

## EDITORIAL

# La sobrecarga férrica en los síndromes mielodisplásicos. Papel de los quelantes del hierro



Albert Altés Hernández

Servicio de Hematología. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas clonales caracterizado por la presencia de citopenias periféricas secundarias a una hemopoyesis ineficaz. Se trata de un tipo de procesos frecuentes que suelen afectar a personas mayores de 60 años.

Los SMD se clasifican siguiendo la clasificación morfológica franco-americano-británica (FAB)<sup>1</sup> y la más reciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>2</sup> que incorpora la citogenética. Es fundamental valorar el pronóstico de los pacientes. Para ello, la clasificación IPSS<sup>3</sup>, elaborada por un grupo de consenso internacional, es la más utilizada. Dicha clasificación nos permite subdividir a los pacientes con SMD en bajo, intermedio -1, intermedio -2 y alto riesgo<sup>3</sup>. La supervivencia está especialmente reducida en los pacientes con SMD en los grupos de riesgo intermedio -2 y alto riesgo, y son candidatas a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes de riesgo bajo o intermedio -1 suelen corresponder a las anemias sideroblásticas, anemia refractaria simple y al síndrome 5q. Se trata de pacientes en los que el síndrome anémico es el principal y casi único problema. Una supervivencia relativamente larga unida a la anemia intensa hacen del tratamiento de soporte la piedra angular de la actuación médica en estos pacientes.

En un pequeño porcentaje de los SMD con anemia, la eritropoyetina recombinante (Epo) a dosis altas con/sin factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) es efectiva. La gradación elaborada por el grupo escandinavo basada en la Epo sérica y las necesidades transfusionales predice a los pacientes con SMD que responderán a ese tratamiento<sup>4</sup>. Esta gradación ha sido validada por otros grupos, incluido el Grupo de Eritropatología de la Asociación Española de Hematología y Hemoterapia<sup>5</sup>. Por ello, se recomienda el uso de la Epo con/sin G-CSF en los pacientes con SMD que cumplan los criterios de respondedores<sup>6</sup>. Por desgracia, con el tiempo se pierde la respuesta a la Epo y los pacientes vuelven a requerir transfusiones.

A pesar de todo, en la mayoría de los casos con SMD el tratamiento fundamental consiste en las transfusiones periódicas de concentrados de hematíes. El soporte transfusional conlleva una sobrecarga férrica. Cuando esta sobrecarga es importante (en general superiores a 5 g, lo que equivale a unas 25 unidades de hematíes transfundidos)<sup>6</sup>, debe plantearse un tratamiento de quelación férrica para evitar los efectos deletéreos de la sobrecarga sobre numerosos órga-

nos (hígado, páncreas, glándulas endocrinas, corazón y otros) de forma similar a lo que ocurre con otras enfermedades hematológicas (talasemia mayor) que requieren transfusiones periódicas.

Sorprendentemente, son pocas las publicaciones relacionadas con el tratamiento quelante en los SMD y las recomendaciones de los grupos de expertos se basan en lo que se conoce de los pacientes talasémicos; es decir 20-40 mg/kg de desferrioxamina (DFO) en infusión continua de 12 h por vía subcutánea durante 5-7 días semanales<sup>6</sup>. Sin embargo, estas recomendaciones no tienen en cuenta las características propias de los pacientes con SMD en cuanto a edad y procesos asociados, que condicionan la práctica y metodología del tratamiento quelante por vía subcutánea.

Un grupo danés<sup>7</sup> demostró en 11 pacientes diagnosticados de SMD y tratados con DFO una disminución del hierro hepático medido por resonancia magnética (RM). Sorprendentemente se observó una reducción de las necesidades transfusionales en un 64% de los casos, y en un 46% dejaron de recibir transfusiones. Además, se observó un incremento en la eritropoyesis valorada por un aumento del receptor soluble de la transferrina. Otro grupo observó que la inyección en bolos de DFO resultó efectiva en un grupo heterogéneo de pacientes, también con SMD, y podría ser una alternativa a la infusión continua de DFO<sup>8</sup>.

Así las cosas, el Grupo de Eritropatología español, en el trabajo publicado en este mismo número de la revista<sup>9</sup>, ha valorado la eficacia y la tolerancia del tratamiento con DFO en los SMD. La DFO se administró por vía subcutánea con una dosis ajustada al peso, y la pauta de administración dependía de la cifra de ferritina sérica inicial. En este estudio se incluyeron 28 pacientes de edad más elevada que los del grupo danés. Los resultados se pueden resumir en tres puntos: mala tolerancia y cumplimiento del tratamiento, la no disminución de las necesidades transfusionales y una tendencia a la reducción de la sobrecarga férrica -valorada por la cifra de ferritina sérica, con las reservas que ello conlleva-, a pesar de proseguir o aumentar el ritmo transfusional.

