

Estudio

IRON

Manejo del soporte transfusional
y quelación de hierro en
síndrome mielodisplásico

Informe Final de Resultados

Enero 2008

Estudio

IRON



Asociación
Española de
Hematología y
Hemoterapia

1. PRESENTACIÓN	03
2. OBJETIVOS	04
3. METODOLOGÍA	05
4. RESULTADOS	07
1ª Parte. Características clínicas de la población estudiada	08
4.1 Características de los pacientes	08
4.2 Diagnóstico	09
4.3 Datos relacionados con el diagnóstico	10
4.4 Tratamiento del síndrome mielodisplásico	16
2ª Parte. Historia transfusional, evaluación de la sobrecarga férrica y tratamiento quelante	21
4.5 Historia transfusional	21
4.6 Evaluación y tratamiento de la sobrecarga férrica	23
5. RESULTADOS ENCUESTA OPINIÓN MÉDICA. VALORACIÓN DEL ESPECIALISTA SOBRE LOS ASPECTOS DEL MANEJO EN GENERAL DE SUS PACIENTES	33
6. ANEXOS	35

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Reclutamiento por Comunidades Autónomas	07
Tabla 2: Características de los pacientes	08
Tabla 3: Tiempo desde el diagnóstico	09
Tabla 4: Clasificación OMS por grupos de edad	09
Tabla 5: Citopenias al diagnóstico y % de blastos	10
Tabla 6: IPSS al diagnóstico	15
Tabla 7: IP español al diagnóstico	16
Tabla 8: Tratamiento con factores de crecimiento	17
Tabla 9: Antigüedad primera transfusión y concentrados de hematíes transfundidos	21
Tabla 10: Número de concentrados de hematíes según la edad	22
Tabla 11: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$)	23
Tabla 12: Tratamiento quelante	25
Tabla 13: Duración del tratamiento quelante	25
Tabla 14: Tratamiento quelante	25
Tabla 15: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$) en pacientes con tratamiento quelante	27
Tabla 16: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$) en pacientes quelados con pauta mínimamente efectiva	27
Tabla 17: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$) en pacientes quelados con pauta efectiva (12 meses)	27
Tabla 18: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$) en pacientes sin tratamiento quelante	28
Tabla 19: Modificación del tratamiento quelante	29
Tabla 20: Niveles de hemoglobina (g/L)	34
Tabla 21: Seguimiento de los pacientes	34
Tabla 22: Parámetros empleados para el seguimiento de la sobrecarga férrica	34
Tabla 23: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$) para comenzar un tratamiento quelante	34

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Clasificación OMS en el momento del diagnóstico	09
Figura 2: Clasificación FAB	10
Figura 3: Hemoglobina al diagnóstico (g/dL)	11
Figura 4: Hemoglobina al diagnóstico (g/dL) en varones	11
Figura 5: Hemoglobina al diagnóstico (g/dL) en mujeres	12
Figura 6: Neutrófilos al diagnóstico ($\times 10^9/\text{L}$)	12
Figura 7: Plaquetas al diagnóstico ($\times 10^9/\text{L}$)	13
Figura 8: % blastos en médula ósea al diagnóstico	13
Figura 9: Determinación del cariotipo en médula ósea	14
Figura 10: Agrupación del cariotipo en médula ósea	14
Figura 11: Estudio FISH en médula ósea	15
Figura 12: Uso de los factores de crecimiento	16
Figura 13: Empleo de otras drogas	17
Figura 14: Quimioterapia	18
Figura 15: Antigüedad de la primera transfusión	21
Figura 16: Número de concentrados de hematíes recibidos en los últimos 12 meses	21
Figura 17: Número de concentrados de hematíes recibidos desde el diagnóstico	22
Figura 18: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$)	23
Figura 19: Ferritina al diagnóstico ($\mu\text{g/L}$)	23
Figura 20: Tratamiento quelante	24
Figura 21: Fármaco administrado como tratamiento quelante	26
Figura 22: Pautas efectivas con DFO	26
Figura 23: Vía de administración del fármaco quelante	28

1. PRESENTACIÓN

Estudio

IRON

Manejo del soporte transfusional
y quelación de hierro en
síndrome mielodisplásico

La mayoría de pacientes con Síndrome Mielodisplásico (SMD), presentan anemia y requieren transfusiones sanguíneas de forma periódica, lo que implica una sobrecarga de hierro que puede provocar complicaciones cardíacas, hepáticas y endocrinas. De hecho, esta hemocromatosis secundaria se considera un factor limitante de supervivencia probablemente por daño miocárdico.

La única posibilidad de tratar esta sobrecarga son los fármacos quelantes de hierro, pero hasta muy recientemente sólo había un fármaco quelante en el mercado con indicación abierta a toda sobrecarga (Desferoxamina. Desferin®). Este fármaco ha demostrado ser eficaz y seguro pero su incómoda administración resulta difícil de tolerar a largo plazo. Durante estos últimos 30 años sólo los niños afectados de Talasemia Maior han sido capaces de soportar su administración diaria en bombas de infusión subcutánea nocturna con la consiguiente mejora en su supervivencia, sin embargo su utilización ha sido muy escasa y en general inadecuada en dosis en pacientes de edad avanzada como los SMD.

En los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos quelantes del hierro que por su perfil de eficacia, seguridad y forma de administración, podrían modificar sustancialmente el manejo actual de la sobrecarga de hierro en los SMD.

Para conocer de forma objetiva y rigurosa el abordaje asistencial de la anemia dependiente de transfusiones y de la sobrecarga de hierro en pacientes con SMD se diseñó un estudio observacional, basado en una encuesta que a modo de “foto fija” reflejase la situación actual en España del manejo transfusional y la utilización del tratamiento quelante en este tipo de pacientes. En este estudio están representadas todas las Comunidades Autónomas y un gran número de los Hospitales con Servicios o Unidades de Hematología.

Estudio
IRON

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del estudio fue conocer el manejo actual en España de la anemia dependiente de transfusiones y de la sobrecarga férrica en los pacientes con SMD de riesgo bajo/intermedio.

Objetivos específicos: Se recogieron y analizaron datos respecto de:

Características de la enfermedad:

- Tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Características sociodemográficas.
- Sintomatología, comorbilidad y antecedentes.
- Clasificación diagnóstica del SMD (OMS y FAB).

Datos relacionados con el diagnóstico del paciente:

- % blastos.
- Citopenias.
- Cariotipo.
- Estudio FISH.
- Índice pronóstico: IPSS / IP español.

Los tratamientos del SMD:

- Factores de crecimiento.
- Quimioterapia y otras drogas.

Terapéutica transfusional:

- N° de concentrados de hematíes recibidos, tiempos y frecuencias.

La evaluación y el tratamiento de la sobrecarga férrica del paciente:

- Características del tratamiento quelante recibido.
- Niveles de ferritina medidos al diagnóstico, al inicio de la quelación y al final (última medición).
- Fármacos quelantes empleados, dosis y administración.

Los criterios utilizados en general en las transfusiones, los parámetros empleados en el seguimiento de la sobrecarga férrica y las decisiones en torno a los tratamientos quelantes en general.

Se ha realizado una encuesta de recogida de datos sobre una muestra de pacientes con SMD y con las siguientes características técnicas:

- ▣ Fuente de información: Un cuestionario de recogida de datos (anexo) que ha sido cumplimentado por el médico investigador a partir de sus observaciones sobre el proceso que ha seguido el paciente.
- ▣ Universo y muestra (criterio de inclusión): Pacientes SMD de riesgo bajo o intermedio (IPSS) o IP español 0-1 que fueran transfusión dependientes, con al menos 10 concentrados de hematíes.
- ▣ Márgenes de error: El margen de error máximo para el total de la muestra se estimó en $\pm 3,9\%$ (sobre $n=549$ y un universo estimado de 4.000 pacientes) para un nivel de confianza del 95,5% ($K=2$) en las condiciones más desfavorables de muestreo ($p=q=50\%$). Lógicamente cada submuestra o resultado específico ha estado sometido a su margen de error correspondiente.
- ▣ Operativa y selección de la muestra: Cada médico investigador (114) incluyó los primeros (mínimo de 5 y máximo de 20) pacientes en su consulta que cumplieran los criterios de inclusión. El proceso de distribución y recogida de datos se realizó entre los meses de enero y junio de 2.007.
- ▣ Variables e instrumentos de medida: Se reflejan en el cuestionario aplicado (anexo). Se incluyeron las siguientes variables:
 - ▣ Los antecedentes, características demográficas, sintomatología inicial y existencia de comorbilidad.
 - ▣ Diagnóstico morfológico según criterios OMS y clasificación FAB.
 - ▣ Datos al diagnóstico, incluyendo cifras de hemoglobina, neutrófilos y plaquetas, proporción de blastos en médula ósea, cariotipo y estudio FISH.
 - ▣ Grupo de riesgo pronóstico según IPSS e Índice Pronóstico Español.
 - ▣ Los tratamientos del SMD, incluyendo empleo de factores de crecimiento, quimioterapia y otras drogas.
 - ▣ Tratamiento transfusional de la anemia, incluyendo el número de concentrados de hematíes recibidos, tiempos y frecuencias.
 - ▣ La evaluación y el tratamiento de la sobrecarga férrica, incluyendo las características del tratamiento quelante recibido, los niveles de ferritina medidos al diagnóstico y al inicio y al final de un programa de quelación (última medición) y los fármacos quelantes empleados, dosis y forma de administración.
 - ▣ Los criterios generales utilizados para evaluar la necesidad de transfusiones, los parámetros empleados en el seguimiento de la sobrecarga férrica y las decisiones en torno a los tratamientos quelantes.

3. METODOLOGÍA (cont.)

- ☐ Análisis estadístico: Los cuestionarios fueron depurados en su consistencia, revisados en un control de calidad y depurados. Posteriormente fueron grabados y tratados estadísticamente dando lugar a la tabulación completa de datos.
- ☐ El análisis estadístico se ha realizado con el paquete estadístico SPSS® versión 13.0. Las variables continuas se han descrito mediante su media, mediana, desviación típica, mínimo y máximo y se han comparado estadísticamente utilizando el análisis de la varianza. Las variables discretas se han presentado mediante la distribución de frecuencias comparándose mediante la prueba de chi-cuadrado o el estadístico exacto de Fisher, dependiendo de la distribución de la variable. Se ha considerado un resultado estadísticamente significativo cuando p -valor $<0,05$.

En el desarrollo y evaluación de contenidos de la encuesta ha participado un Comité Científico.

Miembros del Comité Científico:

1. Dra. Beatriz Arrizabalaga, Hospital de Cruces, Bilbao.
2. Dra. Consuelo del Cañizo, Hospital C.U. de Salamanca.
3. Dr. Angel Remacha, Hospital Sant Pau, Barcelona.
4. Dr. Guillermo Sanz, Hospital Universitario La Fe, Valencia.
5. Dra. Ana Villegas, Complejo Universitario San Carlos, Madrid.

Auspiciado por la **Asociación Española de Hematología y Hemoterapia (AEHH)**.

Coordinación técnica de la encuesta: **Sociología y Comunicación S.L.**

4. RESULTADOS

De acuerdo con los criterios de selección anteriores para este estudio se reclutaron un total de 626 pacientes, de los cuales 549 fueron evaluables para el análisis estadístico. 77 pacientes no fueron evaluables por los siguientes motivos:

- 4 casos se excluyeron porque se carecía de datos sobre las citopenias u otros datos clínicos.
- 2 casos se excluyeron por carecer de un estudio medular adecuado.
- 9 casos por ferritina < 50 µg/L (posible anemia ferropénica acompañante).
- 62 casos se excluyeron porque no cumplían los criterios de inclusión.

En la encuesta han participado pacientes y hospitales de toda España, según la siguiente distribución.

Tabla 1: Reclutamiento por Comunidades Autónomas

	n	%
Cataluña	114	20,8
Andalucía	92	16,8
Madrid	74	13,5
Comunidad Valenciana	45	8,2
Galicia	34	6,2
Castilla León	30	5,5
País Vasco	29	5,3
Aragón	28	5,1
Asturias	18	3,3
Castilla-La Mancha	17	3,1
Murcia	14	2,6
La Rioja	13	2,4
Islas Baleares	11	2,0
Extremadura	10	1,8
Navarra	9	1,6
Cantabria	6	1,1
Islas Canarias	5	0,9
TOTAL	549	100,0

Los 626 pacientes fueron reclutados por un total de 114 médicos hematólogos pertenecientes a hospitales de todo el país. En el anexo se reflejan los médicos participantes y los respectivos centros de trabajo.

Han participado un total de 81 centros, categorizados 75 de ellos como “hospitales generales” por el Catálogo Nacional de Hospitales publicados por el Ministerio de Sanidad y Consumo (datos publicados 2006). Esto supone un 42,1% de los hospitales generales del Sistema Nacional de Salud.

4. RESULTADOS (cont.)

1ª Parte. Características clínicas de la población estudiada

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Tabla 2: Características de los pacientes

	n	%
Edad¹		
≤ 65 años	75	13,7
66-79 años	276	50,3
≥ 80 años	189	34,4
Media	75,1 años	
Mediana	77,0 años	
Desviación típica	9,8 años	
< 65 años	63	11,5
65-69 años	67	12,2
70-74 años	90	16,4
75-79 años	131	23,9
≥ 80 años	189	34,4
Sexo¹		
Varones	298	54,3
Mujeres	247	45,0
Sintomatología inicial²		
Cansancio	361	65,8
Pérdida de peso y apetito	104	18,9
Sangrados	29	5,3
Fiebre	21	3,8
Disnea de esfuerzo	12	2,2
Comorbilidad¹		
Antígeno HBs	5	0,9
VHC	8	1,5
Otros	17	3,1
Antecedentes destacables³		
Presentan algún antecedente destacable	322	58,7

¹ Las diferencias a 100% se corresponden con la ausencia de datos.

² Opciones de respuesta múltiples.

³ Destacan enfermedades vasculares (HTA y otras) en un 28,9%, enfermedades cardíacas en un 29,8% y enfermedades endocrinas/nutricionales/metabólicas en un 27,6%.

