

QUELANTES DEL HIERRO: SITUACION ACTUAL Y PERSPECTIVAS TERAPEUTICAS

Heras Ballestero, M. C., *Farmacéutica Residente II*; García Martín, M. A., *Farmacéutica Adjunta*; García González, F., *Farmacéutico, Jefe de Servicio*.

Servicio de Farmacia. Hospital General y Universitario de Guadalajara.

Palabras clave:

Quelantes del hierro. Deferoxamina. Deferiprona. Utilidad terapéutica. Talasemia.

Resumen:

La sobrecarga de hierro aparece en pacientes que precisan transfusiones sanguíneas de forma crónica. Hasta ahora el tratamiento de elección ha sido la deferoxamina, pero presenta algunos inconvenientes: elevado coste y sobre todo requerir administración parenteral. Esto nos llevó a la búsqueda de posibles alternativas.

Se realizó una revisión bibliográfica mediante el sistema de microfichas Iowa Drug Information Service entre enero de 1990 y abril de 1995.

Junto a los nuevos medicamentos en estudio se revisan las perspectivas en terapéutica de los quelantes del hierro en otras situaciones patológicas (cardiotoxicidad por antraciclina, escleriosis múltiple, síndrome mielodisplásico...). En general se precisan estudios a más largo plazo y con mayor número de pacientes.

La deferiprona (L1), que acaba de ser comercializada en la India, podría ser una buena alternativa a la deferoxamina; su administración oral facilita el cumplimiento del tratamiento; sin embargo, se han referido importantes efectos secundarios.

Key words:

Iron-chelating agents. Deferoxamine. Deferiprone. Therapeutic usefulness. Thalassemia.

Summary:

Iron overload occurs in patients who receive regular blood transfusions. Until now, the treatment of choice was deferoxamine, but this product has the drawbacks of expense and need for parenteral administration, which motivated us to look for possible alternatives.

A bibliographic review was made using the Iowa Drug Information Service microfiche system for the period from January 1990 to April 1995.

New medications under study and the therapeutic perspectives of iron-chelating agents in other situations were reviewed (anthracycline cardiotoxicity, multiple sclerosis, myelodysplastic syndrome). Long-term studies in a larger number of patients are needed.

Deferiprone (L1), just introduced to the market in India, could be a good alternative to deferoxamine. Oral administration facilitates compliance, but important side effects have been reported.

Farm Hosp 1995; 19: 323-329

INTRODUCCION

El hierro es un elemento esencial para el organismo. En el hombre la cantidad total es aproximadamente 4 g: 65 por 100 en forma de hemoglobina, 4 por 100 como mioglobina, 1 por 100 en forma de citocromos, 0,1 por 100 como transferrina en el plasma sanguíneo y 15-30 por 100 es almacenado, principalmente como ferritina y hemosiderina (1).

El hierro puede iniciar o mantener reacciones inflamatorias e incluso dañar tejidos mediante la formación de radicales libres. Así, en la reacción de Haber-Weiss se originan radicales hidroxilo a partir de oxígeno (2). Por este motivo, en situaciones que cursan con sobrecarga de hierro en sangre, éste debe eliminarse del organismo con la administración de agentes quelantes. Actualmente el tratamiento convencional se realiza con deferoxamina. Aunque en general no provoca efectos adversos muy graves, si se administra de forma crónica presenta dos inconvenientes: el coste, que es bastante elevado (la dosis normal es de 20-40 mg/kg/día, lo que supone para un paciente de 60 kg 640.000-1.280.000 pesetas/año), y el cumplimiento del tratamiento, ya que sólo admite la vía parenteral. A pesar de que algunos

Correspondencia: M.^a Carmen Heras Ballestero. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Guadalajara. Donante de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara.

Fecha de recepción: 19-6-1995.

autores refieren su uso oral en intoxicaciones severas de hierro, éste es controvertido, puesto que en varios estudios se ha visto que dosis grandes de deferoxamina oral pueden ser absorbidas y provocar toxicidad sistémica (3).

Debido a estos inconvenientes, se han buscado otros quelantes del hierro de administración oral más seguros y baratos. Entre ellos el más eficaz parece ser la deferiprona (4, 5, 6, 7).

