



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MÉDICA.

**EFFECTIVIDAD DEL DEFERASIROX EN EL TRATAMIENTO DE LA  
SOBRECARGA DE HIERRO POSTRANSFUSIONAL SECUNDARIA A  
ANEMIAS CRONICAS.**

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

DR. JESUS ANTONIO TOLEDO AGUILERA.



ASESOR DE TESIS:  
DRA. NORA NANCY NUÑEZ VILLEGAS.  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA.

ASESOR METODOLOGICO:  
DRA. LAURA E. ESPINOZA HERNANDEZ.  
JEFA DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. José Luis Matamoros Tapia.  
Director de Enseñanza e Investigación en Salud.  
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
U.M.A.E CMN”La Raza”

---

Dr. Jorge Menabrito Trejo.  
Jefe de División de Pediatría  
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
U.M.A.E CMN”La Raza”

---

Dr. Mario González Vite.  
Coordinador General del Curso de Especialización de Pediatría Médica  
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
U.M.A.E CMN “La Raza”.

---

Dra. Nora Nancy Núñez Villegas.  
Medico Adscrito al Servicio de Hematología Pediátrica  
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
U.M.A.E CMN”La Raza”

---

Dra. Laura E. Espinoza Hernández.  
Jefa del Servicio de Hematología Pediátrica  
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
U.M.A.E CMN “La Raza”

---

Dr. Jesús Antonio Toledo Aguilera.  
Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Pediatría Médica  
Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”  
U.M.A.E CMN “La Raza”

## AGRADECIMIENTOS.

*Gracias a Dios por haberme permitido realizar mis sueños como profesional, por haberme dado más de los que un día soñé.*

*A mis Padres por su apoyo incondicional en los momentos difíciles durante estos años, ya que gracias a ellos soy Medico.*

*A todas aquellas personas que hicieron posible la realización de este trabajo de investigación, agradezco profundamente su cooperación y el tiempo dedicado.*

## RESUMEN.

**Antecedentes:** Los pacientes que requieren tratamiento transfusional crónico por condiciones clínicas como Aplasia Pura de la Serie Roja, Talasemia Mayor, Drepanocitosis o Síndromes Mielodisplásicos tienen un alto riesgo de desarrollar sobrecarga de hierro. Esta última condición es responsable del deterioro en la estructura y función de diversos órganos como corazón, hígado, páncreas e hipófisis lo que disminuye la expectativa de vida de estos enfermos.

Con base en lo anterior, todos los pacientes que requieren de transfusiones repetidas por anemia crónica deben ser evaluados médicamente de manera intermitente y en caso necesario, recibir tratamiento quelante de hierro.

**Objetivo:** El propósito del presente estudio es determinar la efectividad del Deferasirox como un agente quelante oral en el tratamiento de la sobrecarga de hierro secundaria a manejo transfusional repetido en niños con anemia crónica.

**Variables:** Variable Independiente **Deferasirox.**

Variable Dependiente. **Ferritina Sérica.**

**Tipo de estudio:** Longitudinal, Descriptivo y Retrospectivo (Serie de Casos).

**Universo de Trabajo:** Pacientes bajo tratamiento transfusional múltiple secundario a anemia crónica que cumplan con los criterios de selección y sean tratados en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" en el período comprendido entre el 1º de febrero y el 31 de Julio de 2008.

**Material y Métodos:** Se revisaron los expedientes de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección como son : historia clínica, exploración física, pruebas de laboratorio (de función hepática y renal) así como valoración oftalmológica, auditiva, cardiológica y endocrinológica de manera inicial y que hayan recibido una dosis oral diaria de Deferasirox de 30mg/kg en comprimidos dispersables y mensualmente hasta finalizar el estudio, se determinaron niveles de ferritina sérica así como el resto de las pruebas y evaluaciones señaladas. Concluido el estudio, los datos se vaciaron en el formato de recolección correspondiente (Anexo 2) y se realizó el análisis estadístico y la presentación de resultados a través de tablas y graficas.

**RESULTADOS.** Se estudiaron 5 pacientes pediátricos con diagnóstico de Aplasia pura de serie roja y sobrecarga de hierro secundaria; con niveles de ferritina basales de 7587-8904ng/ml, posterior a 6 meses de tratamiento con Deferasirox a 30mg/kg/día se logró una disminución del 54% de los niveles basales de la ferritina sérica en el 100% de los pacientes.