4. RESULTADOS (cont.)

4.2 DIAGNÓSTICO

Tiempo desde el diagnóstico

Tabla 3: Tiempo desde el diagnóstico

	% (n=549)
< 1 año	6,9
1-3 años	44,7
3-5 años	17,9
> 5 años	24,8
Sin datos	5,8
TOTAL	100,0
Media	4,1
Mediana	3,0
Desviación típica	3,7

Clasificación OMS

Figura 1: Clasificación OMS en el momento del diagnóstico

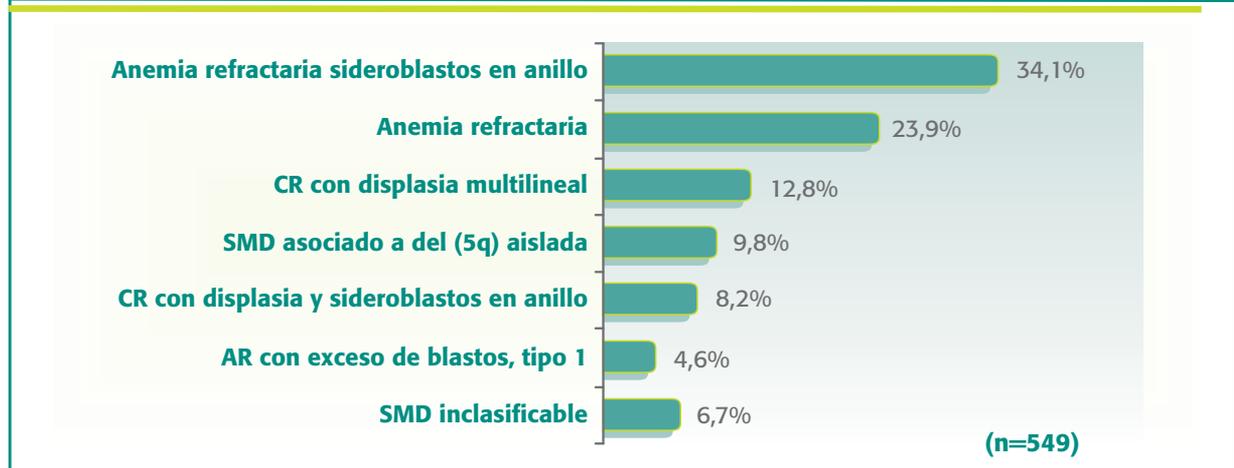


Tabla 4: Clasificación OMS por grupos de edad

	Total (n=549)	Edad		
		< 65 (n=75)	66-79 (n=276)	≥ 80 (n=189)
	(%)	(%)	(%)	(%)
AR con sideroblastos en anillo (AS)	34,1	17,3	34,8	40,2
Anemia refractaria (AR)	23,9	21,3	25,0	23,8
CR con displasia multilineal	12,8	14,7	14,5	9,5
SMD asociado a del (5q) aislada	9,8	24,0	7,2	8,5
CR con displasia multilineal y sideroblastos en anillo	8,2	12,0	7,2	7,9
AR con exceso de blastos, tipo 1	4,6	2,7	5,8	3,7
SMD inclasificable	6,7	-	-	-

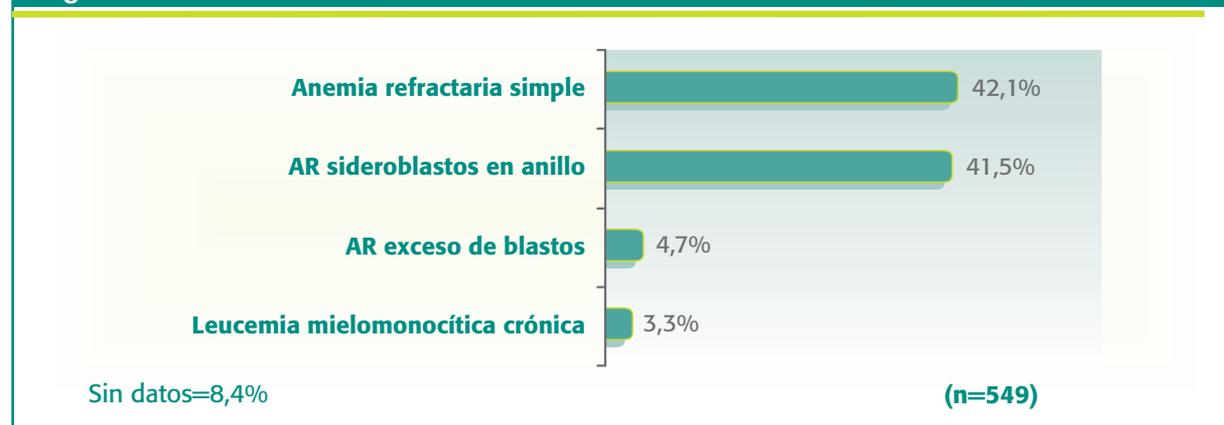
En negrita: significación para $p < 0,05$.

4. RESULTADOS (cont.)

4.2 DIAGNÓSTICO (cont.)

Clasificación FAB

Figura 2: Clasificación FAB



4.3 DATOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO

Citopenias al diagnóstico y porcentaje de blastos en médula ósea

Tabla 5: Citopenias al diagnóstico y % de blastos

	n	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Citopenias					
Hemoglobina (g/L)	545	90,0	17,0	35,0	138,0
Neutrófilos (x10⁹/L)	528	2,8	2,5	0,2	20,7
Plaquetas (x10⁹/L)	549	215,0	133,7	7,0	855,0
Blastos					
% blastos	549	1,0	1,9	0,0	10,0

4. RESULTADOS (cont.)

4.3 DATOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO (cont.)

Citopenias al diagnóstico y porcentaje de blastos en médula ósea (cont.)

Figura 3: Hemoglobina al diagnóstico (g/L)

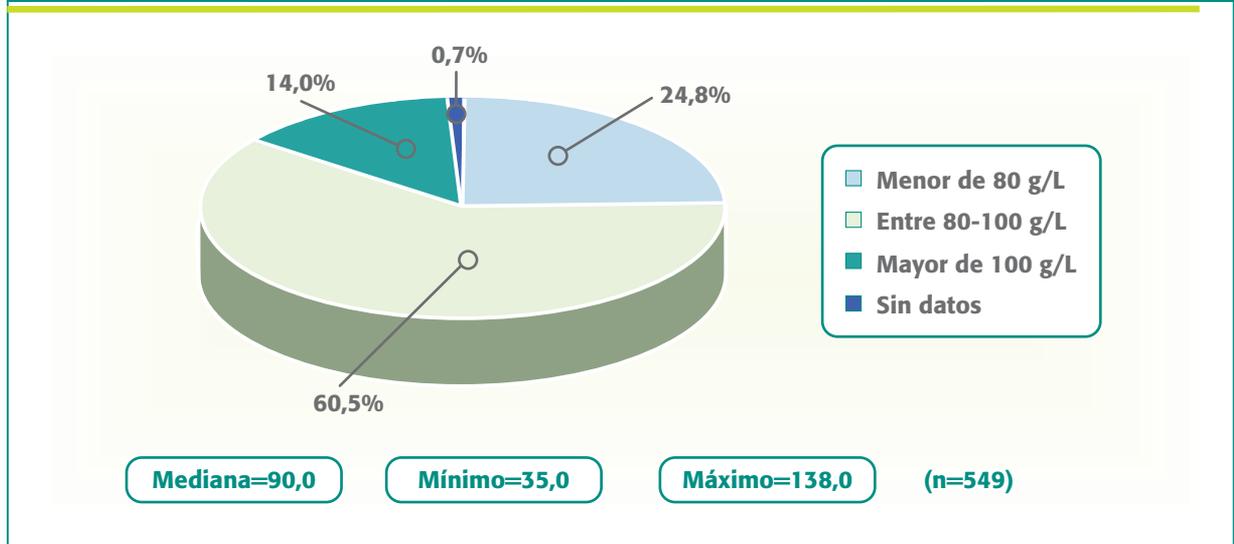
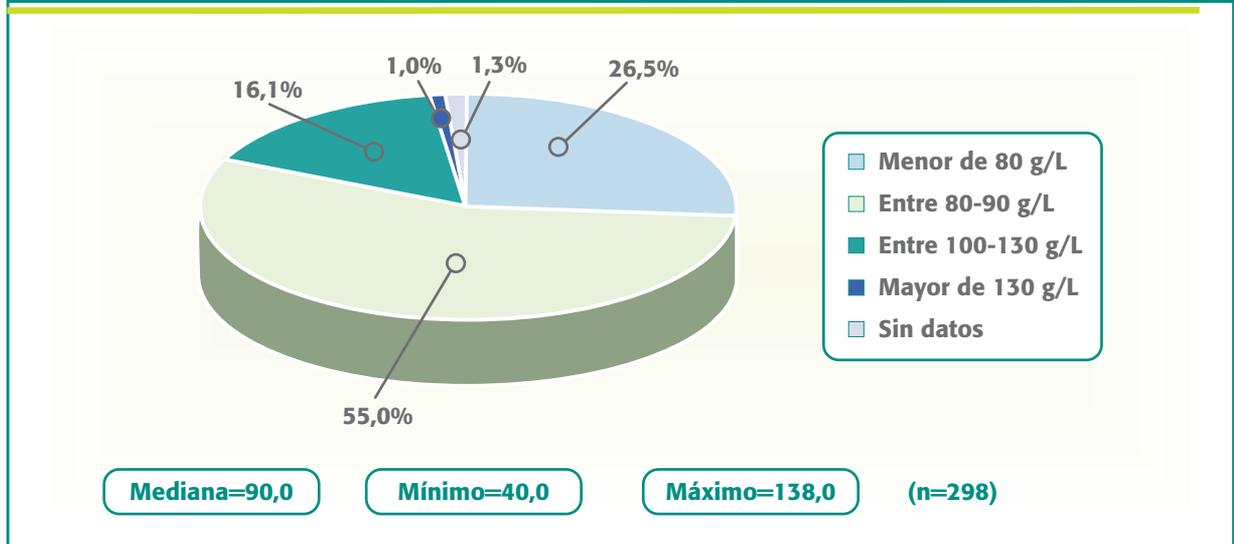


Figura 4: Hemoglobina al diagnóstico (g/L) en varones



4. RESULTADOS (cont.)

4.3 DATOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO (cont.)

Citopenias al diagnóstico y porcentaje de blastos en médula ósea (cont.)

Figura 5: Hemoglobina al diagnóstico (g/L) en mujeres

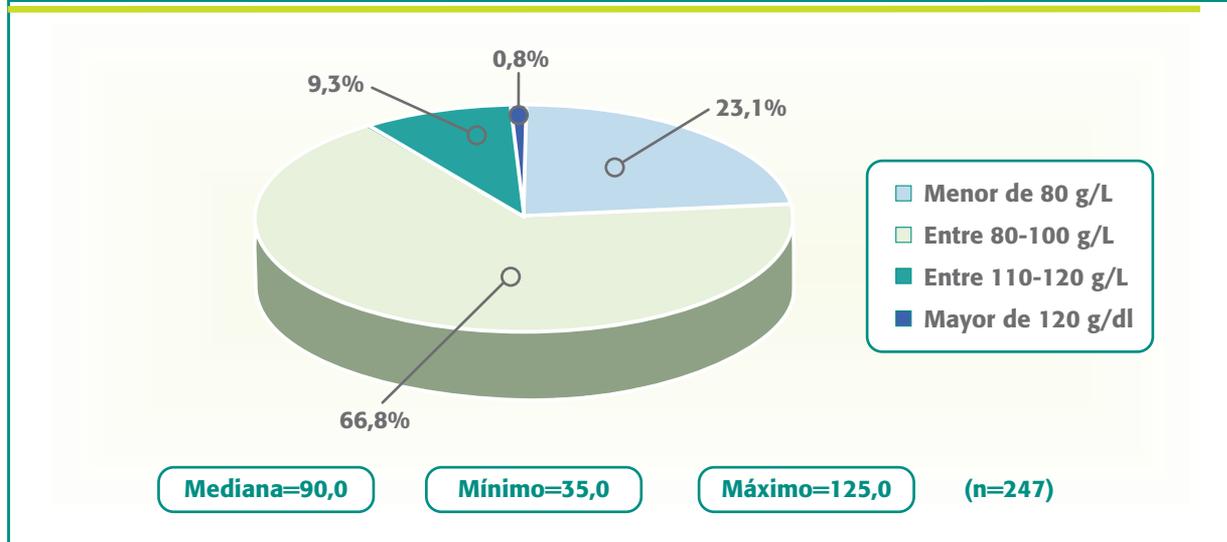
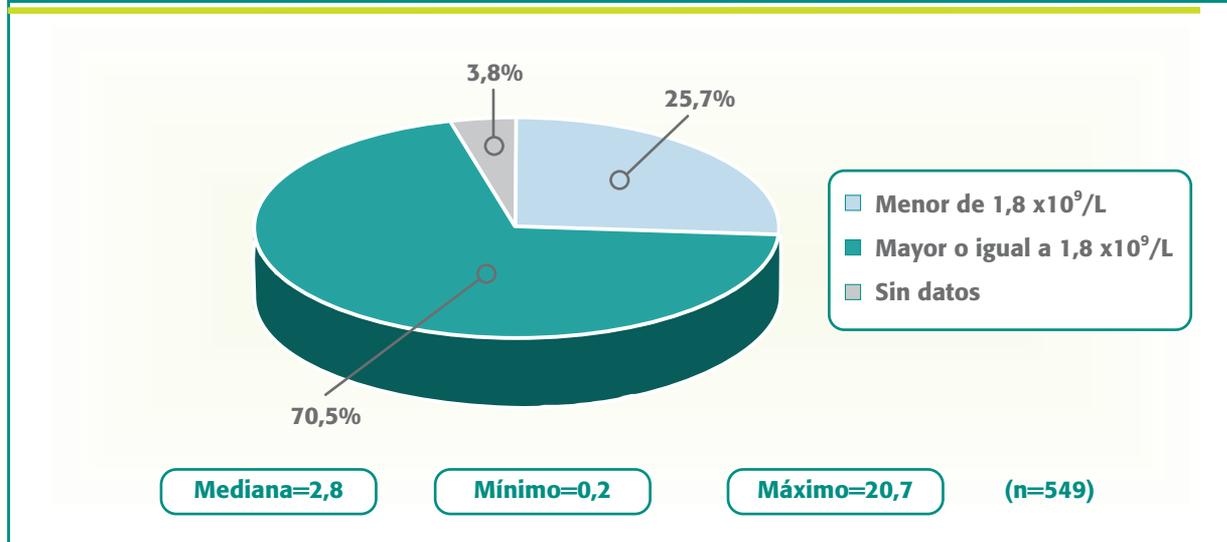


Figura 6: Neutrófilos al diagnóstico ($\times 10^9/L$)



4. RESULTADOS (cont.)

4.3 DATOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO (cont.)

Citopenias al diagnóstico y porcentaje de blastos en médula ósea (cont.)