QUELANTES DEL HIERRO

Deferoxamina

La deferoxamina es un sideróforo que se obtiene del *Streptomyces pilosus*. En el organismo es capaz de combinarse con el hierro férrico de los depósitos de ferritina y hemosiderina y en mucho menor grado con el de la transferrina, formando ferrioxamina, un complejo estable e hidrosoluble. No se une con el de la hemoglobina, la mioglobina o los citocromos. Aproximadamente 1 g de deferoxamina se combina con 85 mg de hierro (como hierro férrico) (3).

La deferoxamina también puede fijarse al aluminio y aumentar su eliminación por los riñones y/o por diálisis (3, 8).

Farmacocinética

Se absorbe mal por vía digestiva; sin embargo, la absorción es mayor en intoxicación aguda por hierro (3).

La eliminación de deferoxamina y ferrioxamina fundamentalmente ocurre a través de la orina, que aparece con un color rojizo debido a la alta concentración de hierro. Por ello está contraindicada en insuficiencia renal. La cantidad de hierro eliminado es máxima al principio del tratamiento, por lo que se cree que sólo es quelado el metal más accesible, y varía de unos individuos a otros (3). La ferrioxamina, a diferencia del hierro, se puede eliminar por hemodiálisis (8).

Administración

Puede ser administrada por:

— **Vía i.m.** Es de elección para el tratamiento de la intoxicación aguda por hierro y debe ser usada siempre que no haya shock. También puede ser empleada en la sobrecarga crónica de hierro.

— **Infusión i.v. lenta.** En intoxicación aguda por hierro en aquellos pacientes con shock o fallo cardiovascular. Debe sustituirse por la vía i.m. en cuanto sea posible.

— **Infusión subcutánea mediante bombas portátiles.** Es el método más efectivo en el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro (3).

Efectos adversos

Es poco tóxica cuando se utiliza en la intoxicación aguda por hierro, siempre que se realice la administra-

ción de forma adecuada. La inyección i.v. rápida puede producir eritema, urticaria, hipotensión y shock (estas reacciones probablemente se deban a la liberación de histamina que produce la deferoxamina) (3).

En tratamientos a largo plazo se han descrito reacciones alérgicas, como prurito, rash y reacción anafilactoide, molestias abdominales, diarreas, calambres musculares, taquicardia y fiebre (3, 9).

Ha aparecido ocasionalmente toxicidad ocular y/u óptica, casi exclusivamente en dosis mayores de 50 mg/kg/día, en pacientes con bajos niveles de ferritina o con enfermedad renal crónica. Respecto a la toxicidad ocular, se ha producido disminución de la agudeza visual, ceguera nocturna, alteración de la visión de los colores, neuropatía óptica, cambios en la pigmentación de la retina y en pacientes crónicos ha inducido la formación de cataratas. La ototoxicidad incluye tinitus, alteración en audiograma y en ocasiones sordera. Normalmente estos tipos de toxicidad son reversibles, pero se recomienda realizar exámenes visuales y auditivos periódicamente, a fin de detectarla lo antes posible (3).

El tratamiento con deferoxamina favorece la proliferación de *Y. enterocolitica*. Si aparece infección sistémica debe suspenderse el tratamiento con el quelante y comenzar la terapia antibiótica (10).

Deferiprona

La deferiprona o L1 es una hidroxipiridina (1,2-dimetil-3-hidroxipiridina-4-ona) sobre la que se han realizado estudios clínicos en numerosos países en un total de aproximadamente 400 pacientes (11).

Se obtiene por síntesis química (12, 13, 14). Son necesarias tres moléculas de deferiprona para unirse a un átomo de hierro (11).

Farmacocinética

Se administra por vía oral en cápsulas de gelatina (11, 12, 13). Se absorbe rápidamente y se excreta en orina principalmente como deferiprona glucurónido, pero también unida a hierro o como deferiprona libre (12, 13, 14).

La dosis normal es de 50-100 mg/kg/día (5, 14, 15, 16), aunque se han llegado a administrar 119 mg/kg/día (4). Los intervalos de dosificación no están bien establecidos. En algunos estudios se demuestra que la cantidad de hierro eliminado es mayor al aumentar el número de tomas al día (15, 17), mientras que en otros no se produce de forma constante una mayor excreción de hierro al aumentar la frecuencia de administración (4, 14).

La cantidad de hierro excretado en orina depende no sólo de la dosificación de deferiprona, sino también del hierro total del paciente (4, 13, 16, 17).

