



**Sociedad Argentina
de Hematología**

**Guías Prácticas para Diagnóstico y Tratamiento
de la Sobrecarga de Hierro
en Talasemia Mayor, Anemias Relacionadas
y Síndromes Mielodisplásicos**

■

EDICIÓN 2010



Sociedad Argentina
de Hematología

Guías Prácticas para Diagnóstico y Tratamiento de la Sobrecarga de Hierro en Talasemia Mayor, Anemias Relacionadas y Síndromes Mielodisplásicos

Dr. Guillermo Drelichman¹, Dr. Oscar Rabinovich², Dr. Dardo Riveros³, Dra. Nora Watman⁴

¹Servicio Hematología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". ²Servicio Hemoterapia, Hospital Británico de BA,
³Servicio de Hematología CEMIC. ⁴Servicio Hematología, Hospital Ramos Mejía

 **NOVARTIS**
ONCOLOGY



Introducción

El tratamiento transfusional con glóbulos rojos es fundamental para mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de pacientes con anemias crónicas, congénitas o adquiridas.

La β Talasemia es la patología clásica y referente de este grupo, integrado también por la anemia drepanocítica, algunas membranopatías, enzimopatías de la vía glucolítica, la anemia sideroblástica congénita, variantes severas de anemias diseritropoyéticas y los síndromes de falla medular adquiridos (como las mielodisplasias) o constitucionales.

En todas estas enfermedades el soporte transfusional es la base de la estrategia terapéutica, sin embargo, la característica de cronicidad de este tratamiento puede llevar a sobrecarga corporal de hierro (Fe), ya que cada unidad de glóbulos rojos contiene aproximadamente 200 mg de Fe elemental.^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8}

Este exceso de Fe, en la forma de Fe no unido a la transferrina (NTBI), es altamente tóxico debido, en parte, a la generación de radicales libres intracelulares, responsables del daño oxidativo y de la disfunción orgánica (hepática, cardíaca y endócrina), y también a un incremento en la susceptibilidad a las infecciones por supresión de la respuesta inmune y por el rol crítico que tiene el Fe en el crecimiento de los microorganismos. (John Koreth and Joseph H. Antin *Haematologica* 2010; 95(3):364-366).

Aunque la causa principal de la sobrecarga de Fe en talasemia y mielodisplasia es el uso regular y continuado de transfusiones de glóbulos rojos para combatir la anemia, últimamente se ha reconocido que la eritropoyesis inefectiva y el aumento concomitante de la absorción de Fe desde el enterocito es otro mecanismo fundamental en este proceso, que está mediado por un incremento en los niveles del factor 15 diferenciador del crecimiento (GDF15) y la supresión de hepcidina. (Vinod Pullarkat. *Blood* 2009; 114:5251-5255).

La toxicidad orgánica inducida por esta sobrecarga de Fe de origen múltiple impacta negativamente en la calidad de vida y la supervivencia de las personas afectadas por estas patologías.

En la actualidad hay disponibles quelantes para uso parenteral y oral,^{9,12,13,14,15,18,19,20,23,24} además de distintas técnicas diagnósticas que permiten medir, directa o indirectamente, el exceso de Fe corporal total y demostrar los posibles daños tisulares^{10, 11,16,17,21,22}

Todos estos adelantos anuncian una nueva era para el manejo de la sobrecarga de Fe transfusional, con la posibilidad de reducir la carga de Fe en los tejidos, restaurar su función y, en última



instancia, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, es difícil la integración de la información científica disponible sobre los distintos quelantes y el impacto clínico real de su utilización en algunos escenarios (p.ej. mielodisplasia), como es difícil también el análisis de la utilidad de las nuevas técnicas que estiman y cuantifican la sobrecarga de Fe en el organismo. Esto puede llevar a conclusiones contradictorias, variaciones en la práctica clínica, tratamientos inadecuados y al aumento de los costos en el cuidado de estos enfermos.

Por estas razones, es necesario organizar y estudiar críticamente la información disponible, para generar recomendaciones que estén en consonancia con las evidencias científicas y con la realidad nacional en el manejo de estas patologías.

Material y métodos

En noviembre de 2009 se realizó la *1ª Reunión Nacional de Expertos en Sobrecarga de Fe transfusional*. Asistieron 26 médicos representantes de centros nacionales con experiencia en esa patología: se designaron tres médicos y un coordinador, seleccionados por su experiencia en el manejo de quelantes y en la sobrecarga de Fe transfusional en talasemia, anemias relacionadas y mielodisplasia, para revisar la literatura disponible en los últimos años con el fin de discutir y consensuar una Guía de Recomendaciones.

En marzo de 2010 se efectuó la segunda reunión para presentar los resultados preliminares. El panel acordó que las recomendaciones surgidas serán válidas para:

1. El manejo de talasemia mayor.
2. El manejo de otras anemias relacionadas como: drepanocitosis, algunas membranopatías (esferocitosis severas), enzimopatías de la vía glucolítica, anemias sideroblásticas, variantes severas de anemia diseritropoyética y los síndromes de falla medular adquiridos o constitucionales.
3. El manejo de los síndromes mielodisplásicos.

Objetivos

El objetivo final de esta Guía es ayudar a mejorar el manejo multidisciplinario por parte de los hematólogos, clínicos,



pediatras y hemoterapeutas que tratan pacientes con talasemia mayor, anemias relacionadas y mielodisplasia.

Modelo de decisión

Se realizó un sistema de preguntas y respuestas consideradas clave para el manejo y tratamiento de estas patologías. Fueron revisadas citas bibliográficas internacionales de los últimos 10 años para poder tomar decisiones en el seguimiento y tratamiento. Para cada uno de los temas se llegó a una recomendación del panel.

El manuscrito fue discutido luego en reuniones de las Subcomisiones de la **SAH** y de los representantes de las Regionales Nacionales de la **SAH**, hasta su confección final.

Consideraciones generales

1) Métodos para medir la carga de hierro corporal:

En la actualidad varios métodos están disponibles para medir el nivel de Fe corporal; todos ellos tienen ventajas y desventajas, y posiblemente una sola determinación no pueda reflejar la realidad del estado del Fe corporal total^{3,9,10,11,12,16,17,49,52,54,55,56,57,58} (Tabla 1).

— *Métodos convencionales:*

- Niveles de ferritina sérica (FS), ferremia, transferrina y saturación de transferrina. Son métodos de medición indirecta de la sobrecarga de hierro corporal.
- Estudio del LIC hepático por biopsia de hígado. Reflejo fidedigno de la sobrecarga de hierro corporal total.^(67,68,69)

— *Estudios especiales:*

- Evaluación del hierro cardíaco (resonancia magnética T2*)⁽⁷⁰⁾.
- Evaluación del hierro hepático (resonancia magnética, SQUID).
- Pool lábil del hierro plasmático (LPI) y NTBI.



Tabla 1: Determinaciones para medir el estado del hierro corporal total

Determinación	Ventajas	Desventajas
Ferritina sérica	<ul style="list-style-type: none"> • Prueba simple • No invasiva • Económica 	<ul style="list-style-type: none"> • Medida indirecta de la carga de Fe • Valores fluctuantes en respuesta a: inflamación, enfermedad hepática y alteraciones metabólicas • Requiere determinaciones seriadas
Contenido del hierro hepático (LIC) por biopsia hepática	<ul style="list-style-type: none"> • Medida directa del LIC • Prueba cuantitativa específica y sensible • Brinda información de la histología hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento invasivo y doloroso • Con potenciales complicaciones • Riesgo de interpretaciones erróneas en pacientes con cirrosis • Requiere operadores con experiencia y laboratorios con técnicas estandarizadas
LIC por Resonancia Nuclear Magnética	<ul style="list-style-type: none"> • Método no invasivo • Valora el contenido de Fe en todo el hígado • Se puede valorar el estado del hígado en paralelo • Disponible en Argentina 	<ul style="list-style-type: none"> • Medida indirecta del LIC • Requiere un software especial • La metodología requiere una adecuada experiencia local
LIC por SQUID (Dispositivo superconductor de inferencia cuántica)	<ul style="list-style-type: none"> • Método no invasivo • Correlación lineal con el LIC por biopsia • Se puede repetir frecuentemente 	<ul style="list-style-type: none"> • Medida indirecta del LIC • Limitada disponibilidad • Elevado costo • Alta especialización técnica y de equipamiento • No disponible en Argentina
RNM T2* cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Rápida evaluación del contenido de Fe en el septum cardíaco • Puede cuantificar niveles de Fe • Puede analizar parámetros de funcionalidad cardíaca • Analiza paralelamente la función del hígado y el corazón • Disponible en Argentina 	<ul style="list-style-type: none"> • No está bien determinado su valor pronóstico • Medida indirecta del Fe cardíaco • Requiere un software especial • La metodología requiere una adecuada experiencia local
NTBI	<ul style="list-style-type: none"> • Medición directa del Fe tóxico 	<ul style="list-style-type: none"> • No disponible en Argentina • La mejor técnica de determinación debe ser aún definida

Una RNM cardíaca T2* con valores <20 ms indica sobrecarga de



hierro a nivel cardíaco. Se aconseja la evaluación anual y, si el paciente presenta valores de riesgo (<10 ms) es indicación de quelación intensiva.