Los trabajos publicados al respecto son concordantes en cuanto a la eficacia de la DFO en reducir los depósitos férricos, al igual que sucede en los pacientes con talasemia. Sin embargo, el problema de este tratamiento es su mala tolerancia que ocasiona una elevada tasa de abandono. Esto conlleva en la práctica que muchos de los pacientes con SMD y una gran sobrecarga férrica no mantengan ningún tratamiento quelante. Los pacientes con SMD suelen ser personas mayores, con una elevada comorbilidad, problemas de desplazamiento al hospital y mala tolerancia a un tratamiento subcutáneo mediante bomba de infusión continua. Prueba de ello es que de los 28 pacientes que inicialmente se incluyeron en el estudio, sólo 3 mantenían el tratamiento a los 3 años. Las causas fueron las complicaciones infecciosas locales y el abandono voluntario.

Este artículo está financiado por la beca FIS PI020235.

Correspondencia: Dr. A. Altés Hernández.  
Servicio de Hematología. Hospital de l'Esperit Sant.  
Avda. Mossèn Pons i Rabadà, s/n.  
08923 Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España.  
Correo electrónico: aaltés@hes.scs.es

Recibido el 8-2-2005; aceptado para su publicación el 21-2-2005.

Resulta evidente que la tolerancia al tratamiento se incrementaría mucho con el uso de quelantes orales. A este respecto son esperanzadores los resultados de un estudio piloto holandés realizado en pacientes con SMD donde se empleó el quelante oral deferiprona<sup>10</sup>. Sin duda, también ayudarán a un mejor control de estos pacientes el desarrollo de nuevos quelantes orales<sup>11</sup> y la mejora en los sistemas no invasivos de cuantificación del hierro hepático<sup>12</sup>.

Por último, es preciso resaltar la importante aportación de los investigadores clínicos españoles en el campo de los SMD, mediante los estudios de Sanz et al<sup>13</sup> en la elaboración de factores pronósticos en los SMD y los del Grupo de Eritropatología en estudios de intervención terapéutica<sup>5</sup>. Ambos están contribuyendo a la mejora de la atención de nuestros pacientes con SMD, un proceso frecuente y en muchos aspectos olvidado por los grandes grupos de investigación en hematología con mayores recursos

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bennett JM, Catovsky D, Flandrin DAG, Galton HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 1982;51:189-99.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J. Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organisation classification of tumours. Lyon: IARC Press; 2001.
- Greenberg P, Cox C, Lebeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes (Erratum in *Blood*. 1998;91:1100). *Blood*. 1998;89:2079-88.
- Hellstrom Lindberg E, Negrin R, Stein R, Krantz S, Lindberg G, Vardiman J, et al. Erythroid response to treatment with G-CSF plus erythropoietin for the anaemia of patients with myelodysplastic syndromes: proposal for a predictive model. *Br J Haematol*. 1997;99:344-51.
- Remacha AF, Arrizabalaga B, Villegas A, Manteiga R, Calvo T, Julia A, et al. Erythropoietin plus granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of myelodysplastic syndromes. Identification of a subgroup of responders. *Haematologica*. 1999;84:1058-64.
- Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol*. 2003;120:187-200.
- Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, Bendix-Hansen K, Jensen FT, Christensen T, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol*. 1996;94:288-99.
- Franchini M, Gandini G, de Gironcoli M, Vassanelli A, Borgna-Pignatti C, Aprili G. Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamine in adult patients with iron overload. *Blood*. 2000;95:2776-9.
- González FA, Arrizabalaga B, Villegas A, Murga MJ, Fuertes IF, Del Arco A, et al. Estudio del tratamiento con desferrioxamina en perfusión subcutánea para la sobrecarga de hierro en pacientes con síndrome mielo-displásico. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:645-7.
- Kersten MJ, Lange R, Smeets ME, Vreugdenhil G, Roozendaal KJ, Lameijer W, et al. Long-term treatment of transfusional iron overload with the oral iron chelator deferiprone (L1): a Dutch multicenter trial. *Ann Hematol*. 1996;73:247-52.
- Nick H, Acklin P, Lattmann R, Buehlmayr P, Haufler S, Schupp J, et al. Development of tridentate iron chelators: From desferrithiocin to ICL670. *Curr Med Chem*. 2003;10:1065-76.
- St. Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn C, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, et al. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005;15:855-61.
- Sanz GF, Sanz MA, Vallespi T, Cañizo MC, Torrabadella M, Garcia S, et al. Two regression models and a scoring system for predicting survival and planning treatment in myelodysplastic syndromes: a multivariate analysis of prognostic factors in 370 patients. *Blood*. 1989;74:395-408.