Figura 7: Plaquetas al diagnóstico ($\times 10^9/L$)

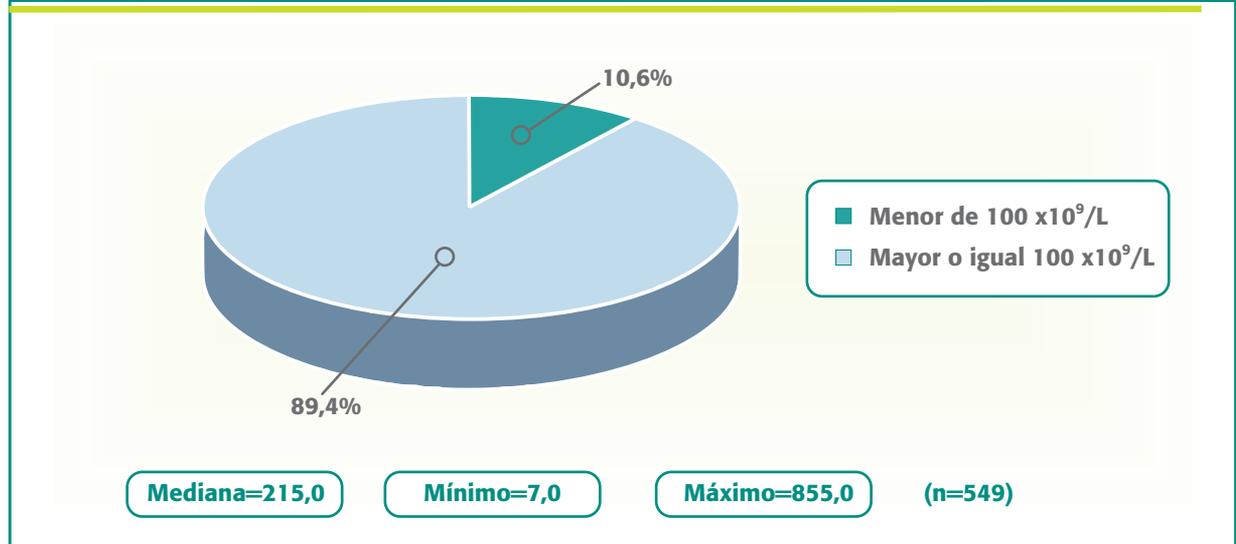
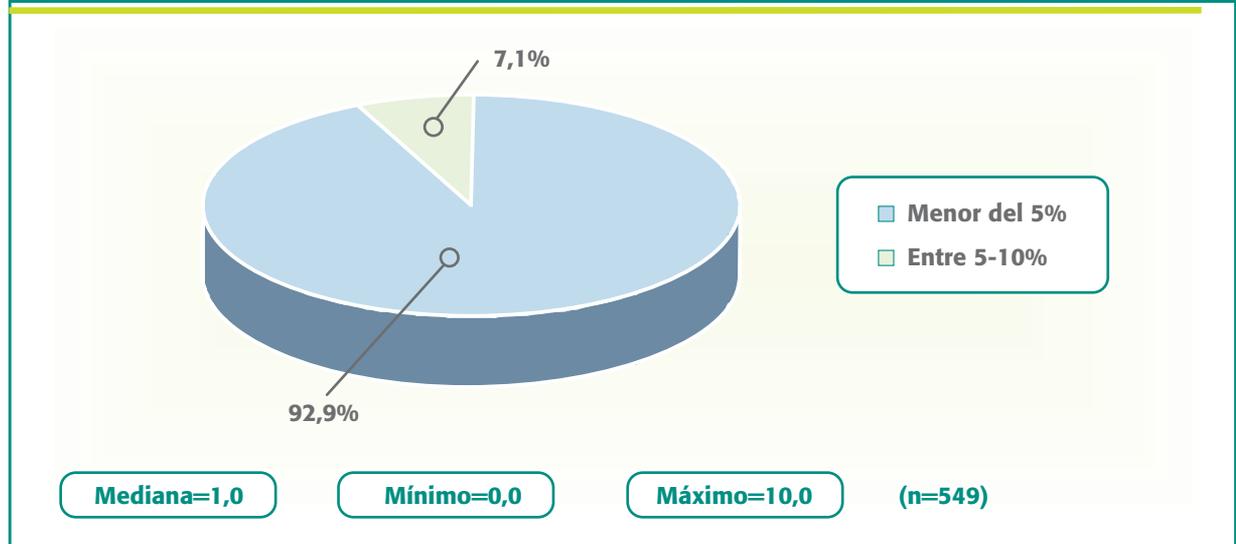


Figura 8: % blastos en médula ósea al diagnóstico



Del grupo de pacientes con $< 5\%$ blastos, un 73% tenían $\leq 1\%$ de blastos.

4. RESULTADOS (cont.)

4.3 DATOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO (cont.)

Cariotipo en médula ósea

Figura 9: Determinación del cariotipo en médula ósea

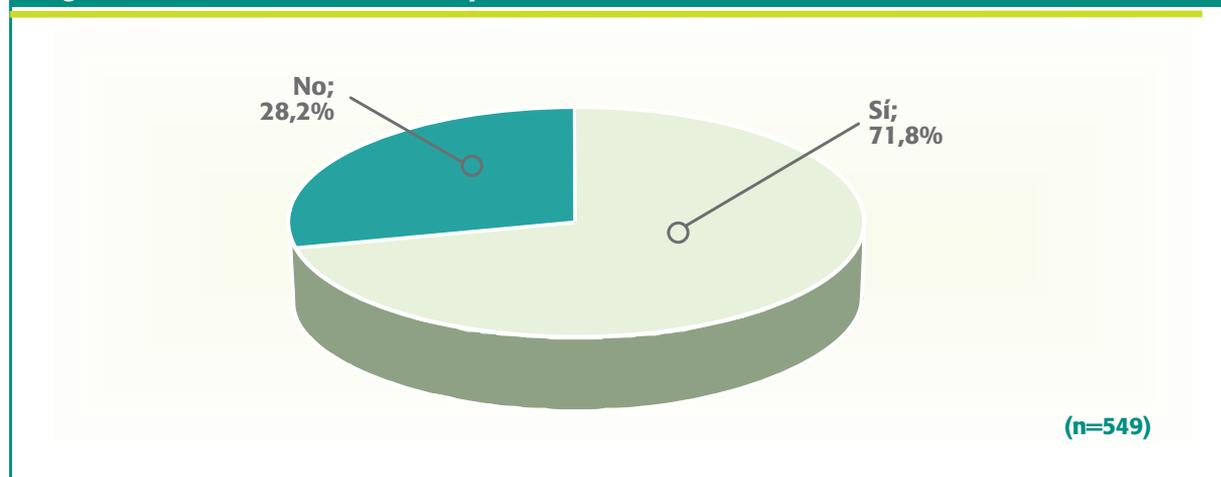
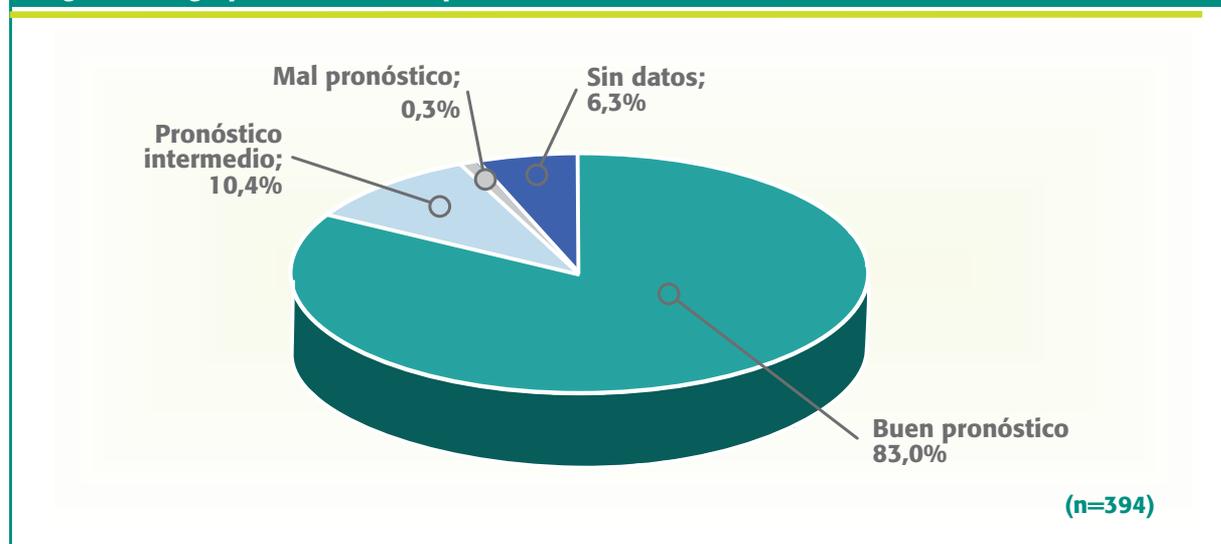


Figura 10: Agrupación del cariotipo en médula ósea



Buen pronóstico: cariotipo normal, del (5q) del (20q) o -Y.

Pronóstico intermedio: +8 y otras alteraciones.

Mal pronóstico: -7/del (7q) o alteraciones complejas.

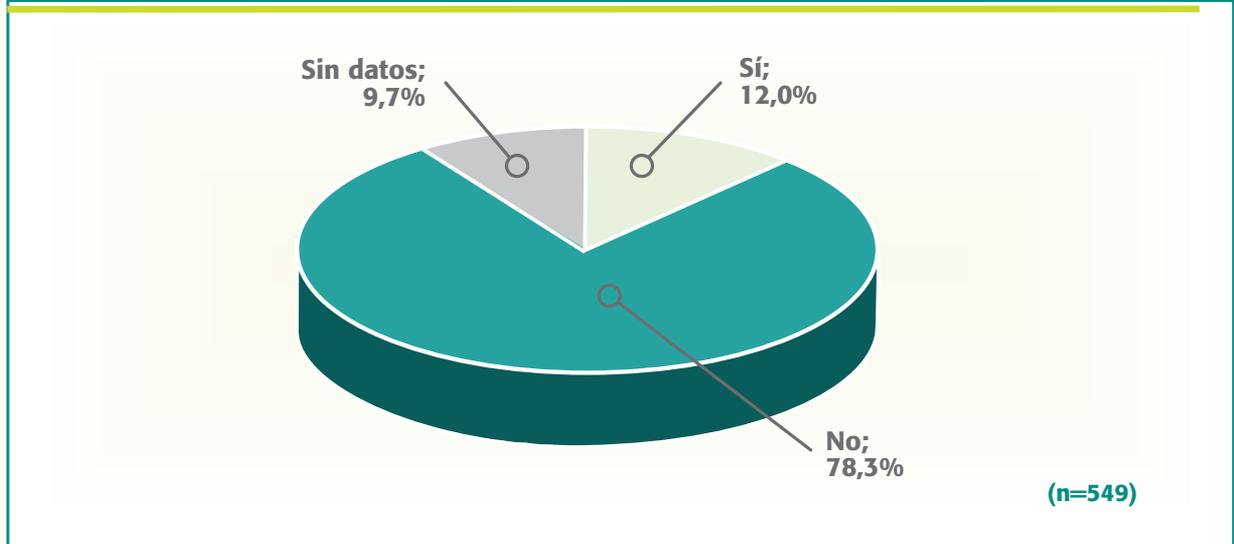
El 11,8% de toda la muestra presenta del (5q) según el análisis citogenético del cariotipo. La mayoría se encuentra en el grupo de buen pronóstico.

4. RESULTADOS (cont.)

4.3 DATOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO (cont.)

Estudio FISH en médula ósea

Figura 11: Estudio FISH en médula ósea



IPSS del paciente al diagnóstico

Los resultados del IPSS se han obtenido teniendo en cuenta aquellos pacientes con resultados en el cariotipo (n=394).

Tabla 6: IPSS al diagnóstico

	Total (n=394)	Cariotipo		
		Buen pronóstico (n=327)	Pronóstico intermedio (n=41)	Mal pronóstico (n=1)
	(%)	(%)	(%)	(%)
Bajo	62,2	67,0	19,5	-
Intermedio-1	37,8	33,0	80,5	100,0
Intermedio-2	-	-	-	-
Alto	-	-	-	-
Sin datos	-	-	-	-
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0

En negrita: significación para $p < 0,05$.

Bajo: puntuación 0; intermedio-1: puntuación 0,5-1; intermedio-2: puntuación 1,5-2; alto: puntuación > 2,5.

4. RESULTADOS (cont.)

4.3 DATOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO (cont.)

IPSS del paciente al diagnóstico (cont.)

El IPSS establece el pronóstico del paciente con SMD. El 62,2% de la muestra se clasificó como IPSS bajo y un 37,8% como intermedio-1. Como era de esperar, los pacientes con buen pronóstico según el análisis del cariotipo se corresponden con grados de IPSS bajos. Estos datos muestran la relación entre el estudio citogenético y los grupos de riesgo determinados por el IPSS, lo que indica la importancia del cariotipo, aparte del porcentaje de blastos y las citopenias, para determinar grupos pronósticos en el SMD. Por otro lado, según la clasificación IP español el 87% resultaron de riesgo bajo al diagnóstico.

