

Deferasirox y Tubulopatía Proximal Compleja. Presentación de dos casos clínicos

Deferasirox and Complex Proximal Tubulopathy. Presentation of two clinical cases

Carmen Niño Taravilla^{a,b,c}, Áurea Cervera Bravo^d, Hugo Otaola Arca^e,
Julián Sevilla^f, Cristina Aparicio López^g

^aServicio de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España

^bUnidad de Paciente Crítico Pediátrico. Hospital Roberto del Río. Santiago, Chile

^cUnidad de Paciente Crítico Pediátrico. Clínica Indisa. Santiago, Chile

^dServicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario de Móstoles. Madrid, España

^eServicio de Urología, Clínica Alemana. Santiago, Chile

^fServicio de Hemato-Oncología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España

^gServicio de Nefrología Pediátrica, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid, España

Recibido: 28 de agosto de 2020; Aceptado: 3 de noviembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El tratamiento con quelantes de hierro, como Deferasirox, es fundamental para evitar la sobrecarga férrica que puede aparecer en los pacientes que requieren transfusiones periódicas. Sin embargo, no está exento de efectos secundarios, como la afectación renal, tanto glomerular como tubular.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El daño renal secundario al uso de Deferasirox es dosis dependiente y ocurre con mayor frecuencia en los pacientes que presentan deshidratación. Ante su aparición, se debe considerar una reducción precoz de la dosis e incluso su suspensión.

Resumen

El tratamiento con quelantes de hierro es fundamental para los pacientes con sobrecarga férrica secundaria a transfusiones a repetición. Deferasirox es el primer quelante del hierro activo por vía oral de una sola administración al día. Gracias a ello, la adherencia terapéutica ha mejorado, disminuyendo las complicaciones derivadas de la sobrecarga de hierro, especialmente la insuficiencia cardiaca. Sin embargo, no está exento de posibles efectos secundarios, como la afectación renal, siendo esta complicación más frecuente en niños. **Objetivo:** Comunicar dos pacientes con anemia de Blackfan-Diamond (ABD) que desarrollaron afectación de la función renal secundaria a la administración de Deferasirox. **Casos Clínicos:** *Caso clínico 1.* Adolescente de 15 años diagnosticada de ABD en tratamiento con transfusiones periódicas y Deferasirox. En el contexto de una gastroenteritis aguda, desarrolló insuficiencia renal aguda junto con tubulopatía proximal compleja. *Caso clínico 2.* Niño de 5

Palabras clave:

Quelantes Hierro;
Injuria Renal Aguda;
Tubulopatía Proximal;
Síndrome de Fanconi;
Deferasirox

años diagnosticado de ABD, por lo que recibe transfusiones periódicas y tratamiento con Deferasirox. Presentó cuadro de poliuria con alteraciones analíticas compatibles con insuficiencia renal aguda y disfunción del túbulo proximal. En ambos casos se realizó una adecuada hidratación y suspensión de Deferasirox transitoriamente, con mejoría de la función renal. **Conclusión:** Basados en esta experiencia, se recomienda realizar una monitorización estrecha de la función renal y tubular, así como de los niveles de ferritina, en los pacientes en tratamiento con Deferasirox. Ante procesos intercurrentes, se debe realizar una hidratación adecuada y considerar una reducción precoz de la dosis o la interrupción del fármaco en los casos de afectación renal.

Abstract

Treatment with iron chelators is essential for patients with iron overload secondary to repeated transfusions. Deferasirox is the first once-daily oral active iron chelator. As a result, therapeutic adherence has improved, reducing the complications of iron overload, especially heart failure. However, it is not exempt from possible side effects, such as kidney involvement, which is more frequent in children. **Objective:** To report 2 patients with Diamond-Blackfan anemia (DBA) who developed impaired renal function secondary to the administration of Deferasirox. **Clinical Cases:** *Case 1.* A 15-year-old adolescent diagnosed with DBA undergoing treatment with periodic transfusions and Deferasirox. During an acute gastroenteritis, she developed acute renal failure along with complex proximal tubulopathy. *Case 2.* A 5-year-old boy diagnosed with DBA receiving periodic transfusions and treatment with Deferasirox. He presented polyuria with laboratory abnormalities compatible with acute renal failure and proximal tubular dysfunction. In both cases, they were adequately hydrated and Deferasirox was temporarily suspended, improving renal function. **Conclusion:** Based on these cases, close monitoring of renal and tubular function, as well as ferritin levels, is recommended in patients receiving Deferasirox. In the presence of intercurrent processes, adequate hydration should be performed, and an early dose reduction or drug administration interruption should be considered in cases of kidney involvement.