Aunque a corto plazo la excreción total de hierro inducida por deferiprona (0,5 mg/kg/día) (4, 16) es menor que la alcanzada con deferoxamina (0,9 mg/kg/día), el cumplimiento del tratamiento es mayor con deferiprona y de esta forma se asegura un nivel adecuado de hierro en pacientes crónicos (16).

Efectos adversos

El más grave es la agranulocitosis. En la bibliografía revisada se citan en total cinco pacientes afectados, pero ésta remitió antes de la séptima semana tras la supresión del tratamiento (4, 6, 18, 19).

Se han registrado seis muertes en pacientes tratados con deferiprona. Cuatro de ellas han tenido origen infeccioso, aunque una de éstas ha sido causada por mielodisplasia con neutropenia previa al inicio del tratamiento (6), y no está clara la relación de las otras tres con deferiprona (7). Un fallo cardíaco ha ocasionado las otras dos muertes; no obstante, se piensa que ha sido secundario al exceso de hierro existente antes de comenzar el tratamiento (6, 7). Se ha sugerido que uno de estos dos últimos fallecimientos está relacionado con lupus eritematoso sistémico inducido por deferiprona (20), pero esta afirmación ha sido cuestionada (21, 22).

Diferentes autores describen la aparición de síntomas musculares y articulares en un 16,5 por 100 de los pacientes al administrar deferiprona (4, 6, 7, 18, 23, 24). La frecuencia es mayor cuando las dosis son altas (100 mg/kg/día) (7). Algunos casos requieren suspensión del tratamiento, otros simplemente reducción temporal de la dosis. Pero estos mismos efectos también aparecen en pacientes talasémicos que no están en tratamiento con quelantes y son debidos a la gran cantidad de hierro acumulado. El hierro cataliza la peroxidación de membranas sinoviales por radicales libres y éste probablemente es el primer proceso que ocurre en la inflamación de la artritis reumatoide. Son necesarias tres moléculas de deferiprona para unirse a un átomo de hierro. Por ello se piensa que si el quelante está en pequeña proporción, la complejación es incompleta, y queda hierro catalítico que acelera la formación del radical hidroxilo y peroxida las membranas sinoviales (25). Otra hipótesis consiste en atribuir los síntomas musculares al cambio de localización del hierro inducido por deferiprona, desde sus depósitos éste pasa al líquido sinovial (26). Aunque se ha descrito un ligero aumento en el nivel de anticuerpos antinucleares y antihistonas al administrar deferiprona (27), este incremento no ha aparecido en todos los estudios ni se ha establecido relación entre test positivo y aparición de síntomas musculares o articulares (4, 6, 7, 18, 23).

Otros efectos adversos son: alteraciones gastrointestinales (anorexia, náuseas) (4, 7, 23) y déficit de Zn que provoca lesiones en la piel, diarrea y pérdida de pelo, particularmente en diabéticos (más propensos a sufrir deficiencias en Zn); este último se trata fácilmente con suplementos de Zn (4, 18, 28).

Basado en sus estudios en animales y en los casos publicados por otros autores de efectos adversos en pacientes, Ciba-Geigy, laboratorio investigador de la deferiprona, en marzo de 1993 renunció a los derechos de la patente para su comercialización (29). Mientras tanto, se estaban realizando ensayos clínicos aprobados por los diferentes comités éticos en Inglaterra, Canadá, India, Italia y otros países (30).

En los estudios en animales realizados por Ciba aparecieron como efectos adversos depresión de médula

ósea, teratogenia y embriotoxicidad. Las dosis a las que éstos ocurrieron eran iguales a las terapéuticas, lo que sugiere que L1 interfiere con la proliferación de células, eliminando el hierro que se necesita en este proceso, por ejemplo inhibiendo la ribonucleótido reductasa intracelular. Sin embargo, otros quelantes menos lipofílicos, como deferoxamina, no muestran este patrón de toxicidad, probablemente porque no pueden atravesar las membranas celulares (29).

Ciba no realizó los estudios en personas, argumentando que los resultados obtenidos en éstos pueden estar incompletos, ya que la toxicidad en humanos es mucho menor que la que aparece en animales (29).