LIC $>$ 350uM/gts= $>$ 19mg/gts

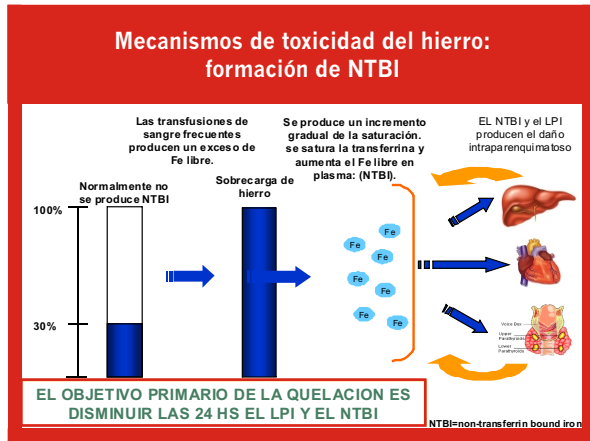
- T2* es altamente predictiva para el desarrollo de falla cardíaca y arritmia.
- Mayor valor predictivo que el LIC y la ferritina sérica.
- Se aconseja incluir la evaluación por T2* en el paciente con sobrecarga de hierro junto con los exámenes convencionales.
- Podría reducir la morbimortalidad, por la identificación precoz de los pacientes con riesgo de falla cardíaca.
- Estos datos son de valor en otras condiciones como hemocromatosis y otras anemias dependientes de transfusiones.
- El método estándar para evaluar la sobrecarga corporal de hierro es la concentración intrahepática de hierro (LIC). Los estudios de resonancia hepática (LIC), resonancia cardíaca T2* y ecodoppler con medición de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo pueden identificar un subgrupo de pacientes para los cuales está indicada la terapia quelante.^(67,68,69,70)

2) Quelantes disponibles en Argentina

En la actualidad, en Argentina disponemos de distintos quelantes que pueden ser útiles como terapia de 1ª línea en pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados con sobrecarga de Fe transfusional y síndromes mielodisplásicos.



Figura 1: Objetivo primario de la quelación



El control continuo durante 24 hs del hierro libre no unido a la transferrina (LPI/NTBI) es la llave para el éxito de la quelación. El mecanismo de toxicidad del Fe está relacionado con la formación de NTBI, responsable del daño intraparenquimatoso con peroxidación de las membranas lisosomales y muerte celular.

El aumento del NTBI produce disfunción orgánica secundaria de los tejidos comprometidos (insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, hipotiroidismo e insuficiencia hepática), de diferente grado de severidad.^{2,4,6,8} (Figura 2).

La única manera de extraer el exceso de Fe transfusional es a través de la quelación (Tabla 2).



Tabla 2: Quelantes disponibles

Quelante	Vía de administración	Ventajas	Desventajas
Deferoxamina	SC	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia de más de 30 años como terapia de la sobrecarga de hierro transfusional DFO EV (infusión continua) es una opción para pacientes con FS > 2500 (peligro de toxicidad cardiológica) Puede combinarse con deferiprone 	<ul style="list-style-type: none"> La vía de administración está relacionada con la corta vida media Falta de adherencia que se asocia con < tasas de sobrevida Escasa eficacia para controlar el NTBI
Deferiprone	Oral (cada 8 hs)	<ul style="list-style-type: none"> Buena biodisponibilidad vía oral Mejora la función cardiológica medida por fracción de eyección Puede combinarse con deferoxamina 	<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de agranulocitosis Necesita control hematológico semanal Escasa eficacia para controlar el NTBI por rebote entre dosis
Terapia combinada: deferoxamina + deferiprone	Oral + SC Terap. Combinada: 7 días de deferiprone + 2 días de deferoxamina Terap. Secuencial: 7 días de deferiprone + 7 días de deferoxamina	<ul style="list-style-type: none"> Efecto sinérgico: > excreción de Fe urinario mejorando la eficacia Terapia secuencial (7/7): logra buen control del LPI/NTBI Menor incidencia de efectos adversos Acceso a diferentes pools de hierro 	<ul style="list-style-type: none"> La terapia combinada (7/2) no logra un control de LPI/NTBI No mejora la calidad de vida No evita los controles hematológico semanales No mejora la adherencia
Deferasirox	Oral (1 sola dosis diaria)	<ul style="list-style-type: none"> Buena biodisponibilidad por vía oral con 1 dosis diaria Control del NTBI con 1 dosis/d Buena adherencia al tratamiento Programa de estudios clínicos pre comercialización con gran número de pacientes Mejor calidad de vida 	<ul style="list-style-type: none"> Necesita monitoreo de la función renal Falta de balance negativo del Fe con dosis < 20/mg/kg/día

El tratamiento quelante ideal debería tener buena biodisponibilidad oral y poder ser administrado una vez al día para mejorar la adherencia. También debería remover el exceso de hierro del plasma para prevenir su acumulación en órganos, y el perfil de toxicidad debería ser adecuado.^{18,25,33,46,4,48,50,51} (Ver Tabla 3).

- La deferoxamina es el quelante clásico utilizado desde hace más



de 40 años; en dosis adecuada, por vía subcutánea demostró ser eficaz para disminuir la ferritina y las complicaciones por sobrecarga de hierro y, como consecuencia, mejorar la sobrevida de estos pacientes. Sin embargo, la pérdida de adherencia es el mayor inconveniente del tratamiento con DFO.^{19, 20, 21}

En los últimos años se desarrollaron nuevos agentes quelantes orales como el deferiprone^{26,27,28,29,30,31,32,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44} y, actualmente, el deferasirox ; utilizados por vía oral demostraron, en modelos *in vitro* e *in vivo*, ser 2 a 5 veces más potentes que la deferoxamina para movilizar el hierro tisular y promover su excreción.^{18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 33}

- El deferiprone fue el primer quelante oral aprobado para uso humano. Actualmente está licenciado en 50 países, aprobado en Europa (2002) como tratamiento de 2ª línea en pacientes que no pueden recibir deferoxamina o que tienen respuesta inadecuada. No fue aprobado en EE.UU.. La posología es de 1 comprimido cada 8 hs, a una dosis de 75 mg/kg/día.
- Los efectos adversos más importantes descritos son: agranulocitosis, neutropenia (0.5—3.8%), artralgias (3.9—28%), náuseas, vómitos, dolor abdominal (3—66%) y aumento de las enzimas hepáticas.
- Otra de las desventajas es la escasa eficacia para controlar el NTBI por rebote entre dosis, lo que impide un buen control sobre la toxicidad del Fe en el organismo^{36,37,38,39,40,41,42,43,44,45}
- Entre las ventajas de la utilización del deferiprone están su buena biodisponibilidad por vía oral, la mejoría de la función cardíaca, objetivable con medición de fracción de eyección, y la posibilidad de poder combinarse con la deferoxamina.
- Desde diciembre de 2006 se encuentra aprobado el deferasirox para su utilización en el tratamiento de pacientes adultos y niños mayores de 2 años en EE.UU., y en adultos y niños mayores de 6 años en Europa.^{18,25} El deferasirox^{18,46,47,48,49} fue desarrollado ante la necesidad de mejorar la baja adherencia al tratamiento y la toxicidad demostrada por otros quelantes.

Ventajas:

- Distintos estudios demostraron que dosis de deferasirox de 20mg/kg/día mantuvieron estables el nivel de ferritina sérica y



LIC, y que pacientes con dosis de 30mg/kg/día, alcanzaron un balance negativo de hierro y redujeron los niveles de ferritina sérica y de LIC.

- Tanto la deferoxamina como el deferiprone no logran buen control del LPI/NTBI, por lo que no son tan eficaces para controlar el potencial de daño celular del hierro. Dada su vida media prolongada, el deferasirox controla mejor el LPI/NTBI, por lo que es considerado en la actualidad el mejor quelante disponible.

Desventajas:

- Niveles de toxicidad aceptables, siendo lo más frecuente: trastornos gastrointestinales (<20%), rash cutáneo (<15%), aumento de la creatinina sérica (<10%) hasta un 30% del valor basal, y elevación de enzimas hepáticas (<2%). En general las toxicidades fueron leves, no progresivas, dosis dependientes, y no requirieron suspender el tratamiento.