Keywords:

Iron Chelators;
Acute Kidney Injury;
Proximal Tubulopathy;
Fanconi Syndrome;
Deferasirox

Introducción

La sobrecarga de hierro debida a múltiples transfusiones de glóbulos rojos es uno de los principales problemas de los pacientes con talasemia mayor, anemia de células falciformes, síndromes mielodisplásicos y otras anemias raras. Las transfusiones de sangre dan como resultado una sobrecarga de hierro que se acumula en el hígado, tejidos endocrinos y miocardio. Antes de la aparición de los quelantes de hierro, los pacientes con estas enfermedades morían durante la infancia o la edad adulta temprana, debido principalmente al desarrollo de insuficiencia cardíaca¹.

Deferoxamina es un agente quelante de hierro disponible desde la década de 1960, que ha ayudado en el manejo de estos pacientes. Sin embargo, tiene una vida media muy corta y una biodisponibilidad deficiente, y además se debe administrar por vía subcutánea o intravenosa. Estos inconvenientes, hacen que su efectividad sea limitada por una mala adherencia terapéutica².

Deferasirox es el primer quelante del hierro activo por vía oral de una sola administración al día. Se une al hierro con alta afinidad, promoviendo su excreción por las heces. Está indicado en el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas

(> 7 mL/Kg/mes de concentrado de hematías) o cuando el tratamiento con Deferoxamina esté contraindicado^{3,4}. La dosis inicial es de 20 mg/Kg, ajustándose cada tres o seis meses, para un objetivo de ferritina entre 500 a 1.000 ng/mL. Sus efectos adversos más frecuentes son: gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), cutáneos (exantema), nefrológicos (aumento de creatinina sérica y proteinuria) y hepatobiliares (aumento de transaminasas). Entre los efectos adversos poco frecuentes se han observado pérdidas de audición a altas frecuencias, opacidades del cristalino y tubulopatía renal, siendo ésta última más frecuente en niños y adolescentes³. El objetivo de este trabajo es presentar 2 pacientes con anemia de Blackfan Diamond (ABD) con afectación de la función renal secundaria a la administración de Deferasirox, así como una revisión de la literatura.

Casos Clínicos

Caso clínico 1

Adolescente de 15 años con diagnóstico de ABD desde los 3 meses de vida, sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad renal. Recibió tratamiento

con corticoides desde los 3 meses hasta los 6 años. Posteriormente presentó resistencia a la prednisona, por lo que se inició tratamiento con transfusiones periódicas cada 3 semanas (20 ml/kg/mes). Los exámenes de laboratorio evidenciaron sobrecarga férrica (ferritina > 1.000 ng/mL e imágenes compatibles con sobrecarga de hierro hepática en Resonancia Magnética (RM)), por lo que inició tratamiento con Deferoxamina. Desarrolló abscesos cutáneos en las zonas de punción, por lo que se cambió el quelante de hierro a Deferasirox (23 mg/kg/día).

Presentó injuria renal aguda (IRA) en el contexto de una gastroenteritis aguda, con una discreta elevación de la creatinina, pero con una relación BUN/creatinina menor a 20 (tabla 1). Además, se objetivó hipokalemia, hipofosfemia e hipouricemia (tabla 1). Se realizó ecografía renal que fue normal y estudio completo de la función renal en el que se encontró proteinuria en rango no nefrótico (cociente proteína/creatinina 0,47 mg/mg creatinina) de origen tubular con beta 2 microglobulina de 23,8 mg/L (valores normales: 0-0,2 mg/L),

siendo todo ello compatible con tubulopatía proximal compleja. La paciente no estaba recibiendo ningún otro fármaco causante de tubulopatía, por lo que se suspendió el tratamiento con el quelante de hierro y se inició tratamiento con suplementos orales de potasio y fosfato, mostrando en el control analítico a los 24 días de la suspensión del quelante, valores ya normalizados (tabla 1). Tras ello, se fueron disminuyendo los suplementos de potasio y fósforo, y a los 4 meses, se reinició tratamiento con Deferasirox con una dosis más baja (16 mg/kg/día), realizando controles exhaustivos de la función renal y los niveles de ferritina, manteniéndose ambos adecuados.

