

Evaluar la efectividad y la seguridad del deferasirox oral en personas con talasemia y sobrecarga de hierro.

Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el registro de ensayos de hemoglobinopatías del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Trastornos Genéticos (Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group): 12 de agosto de 2016.

También se buscó en MEDLINE, Embase, la Biblioteca Cochrane, Biosis Previews, Web of Science Core Collection y en tres registros de ensayos: ClinicalTrials.gov; la Plataforma de Registro Internacional de Ensayos Clínicos de la OMS; y el Portal de Internet del Registro Alemán de Ensayos Clínicos: 06 y 07 de agosto de 2015.

Criterios de selección

Estudios controlados aleatorizados que comparan el deferasirox con ningún tratamiento o placebo o con otro tratamiento que contenga hierro.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión, de forma independiente, evaluaron el riesgo de sesgo y extrajeron los datos. Se estableció contacto con los autores de los estudios para obtener información adicional.

Resultados principales

Se incluyeron 16 estudios con 1.807 participantes asignados al azar (rango de 23 a 586 participantes). Doce estudios de dos brazos compararon el deferasirox con el placebo (dos estudios) o la deferoxamina (siete estudios) o la deferiprona (un estudio) o la combinación de deferasirox y deferoxamina con la deferoxamina sola (un estudio). Un estudio comparó la combinación de deferasirox y deferiprona con deferiprona en combinación con deferoxamina. Tres estudios de tres brazos compararon el deferasirox con la deferoxamina y la deferiprona (dos estudios) o la combinación de deferasirox y deferiprona con la monoterapia deferiprona y deferasirox respectivamente (un estudio). Un estudio de cuatro brazos comparó dos dosis diferentes de deferasirox con los grupos de placebo correspondientes.

Los dos estudios (uno farmacocinético y otro de escalada de dosis) que compararon el deferasirox con el placebo ($n = 47$) en personas con talasemia dependiente de una transfusión mostraron que el deferasirox conduce a la excreción neta de hierro. En esos estudios, la seguridad era aceptable y se justificaba la realización de nuevas investigaciones en los estudios de fase II y fase III.

Nueve estudios (1.251 participantes) proporcionaron datos sobre el deferasirox frente al tratamiento estándar con deferoxamina. Los datos indican que se puede lograr una eficacia similar en dependencia de la proporción de las dosis de deferoxamina y deferasirox que se comparen. En el estudio de la fase III, sólo se pudo lograr una eficacia similar o superior para los marcadores intermedios ferritina y concentración de hierro en el hígado (CHH) en el subgrupo altamente sobrecargado de hierro, con una relación media de 1 mg de deferasirox a 1,8 mg de deferoxamina, lo que corresponde a una dosis media de 28,2 mg por día y 51,6 mg por día, respectivamente. Los efectos combinados de las diferentes proporciones de dosificación son: ferritina sérica, diferencia media (DM) 454,42 ng/ml (intervalo de confianza (IC) del 95%: 337,13 a 571,71) (evidencia de calidad moderada); CHH evaluado por biopsia o SQUID, DM 2.37 mg Fe/g de peso seco (IC del 95%: 1,68 a 3,07) (evidencia de calidad moderada) y análisis del respondedor, CHH 1 a < 7 mg Fe/g de peso seco, riesgo relativo (RR) 0,80 (IC del 95%: 0,69 a 0,92) (evidencia de calidad moderada). La significativa heterogeneidad observada podría explicarse por las diferentes proporciones de dosificación. Los datos sobre la mortalidad (evidencia de baja calidad) y sobre la seguridad en las dosis presuntamente necesarias para una terapia de quelación eficaz son limitados. La satisfacción de los pacientes fue mejor con el deferasirox entre los que habían recibido previamente tratamiento con deferoxamina, RR 2,20 (IC del 95%: 1,89 a 2,57) (evidencia de calidad moderada). La tasa de interrupciones fue similar para ambos fármacos (evidencia de baja calidad).