IP español al diagnóstico

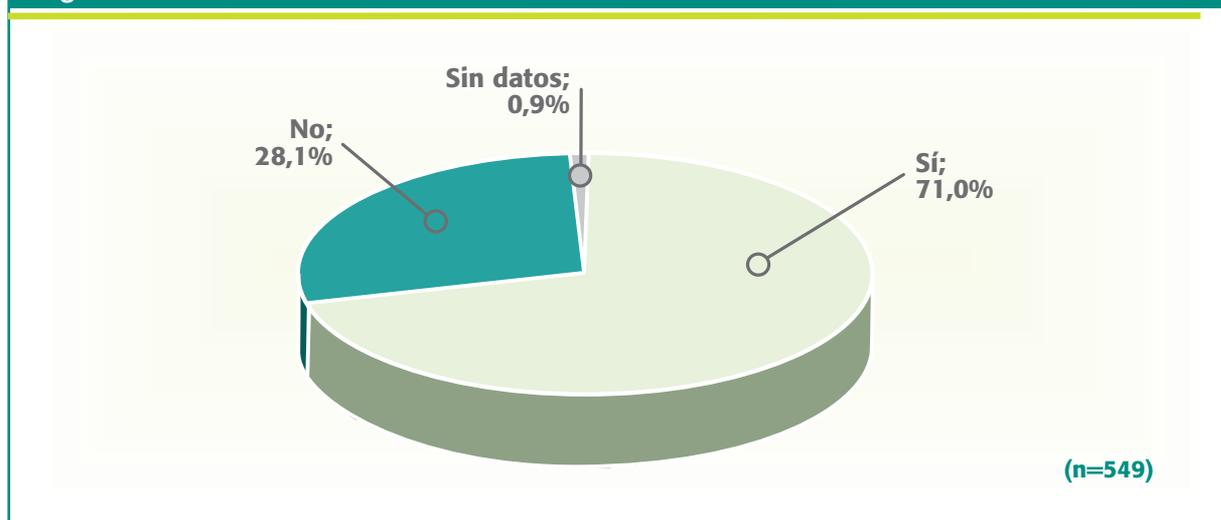
Tabla 7: IP español al diagnóstico

	Total (n=549)	Cariotipo		
		Buen pronóstico (n=327)	Pronóstico intermedio (n=41)	Mal pronóstico (n=1)
	(%)	(%)	(%)	(%)
Bajo	87,1	82,6	80,5	100,0
Intermedio	12,8	17,1	19,5	-
Alto	0,1	0,3	-	-
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0

Bajo: puntuación 0-1; intermedio: puntuación 2-3; alto: puntuación 4-5.

4.4 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

Figura 12: Uso de los factores de crecimiento



4. RESULTADOS (cont.)

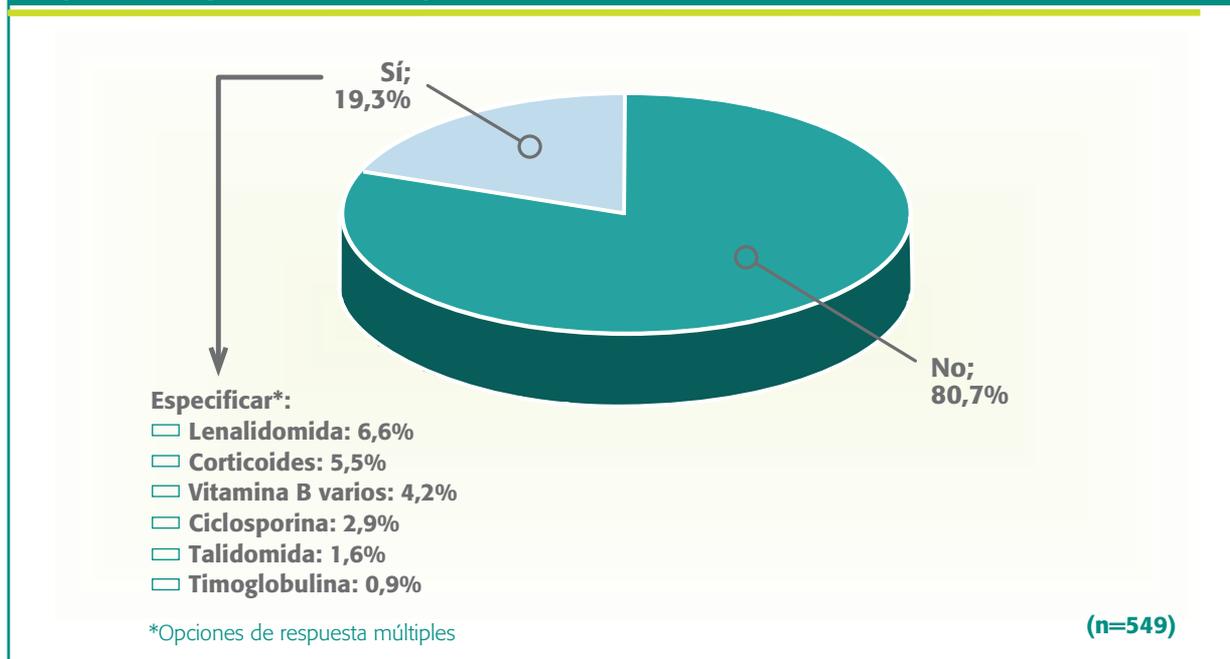
4.4 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (cont.)

Tabla 8: Tratamiento con factores de crecimiento

	Total (n=390)	Clasificación OMS		Edad		
		AS (n=147)	AR (n=81)	< 65 (n=59)	66-79 (n=212)	≥ 80 (n=114)
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
EPO	67,4	66,7	72,0	59,3	67,0	71,9
EPO + G-CSF	31,3	33,3	26,8	35,6	33,0	26,3

Las diferencias a 100% se corresponden con la ausencia de datos. No se dispone de la fecha de inicio y fecha de finalización del tratamiento de soporte.

Figura 13: Empleo de otras drogas

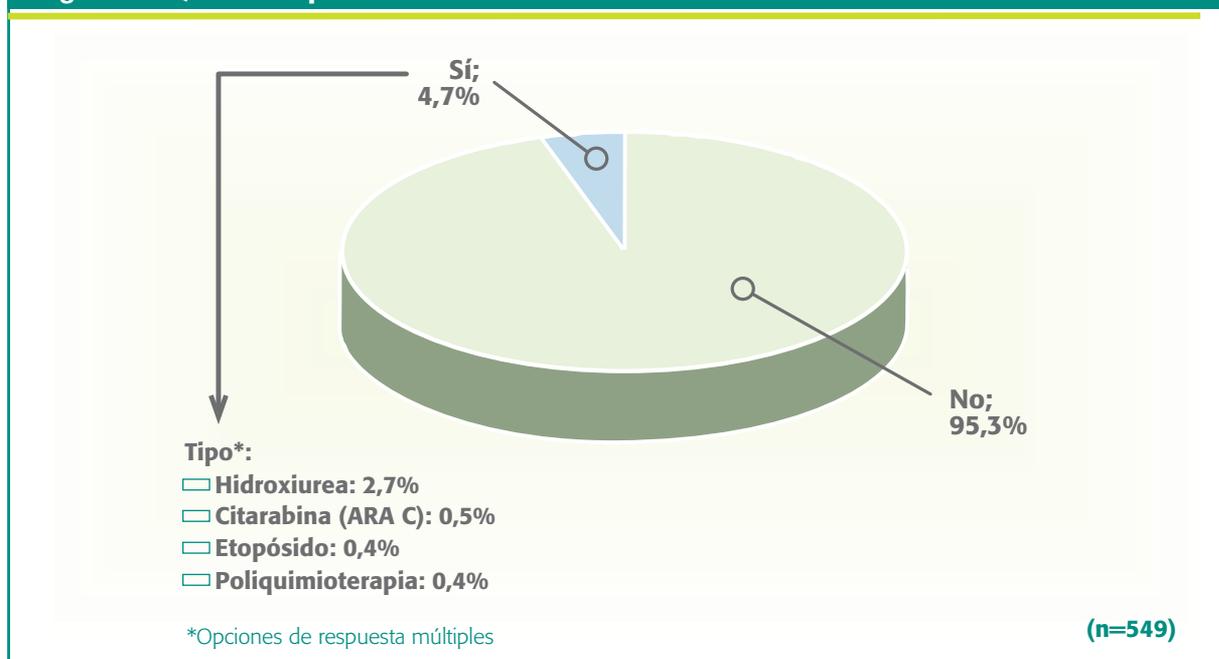


De los pacientes en tratamiento con lenalidomida (n=36; 6,6%) 33 casos (91,7%) presentan cariotipo 5q- (según los resultados del.) En 3 casos no se evidencia la delección 5q, de hecho en 2 casos se indica 45X,-Y y en 1 caso el resultado del cariotipo es normal (46XY).

4. RESULTADOS (cont.)

4.4 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (cont.)

Figura 14: Quimioterapia



Respuesta a la quimioterapia (n=26):

- Sin respuesta: 42,3%
- Enfermedad estable / Respuesta parcial: 19,2%
- Sin evaluar: 7,7%

4. RESULTADOS (cont.)

4.4 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (cont.)

ANÁLISIS COMPARATIVO IPSS vs IP ESPAÑOL

SEXO	IPSS		IP español	
	n	%	n	%
Varón	219	55,6	79	51,0
Mujer	174	44,2	73	47,1

EDAD	IPSS	IP español
Media	73,7	78,8
Mediana	75,0	80,0

CLASIFICACIÓN OMS	IPSS		IP español	
	n	%	n	%
AR	84	21,5	47	30,3
ARSA	119	30,2	68	43,9
CR con displasia multilineal	55	14,0	16	10,3

% BLASTOS	IPSS	IP español
Media	1,7	1,1
Mediana	1,0	1,0

HEMOGLOBINA (g/L)	IPSS	IP español
Media	91,0	90,0
Mediana	90,0	90,0

NEURÓFILOS (x10 ⁹ /L)	IPSS	IP español
Media	3,4	3,3
Mediana	2,7	2,8

PLAQUETAS (x10 ⁹ /L)	IPSS	IP español
Media	240,2	229,7
Mediana	218,0	207,0

CH ÚLTIMOS 12 MESES	IPSS	IP español
Media	26,4	24,0
Mediana	22,0	20,0

CH DESDE EL DIAGNÓSTICO	IPSS	IP español
Media	56,5	54,9
Mediana	36,0	34,0

TRATAMIENTO QUELANTE	IPSS		IP español	
	n	%	n	%
Sí	149	37,8	53	34,2
No	240	60,9	94	60,6

FERRITINA	IPSS	IP español
Mediana al diagnóstico	397,0	451,0
Mediana al inicio del tratamiento	1.635,5	1.500,0
Mediana último nivel de ferritina	1.489,0	1.639,0

En negrita: significación para $p < 0,05$.

4. RESULTADOS (cont.)

4.4 TRATAMIENTO DEL SÍNDROME MIELODISPLÁSICO (cont.)

COMENTARIOS SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Comentarios sobre las características clínicas de los pacientes

La mayoría de la muestra estudiada corresponde a pacientes de edad avanzada, siendo la mediana de edad de 77 años. Gran parte de la muestra presentaba cansancio como sintomatología inicial. Más de la mitad de los pacientes indicaron algún antecedente destacable, sobre todo enfermedades vasculares y cardíacas. Es decir, es de destacar la elevada comorbilidad de estos pacientes.

Comentarios sobre el diagnóstico de los pacientes

Al aplicar la clasificación OMS se obtuvieron los siguientes resultados: un 34% de pacientes con *anemia refractaria con sideroblastos en anillo (ARSA)* seguido de un 23,9% con *anemia refractaria (AR)*, mientras que según la clasificación FAB habría un 42% de pacientes con *anemia refractaria simple* y un 41% de *anemia refractaria con sideroblastos en anillo*. La ARSA (según la clasificación OMS) se observa con mayor frecuencia en pacientes de mayor edad (≥ 80 años), mientras que en los de menor edad destaca el diagnóstico del SMD asociado a del (5q) aislada, además de anemia refractaria.

Es de destacar que sólo un 7% de los casos fueron diagnosticados el año anterior al estudio, este dato se explicaría porque los pacientes debían haber recibido más de 10 concentrados de hematíes.

Comentarios sobre los datos relacionados con el diagnóstico del SMD

Se recogieron las citopenias al diagnóstico resultando una mediana de hemoglobina de 90,0 g/L. No obstante, un pequeño porcentaje de pacientes no presentaban anemia al diagnóstico (0,8% con Hb > 120 g/L en mujeres y 1,0% con Hb > 130 g/L en hombres). Es decir, evolucionaron posteriormente hasta presentar requerimientos transfusionales. El 93% de los pacientes presentaban al diagnóstico < 5% de blastos en médula ósea (mediana 1%).

Se realizó análisis del cariotipo en el 71% de los pacientes, resultando con buen pronóstico gran parte de ellos (83%). La presencia de un cariotipo complejo va ligado a un mal pronóstico, como era de esperar por las características de este estudio no superó el 0,3% de pacientes. Al contrario que en el análisis del cariotipo, la aplicación sistemática de la técnica FISH fue limitada (12%), posiblemente debido a su menor accesibilidad. Es de destacar que en un 30% de los SMD en España no se realiza estudio citogenético, a pesar de su conocido valor pronóstico.

Comentarios sobre el tratamiento del SMD

Gran parte de la muestra recibió tratamiento con factores de crecimiento (71%), sobre todo con EPO sola (67%) aunque también combinada con G-CSF (31%). Se observó una tendencia al tratamiento con EPO sola en pacientes de mayor edad, mientras que existía mayor proporción de pacientes de menor edad tratados con EPO + G-CSF. Debido a la redacción del protocolo, se incluyeron pacientes que habían recibido tratamiento con EPO con/sin G-CSF antes de recibir transfusiones. El propio diseño del protocolo no permite evaluar la respuesta a este tratamiento, pero podría condicionar la evolución de la historia natural de la enfermedad en cuanto a sus necesidades transfusionales.

Un 19% de la muestra emplearon otros tratamientos, destacando la lenalidomida y los corticoides. Se indicó tratamiento con quimioterapia tan sólo en el 4,7% de los pacientes, siendo el tratamiento indicado mayoritariamente la hidroxiurea.