El Grupo Internacional de Estudio de Quelantes Orales del Hierro se lamenta de la decisión tomada por Ciba. Este grupo discrepa basándose en que la toxicidad tan elevada se ha visto en animales normales, mientras que en aquellos con elevada cantidad de hierro ésta es limitada. Todos los quelantes de hierro son tóxicos para pacientes con niveles deficientes de hierro. Considera que son necesarias nuevas investigaciones sobre los efectos adversos de deferiprona y que debería estar disponible para su utilización en pacientes que no pueden recibir deferoxamina a causa de anafilaxis u otros efectos adversos (30). Recientemente el Ministerio de Sanidad de la India ha aprobado el uso clínico de deferiprona en tratamiento de talasemia. El laboratorio Cipla la ha comercializado en este país con el nombre de Kelfer® (31).

En la [Tabla 1](#) se exponen algunas de las características más relevantes de deferoxamina y deferiprona.

Otros quelantes en estudio

— **Desrazoxano (ICRF-187)**. Es un nuevo quelante del hierro muy potente que se está ensayando para reducir la cardiotoxicidad de las antraciclínicas (32).

— **Acido dietilentriamina pentaacético**. Sólo se puede administrar por vía parenteral (en infusión subcutánea o i.v.). Provoca una excreción elevada de Zn (11).

— **Piridoxal isonicotinil hidrazona**. Es posible su administración oral, pero su efecto quelante es demasiado débil para anemias que necesitan transfusiones, aunque puede ser útil en talasemias intermedias y en acumulaciones de hierro procedente de la dieta (11).

Aplicaciones de los quelantes del hierro

Intoxicación aguda por hierro

La deferoxamina forma parte del tratamiento de la intoxicación por hierro cuando se ingiere una dosis de hierro potencialmente letal (más de 180 mg/kg), cuando las concentraciones séricas de hierro son mayores de 400-500 µg/dl y/o cuando existan síntomas severos de intoxicación por hierro, como shock, coma o ataques (3).

La deferiprona no se utiliza para la intoxicación aguda por hierro.

Tabla 1. Características comparativas de deferoxamina y deferiprona

	Deferoxamina	Deferiprona
Administración	i.m. Intoxicac. aguda por hierro (excepto shock), sobrecarga crónica de hierro. Infusión i.v. lenta. Intoxicac. aguda por hierro con shock o fallo cardiovascular. Infusión subcutánea. Sobrecarga crónica de hierro. Oral. Controvertida (3).	Oral (11, 12, 13).
Farmacocinética	Absorción oral baja. Se combina con hierro férrico formando ferrioxamina. Se elimina en orina junto con la ferrioxamina (3). Hierro total excretado: 0,9 mg/kg/día (máxima cantidad al principio del tratamiento). Menor cumplimiento del tratamiento (16).	Absorción oral rápida (fracción de dosis absorbida desconocida). Se elimina en orina como deferiprona glucurónido, unida al hierro o como deferiprona libre (12, 13, 14). Hierro total excretado: 0,5 mg/kg/día. Mayor cumplimiento del tratamiento (16).
Efectos adversos	Eritema, urticaria, hipotensión y shock (en inyección rápida). Prurito, rash, reacción anafilatoide, molestias abdominales, diarreas, calambres musculares, taquicardia y fiebre (en tratamientos crónicos) (3, 9). Toxicidad ocular y ótica (ocasionalmente) (2). Aumento de la susceptibilidad a la infección por <i>Y. ente-rocolítica</i> (10).	Muerte (causa dudosa) (6, 7, 20, 21, 22). Agranulocitosis (4, 6, 18, 19). Síntomas musculares y articulares (4, 6, 7, 18, 23, 24). Alteraciones digestivas (4, 7, 23). Déficit de Zn: lesiones en la piel, diarrea y pérdida de pelo (4, 18, 28). En animales: depresión de médula ósea, teratogenia y embriotoxicidad (29).

Sobrecarga crónica de hierro

Anemias hemolíticas hemoglobinopáticas

Son debidas a una alteración estructural o cuantitativa de las cadenas globínicas, que origina la aparición de hemoglobinas anormales o en porcentajes patológicos (33).

En la **drepanocitosis** (se origina una hemoglobina con estructura alterada, la Hb S, que precipita en caso de hipoxia) están indicadas las transfusiones en caso de complicaciones severas (33), lo que conlleva la necesidad de una terapia quelante del hierro. Un estudio realizado en cuatro adolescentes con drepanocitosis muestra que tras la administración de dosis habituales de deferoxamina subcutánea y L1 (50 y 75 mg/kg/día, respectivamente), a corto plazo se obtiene una mayor excreción de hierro con deferoxamina (0,9 frente a 0,5 mg/kg/día con L1). Sin embargo, existe mayor cumplimiento de administración con esta última, por lo que su efectividad a largo plazo es equivalente o superior (16).