Tabla 3: Características de un quelante ideal

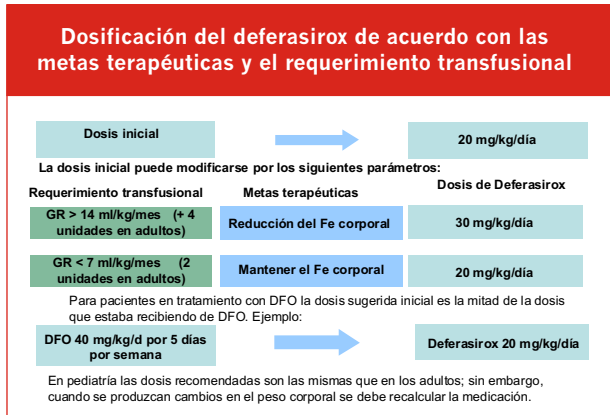
Q u e l a n t e I d e a l	<ul style="list-style-type: none"> • Buena biodisponibilidad por vía oral • Vida media prolongada, compatible con una única dosis diaria • Cobertura quelante de 24 hs que permita un adecuado control del NTBI (Fe libre intravascular) y el LPI (Fe libre intracelular) • Escasos efectos adversos • Balance de Fe negativo • Alta especificidad y afinidad por el Fe férrico (Fe³⁺) • Buena penetración celular y tisular • Buena adherencia al tratamiento
----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 4: Resumen de las características diferenciales de los distintos quelantes disponibles

Propiedad	Deferoxamina	Deferiprone	Deferasirox
Dosis (mg/kg/d)	25-60	75	20-40
Ruta	Sc (8-12 h, 5v/s)	Oral (3 tomas diarias)	Oral (1 toma diaria)
Vida media	20-30 min	3-4 h	8-16 h
Excreción	Urinaria, fecal	Urinaria	Fecal
Efectos adv.	Reacciones locales Oftalmológicos Auditivos Retardo del crecimiento Alergia	Gastrointestinales Agranulocitosis/ neutropenia Artralgias Elevación de enzimas hepáticas	Gastrointestinales Erupciones cutáneas Incremento de creatinina Incremento de enzimas hepáticas Oftalmológicos Auditivos
Licencia	Aprobada	Aprobada fuera de EE.UU. y Canadá	Aprobada



Figura 3: Dosificación inicial con deferasirox



Resultados:

A los fines prácticos mencionaremos en forma separada las recomendaciones para talasemia y mielodisplasia.

— TALASEMIA MAYOR Y ANEMIAS RELACIONADAS

1) ¿Cuál es el mejor método para medir la carga de hierro corporal para poder iniciar la terapia quelante?

Varios métodos están disponibles para medir el nivel de Fe corporal; todos ellos tienen ventajas y desventajas, y posiblemente una sola determinación no pueda reflejar la realidad del estado del Fe corporal total.

- Recomendación del grupo de expertos:

En la actualidad están disponibles en nuestro medio distintos métodos para medir el Fe corporal total.

- La FS seriada (1—2 meses de diferencia) es una excelente determinación para comenzar la terapia quelante.
- Es aconsejable contar con un LIC por biopsia hepática (espectroscopia de absorción) al comienzo de la terapia, ya que es el método de elección para la determinación de la concentración hepática de hierro.
- La RNM de hígado es una alternativa viable para obtener el LIC y evitar la biopsia hepática.



- La RNM de corazón T2* es una alternativa importante para medir el hierro cardíaco y evaluar el riesgo cardiológico del paciente (Figura 1).
- Las RNM cardíacas y hepáticas para evaluar sobrecarga de hierro están disponibles en Argentina. Se requiere una adecuada experiencia local en el método.
- El SQUID es un método limitado por su alto costo y no disponible en nuestro país.

2) ¿Cuándo comenzar la terapia de quelación del hierro en pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados con sobrecarga de Fe transfusional?

Se debería intentar iniciar la quelación antes de que la sobrecarga de hierro produzca daño tisular. Distintos autores sugieren una suma de elementos clínicos y de laboratorio para comenzar la terapia de quelación del hierro en pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados con sobrecarga de Fe transfusional⁶². (Figura 1)

- Recomendación del grupo de expertos:

En pacientes con talasemia mayor:

- Comenzar la terapia quelante a partir de los 2 años de edad, si existen antecedentes de transfusiones de sangre (10—20 transfusiones regulares).
- Los niveles de FS seriadas (1—2 meses de diferencia) deben ser >1.000 ng/ml.
- Es aconsejable contar, al comienzo de la terapia quelante, con un LIC por biopsia hepática (espectroscopia de absorción).
- Se debe comenzar la terapia con valores de LIC por biopsia hepática >2mg Fe/g de tejido seco.

En pacientes con desórdenes relacionados (membranopatías; anemias enzimáticas de la vía glicolítica; anemia sideroblástica; anemia diseritropoyética; síndromes de falla medular adquiridos o constitucionales), el comienzo de la terapia quelante depende de:

- La evolución clínica o de la respuesta al tratamiento de cada



patología: sólo el 10% de los pacientes con esferocitosis cursan con hemólisis grave con altos niveles de transfusiones, y sólo el 30% de los pacientes con aplasias adquiridas (y algunas constitucionales) no responden a la terapia inmunosupresora o al trasplante de médula ósea (TMO), siendo las transfusiones continuas el único soporte disponible. Para los pacientes con desórdenes relacionados, el comienzo de la terapia quelante tiene las mismas indicaciones que en talasemia mayor.

- 2 o más años de edad
- Historia conocida de transfusiones de sangre (10—20 transfusiones regulares)
- Niveles de FS seriadas (1—2 meses de diferencia) >1.000 ng/ml.
- Es aconsejable contar con un LIC por biopsia hepática (>2 mg Fe/g de tejido seco).

Figura 1: comienzo de la quelación en talasemia mayor y desórdenes relacionados



3) ¿Cuál es la terapia quelante de 1ª línea en pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados con sobrecarga de Fe transfusional?

En la actualidad, en Argentina disponemos de distintos quelantes que pueden ser útiles como terapia de 1ª línea en pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados con sobrecarga de Fe transfusional.



- Recomendación del grupo de expertos:

Históricamente la deferoxamina fue la terapia quelante de 1ª línea en pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados con sobrecarga de Fe transfusional; sin embargo, los nuevos conocimientos en sobrecarga de hierro, mecanismo de toxicidad del hierro (NTBI/LPI), adherencia al tratamiento y la experiencia de más de 5 años adquirida en numerosos centros especializados con deferasirox, hacen que, en la actualidad, la terapia quelante de elección en 1ª línea en pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados con sobrecarga de Fe transfusional sea el deferasirox.

- La dosis inicial es de 20—30 mg/kg/día, según el requerimiento transfusional y las metas terapéuticas que se pretenden con el paciente; así, en pacientes con un requerimiento transfusional >14 ml/kg/mes (4 unidades para adultos) y una meta terapéutica de reducción del Fe corporal, se comenzará con una dosis de 30 mg/kg/día; en cambio, en pacientes con un requerimiento transfusional <7 ml/kg/mes (2 unidades en adultos) y una meta terapéutica de mantener el Fe corporal, se comenzará con 20 mg/kg/día. (Figura 4).
- En pediatría las dosis recomendadas son las mismas que en adultos; sin embargo, cuando se produzcan cambios en el peso corporal se deberá volver a calcular la dosis.

4) ¿Cuál es la mejor forma de monitoreo de la terapia quelante?

El monitoreo de la terapia quelante es de suma importancia para valorar su eficacia (disminución o aumento del Fe corporal), y para tomar decisiones sobre el aumento o la disminución de la dosis del quelante de acuerdo a la disminución o aumento del Fe corporal.

Distintos trabajos evaluaron retrospectivamente la relación entre valores de ferritina en el seguimiento de la terapia quelante y las complicaciones como hipogonadismo, baja estatura, enfermedades cardíacas, sobrevida y muerte.^{54,55,56,53}

Una evaluación retrospectiva⁵² determinó el valor pronóstico del LIC por biopsia hepática en relación con la aparición de enfermedad cardíaca. La tasa de sobrevida mostró una relación inversamente proporcional con el nivel inicial de LIC.

En tres estudios retrospectivos, el monitoreo de la función cardíaca demostró el valor pronóstico en la enfermedad cardíaca sintomática y en la muerte.^{54,53,55,56,65,66}



- Recomendación del grupo de expertos:
- La FS es una determinación excelente para el seguimiento de pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados. Los pacientes bajo tratamiento quelante deben realizar monitoreos periódicos de la FS (mínimo cada 3 meses). Un valor aislado de FS no decide ninguna conducta sobre la terapia quelante.
- El LIC por biopsia hepática es una prueba aún más fidedigna que la FS para el seguimiento de estos pacientes. La FS está influenciada por procesos inflamatorios. Muchos de los pacientes que reciben transfusiones crónicas pueden cursar hepatitis (fundamentalmente C) y presentar áreas de cirrosis hepática y un estado de inflamación crónica que puede influenciar los valores de la FS. Algunos pacientes pueden tener FS en aumento y LIC con una franca tendencia a disminuir. Los niveles de FS no deben ser el único parámetro para la toma de decisión en relación con la dosis.
- La RNM de corazón T2* para evaluar el hierro cardíaco y la RNM de hígado para evaluar el LIC hepático son métodos disponibles en nuestro país que, si bien necesitan de una adecuada validación local, son incruentos y posiblemente de importante valor al momento de evaluar cambios de dosis.

Manejo de la dosis:

- Si en los monitoreos frecuentes del tratamiento se observa que la FS tiende a aumentar, se debe incrementar la dosis del quelante; así, por ejemplo, si el paciente está con deferasirox 20 mg/kg/día se puede aumentar a 30 mg/kg/día (o hasta la dosis máxima autorizada de 40 mg/kg/día). Previo a cada aumento de dosis se debe confirmar la adherencia al tratamiento, ya que muchos de los fracasos se relacionan con esta causa.
- Si la FS tiende a disminuir por debajo de 1.500—1.000 ng/ml se recomienda reducir la dosis del quelante; y cuando en forma seriada la FS llega a valores de 500 ng/ml, se debe suspender la terapia quelante hasta que se registre un nuevo aumento por encima de 1.000 ng/ml.