4. RESULTADOS (cont.)

2ª Parte. Historia transfusional, evaluación de la sobrecarga férrica y tratamiento quelante

4.5 HISTORIA TRANSFUSIONAL

Tabla 9: Antigüedad primera transfusión y concentrados de hematíes transfundidos

	n	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Antigüedad 1ª transfusión (años)	526	2,7	2,0	2,6	0,0	18,0
Nº CH últimos 12 meses	541	25,7	22,0	16,7	0,0	120,0
Nº CH desde el diagnóstico	529	56,0	35,0	57,6	10,0	454,0

Figura 15: Antigüedad de la primera transfusión

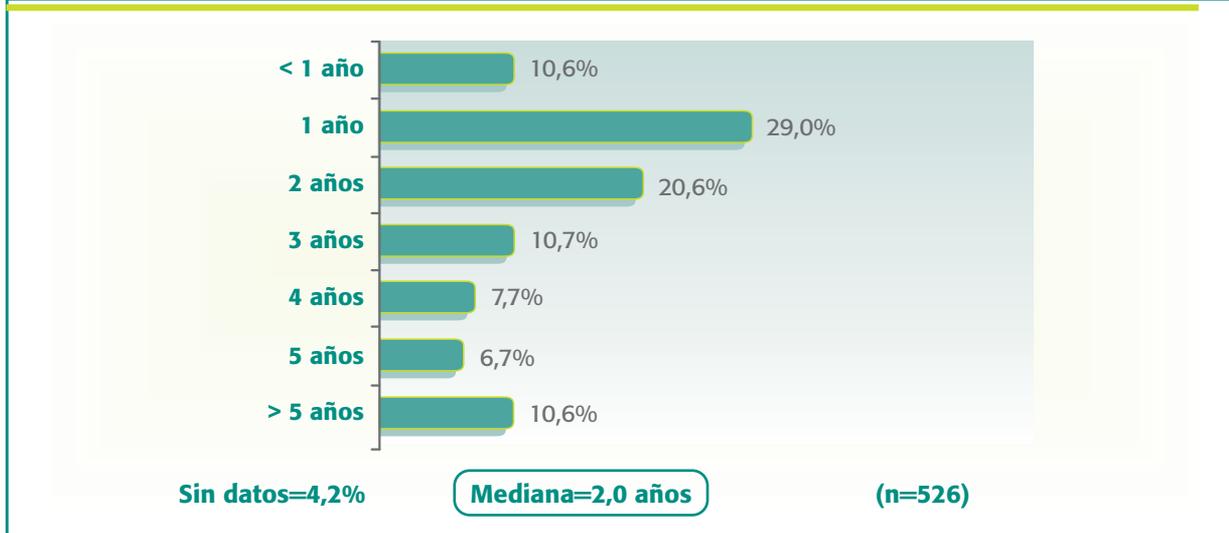
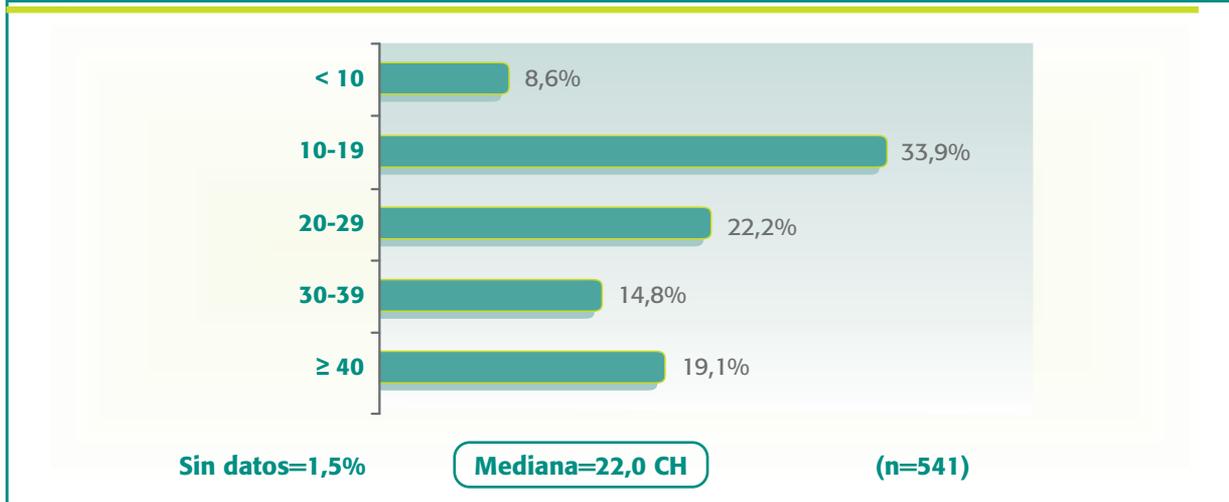


Figura 16: Número de concentrados de hematíes recibidos en los últimos 12 meses



4. RESULTADOS (cont.)

4.5 HISTORIA TRANSFUSIONAL (cont.)

Figura 17: Número de concentrados de hematíes recibidos desde el diagnóstico

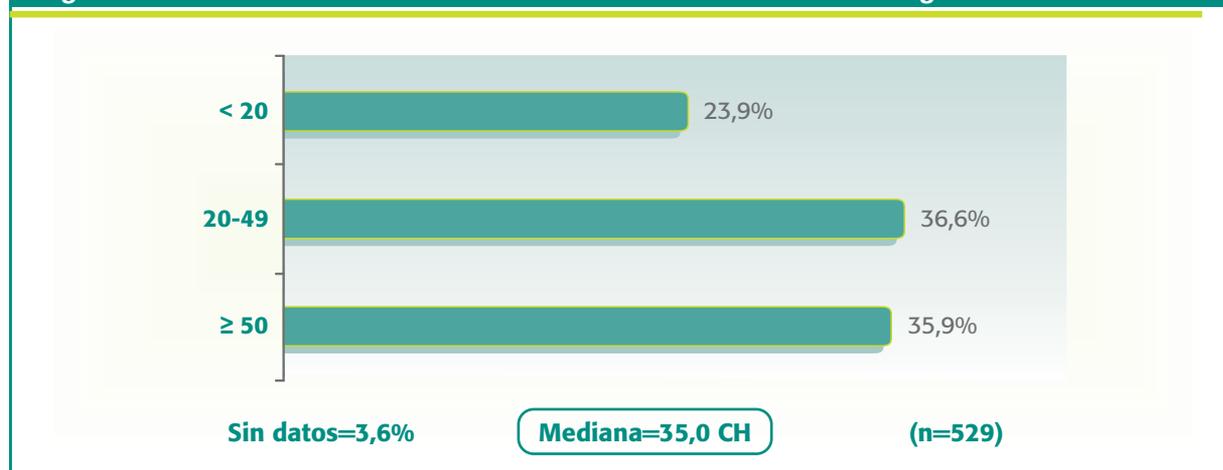


Tabla 10: Número de concentrados de hematíes según la edad (mediana)

	Últimos 12 meses	Desde el diagnóstico
Total (n=549)	22,0	35,0
Edad		
< 65 años (n=75)	28,5	48,0
66-79 años (n=276)	24,0	36,0
≥ 80 años (n=189)	20,0	34,0

En negrita: significación para $p < 0,05$.

Medida del aporte de hierro transfusional:

Los datos que se muestran a continuación se han calculado basándonos en la siguiente publicación: *Cohen A et al. Presentado en ASH 2005. Blood 2005;106(11): abs 822* suponiendo que cada concentrado de hematíes suponen alrededor de 200 mg de Fe.

En los últimos 12 meses: media de 5,1 g Fe.

Desde el diagnóstico: media de 11,2 g Fe.

4. RESULTADOS (cont.)

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA

Niveles de ferritina

Figura 18: Niveles de ferritina (µg/L) (mediana)

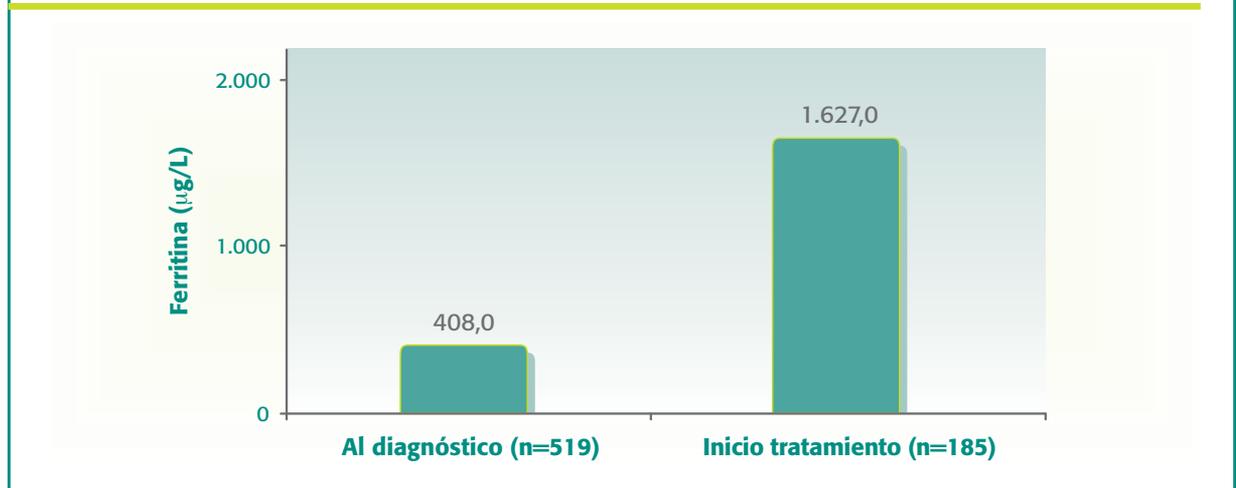
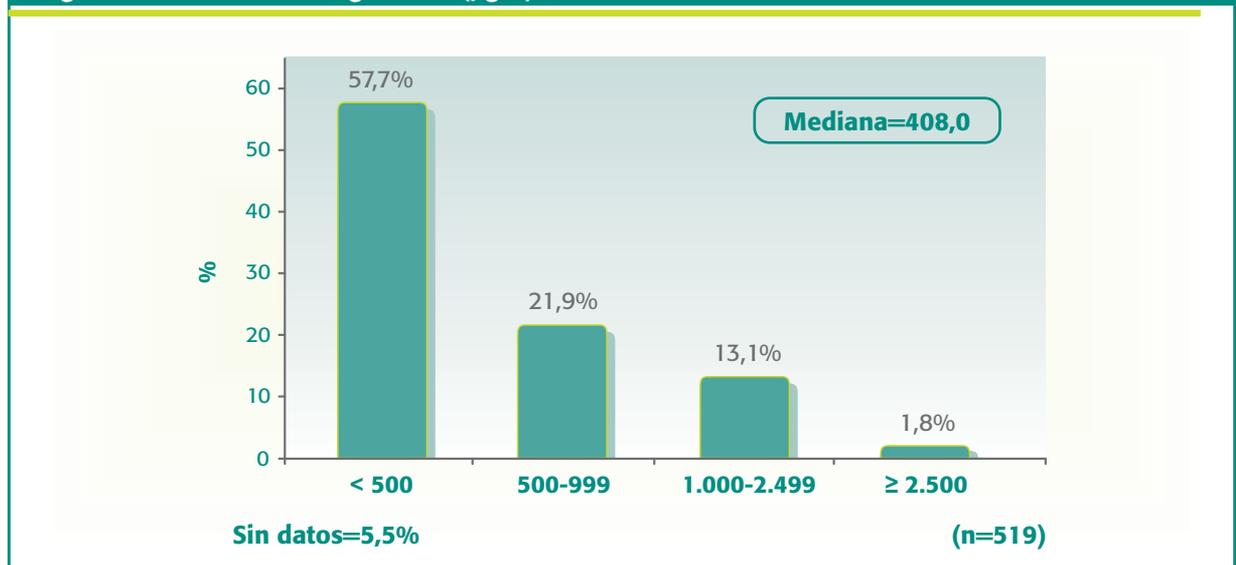


Tabla 11: Niveles de ferritina (µg/L)

	n	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Ferritina al diagnóstico	519	588,7	408,0	678,8	12,0	7.339,0
Ferritina al inicio del tratamiento	185	1.964,3	1.627,0	1.373,1	38,0	7.546,0

Figura 19: Ferritina al diagnóstico (µg/L)



4. RESULTADOS (cont.)

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA (cont.)

Niveles de ferritina (cont.)

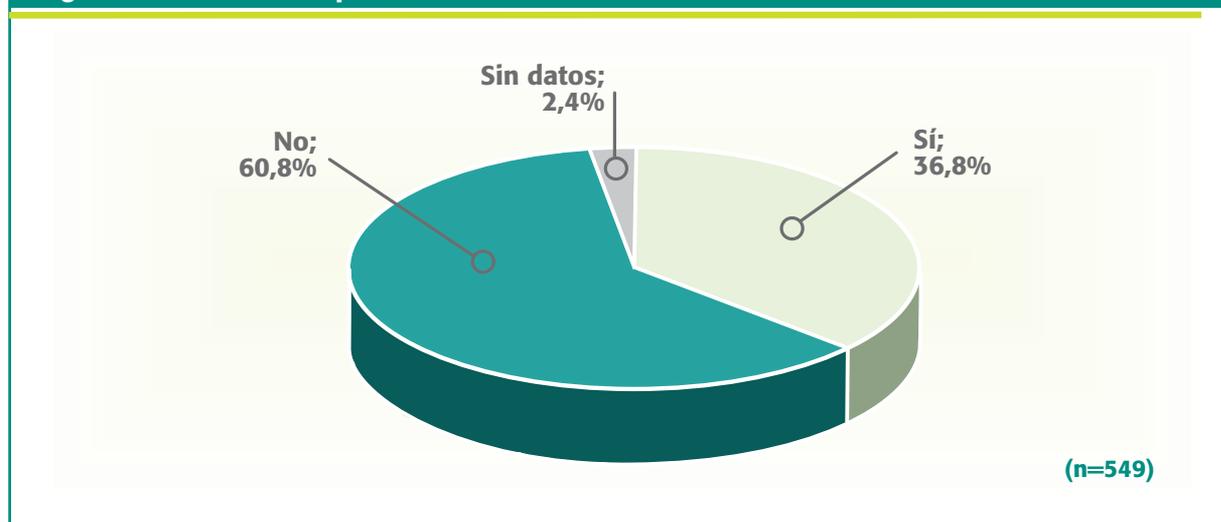
El 14,9% de los pacientes tenían ferritina $> 1.000 \mu\text{g/L}$ al diagnóstico. De éstos, el diagnóstico según la clasificación OMS fue el siguiente:

- Anemia refractaria (AR): 35,4%
- AR con sideroblastos en anillo (AS): 29,3%
- CR con displasia multilineal y sideroblastos en anillo: 12,2%
- CR con displasia multilineal: 11,0%
- AR con exceso de blastos, tipo 1: 2,4%
- SMD inclasificable: 5,0%
- SMD asociado a del (5q) aislada: 3,7%

Tratamiento de la sobrecarga férrica. Tratamiento quelante

El 36,8% de los pacientes recibió tratamiento quelante. Al inicio del tratamiento quelante el 85,2% de la muestra superaba los niveles de ferritina por encima de $500 \mu\text{g/L}$, el 74,3% de la muestra superaba los $1.000 \mu\text{g/L}$ y un 23,3% de la muestra superaba los $2.500 \mu\text{g/L}$.