La **talasemia mayor o anemia de Cooley** (exceso de Hb A2 y Hb F) cursa con sideremia elevada (33). El

tratamiento habitual se realiza con deferoxamina. Según un estudio controlado de nueve meses de duración, ésta puede retrasar e incluso evitar el desarrollo de enfermedad cardíaca, debida a la acumulación de hierro. También se observa un enlentecimiento del depósito de éste en hígado (34). La deferiprona también ha demostrado ser eficaz en la eliminación de hierro en pacientes talasémicos (4, 7, 13, 14, 15, 34).

Hemocromatosis primaria

Alteración del metabolismo del hierro en la que éste se acumula en distintos órganos provocando su alteración funcional (35). La deferoxamina se ha utilizado en su diagnóstico y como tratamiento alternativo a la flebotomía (3).

Aplicaciones en situaciones sin sobrecarga de hierro

Daño tisular mediado por radicales libres

En estos casos se utilizan los quelantes del hierro por sus efectos antioxidantes.

— **Artritis reumatoide.** Se ha visto que los quelantes del hierro (deferoxamina y deferiprona) son beneficiosos en artritis reumatoide por movilizar al hierro de macrófagos, incrementar la expresión de receptor de transferrina y aumentar la sensibilidad a eritropoyetina (2).

Pero el papel de los quelantes del hierro en la artritis requiere amplios estudios, debido a los graves efectos adversos que éstos poseen.

— **Toxicidad cardíaca de antraciclinas.** El uso de las antraciclinas a elevadas dosis está limitado por los daños cardíacos irreversibles que provocan, siendo una de las posibles causas la formación de radicales libres de oxígeno por los complejos antraciclina-hierro férrico que se originan (32). A causa de ello se ha estudiado el empleo de quelantes del hierro para evitar el daño cardíaco basándose en tres hipótesis de su mecanismo de acción:

1. Prevención de la formación de complejos antraciclina-hierro.
2. Eliminación del hierro del complejo antraciclina-hierro.
3. Captación de los radicales libres de oxígeno.

Se están haciendo estudios con deferoxamina, flavonoides, hidroxipiridinonas (CP51 y CP93) y sobre todo con el desrazoxano (ICRF-187) y se han visto efectos beneficiosos (2, 32). Si se pudiesen utilizar, tendrían un papel fundamental en el tratamiento de neoplasias sensibles a antraciclinas, ya que se podrían administrar dosis acumulativas mucho más altas.

— **Daño durante la reperfusión.** El by-pass cardiopulmonar, la angioplastia coronaria y otros procedimientos trombolíticos a menudo se asocian con isquemia transitoria. Después de un corto período de oclusión arterial coronaria, la reperfusión se asocia con

arritmias y daño a miocitos que son viables en el tiempo de reflujo (36, 37). Se cree que en este proceso están involucrados hierro y radicales libres de oxígeno (38).

El empleo de quelantes del hierro en este campo está en estudio (2, 37, 39).

Efectos antiproliferativos

El hierro es un elemento esencial para la proliferación de las células. Las células que se dividen rápidamente necesitan mayor cantidad de hierro, como se muestra en la mayor expresión del receptor de transferrina en la membrana celular y una captación mayor de hierro (2).

La deferoxamina «in vitro» ha mostrado ser citotóxica en el tratamiento de neuroblastoma (40), hepatoma, carcinoma hepatocelular y cáncer de mama. La deferiprona ha sido efectiva frente a neuroblastoma.

«In vivo» la deferoxamina también ha presentado buenos resultados en el neuroblastoma, aunque ha provocado mielosupresión (2).

En leucemias la deferoxamina «in vitro» ha presentado efectos citotóxicos. «In vivo» se han obtenido también resultados satisfactorios, pero no han sido estadísticamente significativos por ser muy pequeño el número de pacientes estudiados (2, 41).

Actividad antiprotoso

El hallazgo de que la virulencia de muchos microorganismos depende de la cantidad de hierro que exista en el huésped propició la aparición de estudios de los efectos de los quelantes del hierro en la malaria. El déficit de hierro puede hacer que la enfermedad sea más leve e incluso puede prevenirla.