**CONCLUSIONES.** Consideramos que el Deferasirox es efectivo para disminuir los niveles de ferritina sérica y se requiere un seguimiento a largo plazo para lograr la disminución de ferritina sérica por debajo de 500ng/ml.

# INDICE

TITULO.....	3
RESUMEN.....	5
MARCO TEORICO.....	7
JUSTIFICACION.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
OBJETIVOS.....	14
HIPOTESIS.....	15
MATERIAL Y METODOS. ....	16
VARIABLES DE ESTUDIO.....	17
ASPECTOS ETICOS.....	19
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO....	20
RESULTADOS.....	21
GRAFICAS Y TABLAS.....	22
DISCUSIÓN.....	28
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	31
ANEXOS.....	34

## MARCO TEORICO.

El hierro es uno de los elementos esenciales para la vida, forma parte de numerosas enzimas y cofactores, participando en el transporte del oxígeno a los tejidos, de igual forma participa en los procesos de proliferación celular, siendo indispensable para que la ribonucleótido reductasa catalice el paso de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos. Como consecuencia de su elevado potencial redox, puede producir toxicidad al facilitar la formación de radicales libres. (1)

La sobrecarga de hierro en pacientes bajo transfusiones regulares por anemia crónica secundaria a padecimientos como la anemia aplásica adquirida, anemia hemolítica crónica, síndromes mielodisplásicos, talasemias, aplasia pura de serie roja congénita y adquirida, es responsable del deterioro de órganos como el corazón, hígado, páncreas y de la función endocrina, disminuyendo la sobrevida. El exceso de hierro aumenta en el interior de las células, la concentración de proteínas que se unen al hierro; como la ferritina y en los lisosomas se incrementan los complejos de hemosiderina.

El hierro no enlazado a la transferrina se encuentra en formas de bajo peso molecular y el hierro movilizado de la ferritina puede iniciar reacciones de radicales libres. Este hierro libre es capaz de iniciar un ciclo redox y oscilar entre la forma férrica y ferrosa lo cual genera radicales libres (primariamente radicales hidroxilo) los cuales son responsables de la peroxidación de los lípidos y el daño a los organelos que llevan a la muerte celular. Los oxiradicales dañan a los lípidos de las células, los ácidos nucleicos y proteínas. (1)

La peroxidación de los lípidos es asociado con el deterioro de las mitocondrias, lisosomas, microsomas y de la función de la membrana, el daño a la membrana de los lisosomas es seguida por la liberación en el citoplasma de enzimas hidrolíticas y este asociado al daño mitocondrial son los responsables de la necrosis celular, seguido de una reacción pericelular y fibrosis en los tejidos afectados.

En el hígado las células de Kupffer son activadas y se producen citocinas fibrogenicas tal como el Factor de crecimiento y transformación b1. Los pacientes con talasemia homocigota requieren de transfusiones desde edades muy tempranas, el manejo correcto de estos pacientes puede llevarlos a una vida normal, ya que se inhibe la hiperactividad de la médula ósea y retrasa la aparición del hiperesplenismo. Sin embargo el promedio anual de transfusión de eritrocitos es de 140 a 165mg de eritrocitos en pacientes no esplenectomizados y esplenectomizados respectivamente, lo cual es igual a 160 a 180mg de hierro/kg/año, (0.49 a 0.44mg/kg/día). Este exceso de hierro se acumula inicialmente en el sistema reticuloendotelial y posteriormente a todos los parénquimas de la economía resultando en complicaciones tales como las cardiopatías, diabetes, hipotiroidismo, hipoparatiroidismo, hipogonadismo, talla baja así como el retraso en la madurez sexual.(2)

Antes de la introducción de la terapia de quelación de hierro los pacientes no sobrevivían más de la tercera década de la vida y su complicación principal era la falla cardíaca, encontrándose en una serie italiana de 1100 pacientes que el 71% presentaba algún grado de cardiopatía (miocardioclerosis). La arritmia, cardiomegalia, la falla cardíaca y la pericarditis son signos de daño miocárdico.