5) *¿Cuál es la mejor alternativa terapéutica para pacientes refractarios, con mala adherencia o con intolerancia a la deferoxamina?*



Para los pacientes con falta de adherencia a la deferoxamina y, por lo tanto, con un mal control de la sobrecarga de Fe o con graves efectos adversos, el grupo consideró justificado recomendar deferasirox en base a su mejor perfil de seguridad en comparación con deferiprone; además, el deferasirox permite un mejor control de NTBI, esencial para el control de la toxicidad inducida por hierro libre. Otra ventaja de los quelantes orales es que pueden ser administrados en una única dosis diaria (deferasirox) o en una toma cada 8 hs (deferiprone).^{18, 46, 47, 48, 49}

- Recomendación del grupo de expertos:

Basándose en estas consideraciones de seguridad, el panel consideró que en pacientes refractarios, con mala adherencia o con intolerancia a la deferoxamina, la indicación más adecuada es el deferasirox.

6) *¿Cuál es el quelante de elección para pacientes con sobrecarga de hierro grave?*

Distintos estudios^{33, 36, 45, 49, 61} definieron que la sobrecarga de hierro grave identifica a los pacientes que presentan mayor riesgo de daño cardíaco, definido por uno o más de los siguientes parámetros:

- Niveles de ferritina sérica >2.500—3.000 ng/ml en más de 3 determinaciones seriadas y/o
- LIC por biopsia hepática >15/g de peso seco, y/o
- RNM T2* de corazón <12 mseg.

Estos pacientes pueden llegar a esta situación aún bajo terapia quelante, por mala adherencia o refractariedad al tratamiento.

- Recomendación del grupo de expertos:

Los pacientes que desarrollan sobrecarga de hierro grave (niveles de FS >2.500-3.000 ng/ml, y/o un LIC por biopsia hepática >15 mg/g de peso seco, y/o una RNM T2* de corazón <10 ms), deberían recibir un régimen de terapia combinada con deferiprone y deferoxamina 7/7 (terapia secuencial)*. Durante la terapia hay que evaluar estrictamente la disminución de la FS mensualmente hasta que los niveles disminuyan a <2500 ng/ml. En ese momento es ideal continuar con deferasirox, monitoreando continuamente



los valores de FS.

* Terapia secuencial (7 por 7): Deferiprone 75 mg/kg/día los 7 días de la semana y Deferoxamina 40 mg/kg/día en infusión SC de 8-10 hs los 7 días de la semana.

7) *¿Cuál es el mejor régimen transfusional para pacientes con talasemia mayor?*

En pacientes con talasemia mayor, la terapia transfusional mejora la oxigenación de los tejidos, además de promover el normal crecimiento y desarrollo.

En la médula ósea suprime la eritropoyesis ineficaz, disminuyendo la absorción de Fe intestinal. En los órganos que acumulan Fe, mejora la hepatoesplenomegalia y el gasto cardíaco.

- Recomendación del grupo de expertos:

Los pacientes con talasemia mayor deben recibir transfusiones de glóbulos rojos para mantener niveles de Hb entre 9—10,5 g/dl, lo que se logra con transfusiones cada 2 a 5 semanas.

CONCLUSIONES DEL MANEJO DE LA TERAPIA QUELANTE EN LA TALASEMIA MAYOR Y ANEMIAS RELACIONADAS:

- No hay un solo método aislado para medir la carga de hierro corporal. Es conveniente sumar métodos para ayudarnos a tomar la decisión de comenzar la terapia quelante.
- Comenzar el tratamiento quelante en pacientes >2 años de edad, con historia conocida de transfusiones de sangre (10-20 transfusiones regulares), con niveles de FS seriadas (1—2 meses de diferencia) >1.000 ng/ml.
- En la actualidad, la indicación de terapia quelante de 1ª línea en pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados con sobrecarga de Fe transfusional es el deferasirox.
- La FS es una determinación confiable para el seguimiento de pacientes con talasemia mayor y desórdenes relacionados. Deben realizarse monitoreos periódicos (mínimo cada 3 meses) para decidir el aumento, la disminución o una eventual suspensión de la terapia quelante.



— SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son una patología frecuente⁽¹⁾; la incidencia mundial es aproximadamente de 5 por cada 100.000 individuos en la población general, siendo superior a 20 por cada 100.000 en personas mayores de 70 años⁽²⁾.

La transfusión de glóbulos rojos (GR) constituye una de las terapias de sostén en SMD: alrededor del 80—90% de los pacientes va a requerir transfusiones con frecuencia variable en algún momento del curso de la enfermedad. De estos, algunos van a desarrollar dependencia transfusional; el desarrollo de sobrecarga transfusional de hierro, especialmente en pacientes con SMD de riesgo bajo—intermedio, disminuye significativamente la sobrevida^(3,4,5).

Para realizar esta guía de recomendaciones se presentaron y discutieron los métodos de diagnóstico y monitoreo de la sobrecarga de hierro. Se revieron las guías internacionales concernientes a la sobrecarga de hierro en síndromes mielodisplásicos:

- Italian Society of Hematology 2002⁽⁶⁾
- United Kingdom MDS guidelines 2003⁽⁷⁾
- Nagasaki Consensus Statement 2005⁽⁸⁾
- Austrian MDS platform 2007⁽⁹⁾
- Latin-american Recommendations 2008⁽¹⁰⁾
- Spanish Guidelines 2008⁽¹¹⁾
- Canadian Consensus Guidelines 2008⁽¹²⁾
- MDS Foundation International Guidelines 2008⁽¹³⁾
- Japanese guidelines 2008⁽¹⁴⁾
- National Comprehensive Care Network 2010⁽²⁾



Las guías difieren:

- Cuándo un paciente debe ser transfundido
- Cuándo debe ser iniciada la quelación
- Target de la FS
- Cuándo debe ser suspendida la quelación

Las guías concuerdan:

- La terapia quelante está aconsejada en pacientes con un IPSS bajo e intermedio —1 (buen pronóstico) o clasificación WHO AR, ARSA o síndrome 5q- y dependencia transfusional.
- En pacientes candidatos para trasplante alogénico de médula ósea.
- Expectativa de vida >1 año

Tabla 1 — Guías Internacionales: indicación de quelación según historia (Hx) transfusional, ferritina sérica, score IPSS

Guías	Hx transfusional	Ferritina sérica	Score IPSS
Italiana (2002)	>50 UGR		Exp. de vida > 6 meses
UK (2003)	>25 UGR (5 g hierro)		ARSA, del (5q-)
Nagasaki (2005)	Dependencia transfusional (frecuencia más que n ^o)	1.000-2.000 $\mu\text{g/l}$	Bajo-int-1
Española (2008)	Dependencia transfusional	>1.000 $\mu\text{g/l}$	Bajo-int-1
Canadiense (2008)	Dependencia transfusional Evidencia de daño orgánico por sobrecarga de Fe	>1.000 $\mu\text{g/l}$ ST >0.5	Bajo-int-1
MDS F (2008)	2 UGR/mes por \geq 1 año	>1.000 $\mu\text{g/l}$	Exp. de vida > 1 año pre trasplante
Japonesa (2008)	>40 UGR Japoneses (200 ml. sangre entera)	>1.000 $\mu\text{g/l}$	Exp. de vida > 1 año
NCCN (2009)	>20-30 UGR (4-6 g de Fe) Dependencia transfusional	>2.500 $\mu\text{g/l}$	Bajo-int-1, traspl. (disfunción cardíaca o hepática)



Tabla 2 — Guías Internacionales: terapias quelantes, target de ferritina, monitoreo del tratamiento

Guías	Terapia quelante recomendada	Ferritina target	Monitoreo de la sobrecarga
Italiana (2002)	DFO 2 g/d infusión SC, 12 h/día, o 1 g bolo SC 5d/s		
UK (2003)	DFO 20-40 mg/kg/d, infusión SC, 12 h/día, 5-7d/s, DFO bolo SC	<1.000 $\mu\text{g/l}$	Ferritina sérica
Nagasaki (2005)			Ferritina sérica SAT-TRMN hepática
Española (2008)	DFO 25-50 mg/kg/d, 5 d/s, SC 8-10 h Ajuste de dosis/6m, suspender <500 ferritina Deferasirox 20 mg/kg/d	1.000-1.500 $\mu\text{g/l}$	Ferritina sérica RMN hepática T2* cardíaca
Canadiense (2008)	DFO 25-50 mg/kg/d, SC o IV, 12-15 h o bolo SC cada 12 h, 5 d/s Deferasirox 20-30 mg/kg	Reducir TQ <2.000 $\mu\text{g/l}$ Discontinuar TQ <1.000 $\mu\text{g/l}$	Ferritina sérica
MDS F (2008)	Variabilidad regional en cuanto al acceso a productos, queda a consideración del médico	Puede suspenderse con FS <1.000 $\mu\text{g/l}$ y no son requeridas Tx	F.S. cada 3 meses, si es posible mensual RMN y SQUID son útiles
Japonesa (2008)	Difícil quelación con DFO, mejor adherencia con quelantes orales	FS 500-1.000 $\mu\text{g/l}$ FS <500 $\mu\text{g/l}$ suspender quelante	Ferritina sérica
NCCN (2009)	DFO 1-2 g/d, infusión SC, 5-7 d/s, 1-2 g 2 veces/d, bolo SC Deferasirox oral	<1.000 $\mu\text{g/l}$	Ferritina sérica al menos cada 3 meses SQUID. RMN hepática

Tópicos de discusión

Luego de presentar las guías internacionales cada uno de los siguientes puntos fue discutido, llegándose a una recomendación.