Se ha visto que la deferoxamina es eficaz, pero necesita administración parenteral y es relativamente cara, por lo que su uso está limitado en áreas donde la malaria es endémica. Para el tratamiento de la malaria se espera el desarrollo de los quelantes orales (2).

Quelación de aluminio

— **Fallo renal.** En la insuficiencia renal es común un aumento del aluminio sérico, lo cual provoca supresión de la eritropoyesis y disminución de la sensibilidad a la eritropoyetina humana recombinante en pacientes con anemia asociada a fallo renal.

En los pacientes tratados con deferoxamina la eliminación de hierro y aluminio ha aumentado (8).

La deferoxamina también puede mejorar la anemia y actuar sinérgicamente con eritropoyetina. Los quelantes del hierro movilizan al hierro de sus reservas y puede ser fácilmente captado por eritroblastos, incrementando así la síntesis de hemoglobina y la eritropoyesis. Pero el papel de los quelantes en este tipo de anemia no está bien establecido y su uso debe limitarse a diagnóstico y al estudio de modelos experimentales de metabolismo de hierro y aluminio (2).

— **Enfermedad de Alzheimer.** El uso de deferoxamina en la enfermedad de Alzheimer se basa en la deleción de altas concentraciones de aluminio en varias regiones cerebrales de pacientes con la enfermedad de Alzheimer. En un estudio en el que se administró deferoxamina vía i.m. (125 mg dos veces al día, cinco días a la semana, durante veinticuatro meses) disminuyó la pérdida de destreza y con ello se inhibió la progresiva demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer (42).

Aunque los resultados de este estudio han sido muy buenos y no exista tratamiento eficaz para la enfermedad, presenta el inconveniente de la administración de dos inyecciones diarias y su influencia en la calidad de vida no ha sido valorada (2).

Otras aplicaciones

En estos casos la experiencia clínica se basa en pequeños estudios o casos aislados que pueden ser interesantes en el futuro.

— **Mielofibrosis y síndrome mielodisplásico.** La deferoxamina restablece la hematopoyesis que se encuentra alterada en la mielofibrosis al disminuir la toxicidad del hierro a nivel mitocondrial, aumentar el flujo de hierro hacia los eritroblastos e incrementar la expresión de receptores de transferrina en eritroblastos y la sensibilidad a eritropoyetina (2).

La deferoxamina disminuye el requerimiento de transfusiones necesarias para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (43).

— **Esclerosis múltiple.** Se han visto efectos favorables de deferoxamina en esclerosis múltiple, pero se necesitan estudios a largo plazo (2).

— **Daño pulmonar inducido por drogas.** El **paraquat**, un herbicida de contacto, presenta su principal efecto adverso en los pulmones y éste se asocia a la transformación del compuesto en un radical libre. La deferoxamina protege las células alveolares tipo II del paraquat (2).

La **bleomicina**, un fármaco utilizado como quimioterápico, presenta conocidos efectos tóxicos pulmonares. Se postula que la formación de radicales libres de oxígeno por la creación de un complejo hierro-bleomicina induce alveolitis y fibrosis. En algunos estudios la deferoxamina disminuye esta fibrosis pulmonar (2); en otros no (2, 44).

— **Propiedades inmunomoduladoras.** La deferoxamina y la deferiprona inhiben la respuesta proliferativa de linfocitos inducida por concanavalina A. Se postulan dos mecanismos de acción:

- Un efecto mediado por quelación del hierro, lo que provoca una disminución de la síntesis de DNA.
- Inhibición directa de receptores de IL2 en linfocitos, no relacionada con el hierro, aunque existen resultados contradictorios (2, 45).

— **Preservación de órganos para trasplante.** La deferoxamina se usó con éxito en modelos experimentales para prevenir los efectos de deterioro de isquemia fría y de reperfusión en la preservación de riñón y pulmón, que se supone mediada por la formación de especies tóxicas de oxígeno (2).

— **Glomerulonefritis.** Se ha visto mejoría en ratas y conejos tras la administración de deferoxamina (2).

— **Anillos oxidados corneales.** La deferoxamina se ha aplicado tópicamente en los ojos para eliminar los anillos oxidados corneales que aparecen después de la eliminación quirúrgica de cuerpos extraños que contienen hierro. Se debe instilar en el ojo en una solución al 10 por 100 (3).