Cunninham et al. Reportaron en un estudio de 342 pacientes con talasemias que los niveles de ferritina se encontraron en 147 – 11010ng/ml con una media de 1696ng/ml. El contenido de hierro encontrado en las biopsias hepáticas de estos pacientes fue de 7.8ng/gr del peso seco. En los pacientes de 16 a 24 años de edad el 5% presentó enfermedad cardíaca que requirió tratamiento, el 10% de los pacientes presentó cirrosis hepática demostrada por biopsia. (3)

En un seguimiento de pacientes de 1967 a 1988 se determinó el intervalo de tiempo en que aparecen las complicaciones de la sobrecarga de hierro, esto fue estimado en base a las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se encontró que las manifestaciones de enfermedad cardíaca o hipotiroidismo se presentaron después de los 12 años y la diabetes nunca apareció antes de los 17 años. Las curvas de supervivencia muestran que a la edad de 20 años promedio, el 30% de los pacientes presentaron enfermedad cardíaca, 43% diabetes, 28% hipotiroidismo y 22% hipoparatiroidismo lo cual puede manifestarse como tetania e hipocalcemia.

La literatura muestra que de 25 a 60% de los pacientes presentan talla baja encontrándose por debajo de la percentil 3 para la talla; y el retraso de el desarrollo puberal requiere de terapia de sustitución en el 38 a 80% de los hombres y de 30 a 70% de las mujeres. La amenorrea secundaria y la azoospermia son observadas frecuentemente. (3,4)

Es conocido también que un número importante de microorganismos infecciosos son más virulentos en presencia de sobrecarga de hierro, y hay una creciente evidencia de que el hierro aumenta la progresión de la infección del virus de la inmunodeficiencia humana y puede impactar en la severidad o en la progresión de la hepatitis viral y en su respuesta a tratamiento. (5)

La determinación de los niveles de hierro es importante para guiar el manejo terapéutico y para identificar la respuesta a tratamiento. Estos niveles pueden ser medidos por varias técnicas como son la biopsia hepática, resonancia magnética Hierro cardíaco a través de RMN(T2\*), Hierro libre plasmático y concentración de hierro hepático. (5)

La ferritina sérica es el método de evaluación de elección en la práctica clínica y es conveniente y relativamente no invasiva además de un bajo costo, en sus desventajas se ha establecido que las determinaciones individuales pueden ser modificadas por diferentes factores como son la inflamación y la infección lo que puede alterar la relación entre la ferritina sérica y la sobrecarga de hierro corporal sin embargo aunque las determinaciones individuales no muestran relación con los depósitos de hierro en el organismo los cambios en los niveles de ferritina sérica si han demostrado reflejar la evolución clínica. La evaluación secuencial de la ferritina sérica también muestra un buen índice en la historia de la terapia de quelación de hierro. (5)

Actualmente un método no invasivo para determinar la sobrecarga de hierro en hígado y otros tejidos, utilizado en la gran mayoría de los hospitales en el mundo es la imagen de resonancia magnética (IRM), a través de las imágenes de scanner nos proporciona una estimación de hierro en los tejidos examinados obteniendo una excelente sensibilidad y especificidad en relación a los rangos de concentración de hierro en el hígado y corazón con la RMN (T2\*).(6)



La terapia de quelación de hierro ha mejorado dramáticamente la vida de los pacientes con talasemia mayor. Diversos quelantes se han utilizado para reducir el exceso de hierro (Deferoxamina, Deferiprona, Deferasirox).

**Deferoxamina** (DFO) es el único agente que a sido utilizado extensamente en la práctica clínica desde hace 30 años y sigue siendo el fármaco de referencia, es una molécula hexadentada (Desferal). Se une con el hierro a una razón molar de 1:1 una molécula de Desferal se fija a una molécula de hierro, forma complejos primordialmente con iones trivalentes de hierro y aluminio, presentando menor afinidad por iones divalentes. Con el hierro (libre o fijado a ferritina y hemosiderina), forma el complejo ferrioxamina, que es excretado a través de la orina y heces fecales. Produce en el hígado y en las células del sistema retículo endotelial quelación del hierro, disminuye el daño oxidativo causado por los radicales libres, sin embargo presenta limitaciones en su uso impuestas por las dificultades de su administración (IV o SC), necesariamente lenta, hasta el punto de recomendarse el empleo de bombas de infusión ligeras y portátiles durante periodos de 8 a 12 horas, por 5 a 7 veces por semana en casos de sobrecargas importantes, o de 3 a 5 veces en sobrecargas moderadas.(7,8)