Caso clínico 2

Niño de 5 años diagnosticado de ABD a los 2 meses de vida. Recibió transfusiones periódicas (18 ml/Kg/mes) desde el inicio, ya que al diagnóstico no presentó respuesta al tratamiento con corticoides. A los 2 años de vida inició tratamiento con Deferasirox (10 mg/kg/día), pero se aumentó progresivamente la dosis hasta

Tabla 1. Datos analíticos en 2 pacientes con anemia de Blackfan Diamond (ABD)

	Caso 1		Caso 2	
	Síndrome de Fanconi	24 días tras suspensión de Deferasirox	Síndrome de Fanconi	13 días tras suspensión de Deferasirox
Creatinina (mg/dL) (VN: 0,3-1)	0,68	0,43	0,6	0,3
Urea (mg/dL) (VN: 10-50)	28	21	55	34
BUN (mg/dL) (VN: 6-20)	13	9,8	25,6	15
Sodio (mEq/L) (VN: 135-145)	137	140	132	140
Potasio (mEq/L) (VN: 3,5-5,5)	2,6	3,5	2,9	4
Fósforo (mg/dL) (VN: 3-5)	1,6	4	1,7	4,7
Ácido úrico (mg/dL) (VN: 2,5-6)	1,2	2,5	0,8	0,9
Calcio (mg/dL) (VN: 9-10,5)	8,87	9,16	8,6	9,3
pH (VN: 7,35-7,45)	7,33	7,36	7,17	7,36
Bicarbonato (mmol/L) (VN: 22-30)	21,6	24,9	10,8	21
Ferritina (ng/mL) (VN: 30-250)	203	248	200	395
Osmolaridad (mmol/Kg) (VN: 270-300)	287	283	263	282
EF Sodio (VN: < 1%)	1,33	0,38	0,4	0,45
EF Potasio (VN: < 14%)	20,57	6,61	18,5	5,1
EF ácido úrico (VN: < 12%)	44,92	15,03	62	25,4
RTP (VN: > 80%)	65	82	65	88
Calcio/Creatinina (mg/mg) (VN: < 0,2)	0,55	0,13	1,1	0,39
Glucosuria	Negativa	Negativa	Positiva	Negativa
Microalbuminuria (mg/g Cr) (VN < 20)	46,39	6,02	200	19
Beta-2 microglobulina (mg/L) (VN: 0-0,2)	23,8	< 0,21	ND	1,57
Osmolaridad urinaria (mmol/Kg) (VN: 300-1.000)	220	632	490	733

VN: Valores normales. EF: Excreción fraccional. RTP: Reabsorción tubular de fosfato. ND: No disponible. Cr: creatinina; BUN: nitrógeno ureico.

30 mg/kg/día debido a la detección de sobrecarga hepática de hierro por RM, con niveles de ferritina en 500 ng/mL, adecuados para el objetivo de tratamiento con el quelante. Acude a Urgencias por mal estado general, dolor abdominal, poliuria y vómitos, encontrándose en la exploración física signos de deshidratación moderada. Los exámenes complementarios mostraron IRA prerrenal (relación BUN/creatinina de 42), en estadio 1 según la clasificación KDIGO 2012. También se encontró acidosis metabólica, hipokalemia, hipofosfemia, hipouricemia y glucosuria (tabla 1) compatible con disfunción del túbulo proximal. El paciente no estaba recibiendo ningún otro fármaco causante de tubulopatía. Se suspendió tratamiento con Deferasirox y tras corrección de las alteraciones analíticas (tabla 1), se reinició dicho tratamiento a dosis más bajas (5 mg/kg/día), con monitorización de la función renal y la ferritina. El cuadro de deshidratación fue causado por la poliuria y los vómitos, secundarios a la tubulopatía ocasionada por una dosis de quelante más alta de la necesaria en ese momento para la sobrecarga férrica del paciente, dado que presentaba una ferritina de 200 ng/mL.

Discusión

La ABD se caracteriza por presentar una hipoplasia congénita selectiva de la serie roja, definida por macrocitosis, reticulocitopenia y disminución marcada o ausencia del compartimento eritroide en médula ósea, sin compromiso del resto de las series hematológicas. Su incidencia es de 5 casos por 1.000.000 de nacidos vivos al año⁵. Ambos sexos están afectados por igual y no se ha identificado ninguna predisposición étnica. Se hereda de manera autosómica dominante con una penetrancia variable. Actualmente, se han identificado las mutaciones causantes de la enfermedad en un 40-45% de los pacientes, todas ellas relacionadas con genes que codifican para proteínas ribosómicas. La mitad de los pacientes con ADB presentan talla baja y otras anomalías congénitas, siendo la más frecuente la craneofacial (secuencia de Pierre-Robin y fisura palatina), seguida de anomalías urogenitales y de los pulgares. El diagnóstico se suele realizar en los 2 primeros años de vida, en un niño con anemia y eritroblastopenia, con historia familiar (10-20% de los casos), malformaciones asociadas (40% de los casos), y niveles elevados de adenosina deaminasa (ADA) en los eritrocitos, lo cual es un signo frecuente pero no específico de la ADB. El diagnóstico diferencial debe incluir la eritroblastopenia transitoria, la infección por parvovirus B19 y otras anemias congénitas. El tratamiento de elección son los corticoides con lo que se consigue la remisión en el 50-70% de los casos. La resistencia a los esteroides ocurre