- 1-.....> ¿Cuándo debe indicarse una transfusión de GR?
- 2-.....> Calidad de hemoderivados.
- 3-.....> ¿Cuándo debe ser iniciado el estudio de la sobrecarga de hierro?
- 4-.....> ¿Qué pacientes se beneficiarían con la terapia quelante de hierro?
- 5-.....> Métodos de diagnóstico y seguimiento de la sobrecarga de hierro.
- 6-.....> ¿Cuándo debe ser iniciada la terapia quelante?
- 7-.....> Quelantes a utilizar, dosis, monitoreo de la sobrecarga.
- 8-.....> ¿Debe ser discontinuada la terapia quelante? ¿Cuándo?
- 9-.....> Creación de centros de referencia para diagnóstico y seguimiento.



1-¿Cuándo se debe indicar una transfusión de GR?

- *Guías Italianas*⁽⁶⁾: Ningún valor de laboratorio puede reemplazar el criterio clínico. Todos los pacientes con anemia severa (Hb <8 g/dl) deberían recibir transfusiones de G.R., mientras que las transfusiones son excepcionalmente indicadas en pacientes con anemias leves (Hb >10 g/dl).
- *Guías Británicas*⁽⁷⁾: El uso de transfusiones de G.R. debe ser considerado en todos los pacientes con anemia sintomática. No es posible sugerir un valor de concentración de hemoglobina óptimo por debajo del cual las transfusiones deben ser indicadas; cada caso es individual y debe ser considerado en forma separada.
- *Consenso de Nagasaki*⁽⁸⁾: Valor de Hb. para iniciar transfusiones, Hb g/dl = 6-9 (Asia-Pacífico), 7—10 (América Latina), 8—10 (Europa).
- *NCCN Practice Guidelines in Oncology-v.2.2009*: Transfusiones de G.R. para anemia sintomática.

- Recomendación de expertos:

El criterio es fundamentalmente clínico para la decisión de indicar una transfusión de GR. Sin embargo, los pacientes con anemia severa inferior a 8g de Hb. deberían transfundirse.

Dado que algunos pacientes son de edad avanzada y/o presentan comorbilidades hay que considerar a cada paciente en forma individual.

2- Calidad de hemoderivados

Es fundamental llevar un registro transfusional, con el volumen de glóbulos transfundidos en ml y el hematocrito de la unidad transfundida, para poder calcular la cantidad de hierro administrado con cada transfusión.

- Recomendación de expertos:

Los hemoderivados deben ser leucodepletados, además, en el caso de pacientes que van a ser sometidos a un trasplante alogénico de médula ósea se los debe irradiar.

Llevar un registro transfusional, con el volumen de glóbulos transfundidos en ml y el hematocrito de la unidad transfundida.



Transfundir con productos CMV(-) a receptores CMV(-) que van a trasplante.

3- ¿Cuándo debe ser iniciado el estudio de la sobrecarga de hierro?

La mayor parte de las guías concuerdan en iniciar el monitoreo de la sobrecarga de hierro al efectuarse el diagnóstico de SMD.

- Recomendaciones de expertos:

Los estudios de sobrecarga deberían realizarse al momento del diagnóstico de SMD, ya que puede existir un incremento del hierro corporal, no sólo por transfusiones sino secundario a eritropoyesis inefectiva (aumento de la absorción intestinal de hierro).

4- ¿Qué pacientes se van a beneficiar con la terapia quelante de hierro?

Las guías concuerdan en lo siguiente:

- La terapia quelante está aconsejada en pacientes con un IPSS bajo e intermedio-1 (buen pronóstico) o clasificación WHO AR, ARSA o síndrome 5q- y dependencia transfusional.
- Dentro de los grupos de bajo riesgo y riesgo intermedio hay que considerar las comorbilidades cuando se plantea el tratamiento quelante, ya que afectan significativamente la expectativa de vida de estos pacientes²⁸.
- También los pacientes candidatos a trasplante alogénico de médula ósea.
- Y aquellos pacientes cuya expectativa de vida sea >1 año.

La sobrecarga transfusional de Fe es una complicación que puede presentarse en pacientes que requieren trasplante de médula ósea. Además, la sobrecarga de hierro puede incrementar el riesgo de infecciones, mucositis severa, enfermedad venooclusiva, y eventualmente desarrollar insuficiencia hepática o cardíaca posterior al trasplante.^{29,30,31,32,33,34,35,36} Distintas publicaciones han demostrado que el aumento del nivel de ferritina previo al trasplante es un factor pronóstico desfavorable que incrementa la mortalidad no relacionada con la enfermedad de base.^{31,32,33,34,35,36,37}

- Recomendaciones de expertos:



Considerar terapia quelante en:

- Pacientes dependientes de transfusiones y con buen pronóstico.
- Pacientes de riesgo bajo-intermedio-1, con una expectativa de vida mayor a 1 año.
- Pacientes cuya ferritina sérica sea >1.000 ng/ml.
- Candidatos a trasplante alogénico de médula ósea.⁽²⁰⁾
- Pacientes con buen performance status, evaluar comorbilidades: función renal, hepática.

Considerar dentro de los pacientes de bajo riesgo a aquéllos con comorbilidades que afectan la expectativa de vida (ejemplo: enfermedad neoplásica, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca).

5- Métodos de diagnóstico y seguimiento de la sobrecarga de hierro

Varios métodos están disponibles para medir el nivel de Fe corporal; todos ellos tienen ventajas y desventajas, y posiblemente una sola determinación no pueda reflejar la realidad del estado del Fe corporal total.

- Recomendación de los expertos:
- FS basal
- FS y saturación de transferrina mensual, hasta definir una tendencia; luego cada 3 meses en pacientes quelados. En pacientes no quelados el monitoreo puede ser cada 6 meses.
- Resonancia magnética hepática inicial y cada 6 meses. Es recomendable con cuantificación de LIC /contenido intrahepático de hierro en mg/g/tejido seco.
- Ecodoppler cardíaco anual.
- Resonancia cardíaca anual (T2* opcional) para cuantificación de hierro cardíaco.

6-¿Cuándo debe ser iniciada la terapia quelante?

Las guías internacionales difieren significativamente en cuanto al momento ideal para la iniciación de la terapia quelante.

Teniendo en cuenta el número de transfusiones, las guías sugieren entre 25—50 UGR. Con respecto al nivel de ferritina, se han sugerido valores a partir de 1.000 y 2.500 ng/ml. Muchos



pacientes tienen un nivel de ferritina elevado aún antes de iniciar el régimen transfusional; por ejemplo, los pacientes con ARSA presentan una absorción muy incrementada e indolente y se beneficiarían con una quelación más temprana, independientemente del número de transfusiones.

Pacientes de bajo riesgo, con una enfermedad estable y alto requerimiento transfusional sostenido, deben iniciar una terapia quelante temprana.

- Recomendaciones de expertos:

No existe un nivel validado prospectivamente con respecto al número de transfusiones que debiera sugerir el inicio de la terapia quelante. Al decidir el inicio del tratamiento y la dosis del quelante hay que tener en cuenta la historia transfusional (más de 20 UGR) y los requerimientos presentes (más de 2 UGR mensuales).

Iniciar la terapia quelante con un nivel de ferritina por encima de 1.000 ng/ml.^(3,4-5)

Con una quelación más temprana, se puede prevenir el daño orgánico y por otro lado se puede transfundir para mejorar la calidad de vida, evitando la sobrecarga de hierro transfusional. Al mantener un nivel de hemoglobina más elevado, además de prevenir el daño cardíaco por anemia crónica, se disminuye la absorción intestinal, estimulada por la eritropoyesis inefectiva.

Cuando se considera el inicio de la terapia quelante, es necesario evaluar de manera diferente a los pacientes que responden a la eritropoyetina, según los criterios de evaluación de respuesta a la EPO: incremento de la hemoglobina de 1,5 g con independencia transfusional.

7- Quelantes disponibles para pacientes con MDS

Si bien la DFO es el quelante que más se ha utilizado y del que se tiene mayor experiencia clínica⁽²⁰⁾, la vía de administración subcutánea diaria durante 8—12 h implica una baja adherencia al tratamiento en la mayoría de los pacientes. Además, se describen reacciones locales en el sitio de aplicación. El deferiprone^(21,22), quelante oral, causa neutropenia reversible en 5—10% de los pacientes, por lo que puede no ser una droga de elección en MDS, donde puede haber neutropenia preexistente y disfunción de los neutrófilos.