Figura 20: Tratamiento quelante



4. RESULTADOS (cont.)

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA (cont.)

Tratamiento de la sobrecarga férrica. Tratamiento quelante (cont.)

Tabla 12: Tratamiento quelante

	Total (n=549)	Edad			Años desde el diagnóstico		
		< 65 (n=75)	66-79 (n=276)	≥ 80 (n=189)	< 2 (n=141)	2-5 (n=240)	> 5 (n=136)
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Sí	36,8	50,7	40,9	25,4	19,9	33,3	53,7
No	60,8	48,0	56,2	72,5	75,9	65,0	44,1
SD	2,4	1,3	2,9	2,1	4,3	1,7	2,2
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

En negrita: significación para $p < 0,05$.

Tabla 13: Duración del tratamiento quelante*

	Tratamiento quelante (n=202)
	(%)
< 1 año	13,9
1-2 años	11,4
> 2 años	5,5
No han finalizado	23,3
Sin datos	45,9
TOTAL	100,0
Mediana	1 año

* Diferencia entre fecha fin del tratamiento y fecha de inicio del tratamiento (en años).

Tabla 14: Tratamiento quelante

	< 65 años		66-79 años		≥ 80 años	
	Ferritina al diagnóstico > 1.000 µg/L	Ferritina al diagnóstico > 2.000 µg/L	Ferritina al diagnóstico > 1.000 µg/L	Ferritina al diagnóstico > 2.000 µg/L	Ferritina al diagnóstico > 1.000 µg/L	Ferritina al diagnóstico > 2.000 µg/L
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Tratamiento con DFO	91,7	75,0	51,5	50,0	32,0	66,7

4 casos del grupo de 66-79 años y ferritina > 1.000 µg/L estaban en tratamiento con Exjade y no con DFO.

4. RESULTADOS (cont.)

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA (cont.)

Fármacos

Figura 21: Fármaco administrado como tratamiento quelante

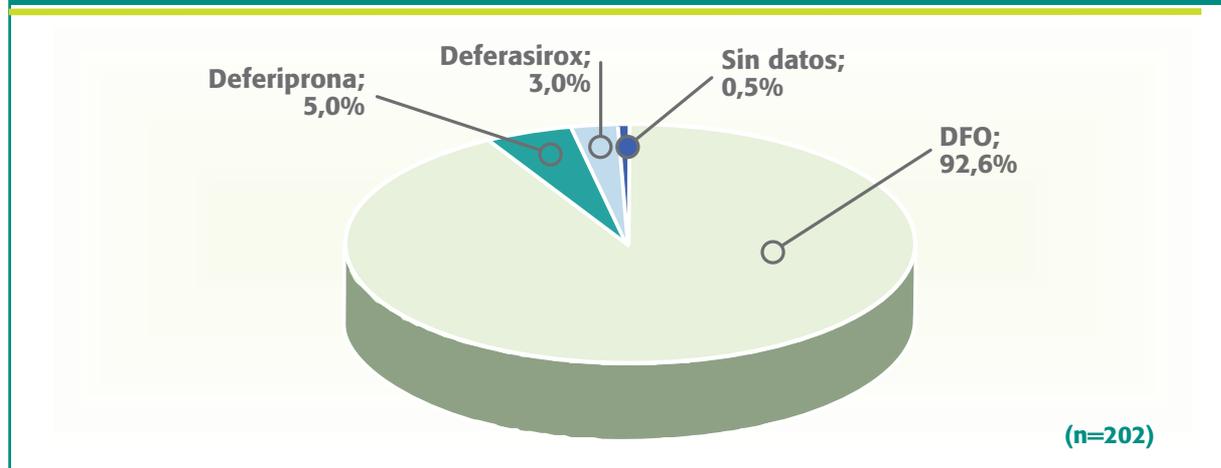
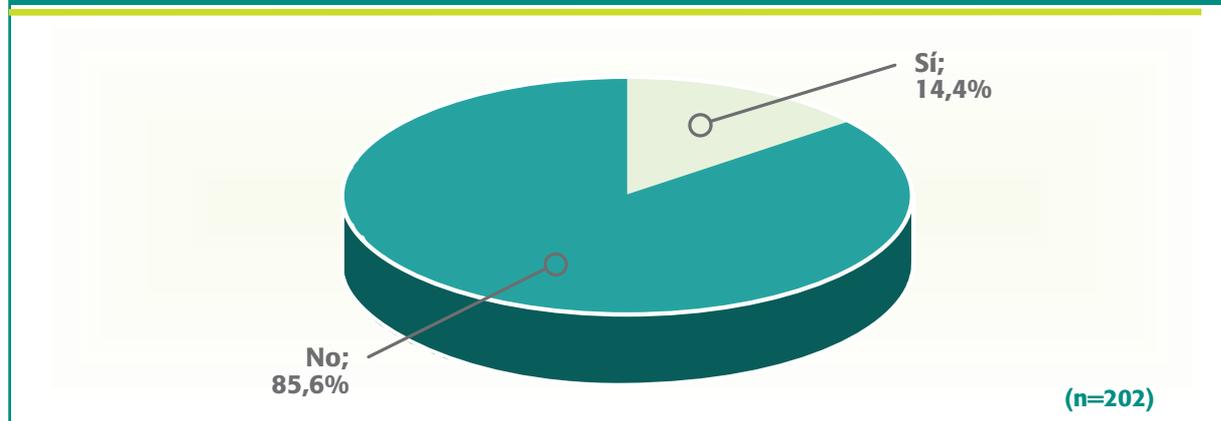


Figura 22: Pautas efectivas con DFO



Los criterios considerados para definir la “pauta mínimamente efectiva” con DFO fueron:

1. Haber recibido una dosis diaria de DFO mínima de 25 mg/Kg o una dosis total a partir de 2 g/día.
2. La dosis diaria requería haber sido recibido al menos 3 días a la semana.

El 14,4% (n=29) de los pacientes con tratamiento quelante tuvieron pautas mínimamente efectivas. No obstante, un 5,4% (n=11) estuvieron con esta pauta al menos durante 12 meses. Dado el pequeño número de casos en tratamiento quelante no se hicieron estudios comparativos.

En 16 pacientes se indicó un dato de ferritina al inicio del tratamiento ≤ 500 $\mu\text{g/L}$. Debido a que no hacen pautas suficientes de quelación con DFO no han tenido efectos indeseables, pero los pacientes se van sobrecargando. No olvidar que iniciar la quelación con niveles de ferritina ≤ 500 $\mu\text{g/L}$, puede producir toxicidad al organismo y esto debe señalarse que no es buena práctica médica.

4. RESULTADOS (cont.)

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA (cont.)

Fármacos (cont.)

Tabla 15: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$) en pacientes con tratamiento quelante (N=202)

	n	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Ferritina al inicio del tratamiento	175	1.986,1	1.633,0	1.397,6	38,0	7.546,0
Último nivel de ferritina	175	2.480,8	2.000,0	1.648,0	72,5	8.700,0

Comparación de medias: p -valor=0,001.

Han transcurrido 0,4 años (4,8 meses) desde la finalización del tratamiento quelante y la fecha del último nivel de ferritina.

Tabla 16: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$) en pacientes quelados con pauta mínimamente efectiva (N=29)

	n	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Ferritina al diagnóstico	26	720,5	394,0	998,1	44,0	4.956,0
Ferritina al inicio del tratamiento	27	2.037,3	1.539,5	1.303,5	472,0	5.038,0
Último nivel de ferritina	27	1.797,7	1.283,0	1.458,7	441,0	6.202,0

Comparación de medias de ferritina (inicio del tratamiento-último nivel): $p > 0,05$. Debido al bajo número de casos no se dispone de potencia estadística para obtener diferencias estadísticamente significativas.

Han transcurrido 2,7 años (33 meses) desde el inicio del tratamiento quelante y la fecha del último nivel de ferritina.

Tabla 17: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$) en pacientes quelados con pauta efectiva (12 meses) (N=11)

	n	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Ferritina al diagnóstico	10	486,3	381,0	350,7	44,0	1.170,0
Ferritina al inicio del tratamiento	10	1.393,0	1.240,0	717,8	718,0	3.300,0
Último nivel de ferritina	11	1.660,2	1.276,0	1.167,1	517,0	4.770,0

No se ha realizado estudio estadístico debido al bajo número de casos.

Se ha realizado un análisis de ANOVA para valorar si existía alguna correlación entre la evolución de la ferritina (diferencia entre el último nivel de ferritina y la ferritina al inicio del tratamiento quelante) con alguna variable importante. Los resultados muestran que no se ha evidenciado correlación estadísticamente significativa:

- Edad: ANOVA $p=0,403$: No existe correlación entre la evolución de la ferritina y la edad.
- Tipo de anemia (Clasificación OMS): ANOVA $p=0,377$: No existe correlación entre la evolución de la ferritina y el tipo de anemia.
- Tratamiento quelante (Sí/No): ANOVA $p=0,585$: No existe correlación entre la evolución de la ferritina y el tratamiento quelante.

Tabla 18: Niveles de ferritina ($\mu\text{g/L}$) en pacientes sin tratamiento quelante (N=334)

	n	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Ferritina al diagnóstico	310	512,0	386,5	614,8	12,0	7.339,0
Último nivel de ferritina	253	1.632,5	1.187,0	1.401,1	25,0	7.588,0

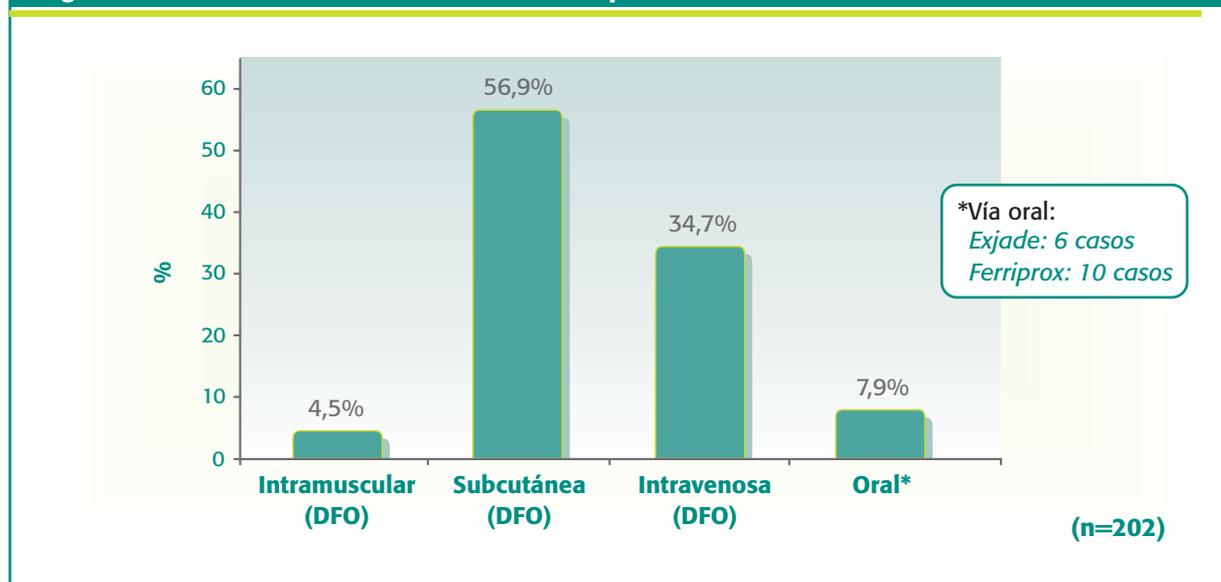
Han transcurrido 2 años (24 meses) desde el diagnóstico y la fecha del último nivel de ferritina.

4. RESULTADOS (cont.)

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA (cont.)

Fármacos (cont.)

Figura 23: Vía de administración del fármaco quelante



Opciones de respuesta múltiples.

Motivos de modificación del tratamiento quelante

39 pacientes modificaron el tratamiento quelante con DFO por los siguientes motivos:

- Poca quelación / Falta de eficacia: 15,4%
- Intolerancia a DFO (molestias locales: 10,3%, habones pruriginosos zona punción: 12,8%, hipoacusia neurosensorial: 7,7%, otros efectos adversos: 10,3%)
- Mal cumplimiento del tratamiento: 10,3%
- Deterioro de la calidad de vida: 5,1%
- Decisión del paciente: 5,1%

Tabla 19: Modificación del tratamiento quelante

	Total (n=202)	Edad			Años desde el diagnóstico			Ferritina al inicio del tratamiento	
		< 65 (n=38)	66-79 (n=113)	≥ 80 (n=48)	< 2 (n=28)	2-5 (n=80)	> 5 (n=73)	< 1.000 (n=35)	≥ 1.000 (n=150)
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Sí	19,3	21,1	16,8	25,0	3,6	18,8	30,1	5,7	22,7
No	67,8	63,2	72,6	60,4	82,1	71,3	60,3	85,7	64,7
SD	12,9	15,8	10,6	14,6	14,3	10,0	9,6	8,6	12,7
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

En negrita: significación para $p < 0,01$.

4. RESULTADOS (cont.)

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA (cont.)

COMENTARIOS SOBRE LA HISTORIA TRANSFUSIONAL, EVALUACIÓN DE LA SOBRECARGA FÉRRICA Y TRATAMIENTO QUELANTE

Transfusiones

La mediana de antigüedad de la primera transfusión fue de 2 años. En los últimos 12 meses la mediana del número de concentrados de hematíes fue de 22,0 y la mediana desde el diagnóstico de 35,0. El 72,5% de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido ≥ 20 concentrados de hematíes desde el diagnóstico.