BIBLIOGRAFIA

- Guyton A C. *Tratado de Fisiología Médica*, 7.^a edición. Interamericana-McGraw-Hill. Madrid, 1988; 46.
- Voest E E, Vreugdenhil G y Marx J J M. *Iron-chelating agents in non-iron overload conditions*. *Ann Intern Med* 1994; 120: 490-9.
- Bollinger L A, Dewey D R, Fong P A et al. *AHFS Drug Information 95*, 35.^a edición. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda, 1995; 2080-01.
- Al-Refaie F N, Wonke B, Hoffbrand A V, Wickens D G, Nortey P y Kontoghiorghes G J. *Efficacy and possible adverse effects of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in thalassemia major*. *Blood* 1992; 80: 593-9.
- Oliveri N F, Koren G, Hermann C et al. *Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron-loaded patients*. *Lancet* 1990; 336: 1275-9.
- Bartlett A N, Hoffbrand A V y Kontoghiorghes G J. *Long-term trial with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1). II. Clinical observations*. *Br J Haematol* 1990; 76: 301-4.
- Agarwal M B, Gupta S S, Viswanathan C et al. *Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion dependent thalassaemia: Indian trial*. *Br J Haematol* 1992; 82: 460-6.
- Chang T M S y Barre P. *Effect of desferrioxamine on removal of aluminium and iron by coated charcoal haemoperfusion and haemodialysis*. *Lancet* 1983; 2: 1051-3.
- Flórez J. *Metales: Toxicología y antídotos*. En: Flórez J, Armijo J A y Mediavilla A (eds.). «Farmacología humana», 2.^a edición. Ediciones Científicas y Técnicas, S. A. Barcelona, 1992; 906-17.
- Abcarian P W y Demas B E. *Systemic Yersinia enterocolitica infection associated with iron overload and deferoxamine therapy*. *AJR* 1991; 157: 773-5.
- Hoffbrand A V. *Prospects for oral iron chelation therapy*. *J Lab Clin Med* 1994; 123: 492-4.
- Kontoghiorghes G J, Goddard J G, Bartlett A N y Sheppard L. *Pharmacokinetic studies in humans with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one*. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 255-61.
- Matsui D, Klein J, Hermann C et al. *Relationship between the pharmacokinetics and iron excretion pharmacodynamics of the new oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one in patients with thalassemia*. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 294-8.
- Al-Refaie F N, Sheppard L N, Nortey P, Wonke B y Hoffbrand A V. *Pharmacokinetics of the oral iron chelator deferiprone (L1) in patients with iron overload*. *Br J Haematol* 1995; 89: 403-8.
- Fassos F F, Klein J, Fernandes D, Matsui D, Olivieri N F y Koren G. *Urinary iron excretion depends on the mode of administration of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one in patients with homozygous beta-thalassemia*. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 70-5.
- Collins A F, Fassos F F, Stobie S et al. *Iron-balance and dose-response studies of the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1) in iron-loaded patients with sickle cell disease*. *Blood* 1994; 83: 2329-33.
- Kontoghiorghes G J, Bartlett A N, Hoffbrand A V et al. *Long-term trial with the oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one (L1)*. *Br J Haematol* 1990; 76: 295-300.
- Al-Refaie F N, Wonke B y Hoffbrand A V. *Long-term assessment of patients with iron overload receiving deferiprone (L1)*. *Br J Haematol* 1994; 86 (suppl 1): 5.
- Hoffbrand A V, Bartlett A N, Veys P A, O'Connor N T J y Kontoghiorghes G J. *Agranulocytosis and thrombocytopenia in patient with Blackfan-Diamond anaemia during oral chelator trial (letter)*. *Lancet* 1989; II: 457.
- Mehta J, Singhal S, Revankar R, Walvalkar A, Chablani A y Mehta B C. *Fatal systemic lupus erythematosus in patient taking oral iron chelator L1 (letter)*. *Lancet* 1991; 337: 298.
- Berdoukas V. *Antinuclear antibodies in patients taking L1 (letter)*. *Lancet* 1991; 337: 672.
- Olivieri N F, Koren G, Freedman M H y Roifman C. *Rarity of systemic lupus erythematosus after oral iron chelator L1 (letter)*. *Lancet* 1991; 337: 924.
- Agarwal M B, Viswanathan C, Ramanathan J et al. *Oral iron chelation with L1 (letter)*. *Lancet* 1990; 335: 601.
- Al-Refaie F N, Wonke B y Hoffbrand A V. *Arthropathy in thalassaemia patients receiving deferiprone (letter)*. *Lancet* 1994; 344: 262-3.
- Berkovitch M, Laxer R M, Inman R et al. *Arthropathy in thalassaemia patients receiving deferiprone*. *Lancet* 1994; 343: 1471-2.
- Olivieri N F. *Arthropathy in thalassaemia patients receiving deferiprone (author's reply)*. *Lancet* 1994; 344: 263.
- Mehta J, Singhal S y Mehta B C. *Oral iron chelator L1 and autoimmunity (letter)*. *Blood* 1993; 81: 1970-1.
- Fielding A, Wonke B, Wickens D G y Hoffbrand A V. *Zinc excretion in thalassaemia major patients receiving the oral chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one correlates with diabetic status*. *Br J Haematol* 1993; 84 (suppl 1): 65.
- Berdoukas V, Bentley P, Frost H, Schnebli H P. *Toxicity of oral iron chelator L1 (letter)*. *Lancet* 1993; 341: 1088.
- Hershko C. *Development of oral iron chelator L1 (letter)*. *Lancet* 1993; 341: 1088-9.
- Anónimo. *Deferiprone introduced in first market (market news)*. *Inpharma* 1995; 977: 22-3.
- Seifert C F, Nesser M E y Thompson D F. *Dexrazoxane in the prevention of dexorubicin-induced cardiotoxicity*. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 1063-72.
- Hernández L. *Anemias*. En: Foz Sala M, Erill S y Soler-Argilaga C (eds.). «Terapéutica y Medicina Interna», 2.^a edición. Doyma. Barcelona, 1987; 593-4.
- Olivieri N F, Koren G, Matsui D et al. *Reduction of tissue iron stores and normalization of serum ferritin during treatment with the oral iron chelator L1 in thalassaemia intermedia*. *Blood* 1992; 79: 2741-8.