Se presentan a continuación tres estudios prospectivos que se han ocupado de los efectos de la quelación del hierro en pacientes con



MDS tratados con deferasirox:

■ **Estudio 108** ($n=47$)⁽²³⁾

Deferasirox 20—30mg/kg/día, estabiliza o reduce la sobrecarga de hierro.

Cambios en el LIC presentaron una relación directa con la dosis de Deferasirox ($P<0,001$), y el aporte de hierro con las transfusiones ($P<0,01$).

■ **Estudio US03** ($n=176$)⁽²⁴⁾

La FS disminuyó de un valor basal de 3.397 a 2.501 ng/ml en 12 meses.

LPI normalizados a los 3 meses.

■ **Estudio 2409** ($n=341$)^(25, 26, 27)

Disminución significativa del nivel de FS al año, a una dosis media de 19,2mg/kg/día.

El cambio en la FS fue un reflejo de la dosis recibida y el aporte de hierro.

• Recomendación de expertos:

Deferasirox⁽²³⁾, comenzar con 20 mg/kg/día. Los pacientes bajo tratamiento quelante deben someterse a monitoreo clínico y de laboratorio para evaluar la eficacia y los efectos adversos, tanto del quelante como de la sobrequelación.

El laboratorio debe incluir función hepática y renal

Monitoreo:

- Registro del número de transfusiones con cálculo del aporte de hierro.
- FS basal.
- FS y saturación de transferrina mensual, hasta definir una tendencia; luego cada 3 meses.
- Estudios hormonales (anual).
- Resonancia magnética hepática inicial y cada 6 meses.
- Ecodoppler cardíaco anual.
- Resonancia cardíaca anual (T2* opcional).
- Ajuste trimestral de la dosis del quelante.

8- Discontinuación de la terapia quelante

La terapia quelante debe continuar mientras el paciente siga recibiendo transfusiones de GR. Puede ser suspendida cuando la ferritina desciende a <1.000 ng/ml, y no son requeridas más



transfusiones.⁽¹³⁾ La terapia quelante debe continuar mientras persista el régimen transfusional y la sobrecarga de hierro sea clínicamente relevante.⁽⁸⁾ Pacientes dependientes de transfusiones deben continuar con tratamiento quelante mientras tengan una respuesta evidente, con ferritina estable o en disminución hasta <1 000 ng/ml. En pacientes que no dependen de transfusiones, con sobrecarga severa evidenciada por ferritina elevada y compromiso orgánico, la terapia quelante se puede continuar hasta llegar a una ferritina <1.000 ng/ml, para luego proceder a suspenderla. Si nuevamente son dependientes de transfusiones, la quelación se debe reiniciar.⁽⁹⁾

- Recomendación de expertos:

Si el paciente continúa con el régimen transfusional y la ferritina es <500 ng/ml, se puede suspender la terapia quelante y monitorear la FS: si ésta alcanza valores entre 500 y 1.000 ng/ml, emplear el quelante a una dosis menor; si supera los 1000 ng/ml volver a la dosis original. En pacientes independientes de transfusiones, la terapia quelante debería suspenderse con valores de ferritina <500 ng/ml. Si se incrementa por encima de 1.000 ng/ml reiniciarla a la dosis original.

9- Centros de referencia

El diagnóstico y monitoreo de la sobrecarga de hierro comprende métodos de laboratorio y de imágenes costosos y que requieren la interpretación por personal experimentado. Para el seguimiento de estos pacientes es recomendable trabajar en equipos multidisciplinarios con hematólogos, enfermeros, psicólogos, radiólogos, cardiólogos, clínicos, hepatólogos, bioquímicos.

Es fundamental que autoridades sanitarias, médicos, familiares y pacientes tomen conciencia del daño multiorgánico secundario que se origina por la sobrecarga de hierro, de manera tal que se pueda lograr una adherencia correcta al tratamiento quelante.

CONCLUSIONES DEL MANEJO DE LA TERAPIA QUELANTE EN MDS:

Los síndromes mielodisplásicos son una patología frecuente, especialmente en individuos de la tercera edad; el 80—90% de los pacientes va a requerir transfusiones a lo largo de su enfermedad. En pacientes con SMD de bajo grado o INT 1 la dependencia transfusional y los niveles elevados de FS (posibles indicadores de sobrecarga de hierro) están independientemente asociados con



sobrevida global inferior y mayor riesgo de complicaciones cardíacas.

Los conocimientos de la evaluación y monitoreo de la sobrecarga de hierro, así como el tratamiento quelante, datan de los años 60 con el uso de la deferoxamina en pacientes con talasemia mayor. El advenimiento de los quelantes orales ha cambiado la historia del manejo de los pacientes con sobrecarga de hierro.

Los nuevos métodos diagnósticos para evaluar la sobrecarga de hierro (resonancia magnética hepática con evaluación de LIC y T2* para estudio del hierro cardíaco) constituyen herramientas fundamentales para la identificación precoz de pacientes con riesgo secundario a la sobrecarga de hierro. La FS sigue siendo un método de gran valor cuando se lo utiliza con mediciones seriadas para el monitoreo terapéutico de estos pacientes.

El objetivo fundamental de esta guía es proveer una herramienta para facilitar el manejo de estos pacientes.

Definir qué pacientes con SMD deberían recibir tratamiento quelante, cuándo debería ser iniciado el estudio de la sobrecarga de hierro, cuáles son los métodos óptimos para realizar el diagnóstico, seguimiento y monitoreo de la sobrecarga de hierro, cuándo debe ser iniciada la terapia quelante, cuáles son los quelantes disponibles, cuándo debe ser discontinuada la terapia quelante y si ello debe llevarse a cabo.

Resumen

En talasemia y anemias constitucionales relacionadas, como así también en mielodisplasias, la sobrecarga de Fe corporal es el resultado de la terapia transfusional crónica y de la eritropoyesis inefectiva que caracteriza biológicamente a estas patologías.

El efecto tóxico del exceso de Fe se ejerce a través de múltiples vías y afecta seriamente la calidad de vida y la sobrevida de los pacientes.

El desarrollo reciente de nuevos quelantes orales y de técnicas modernas para cuantificar el depósito de Fe en el organismo ha revitalizado el tema, y hacen necesaria la confección de guías prácticas para el manejo de individuos con esta problemática en el ámbito de centros especializados y multidisciplinarios.

En talasemia y anemias constitucionales relacionadas, la utilización de quelantes cambió drásticamente la calidad y



perspectiva de vida de los pacientes, por lo que en estas recomendaciones jerarquizamos los siguientes puntos: terapia transfusional apropiada para mantener niveles de Hb. entre 9 y 10,5 g/dl, FS (dos determinaciones) y en lo posible LIC por biopsia hepática para la valoración inicial de la sobrecarga (la RNM de hígado, disponible recientemente en nuestro país, podrá suplir en un corto plazo a la determinación del LIC por biopsia hepática), inicio de la terapia quelante con deferasirox a partir de los 2 años de edad en los enfermos que cumplan los criterios definidos para exceso de Fe, terapia combinada (deferoxamina y deferiprona) para los que reúnan criterios de sobrecarga grave y, finalmente, monitoreo estrecho de la respuesta terapéutica con FS seriada.

En mielodisplasia, si bien está demostrado que la sobrecarga de Fe genera un impacto negativo en la sobrevida de los enfermos, aún es materia de discusión si la terapia quelante mejoraría la funcionalidad de los diferentes órganos afectados; y la información científica disponible no es concluyente para valorar si dicha terapia modificaría el curso de la enfermedad. Por lo tanto, y ya que estudios observacionales sugieren que algún subgrupo de enfermos puede beneficiarse, el panel recomienda considerar el tratamiento quelante en aquellos pacientes que reúnen las siguientes características: IPSS bajo o intermedio 1, pacientes dependientes de transfusiones (con antecedentes de más de 20 unidades transfundidas o requerimiento actual de más de 2 unidades por mes), nivel de FS mayor de 1.000 ng/ml, expectativa de vida de por lo menos 1 año, bajo índice de comorbilidades y para todos los pacientes que son candidatos a trasplante alogénico de médula ósea.

Por último, independientemente de la enfermedad hematológica que haya motivado la indicación del tratamiento quelante, se recomienda tener en cuenta los costos del mismo, considerar el perfil de seguridad y la adherencia a los distintos agentes, monitoreando estrechamente el potencial de efectos adversos.



Panel de Expertos

Dra. Aznar Marcela, Dra. Alba Liliana, Dr. Barragan Carlos, Dra. Berretta Adriana, Dra. Bacciedoni Viviana, Dra. Barsack Nora, Dra. Bolesina Moira, Dra. Bonetti Alejandra, Dra. Calvo Carina, Dr. Cappellino Alfredo, Dr. Chiappe Gustavo, Dra. Di Ciaccio Elida, Dr. Drelichman Guillermo, Dra. Feliú Aurora, Dra. Garcia Eliana, Dra. Penchasvski Diana, Dra. Prates Virginia, Dr Rabinovich Oscar, Dr Riveros Dardo, Dra. Rossi Blanca, Dr. Roveri Heriberto, Dr. Sakamoto Juan Francisco, Dra. Shanley Claudia, Dra. Tisi Baña Florencia, Dr. Veber Ernesto, Dra Watman Nora.