La frecuencia transfusional media de estos pacientes supone una sobrecarga férrica en los últimos 12 meses de más de 5 gr y de 11 gr desde el diagnóstico, es decir un importante exceso de hierro.

Cabe destacar que a los pacientes de mayor edad se les transfunden menor número de concentrados de hematíes, existiendo diferencias estadísticamente significativas.

Evaluación de la sobrecarga férrica

La medición de los niveles de ferritina se utiliza como método “estándar” para valorar la sobrecarga férrica y al diagnóstico se determinó el nivel de ferritina en el 94,5% de los pacientes (n=519).

Considerando sobrecarga férrica cuando los niveles de ferritina superan los 1.000 $\mu\text{g/L}$ (*Malcovati 2005*), podemos resaltar que en el momento del diagnóstico sólo el 14,9% de la muestra estudiada presentaba sobrecarga. Es decir, una sobrecarga férrica importante al diagnóstico obligaría a descartar otra causa concomitante (alcohol, Sd. dismetabólico, VHC, hemocromatosis hereditaria...).

Al inicio del tratamiento quelante el 74,3% de los pacientes presentaban ferritina ≥ 1.000 $\mu\text{g/L}$ con una ferritina media de 1.964 $\mu\text{g/L}$, incluso un 23,3% tenían ferritina > 2.500 $\mu\text{g/L}$ lo que nos señala que, en general, se espera demasiado tiempo para iniciar la quelación.

Tratamiento quelante

El 72,5% de los pacientes incluidos en el estudio habían recibido ≥ 20 concentrados de hematíes desde el diagnóstico. En base a las recomendaciones internacionales actuales, estos pacientes serían subsidiarios de recibir tratamiento quelante. En este estudio recibió tratamiento quelante el 36,8% de la muestra (n=202). Estos datos ponen de manifiesto que en España sólo un tercio de los pacientes utiliza el tratamiento quelante. Sin embargo, en los pacientes de menor edad (< 65 años) y con ferritina > 1.000 $\mu\text{g/L}$ un 91,7% recibieron tratamiento quelante. El análisis por edades de los pacientes manifiesta un interés por usar la quelación, sobre todo en aquellos casos con edades inferiores y, por lo tanto, mayor probabilidad de supervivencia a largo plazo.

4. RESULTADOS (cont.)

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA (cont.)

El fármaco quelante administrado mayoritariamente fue la DFO, objetivándose una gran dispersión en la vía de administración y en la dosis utilizada.

Utilizando como referencia la dosis de DFO que se considera efectiva en pacientes con T. Maior (25-40 mg/Kg/d en bombas subcutáneas de infusión continua durante 8-12 horas al día, durante 5-7 días/s) y en un intento de extraer conclusiones, establecimos como “pauta mínimamente efectiva” una dosis diaria mínima de DFO de 25 mg/Kg ó 2 gr, al menos 3 días por semana. Los resultados aportan que sólo un 14,4% (n=29) de los pacientes recibió una “pauta mínimamente efectiva” con DFO. Esta dosis insuficiente sería la explicación a la falta de eficacia en general que tuvieron los pacientes en tratamiento quelante (ferritina: inicial 1.964 µg/L, final 2.485 µg/L), sin embargo en los 29 pacientes que recibieron una dosis adecuada se consiguió un control de la sobrecarga (ferritina inicial 2.037 µg/L, final 1.797 µg/L).

La duración del tratamiento quelante fue corta (mediana de 1 año) y transcurrieron casi 5 meses desde la finalización del tratamiento quelante hasta la fecha del último nivel de ferritina.

En un 19,3% de la muestra se decidió una modificación del tratamiento con DFO (sobre todo los pacientes de diagnóstico menos reciente); los motivos fueron varios, destacando la falta de eficacia/poca quelación y la intolerancia al tratamiento. Esto conlleva en la práctica a que muchos de los pacientes con SMD y una elevada sobrecarga férrica no mantengan ningún tratamiento quelante de forma prolongada.

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA (cont.)

COMENTARIO FINAL

Los datos objetivos obtenidos durante el primer semestre del 2007 sobre 549 pacientes con SMD de riesgo bajo-intermedio en fase transfusional que nos aporta el estudio IRON han permitido confirmar la realidad en el aspecto diagnóstico y terapéutico en España de estos enfermos. La situación se puede resumir en tres apartados:

- a) Respecto al diagnóstico destacaríamos que la determinación del cariotipo en médula ósea sólo llega al 71,8% y el estudio FISH al 12% de los enfermos.

La falta de cariotipo en un número de pacientes que consideramos importante y en los que obviamente no se podía determinar el IPSS, motivó que la inclusión de pacientes en este trabajo se abriera también a aquellos con Índice Pronóstico Español bajo.

- b) Respecto al tratamiento de la anemia destacar la utilización frecuente de los factores de crecimiento, ya que un 71% de los pacientes recibieron EPO-rh \pm G-CSF. A pesar de esta amplia utilización es de destacar que el tratamiento con EPO-rh sigue sin indicación abierta para SMD.

- c) Respecto al tratamiento quelante de Fe, que fue el objetivo principal de este trabajo, los datos permiten concluir que la quelación con DFO:

- Se extiende a pocos pacientes con supuesta indicación (36,8%).
- Se comienza a quelar tarde (ferritina media de inicio 1.964 μ g/L).
- Se utiliza a dosis inadecuadamente bajas, de hecho sólo un 14,4% de los pacientes quelados recibían una dosis mínima teóricamente efectiva, y sólo estos últimos consiguieron un resultado "eficaz" del tratamiento al mantenerse su nivel de ferritina a pesar de continuar con transfusiones periódicas.
- Se quela durante poco tiempo. Sólo el 5,4% de los enfermos bien quelados (dosis efectiva), lo fueron al menos durante 12 meses.

En resumen, de 202 pacientes sometidos a quelación con DFO, sólo 11 enfermos (5,4%), mantuvieron una dosis terapéutica durante 1 año o más tiempo.

Estos resultados no pueden sorprender a aquellos con actividad asistencial clínica en SMD, conscientes de la dificultad de mantener en pacientes de edad, un tratamiento con DFO en largas horas de infusión subcutánea diaria a pesar de las mejoras técnicas en las bombas de infusión. En este sentido, el Grupo Español de Eritropatología en su estudio prospectivo observacional sobre 28 pacientes quelados con DFO, ya demostró la nula tolerancia al mismo, objetivándose que a los 36 meses sólo permanecían 2 pacientes en tratamiento (*Med Clin Barc 2005*).

4. RESULTADOS (cont.)

4.6 EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA (cont.)

La mala adhesión al tratamiento con DFO en pacientes con SMD que demuestra este trabajo en España se podría considerar universal, porque a pesar de las recomendaciones y guías de quelación de los diferentes Grupos de Expertos, intentando extrapolar los resultados en la mejoría de supervivencia obtenido en Talasemia Maior con DFO, aún estamos a la espera de la publicación de datos válidos, tanto en número como en cuanto a la duración del tratamiento. Aunque hay estudios presentados en forma de abstract a congresos que parecen confirmar este aspecto.

Demostrar un aumento de supervivencia por Quelación en estos SMD sigue siendo un reto abierto a la utilización de otros fármacos quelantes que sean eficaces y seguros, pero al mismo tiempo mucho más fáciles de administrar y tolerar por pacientes de edad.

VALORACIÓN DEL ESPECIALISTA SOBRE LOS ASPECTOS DEL MANEJO EN GENERAL DE SUS PACIENTES

Los datos de opinión médica sobre el manejo general de los pacientes muestran de forma orientativa (n=42) que, para la mayoría de los encuestados, los criterios utilizados para decidir realizar transfusiones a sus pacientes son el nivel de hemoglobina y la sintomatología, siempre que el nivel de hemoglobina esté entre 70-90 g/L (media 80 g/L). Según estos datos, en España probablemente exista cierta resistencia a iniciar las transfusiones, si se compara con los datos de hemoglobina publicados en el consenso de Nagasaki (Japón 2005), donde sitúa el rango en Europa entre 80-100 g/L. La decisión de iniciar las transfusiones es, en general, tomada de forma consensuada por el paciente y el médico.

El seguimiento de los pacientes se realiza, tal y como indica el consenso europeo, cada 3 meses, aunque los resultados muestran un rango de 1-12 meses.

En cuanto a los parámetros empleados para el seguimiento de la sobrecarga férrica, opinan que debe determinarse la ferritina sérica, el índice de saturación, la sideremia y la transferrina. Es de destacar, que el único punto discrepante con las recomendaciones establecidas por el consenso es el de la RMN hepática para determinar el hierro hepático. Muy pocos de los encuestados realiza RMN para determinar el hierro hepático.

La mayoría de los encuestados (91%) indica que el criterio utilizado para comenzar un tratamiento quelante debe ser el nivel de ferritina, y una importante proporción (35%) opina que además se debe utilizar la cantidad de concentrados de hematíes transfundidos. Los niveles de ferritina para decidir comenzar un tratamiento quelante están entre 500-3.000 µg/L (mediana=1.000 µg/L), aunque según el consenso de Nagasaki 2005 debería ser entre 1.000-2.000 µg/L. Por otro lado, el número de concentrados de hematíes para comenzar un tratamiento quelante está entre 10-40. Más de la mitad de los encuestados opinan que el número de concentrados de hematíes debe ser ≥ 20 para decidir comenzar el tratamiento.

La inmensa mayoría de los encuestados no instauran el tratamiento desde que comienza el programa de concentrados de hematíes, de hecho suelen esperar una media de 9,8 meses (rango de 3 a 36 meses). El 76% de los encuestados esperan 6 meses o más para instaurar el tratamiento quelante.

5. RESULTADOS ENCUESTA OPINIÓN MÉDICA

VALORACIÓN DEL ESPECIALISTA SOBRE LOS ASPECTOS DEL MANEJO EN GENERAL DE SUS PACIENTES

Tabla 20: Niveles de hemoglobina para transfundir (g/L)

	n	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Nivel de hemoglobina	36	80,0	80,0	4,0	70,0	90,0

Tabla 21: Seguimiento de los pacientes (meses)

	n	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Seguimiento (meses)	35	3,8	3,0	2,6	1,0	12,0

Tabla 22: Parámetros empleados para el seguimiento de la sobrecarga férrica

	(n=42)
	(%)
Ferritina sérica	97,6
Índice de saturación	57,1
Sideremia	50,0
Transferrina	42,9
Ecocardiograma	11,9
Hierro hepático por RMN	7,1
Ninguno	2,4

Opciones de respuesta múltiples.

Tabla 23: Niveles de ferritina (µg/L) para comenzar un tratamiento quelante

	n	Media	Mediana	DT	Mínimo	Máximo
Ferritina	31	1.196,8	1.000,0	535,1	500,0	3.000,0

LISTADO DE PARTICIPANTES

APellidos Médicos	Centro de Trabajo	Provincia
Aguado Bueno	Hospital de la Princesa	MADRID
Allegue Vilaso	Complejo Hospitalario de Pontevedra	PONTEVEDRA
Almagro Sánchez de Puerta	Hospital Virgen de las Nieves	GRANADA
Alonso Rosa	Hospital Virgen del Rocío	SEVILLA
Altes Hernández	Hospital Espíritu Santo	BARCELONA
Álvarez Rivas	Hospital Reina Sofía	CÓRDOBA
Andreu Lapiedra	Hospital Universitario Dr. Peset	VALENCIA
Arrizabalaga Amuchastegui	Hospital de Cruces	VIZCAYA
Atutxa Aresti	Hospital Comarcal de Galdácano	VIZCAYA
Bailén García	Hospital Carlos Haya	MÁLAGA
Barbón Fernández	Hospital de León	LEÓN
Bargay Llonart	Hospital Sont Llatzer	BALEARES
Beltrán de Heredia	Hospital de Basurto	VIZCAYA
Benavente Cuesta	Hospital Clínico San Carlos	MADRID
Bendaña López	Hospital Clínico Universitario Santiago Compostela	LA CORUÑA
Bermejo Estevan	Hospital Sagrado Corazón	BARCELONA
Bernal del Castillo	Hospital Universitario Central de Asturias	ASTURIAS
Biedma López	Hospital San Juan de la Cruz	JAÉN
Blanchard Rodríguez	Hospital Ramón y Cajal	MADRID
Bombin Canal	Hospital Ramón y Cajal	MADRID
Bosch Llobet	Hospital de Mataró	BARCELONA
Calavia Lacarra	Hospital San Millán	LA RIOJA
Cano Luis	Complejo Hospitalario 'La Mancha-Centro'	CIUDAD REAL
Carbonell Ramón	Consorcio Hospital General	VALENCIA
Carrascosa Vallejo	Hospital Comarcal de Galdácano	VIZCAYA
Casaño Sánchez	Hospital Reina Sofía	CORDOBA
Castro Mouzo	Complejo Hospitalario de Vigo-Hospital Xeral-Cies	PONTEVEDRA
Cladera Serra	Hospital Sont Llatzer	BALEARES
Clavero Ferrer	Hospital Torrecárdenas	ALMERÍA
Clavero Sánchez	Hospital de Motril	GRANADA
De la Rubia	Hospital Universitario La Fe	VALENCIA
De Paz Arias	Hospital Universitario La Paz	MADRID
Del Campo Rincón	Complejo Hospitalario 'La Mancha-Centro'	CIUDAD REAL
Del Cañizo Fernández Roldán	Hospital C.U. de Salamanca	SALAMANCA
Del Castillo Rueda	Hospital Gregorio Marañón	MADRID
Durán Nieto	Hospital Ciudad de Jaén	JAÉN
Duran Pastor	Hospital Son Dureta	BALEARES
Estany Raluy	Hospital Mutua Terrassa	BARCELONA
Esteban Muñoz	Hospital Ciudad de Jaén	GRANADA
Fernández de la Mata	Hospital Infanta Margarita - Cabra	CORDOBA
Fernández Lago	Complejo Hospitalario Juan Canalejo	LA CORUÑA
Figueredo Manrique	Hospital Virgen de la Macarena	SEVILLA
Font Ferré	Hospital Tortosa Verge de la Cinta	TARRAGONA
Franco Osorio	Hospital Punta de Europa	CÁDIZ
Funes Vera	Hospital Santa Maria del Rosell	MURCIA
Gallardo Giralt	Instituto Catalán de Oncología (ICO)	BARCELONA
García Delgado	Hospital Clínico Universitario de Málaga	MÁLAGA
García Frade	Hospital Rio Hortega	VALLADOLID
García Hernández	Hospital General Universitario de Alicante	ALICANTE
García Menoyo	Hospital de Basurto	VIZCAYA
García Pintos	Consorcio Sanitario de Terrassa	BARCELONA
Giraldo Castellanos	Hospital Miguel Servet	ZARAGOZA
Gómez García de Soria	Hospital de la Princesa	MADRID
González González	Hospital Universitario de Canarias	TENERIFE
González Navarro	Hospital Nuestra Señora de la Salud	GRANADA
Gonzalez Porras	Hospital Clínico Universitario de Salamanca	SALAMANCA
González Rodríguez	Hospital de Cabueñes	ASTURIAS
Gorosquieta Sánchez	Hospital de Navarra	NAVARRA
Groiss Buiza	Hospital Infanta Cristina	BADAJOS
Guerra Hernando	Hospital Sont Llatzer	BALEARES

6. ANEXOS (CONT.)

LISTADO DE PARTICIPANTES (cont.)