35. Bruguera M y Rodés J. *Hemocromatosis*. En: Foz M, Erill S y Soler-Argilaga C (eds.). «Terapéutica y Medicina Interna», 2.^a edición. Doyma. Barcelona, 1987; 437.
36. Goldberg S, Greenspon A J, Urban P L et al. *Reperfusion arrhythmia: A marker of restoration of antegrade flow during intracoronary thrombolysis for acute myocardial infarction*. Am Heart J 1983; 105: 26-32.
37. Menasché P, Antebi H, Alcindor L G et al. *Iron chelation by deferoxamine inhibits lipid peroxidation during cardiopulmonary by-pass in humans*. Circulation 1990; 82 (suppl IV): 390-6.
38. Kloner R A, Przyklenk K y Whittaker P. *Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia/reperfusion*. Circulation 1989; 80: 1115-27.
39. Ambrosio G, Zweier J L, Jacobus W E, Weisfeldt M L y Flaherty J T. *Improvement of postischemic myocardial function and metabolism induced by administration of deferoxamine at the time of reflow: The role of iron in the pathogenesis of reperfusion injury*. Circulation 1987; 76: 906-15.
40. Becton D L y Bryles P. *Deferoxamine inhibition of human neuroblastoma viability and proliferation*. Cancer Res 1988; 48: 7189-92.
41. Estrov Z, Tawa A, Wang X H et al. *«In vitro» and «in vivo» effects of deferoxamine in neonatal acute leukemia*. Blood 1987; 69: 757-61.
42. Crapper McLachlan, Dalton A J, Kruck T P A et al. *Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease*. Lancet 1991; 337: 1304-8.
43. Jensen P D, Jensen I M y Ellegaard J. *Desferrioxamine treatment reduces blood transfusion requirements in patients with myelodysplastic syndrome*. Br J Haematol 1992; 80: 121-4.
44. Ward H E, Hicks M, Nicholson A y Berend N. *Deferoxamine infusion does not inhibit bleomycin-induced lung damage in the rat*. Am Rev Respir Dis 1988; 137: 1356-9.
45. Pattanapanyasat K, Webster H K, Tongtawe P, Kongcharoen P y Hider R. *Effect of orally active hydroxypyridinone iron chelators on human lymphocyte function*. Br J Haematol 1992; 82: 13-9.