Referencias

— Talasemias y anemias relacionadas

1. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, Guy E, et al, Ineffective erythropoiesis in thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood* 2007; 109:5027-5035.
2. Kushner J, Porter J, Olivieri N. Secondary iron overload. *Hematology* 2001; 47-61.
3. Taher A, Nathan D, Porter J. Evaluation of Levels to avoid the clinical sequelae of iron overload. *Seminars in Hematology* 2007; 44, number 2 (3), S2-S6.
4. Porter J. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115:239-52.
5. Orkin S, Nathan D. The Thalassemias. In: Lantigua C (ed). *Hematology of infancy and Childhood*. Saunders. 2003: 842-901.
6. Rund D, Rachmilewitz E. B Thalassemia. *N Engl J. Med.* 2005: 1135-1146.
7. Borgna-Pignatti C, Rugulotto S, De Stefano P, Zhao H, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89 (10) : 1187-1193.
8. Cunningham M, Macklin E, Neufel E, Cohen A, Et al. Complications of B thalassemia major in North America. *Blood*, 2004;104 (1):34-39.
9. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassemia major. *Br J Haematol* 2000; 110 (4): 971-977. 10. Cohen AR, Galanello R, Pennell D, et al. Thalassemia. *Hematology* 2004; 14-34 11. Porter J. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115:239-252
12. Barton J. Optimal Management Strategies for Chronic Iron Overload. *Drugs* 2007; 67 (5): 685-700.
13. Hider RC, Zhou T. The design of orally active iron chelators. *Ann NY Acad Sci USA* 2005; 1054:141-54.
14. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferoxamine in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003; 102:17-24.
15. Hershko C, Konijn AM, Nick HP, Breuer W, Cabantchik ZI, Link G. ICL670A: a new synthetic oral chelator: evaluation in hypertransfused rats with selective radioiron probes of hepatocellular and reticuloendothelial iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *Blood* 2001; 97:1115-22.
16. Angelucci E, Giovagnoni A, Valeri G, Paci E, Ripalti M, Muretto P, et al. Limitations of magnetic resonance imaging in measurement of hepatic iron. *Blood* 1997; 90:4736-42.
17. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343:327-31.
18. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107:3455-62.
19. Borgna-Pignatti C, Rugulotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*



2004; 89:1187-93.

20. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003; 88: 489-96.

21. Piga A, Fischer R, Harmatz P. Comparison of LIC obtained from biopsy, BLS and R2-MRI in iron overloaded patients with b-thalassemia, treated with deferasirox (Exjade, ICL670). *Blood* 2005; 106: 11755.

22. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107:3733-7.

23. Galanello R, Piga A, Forni G, Bertrand Y, Leoni J, Lavagetto A, et al. Phase II clinical evaluation of deferasirox, a once-daily oral chelating agent, in pediatric patients with B-Thalassemia major. *Haematol* 2006; 91(10): 1343-51.

24. Galanello R, Kattamis A, Piga A, Fischer R, Leoni G, Ladis V, et al. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica* 2006; 91:1241-3.

25. Piga A, Galanello R, Forni GL, Cappellini MD, Origa R, Zappu A, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a oncedaily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006; 91: 873-880.

26. Olivieri NF, Brittenham GM. Final result of the randomized trial of deferiprone (L1) and deferoxamine (DFO) *Blood* 1997;90:264a [abstract].

27. Maggio A, D'Amico G, Morabito A. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002;28:196-208.

28. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effect of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in b-thalassemia. *Lancet* 2002; 360:516-20.

29. Pepe A, Lombardi M, Positano V, Cracolici E, Capra M, Malizia R, et al. Evaluation of the efficacy of oral deferiprone in b-thalassemia major by multislice multiecho T2*. *Eur J Haematol* 2006;76:183-92.

30. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in b-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107:3738-44.

31. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007; 115: 1876-84.

32. Vichinsky E, Onyekwere O, Porter J, Sverdlow P, Eckman J, Lane P, et al. Deferasirox in Sickle Cell Investigators. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Deferasirox in Sickle Cell Investigators. Br J Haematol* 2007; 136:501-8.

33. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. Patient satisfaction with deferasirox (Ejade, ICL 670) an oral form of chelation therapy versus deferoxamine an infused chelation therapy. *Blood* 2005;106:759a-760a [abstract 2704].

34. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102:1583-7.

35. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, Cappellini MD, Carnelli V, De Sanctis V, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002;118: 330-6.

36. Naithani R, Chandra J, Sharma S. Safety of oral iron chelator deferiprone in young thalassaemics. *Eur J Haematol* 2005;74:217-20.

37. Olivieri NF, Koren G, Hermann C, Bentur Y, Chung D, Klein J, et al. Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in ironloaded patients. *Lancet* 1990; 336:1275-9.

38. Taher A, Sheikh-Taha M, Koussa S, Inati A, Neeman R, Mourad F. Comparison between deferoxamine and deferiprone (L1) in ironloaded thalassemia patients. *Eur J Haematol* 2001; 67:30-4.

39. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty Al, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003; 121:1879.

40. Gomber S, Saxena R, Madan N. Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassaemic children. *Indian Pediatr* 2004; 41:21-7.

41. Peng CT, Wu KH, Wu SF, Liang DC, Yang CP, Jang RC, et al. Deferiprone or deferoxamine vs. combination therapy in patients with beta-thalassemia major: a case study in Taiwan. *Hemoglobin* 2006; 30:125-30.

42. Ha SY, Chik KW, Ling SC, Lee AC, Luk CW, Lam CW, et al. A randomized controlled study evaluating the safety and



- efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin* 2006; 30:263-74.
43. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102:1583-7.
44. Addis A, Loebstein R, Koren G, Einarson TR. Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:1-6.
45. Caro JJ, Huybrechts KF, Green TC. Estimates of the effect on hepatic iron of oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine for treatment of iron overload in thalassemia major: a systematic review. *BMC Blood Dis* 2002; 2:4-12.
46. Nisbet-Brown E, Olivieri N, Giardina P, Grady R, Neufeld E, Sechaud R. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *The Lancet* 2003; 361:1597-1602.
47. Capellini MD. Long-term efficacy and safety of deferasirox. *Blood Rev* 2008; 22(2):535-41.
48. Cappellini M, Perrotta S, Aydinok L, Capra M, Canatan D, Cohen A, Drelichman G et al: Efficacy and safety of deferasirox (Exjade®) with up to 5 years of treatment in patients with ? Thalassemia major. *ASH* 2009, *Blood* 2009.
49. Porter JB, Tanner MA, Pennel DJ, Eleftheriou P. Improved myocardial T2* in transfusion dependent anemias receiving ICL670 (Deferasirox). *Blood* 2005; 106:1002b.
50. Bronsiegel-Weintrob N, Olivieri NF, Tyler B, Andrews DF, Freedman MH, Holland FJ. Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in b-thalassemia major. *N Engl J Med* 1990; 323:713-9.
51. Ceci A, Baiardi P, Catapano M, Felisi M, Cianciulli P, De Sanctis V, et al. Risk factors to death in patients with b-thalassemia major: results of a case control study. *Haematologica* 2006; 91:1420-1.
52. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol* 2000; 110:971-7.
53. Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, Phillip M, Miskin H, Kornreich L, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol* 2005; 74: 93-100.
54. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood* 2004; 104: 263-9.
55. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Barbetseas Y, Brilli S, Lambrou S, Karagiorga M, et al. Echocardiographic and electrocardiographic prognostic factors of heart failure in young patients with beta-thalassemia major: a 10-year (1995--2004) follow-up. *Int J Hematol* 2004; 80: 336-40.
56. Hou JW, Wu MH, Lin KH, Lue HC. Prognostic significance of left ventricular diastolic indexes in beta thalassemia major. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:862-6.
57. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson* 2006; 8: 543-7.
58. Wood JC, Tyska JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion dependent thalassemia and sickle cell disease. *Blood* 2004; 103:1934-6.
59. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102:1583-7.
60. Naithani R, Chandra J, Sharma S. Safety of oral iron chelator deferiprone in young thalassaemics. *Eur J Haematol* 2005; 74:217-20.
61. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk b-thalassemia. *Blood* 2000; 95:1229-36.
62. Angelucci E, I Barosi G, Camaschella C, Cappellini M, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008; 93 (5): 741-752.
63. Beutler E, Hoffbrand V, Cook J. Iron Deficiency and Overload. *Hematology*. 2003:40-61.
64. Pennell D, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta- thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006; 107 (9): 3738-3744.
65. Glickstein H, Ben El R, Link G, Breur W, Konjin A, et al. Action of chelators in iron loaded cardiac cells: accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood* 2006; 108: 3195-3203.
66. Kolnagou A, Kontoghioghs G. Effective combination therapy of deferiprone and deferoxamine for the rapid clearance of excess cardiac iron and the prevention of heart disease in thalassemia.