La deferoxamina incremento substancialmente la sobrevida de los pacientes al revertir la cardiomiopatía inducida por sobrecarga de hierro en algunos pacientes pero no en todos ,la infusión continua intravenosa del fármaco dio como resultado una rápida mejoría de la función ventricular pero con un lento aclaramiento de el hierro cardiaco el cual permaneció alto después de un año de tratamiento. La alta frecuencia de pérdida de la audición, daño retiniano con deterioro de la visión pueden ocurrir a altas dosis, especialmente en niños en quienes el deterioro del crecimiento y el daño esquelético se han reportado, la infección por yersinia se ha incrementado en varias ocasiones y otras infecciones pueden incrementar su frecuencia (klebsiella). (5)

### **DEFERIPRONA.**

Es una molécula bidentada (1,2 dimetyl-3-hidroxipirid-4-1) esta forma un complejo quelante de hierro en relación 3:1 que es excretado por orina, solamente 4% de la droga es excretada enlazada al hierro sin embargo, el sitio de enlace al hierro puede ser inactivado por glucoronidacion por lo que la respuesta es variable entre los pacientes.

La Deferiprona es el primer agente oral activo utilizado, sin embargo dado sus efectos adversos reportados incluyendo artropatías, síntomas gastrointestinales, agranulocitosis la cual es uno de los principales efectos adversos en la población pediátrica llevando a su discontinuidad del mercado ante la falta de evidencia de su seguridad además de ser un medicamento que no fue aprobado por la FDA y su uso se limito solo a Europa. (2)

Estudios reportados por D'Angelo en Milán en el tratamiento de quelacion de hierro combinando Deferoxamina más deferiprona mostraron en 33 pacientes con Beta Talasemia con transfusión de concentrado eritrocitario cada 3 a 4 semanas resulto que todos los pacientes presentaron disminución de los niveles

de ferritina sérica y un incremento de la excreción de hierro urinario y en 4 pacientes se observó la disminución de la ALT considerándose un régimen efectivo comparado con la terapia de deferoxamina y deferiprona como únicos agentes .(4)

**Deferasirox** es un agente quelante de elementos metálicos tri y divalentes, con especial afinidad para el hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Es un ligando tridentado que fija el hierro con gran afinidad en proporción de 2:1 la formación de tales complejos de coordinación con  $\text{Fe}^{3+}$ , permite la eliminación de parte del exceso de hierro circulante, mayoritariamente a través de las heces. Con las dosis terapéuticas (10-30mg/kg/día), se obtiene una excreción media de hierro de 0.12 a 0.45mg/kg/día, sin que actúe en forma significativa sobre los niveles de zinc y cobre. En ese rango de dosis, Deferasirox reduce la concentración hepática de hierro entre 0.4 y 8.9mg por gramo de hígado, así como la concentración sérica de ferritina entre 36 y 926mg/l en pacientes beta talasémicos. El balance neto excreción /ingestión de hierro con el tratamiento oscila entre 1.02 y 1.67, lo que implica una eliminación neta de hierro.

Se trata de un agente capaz de formar complejos de coordinación de valencia 6, con diversos elementos metálicos. Presenta una marcada afinidad hacia el  $\text{Fe}^{3+}$ , formando moléculas complejas constituidas por dos moléculas de deferasirox y una de hierro. La formación del complejo de coordinación se produce mediante la formación de enlaces entre un átomo de  $\text{Fe}^{3+}$  y dos moléculas de deferasirox, y en cada una de estas los enlaces se producen con uno de los átomos de nitrógeno (N) no sustituidos del anillo triazolico y con dos átomos de oxígeno correspondientes a sendos grupos hidroxilo (OH) presentes en los anillos bencénicos. La vía de administración del fármaco es oral; la dosis diaria inicial recomendada en los estudios es de 30mg/kg del peso corporal. (9,10) Los efectos adversos más comunes detectados en los estudios clínicos denominados con los números 107 (Cappellini MD y col), 108 (Porter J. y col.) y 109 (Vichinsky E y col.), consistieron mayoritariamente en trastornos digestivos (25%): náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal; así como exantema (7%) y cálculos biliares (2%). La incidencia de eventos adversos graves en los estudios fue de 9.1% con deferasirox y del 8.6% con Deferoxamina (11,12)

Estudios de evaluación clínica del deferasirox revelaron en estudios comparativos de fase II en pacientes con beta talasemia que el deferasirox es bien tolerado y con eficacia similar a la deferoxamina. Estudios de fase III comparativos se realizaron en niños y adultos con beta talasemia mostraron que el deferasirox a dosis de 20 a 30mg/kg/d reduce la concentración de hierro hepático el cual se reflejó en la reducción de los niveles de la ferritina sérica. De 586 pacientes el 45% corresponde a niños de 2 a 16 años demostrando ser efectivo en mantener la reducción del hierro corporal. Se demostró mejoría en la función cardíaca y disminución de la concentración de hierro cardíaco por IRM ( $\text{T}_2^*$ )