En el resto de las comparaciones en personas con talasemia dependiente de transfusiones, la calidad de la evidencia de los resultados evaluados fue de baja a muy baja, principalmente debido al número muy reducido de participantes incluidos. Cuatro estudios (205 participantes) compararon el deferasirox con el deferiprone; uno de ellos (41 participantes) reveló un número mayor de participantes que experimentaban artralgia en el grupo deferiprone, pero debido al gran número de diferentes tipos de eventos adversos informados y comparados este resultado es incierto. Un estudio (96 participantes) comparó el deferasirox combinado con deferiprona con el deferiprona con la deferoxamina. Los participantes tratados con la combinación de los quelantes orales de hierro tuvieron una mayor adherencia en comparación con los tratados con deferiprona y deferoxamina, pero ningún participante interrumpió el estudio. En las comparaciones del deferasirox frente al deferasirox y el deferiprone combinados y la del deferiprone frente al deferasirox y el deferiprone combinados (un estudio, 40 participantes), y el deferasirox y la deferoxamina frente a la deferoxamina sola (un estudio, 94 participantes), sólo se informaron unos pocos resultados pertinentes para los pacientes y no se observaron diferencias significativas.

Un estudio (166 participantes) incluyó a personas con talasemia no dependiente de transfusiones y comparó dos dosis diferentes de deferasirox con un placebo. El tratamiento con deferasirox redujo la ferritina sérica, DM -306,74 ng/ml (IC del 95%: -398,23 a -215,24) (evidencia de calidad moderada) y el CHH, DM -3,27 mg Fe/g de peso seco (IC del 95%: -4,44 a -2,09) (evidencia de calidad moderada), mientras que el número de participantes que experimentaron eventos adversos y la tasa de interrupciones (evidencia de baja calidad) fueron similares en ambos grupos. Ningún participante murió, pero los datos sobre la mortalidad fueron limitados debido a un período de seguimiento de sólo un año (evidencia de calidad moderada).

Conclusiones de los autores

El Deferasirox ofrece una importante opción de tratamiento para las personas con talasemia y sobrecarga de hierro secundaria. Según los datos disponibles, el deferasirox no parece ser superior a la deferoxamina en la proporción generalmente recomendada de 1 mg de deferasirox a 2 mg de deferoxamina. Sin embargo, al parecer es posible lograr una eficacia similar según la dosis y la proporción de deferasirox en comparación con deferoxamina. Es necesario confirmar si esto dará lugar a una eficacia similar y se traducirá en beneficios similares a largo plazo, como se ha demostrado en el caso de la deferoxamina. Los datos de los ensayos controlados aleatorizados sobre toxicidades raras y seguridad a largo plazo son todavía limitados. Sin embargo, tras un examen detallado de los posibles beneficios y riesgos, el deferasirox podría ofrecerse como la opción de primera línea a las personas que muestran una fuerte preferencia por el deferasirox, y podría ser una opción de tratamiento razonable para las personas que muestran una intolerancia o una mala adherencia a la deferoxamina.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Deferasirox para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia

Deferasirox para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes con talasemia (Revisión)

Antecedentes

La talasemia es una anemia hereditaria causada por un defecto en la producción de hemoglobina. Se necesitan transfusiones regulares de glóbulos rojos, en particular para la forma grave de la enfermedad, la talasemia mayor. Esto resulta en una sobrecarga de hierro. Debido a que el cuerpo humano carece de una forma para eliminar activamente el exceso de hierro se necesita un tratamiento farmacológico (quelantes de hierro). Hace varios años se introdujo un nuevo quelante de hierro oral, el deferasirox.

Pregunta de la revisión

¿Ofrece el deferasirox ventajas en comparación con el placebo o con los otros quelantes de hierro deferoxamina o deferiprona en personas con talasemia en cuanto a efectividad y seguridad?

Características de los estudios

La evidencia está actualizada hasta el 12 de agosto de 2016. Esta revisión actualizada incluye 16 estudios controlados aleatorizados (1.807 participantes) que contienen 20 comparaciones de deferasirox versus otro tratamiento.