67. The protocol of the International Committee on Oral chelators. Hemoglobin. 2006; 30 829: 239-249.
67. St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Potrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. Blood. 2005 Jan 15;105(2):855-61. Epub 2004 Jul 15.
- 68- Gandon Y, Olivié D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. Lancet. 2004 Jan 31;363(9406):357-62.
- 69- Olthof AW, Sijens PE, Kreeftenberg HG, Kappert P, van der Jagt EJ, Oudkerk M. Non-invasive liver iron concentration measurement by MRI: comparison of two validated protocols. Eur J Radiol. 2009 Jul;71(1):116-21.
70. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, Wu D, Taylor J, Westwood MA, Anderson LJ, Pennell DJ. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. Circulation. 2009 Nov 17;120(20):1961-8.

Referencias

— Mielodisplasia

- 1- Shaddock RK, Latsko JM, Rossetti JM, Haq B, Abdulhaq H. Recent advances in myelodysplastic syndromes. Exp Hematol. 2007 Apr; 35(4 Suppl 1):137-43. Review.
- 2-NCCN Practice Guidelines in oncology -v.2.2010 3- Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic syndromes-coping with ineffective hematopoiesis. N Engl J Med. 2005 Feb 10;352(6):536-8
- 4- Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglio E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M, Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7594-603.
- 5- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2007 Aug 10; 25(23):3503-10.
- 6- Alessandrino EP, Amadori S, Barosi G, Cazzola M, Grossi A, Liberato LN, Locatelli F, Marchetti M, Morra E, Rebulla P, Visani G, Tura S; Italian Society of Hematology. Evidence and consensus based practice guidelines for the therapy of primary myelodysplastic syndromes. A statement from the Italian Society of Hematology. Haematologica. 2002 Dec; 87(12):1286-306.
- 7- Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, Parker J; UK MDS Guidelines Group. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2003 Jan; 120(2):187-200.
- 8- Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. Hem/Onc Clin 2005 Jul; 19 (suppl 1) 18-25
- 9- Valent P, Krieger O, Stauder R, Wimazal F, Nösslinger T, Sperr WR, Sill H, Bettelheim P, Pfeilstöcker M. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS)-diagnosis, management, and response criteria: a proposal of the Austrian MDS platform. Eur J Clin Invest. 2008 Mar; 38(3):143-9.
- 10- Araújo A, Drelichman G, Cañado RD, Watman N, Magalhães SM, Duhalde M, Marfil J, Feliú A, Clementina L, Linares Ballesteros A, Di Stefano M; Latin American Experts Panel. Management of transfusional iron overload in Latin America: current outlook and expert panel recommendations. Hematology. 2009 Feb; 14(1):22-32. Review
- 11- Arrizabalaga B, del Cañizo C, Remacha A, Sanz G, Villegas A. Guía Clínica de Quelación del Paciente con Síndrome Mielodisplásico. Haematológica/edición española 2008;93 (Supl1): 3-10
- 12- Wells RA, Leber B, Buckstein R, Lipton JH, Hasegawa W, Grewal K, Yee K, Olney HJ, Larratt L, Vickars L, Timmouth A. Iron overload in myelodysplastic syndromes: a Canadian consensus guideline. Leuk Res. 2008 Sep; 32(9):1338-53. Epub 2008 Apr 11.
- 13- Bennett JM. MDS Foundation's Working Group on Transfusional Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 2008 Nov;83(11):858-61
- 14- Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, Kanakura Y, Sawada K, Tomonaga M, Nakao S, Nakahata T, Harada M, Murate T, Ozawa K; Japanese National Research Group on Idiopathic Bone Marrow Failure Syndromes. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusion-dependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on morbidity/mortality. Eur J Haematol. 2007 Jun;78(6):487-94. Epub 2007 Mar 28.
- 15- Philippe Armand, Haesook T. Kim, Corey S. Cutler, Vincent T. Ho, John Koreth, Edwin P. Alyea, Robert J. Soiffer, and Joseph H. Antin. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing



- myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109: 4586-4588.
- 16- St Pierre TG, Clark PR, Chua-anusorn W, Fleming AJ, Jeffrey GP, Olynyk JK, Pootrakul P, Robins E, Lindeman R. Noninvasive measurement and imaging of liver iron concentrations using proton magnetic resonance. *Blood*. 2005 Jan 15; 105(2):855-61. Epub 2004 Jul 15.
- 17- Gandon Y, Olivieri D, Guyader D, Aubé C, Oberti F, Sebille V, Deugnier Y. Non-invasive assessment of hepatic iron stores by MRI. *Lancet*. 2004 Jan 31;363(9406):357-62.
- 18- Olthof AW, Sijens PE, Kreeftenberg HG, Kappert P, van der Jagt EJ, Oudkerk M. Non-invasive liver iron concentration measurement by MRI: comparison of two validated protocols. *Eur J Radiol*. 2009 Jul; 71(1):116-21.
- 19- Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, Wu D, Taylor J, Westwood MA, Anderson LJ, Pennell DJ. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009 Nov 17;120(20):1961-8.
- 20- Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, Bendix-Hansen K, Jensen FT, Christensen T, Boesen AM, Ellegaard J. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. *Br J Haematol*. 1996 Aug;94(2):288-99.
- 21- Jaeger M et al. *Drugs Today* 1992;28(Suppl A):143-147; 22- Kersten MJ, Lange R, Smeets ME, Vreugdenhil G, Roozendaal KJ, Lameijer W, Goudsmit R. Long-term treatment of transfusional iron overload with the oral iron chelator deferiprone (L1): a Dutch multicenter trial. *Ann Hematol*. 1996 Nov;73(5):247-52.
- 23- Porter J, Galanello R, Saglio G, Neufeld EJ, Vichinsky E, Cappellini MD, Olivieri N, Piga A, Cunningham MJ, Soulières D, Gattermann N, Tchernia G, Maertens J, Giardina P, Kwiatkowski J, Quarta G, Jeng M, Forni GL, Stadler M, Cario H, Debusscher L, Della Porta M, Cazzola M, Greenberg P, Alimena G, Rabault B, Gathmann I, Ford JM, Alberti D, Rose C. Relative response of patients with myelodysplastic syndromes and other transfusion-dependent anemias to deferasirox (ICL670): a 1-yr prospective study. *Eur J Haematol*. 2008 Feb; 80(2):168-76. Epub 2007 Nov 17.
- 24- Alan F List, Maria R Baer, David Steensma, Azra Raza, Jason Esposito, Jodi Virkus, Carole Paley, John Feigert and Emmanuel C Besa. Iron Chelation with Deferasirox (Exjade®) Improves Iron Burden in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS). List A et al. *Blood* 2008;112(11):abst 634
- 25- Norbert Gattermann, Mathias Schmid, Matteo Della Porta, Kerry Taylor, John F Seymour, Dany Habr, Gabor Domokos, Abdel Hmissi, Agnès Guerci-Bresler and Christian Rose. Efficacy and Safety of Deferasirox (Exjade®) during 1 Year of Treatment in Transfusion-Dependent Patients with Myelodysplastic Syndromes: Results from EPIC Trial *Blood* 2008;112(11):abst 633
- 26- N Gattermann, M Schmid, A Guerci_Bresler, M Della Porta, K Taylor, D Habr, G Domokos, B Roubert and P Fenaux. Correlation Between Decreased Serum Ferritin and improved Liver Transaminases During Deferasirox (Exjade®) Treatment in Iron-Overloaded Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2009 114 (22); abs 3803.
- 27- M Schmid, A Guerci-Bresler, M Della Porta, K Taylor, D Habr, G Domokos, BRoubert, C Rose, and NGattermann Deferasirox (Exjade®) Is Effective and Well Tolerated in Chelation-Naive and Previously Chelated Patients with Transfusion-Dependent Myelodysplastic Syndromes (MDS). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, *Blood* 2009; 114 (22): abs 3806.
- 28- Zipperer E, Pelz D, Nachtkamp K, Kuendgen A, Strupp C, Gattermann N, Haas R, Germing U. The hematopoietic stem cell transplantation comorbidity index is of prognostic relevance for patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2009 May;94(5):729-32. Epub 2009 Mar 31.
- 29- Majhail NS; Lazarus HM; et al: Iron overload in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* (2008);41, 997-1003.
- 30- Armand P, Kim H. Et al: Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* (2007), vol: 109, N: 10.
- 31- Altes A, Remacha AF, et al: Early clinical impact of iron overload in stem cell transplantation. A prospective study. *Ann Hematol* (2007); 86: 443-7.
- 32- Anderson JE, Appelbaum FR, et al: Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* (1993); 82: 677-81.
- 33- Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al: Elevated transplant serum ferritin in autologous stem cell transplant. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2007; 110: 1986.
- 34- Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al: Prognostic Impact of elevated pretransplant serum ferritin in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2007; 110: 1109.
- 35- Anuj Mahindra, et al. (606) Elevated Pretransplant Serum Ferritin in Autologous Stem Cell Transplant. Session Type: Oral Session. *ASH 2007*. 36- Mahindra A, Sobecks R, Ribicki L, et al. Elevated ferritin is associated with poorer survival following nonablative allogeneic transplantation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2007.
- 37- Evens A. M. Mehhta J. et al: Rust and corrosion in hematopoietic stem cell transplantation: the problem of iron and oxidative stress. *Bone Marrow Transplantation* (2004);34, 561-571.



**Sociedad Argentina
de Hematología**

Ret contratapa