en el 35% de los casos de ABD. Estos pacientes deben recibir terapia con transfusiones de glóbulos rojos periódicas y pueden ser candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas. La gravedad de la enfermedad es variable, pero presentan un mayor riesgo para enfermedades como el síndrome mielodisplásico y para ciertos cánceres⁶.

El tratamiento con quelantes de hierro es fundamental para los pacientes con sobrecarga férrica secundaria a transfusiones repetidas, debido a diferentes tipos de anemia, como la ABD. Actualmente, Deferasirox es el quelante de hierro de primera elección ya que su posología ha mejorado la adherencia terapéutica de estos pacientes, mejorando secundariamente las complicaciones derivadas de la sobrecarga de hierro, especialmente insuficiencia cardíaca.

Desde el inicio de la comercialización de Deferasirox en 2005, se han descrito casos aislados de afectación renal secundaria⁷, tanto a nivel glomerular como tubular, en adultos y en niños. En éstos, es especialmente importante la búsqueda de afectación renal, ya que según indica la ficha técnica, la posibilidad de tubulopatía renal es mayor en niños y en adolescentes.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce la toxicidad tubular son desconocidos. Algunas teorías sugieren que podría ser debida al aumento de la absorción de hierro por las células tubulares. Otros autores han observado en primates una reducción del 40% del contenido de hierro del riñón, produciéndose secundariamente alteraciones en la función tubular^{8,9}.

En cuanto a la afectación glomerular, se ha observado un incremento de la creatinina basal secundario al empleo de Deferasirox¹⁰, especialmente durante los primeros 6 meses de su uso¹¹. También se ha descrito la asociación entre el rápido descenso en los niveles de ferritina y la aparición de toxicidad renal¹², lo que podría relacionarse con el uso de una dosis por encima de lo necesario, produciéndose sobrequelación³. Este hecho ha sido documentado también por Bird et al.¹³, que reportó una serie de casos de 1213 niños entre 2 y 15 años tratados con Deferasirox, encontrándose 162 casos de IRA. Observaron un riesgo relativo (RR) de 1,26 veces (intervalo de confianza (IC) 95%: 1,08-1,48, $p = 0,004$) de desarrollo de IRA por cada aumento de 5 mg/Kg/día sobre la dosis típica inicial de 20 mg/Kg/día de Deferasirox. También demostraron que el uso de dosis altas de Deferasirox (> 30 mg/Kg/día) aumentaba el riesgo para la IRA (RR = 4,47, IC 95%: 1,25-15,95, $p = 0,02$) cuando la ferritina sérica era menor de 1.000 ng/mL, especialmente en los niños entre los 2 y los 6 años. Con estos resultados concluyeron que Deferasirox causa IRA en forma dosis dependiente, especialmente si se presentan concomitantemente valores bajos de ferritina, siendo el factor desencadenante del daño renal la sobrequelación.

Existen otras series de casos más pequeñas descritas en la literatura. Dubourg et al.¹⁴, describieron una serie de 10 pacientes pediátricos con talasemia mayor que presentaron daño renal secundario al empleo de Deferasirox. En 8 de los pacientes objetivaron disminución del filtrado glomerular y en 2 tubulopatía proximal compleja o Síndrome de Fanconi (SF). Dee et al.⁹ reportaron una serie de 18 pacientes con talasemia mayor que se encontraban en tratamiento con diferentes quelantes de hierro, recibiendo 9 de ellos Deferasirox. Doce de ellos presentaron SF, siendo 9 los pertenecientes al grupo de Deferasirox. Al igual que en nuestros casos clínicos, en ambos estudios, todos los pacientes normalizaron la función renal tras la suspensión o la reducción de la dosis del fármaco.