APellidos Médicos	Centro de Trabajo	Provincia
Guzmán Zamudio	Hospital del SAS de Jérez	CÁDIZ
Hernández Regi	Hospital de Calella	BARCELONA
Lemes Castellano	Hospital Dr. Negrín Las Palmas Gran Canaria	CANARIAS
León Lara	Hospital de Jerez de la Frontera	CÁDIZ
Llorente Cabrera	Hospital Juan XXIII	TARRAGONA
López García-Carreño	Hospital Santa Maria del Rosell	MURCIA
López Garrido	Hospital Virgen de las Nieves	GRANADA
López López	Hospital Virgen del Puerto	CÁCERES
Macía Virgili	Hospital Universitario Arnau de Vilanova	LERIDA
Márquez Navarro	Hospital de Basurto	VIZCAYA
Martí Tutusaus	Hospital Mutua Terrassa	BARCELONA
Martín Antorán	Hospital Universitario Río Hortega	VALLADOLID
Martínez Bilbao	Hospital Comarcal de Galdácano	VIZCAYA
Mascaró Riera	Hospital Sont Llatzer	BALEARRES
Menchaca Echevarría	Hospital Txagorritxu de Vitoria	ÁLAVA
Montesinos Fernández	Hospital Universitario La Fe	VALENCIA
Muñoz Muñoz	Hospital Puerta del Mar	CÁDIZ
Navarro Álvarez	Hospital Virgen de las Nieves	GRANADA
Ojanguren Bergaz	Hospital Comarcal de Galdácano	VIZCAYA
Ojeda Gutiérrez	Clínica Puerta de Hierro	MADRID
Olabarría Santuizun	Hospital de Basurto	VIZCAYA
Orriols Bernet	Fundación Manresa Althaia	BARCELONA
Ortega Rivas	Centro Asistencial de Palencia	PALENCIA
Ortíz Conde	Hospital Universitario 12 de Octubre	MADRID
Osorio Prendes	Hospital Gregorio Marañón	MADRID
Palomera Bernal	Hospital Clínico de Zaragoza	ZARAGOZA
Pascual García	Hospital Príncipe de Asturias - Alcalá de Henares	MADRID
Pedro Olivé	Hospital del Mar	BARCELONA
Pérez Mendiguren Ruiz de Olalla	Hospital General Yagüe	BURGOS
Pérez-Pons de la Villa	Hospital Severo Ochoa - Leganés	MADRID
Peris Vidal	Hospital Municipal de Badalona	BARCELONA
Plensa Alberca	Hospital de Mataró	BARCELONA
Prieto Pareja	Fundación Jiménez Díaz	MADRID
Rabasa Garaibar	Hospital San Millán	LA RIOJA
Ramos Ortega	Hospital de León	LEÓN
Remacha Sevilla	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	BARCELONA
Requena Vilaplana	Hospital San Juan de la Cruz	JAÉN
Ríos Tamayo	Hospital Comarcal Valle de los Pedroches	CÓRDOBA
Rodríguez Fernández	Hospital de Mataró	BARCELONA
Rodríguez Rodríguez	Hospital Juan Ramón Jiménez	HUELVA
Ruiz Marco	Hospital General de Albacete	ALBACETE
Sánchez García	Hospital Vall d'Hebron	BARCELONA
Sánchez García	Hospital Reina Sofía	CORDOBA
Sánchez-Tello de Carranza	Hospital Arnau de Vilanova	VALENCIA
Sanz Santillana	Hospital Universitario La Fe	VALENCIA
Solano Ramos	Hospital Ntra. Sra. del Prado-Talavera de la Reina	TOLEDO
Solano Vercet	Hospital Clínico Universitario de Valencia	VALENCIA
Soler Campos	Hospital Parc Taulí	BARCELONA
Tejedor Gutiérrez	Hospital Santa Maria del Rosell	MURCIA
Torres González	Hospital Torrecárdenas	ALMERIA
Uranga Uranga	Hospital Donostia	GUIPÚZCOA
Urbano Ramos	Hospital Comarcal Valle de los Pedroches	CORDOBA
Vela Payan	Hospital de Calella	BARCELONA
Verruga Oñate	Hospital San Juan de la Cruz	JAÉN
Vicente Folch	Consorcio Sanitario de Terrassa	BARCELONA
Vicente García	Hospital Universitario Morales Meseguer	MURCIA
Villegas Martínez	Complejo Universitario San Carlos	MADRID
Xicoy Cirici	Hospital German Trias i Pujol	BARCELONA
Yáñez Sansegundo	Hospital Marqués de Valdecilla	SANTANDER

CUESTIONARIO UTILIZADO

Cuestionario nº:

Estudio

IRON

Manejo del soporte transfusional
y quelación de hierro en
síndrome mielodisplásico

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

PRESENTACIÓN

La inmensa mayoría de pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) precisan transfusiones sanguíneas de forma crónica. La sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones repetidas puede provocar graves complicaciones cardiovasculares, hepáticas y endocrinas.

Los tratamientos quelantes disponibles hasta ahora disminuyen la sobrecarga de hierro pero su toxicidad o inconveniente forma de administración hacen que el manejo de esta complicación sea heterogéneo, inadecuado y, en muchas ocasiones, ineficaz.

La información sobre tratamientos quelantes del hierro es amplia y evoluciona rápidamente como corresponde a un área en la que el desarrollo de tratamientos innovadores es constante. En estas circunstancias, es imprescindible conocer de forma objetiva y rigurosa la situación actual de esta realidad asistencial y los procedimientos terapéuticos que se están utilizando, de tal forma que sea posible una "puesta en común" sobre las experiencias y necesidades.

En esta encuesta se recogen datos de los pacientes respecto de los antecedentes y las características diagnósticas y terapéuticas, así como valoraciones del hematólogo sobre la situación actual.

INSTRUCCIONES

CRITERIO DE INCLUSIÓN DE PACIENTES EN EL ESTUDIO: Incluir los primeros casos (mínimo 5 y máximo de 20) en su consulta, de SMD de riesgo bajo o intermedio (IPSS) en el momento de la inclusión, que sean transfusión-dependientes y que hayan recibido al menos 10 concentrados de hematíes.

PERIODO DE RECOGIDA DE DATOS: Se realizará entre los meses de enero y mayo de 2007. El cuestionario debe ser cumplimentado por el médico investigador.

Como regla general a lo largo del cuestionario usted tendrá sólo que anotar un aspa o circular (indistintamente) en las respuestas situadas en las zonas coloreadas. En otros casos deberá introducir un dato específico en el campo correspondiente. Por favor no deje preguntas sin responder. Si no dispone de información para contestar la pregunta, anótelo o rellene la casilla con "no disponible" o "no aplicable" según corresponda. Algunas de las preguntas admiten una respuesta múltiple.

CONFIDENCIALIDAD: Toda la información de este cuestionario es tratada exclusivamente como agregados estadísticos y nunca individualmente a lo cual estamos obligados legal y profesionalmente. Se recoge del paciente un **consentimiento firmado** tras haberle entregado una **hoja informativa**. El médico anotará en una **hoja de control** separada, que queda en su poder, el nº del cuestionario junto con las iniciales del paciente, a efectos de corrección de datos. Toda esta documentación se anexa en la carpeta.

6. ANEXOS (CONT.)

CUESTIONARIO UTILIZADO (cont.)

I. DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL MÉDICO*

Apellidos: <input type="text"/>	Nombre: <input type="text"/>
Teléfono de contacto: <input type="text"/>	e-mail: <input type="text"/>
Hospital: <input type="text"/>	Provincia: <input type="text"/>
Nº de camas del Hospital: <input type="text"/>	Población de referencia: <input type="text"/>
Nº de pacientes con SMD en el servicio en el momento actual (aprox.): <input type="text"/>	

* Datos confidenciales recogidos exclusivamente a efectos de control y supervisión del cuestionario

II. ANTECEDENTES DEL PACIENTE

Fecha de nacimiento: (mes/año): / **Sexo:** Varón Mujer

Signos y síntomas:

Anemia	<input type="checkbox"/>	Fiebre	<input type="checkbox"/>
Pérdida de peso y apetito	<input type="checkbox"/>	Sangrados	<input type="checkbox"/>
Cansancio	<input type="checkbox"/>	Otros (especificar):	<input type="text"/>

Comorbilidad:

Antígeno AG HBs:	<input type="checkbox"/>	VHC:	<input type="checkbox"/>
Otros (especificar):	<input type="text"/>		

Factores genéticos y antecedentes familiares:

Hábitos de vida destacables:

Otros antecedentes destacables:

Fecha de diagnóstico SMD: (mes/año): /

Clasificación OMS¹ en el momento del diagnóstico

Anemia refractaria	<input type="checkbox"/>	Anemia refractaria con exceso de blastos, tipo 1	<input type="checkbox"/>
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	<input type="checkbox"/>	Anemia refractaria con exceso de blastos, tipo 2	NO
Citopenia refractaria con displasia multilineal	<input type="checkbox"/>	Síndrome mielodisplásico, inclasificable	<input type="checkbox"/>
Citopenia refractaria con displasia multilineal y sideroblastos en anillo	<input type="checkbox"/>	Síndrome mielodisplásico asociado a del (5q) aislada	<input type="checkbox"/>

Clasificación FAB:

Anemia refractaria simple	<input type="checkbox"/>	Anemia refractaria con exceso de blastos en transformación	NO
Anemia refractaria con sideroblastos en anillo	<input type="checkbox"/>	Leucemia mielomonocítica crónica	<input type="checkbox"/>
Anemia refractaria con exceso de blastos	<input type="checkbox"/>	SMD "de novo"	<input type="checkbox"/>
		SMD secundario	<input type="checkbox"/>

(Ver Anexo adjunto en interior de carpeta) - Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002;100:2292-302.

CUESTIONARIO UTILIZADO (cont.)

III. DATOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO

% de Blastos en médula ósea al diagnóstico: %

Citopenias al diagnóstico:

Hemoglobina g/dLNeutrófilos x10⁹/LPlaquetas x10⁹/L

Cariotipo en médula ósea:

Sí No Resultados (si procede)

Estudio FISH en médula ósea:

Sí No Resultados (si procede) IPSS del paciente al diagnóstico:

IPSS (International prognostic scoring system)	Puntuación				
	0	0,5	1	1,5	2,0
Blastos en MO (%) ¹	< 5	5-10	-	11-20	21-30
Número de citopenias ²	0-1	2-3	-	-	-
Categoría citogenética ³	Bajo	Intermedio	Alto	-	-

ÍNDICE PRONÓSTICO ESPAÑOL	Puntuación			Grupo de riesgo	Puntuación
	0	1	2		
Blastos en MO (%)	< 5	5-10	11-30	Bajo	0-1
Plaquetas (X10 ⁹ /L)	≥ 100	51-100	≤ 50	Intermedio	2-3
Edad (años)	≤ 60	> 60		Alto	4-5

IP español al diagnóstico: ²Plaquetas < 100.000/μL. Hemoglobina < 10 g/dL. Neutrófilos < 1.800/μL³Bajo = normal, 5q-, 20q-, -Y; Intermedio = otras anomalías; Alto = cariotipo complejo (≥ 3 anomalías) y/o anomalías específicas 7-,

IV. TRATAMIENTO SMD

Uso de los factores de crecimiento:

¿Ha recibido Eritropoyetina y/o G-CSF?

Sí No EPO sola EPO + G-CSF

¿Han cesado las transfusiones con EPO sola?

Sí No

¿Han cesado las transfusiones al añadir G-CSF a la EPO?

Sí No

(continúa...)

6. ANEXOS (CONT.)

CUESTIONARIO UTILIZADO (cont.)

IV. TRATAMIENTO SMD (cont.)

Empleo de otras drogas:

Talidomida

Lenalidomida

Otras (especificar):

Quimioterapia

Tipo:

Respuesta:

¿Han cesado las transfusiones?

Sí

No

V. TRANSFUSIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ANEMIA

Fecha de la 1ª transfusión: (mes/año): /

Nº de concentrados de hemáties recibidos...

...en los últimos 12 meses:

...desde el diagnóstico:

VI. EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA FÉRRICA

Indique niveles de Ferritina en el diagnóstico: ng/mL

¿Ha recibido el paciente tratamiento quelante?

Sí No

Fecha de inicio del tratamiento (mes/año): /

Fecha de finalización del tratamiento (mes/año): /

Indique niveles de Ferritina al inicio del tratamiento: ng/mL

¿Qué fármaco se administró?: Especificar dosis:

Especificar vía: Duración del tratamiento

¿Se cambió el tratamiento?

Sí No

Motivos del cambio de tratamiento:

.....
.....

Último nivel de Ferritina: ng/mL Fecha: / /

Muchas gracias por su colaboración

SOCIOLOGÍA Y COMUNICACIÓN



Asociación
Española de
Hematología y
Hemoterapia

SOCIOLOGÍA Y COMUNICACIÓN