En las personas con talasemia dependiente de transfusiones, dos estudios compararon el deferasirox con el placebo y nueve estudios (1 251 participantes) compararon el deferasirox con el tratamiento estándar de deferoxamina. Cuatro estudios (205 participantes) compararon el deferasirox con la deferiprona. En un estudio se compararon el deferasirox y el deferiprone, respectivamente, con el tratamiento combinado de deferasirox y deferiprone (40 participantes), el tratamiento combinado de deferasirox y deferoxamina con el tratamiento combinado de deferoxamina solo (94 participantes) y el tratamiento combinado de deferasirox y deferiprone con el tratamiento combinado de deferiprone y deferoxamina (96 participantes).

En las personas con talasemia no dependiente de transfusiones (personas que no requieren transfusiones de sangre regulares), un estudio (166 participantes) comparó el deferasirox con el placebo. La duración de los estudios incluidos osciló entre 12 días y dos años.

Resultados clave

Dos estudios que comparaban el deferasirox con un placebo en personas con talasemia dependiente de transfusiones mostraron que el deferasirox era eficaz para eliminar el hierro. Otros nueve estudios compararon el deferasirox con el tratamiento estándar de la deferoxamina. Parece posible una efectividad similar, dependiendo de las dosis de los dos fármacos comparados. Es necesario confirmar si esto conduce a mejoras similares en los resultados importantes para el paciente a largo plazo. La seguridad del deferasirox era aceptable; sin embargo, los eventos adversos más raros o los efectos secundarios a largo plazo no pudieron investigarse adecuadamente debido al número limitado de participantes y a la duración relativamente corta de los estudios. La satisfacción de los pacientes fue significativamente mejor con el deferasirox entre los que habían sido tratados previamente con deferoxamina. La tasa de interrupciones fue similar para ambos fármacos. El deferasirox puede ser una alternativa para las personas que no toleran la deferoxamina o que tienen una mala adherencia a ella. En los pacientes con una fuerte preferencia por el deferasirox, se deben examinar los posibles beneficios y riesgos.

En un estudio (41 participantes) se informó de que más personas con talasemia dependiente de transfusiones experimentaban dolor articular cuando eran tratadas con deferiprona que con deferasirox, pero debido a la gran cantidad de diferentes tipos de eventos adversos informados y comparados, este resultado puede deberse al azar. Un estudio reveló que la adhesión al tratamiento era mayor cuando se utilizaban los dos quelantes orales del hierro, el deferasirox y la deferiprona, que cuando se utilizaba la combinación de deferiprona y deferoxamina, pero ningún participante interrumpió el estudio. No se encontró evidencia de diferencias entre el tratamiento con deferasirox o deferiprone solo y el tratamiento combinado con deferasirox y deferiprone o la combinación de deferasirox y deferoxamina con la deferoxamina sola, pero el número de personas en los estudios era pequeño y los datos disponibles eran muy limitados.

Un estudio en personas con talasemia no dependiente de transfusiones encontró que el deferasirox era mejor para reducir la ferritina sérica y la concentración de hierro en el hígado en comparación con el placebo. Sin embargo, no hay evidencia de las repercusiones en los resultados importantes para el paciente ni datos de seguridad a largo plazo en esta población.

Calidad de la evidencia

La calidad de los estudios incluidos que compararon el deferasirox con la deferoxamina en personas con talasemia dependiente de transfusiones fue de moderada a baja, principalmente debido a que los investigadores y los participantes sabían qué intervenciones se habían asignado a qué participantes, al pequeño número de participantes incluidos en los estudios y al uso de un marcador sustituto (medidas utilizadas en lugar de un punto final clínico duro) en lugar de resultados importantes para el paciente. Para la comparación del deferasirox con el placebo en pacientes con talasemia no dependiente de transfusiones, la calidad de la evidencia fue de moderada a muy baja, basada en un solo estudio pequeño. En las demás comparaciones, la calidad de la evidencia fue de baja a muy baja, debido principalmente a la inclusión de un número aún menor de participantes. Lo ideal sería que se realizaran más estudios aleatorizados sobre los resultados importantes para el paciente a largo plazo y los eventos adversos más raros.