Por todo lo mencionado previamente, es recomendable realizar un control semanal de la función renal (medición de creatinina sérica con aclaramiento de creatinina (estimado con la fórmula Schwartz) y/o niveles de cistatina C plasmáticos; junto con electrolitos plasmáticos y en orina) durante el primer mes de tratamiento o tras una modificación de dosis. Si se mantienen normales, los controles podrían realizarse posteriormente de forma mensual³. Como se señaló previamente, los niveles de ferritina deben controlarse cada 3-6 meses, para realizar ajuste de dosis, con un valor objetivo de 500-1.000 ng/mL.

Presentamos dos casos clínicos con afectación renal glomerular y tubular secundaria al uso de Deferasirox. La afectación tubular consistió en un SF caracterizado por una pérdida renal variable de fósforo, bicarbonato, sodio, potasio, cloro, ácido úrico, aminoácidos, glucosa y proteínas de bajo peso molecular. El SF puede ser primario o secundario a otras enfermedades (fructosemia, galactosemia, tirosinemia, entre otras), fármacos (antibióticos, citostáticos), tóxicos (metales pesados) o enfermedades de carácter inmunitario. En nuestros casos, se asoció al uso de Deferasirox. La afectación glomerular ocurrió en ambos casos en el contexto de deshidratación aguda, en pacientes que estaban recibiendo una dosis de quelante mayor a la necesaria, dado que los dos pacientes presentaban niveles de ferritina adecuados en el momento de la consulta (200 y 203 ng/mL, respectiva-

mente). Ambos pacientes normalizaron la función renal y tubular tras la suspensión del fármaco. Durante el seguimiento se realizó una disminución de la dosis de quelante, así como una monitorización exhaustiva de la función renal y de los valores de ferritina, sin aparición de nuevos episodios de IRA o afectación tubular en ninguno de los dos niños.

Conclusión

En pacientes que reciban tratamiento con Deferasirox es de vital importancia la monitorización de la función renal y el ajuste de dosis de quelante según los niveles de ferritina. Además, ante procesos intercurrentes se debe mantener una hidratación adecuada, por el riesgo de IRA. Frente al inicio de toxicidad renal o tubular, se debe considerar una reducción precoz de la dosis o la interrupción del fármaco, para evitar la progresión de la lesión renal.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Hershko C. Iron loading and its clinical implications. *Am J Hematol.* 2007;82:1147-8.
- Lindsey WT, Olin BR. Deferasirox for transfusion-related iron overload: a clinical review. *Clin Ther.* 2007;29(10):2154-66.
- Ficha técnica de Exjade®. Novartis
- European Medicines Agency. Exjade®. Europea Public Assessment Reports (EPAR). [Internet]. European Medicines Agency 2018 [cited 2020 Oct 14]. Available from: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170814138420/anx_138420_es.pdf
- European Medicines Agency. Exjade®. Europea Public Assessment Reports (EPAR). [Internet]. European Medicines Agency 2018 [cited 2020 Oct 14]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/exjade>
- Bravo LM, Rodríguez ZN. Anemia de Diamond-Blackfan: Experiencia clínica en 20 pacientes (1968-1998). *Rev Chil Pediatría* 2000 ;71(3): 192-6.
- Da Costa L, Leblanc T, Mohandas N. Diamond-Blackfan anemia. *Blood.* 2020;136(11):1262-73.

7. Bhandari S, Daar S. Deferasirox and renal dysfunction in children. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2159.
8. Yacobovich J, Stark P, Barzilai-Birenbaum S, et al. Acquired proximal renal tubular dysfunction in β -thalassemia patients treated with deferasirox. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(7):564-7.
9. Dee CMA, Cheuk DKL, Ha S-Y, Chiang AK-S, Chan GC-F. Incidence of deferasirox-associated renal tubular dysfunction in children and young adults with beta-thalassaemia. *Br J Haematol.* 2014;167(3):434-6.
10. Grangé S, Bertrand DM, Guerrot D, Eas F, Godin M. Acute renal failure and Fanconi syndrome due to deferasirox. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2010;25(7):2376-8.
11. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood.* 2011;118(4):884-93.
12. Rheault MN, Bechtel H, Neglia JP, Kashtan CE. Reversible Fanconi syndrome in a pediatric patient on deferasirox. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56(4):674-6.
13. Bird ST, Swain RS, Tian F, et al. Effects of deferasirox dose and decreasing serum ferritin concentrations on kidney function in paediatric patients: an analysis of clinical laboratory data from pooled clinical studies. *Lancet Child Adolesc Health.* 2019;3(1):15-22.
14. Dubourg L, Laurain C, Ranchin B, et al. Deferasirox-induced renal impairment in children: an increasing concern for pediatricians. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(11):2115-22.