En el estudio multicentrico de Vichinsky, en pacientes con drepanocitosis y sobrecarga de hierro, se incluyeron un total de 195 casos de adultos y niños (46%) se aleatorizaron para recibir DEFEROXAMINA (n=63) y DEFERASIROX (n=132), observándose que en el grupo con Deferasirox la reducción de la concentración del hierro hepático fue de  $-3.0 \pm 62\text{mg/gr}$  de peso seco lo que fue similar a la reducción observada con Deferoxamina  $-2.8 \pm 10.4\text{mg/gr}$  de peso seco con una ( $p < 0.05$ ).

El porcentaje de pacientes que descontinuaron tratamiento por reacción adversa con Deferoxamina fue de 11.4% vs 11.1% con Deferasirox.

Concluyendo el estudio que la dosis diaria oral de Deferasirox tiene aceptable tolerancia y eficacia similar a la Deferoxamina en la reducción de la masa de hierro en pacientes con drepanocitosis. (19)

Actualmente está indicado para el tratamiento de la sobrecarga de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional), como quelante oral se recomienda en pacientes que han recibido unas 20 unidades o mas de concentrado eritrocitario (100ml/Kg/), o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (ferritina sérica mayor de 1000mcg/l). Es el primer medicamento oral aprobado en Estados Unidos por la FDA en noviembre del 2005; actualmente aprobado en más de 80 países a obtenido la autorización después de que el comité de medicamentos de uso humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomienda su comercialización.(13,14)

El tratamiento con deferasirox está disponible para uso clínico en México desde Noviembre del 2006 y ha sido utilizado en más de 13 mil pacientes a nivel mundial, demostrando ser un medicamento seguro y eficaz, disponible en tres dosis farmacéuticas (comprimidos de 125mg, 250mg y 500mg).

El resultado de estos tratamientos es una reducción de las complicaciones asociadas al exceso de hierro, retrasando la aparición de complicaciones hepáticas, diabetes y otros trastornos endocrinos, así como la normalización del crecimiento y del desarrollo sexual en los adolescentes, previniendo las graves complicaciones cardiacas en especial la insuficiencia cardiaca y mejorando la calidad de vida de los pacientes.(15,16)

Deferasirox, la aprobación de este novedoso agente quelante oral, fue basado de los resultados de una serie de estudios clínicos. La conveniencia de esta terapia, es proveer 24 horas de quelacion continua, las dosis utilizadas dependen de la disminución de la concentración de hierro hepática y de los niveles de ferritina sérica, obteniéndose buena tolerabilidad al fármaco en niños y adultos con sobrecarga de hierro secundarias a múltiples transfusiones, lo cual llevo a que tenga un margen de seguridad terapéutico aceptado.(17)

En el año 2001 el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza se realizó un estudio de efectividad con Deferoxamina subcutánea cinco días a la semana observando una disminución en la concentración de ferritina sérica igual a 9% después de un mes de tratamiento. (18)

## JUSTIFICACION Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La sobrecarga de hierro asociada a manejo transfusional múltiple en pacientes con anemia crónica es responsable del daño de órganos vitales. La toxicidad asociada a niveles elevados de hierro está relacionada con la formación de depósitos de este metal en diversos tejidos del organismo y tal circunstancia es la que determina la aparición de alteraciones funcionales graves y progresivas en dichos órganos.

Según el censo de pacientes realizado en el 2006, por la clínica de anemias del servicio de Hematología Pediátrica de esta unidad; se tiene registrado un total de 119 niños de los cuales el 30.2% corresponden a anemias por deficiencia de hierro, el 25.2% a esferocitosis hereditaria, 6.7% a talasemias, 10.9% a drepanocitosis, 5.8% a anemias hemolíticas autoinmunes, 2.5% a deficiencia de glucosa 6 fosfatodeshidrogenasa, 1.6% a anemias megaloblasticas, 16.8% otras anemias.

Considerando del total de anemias dependientes de transfusiones, corresponde al 48% de todos los casos, y estos en algún momento tendrán sobrecarga de hierro.

Otras patologías que pueden cursar con sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones, son los síndromes de falla medular, anemia aplásica, aplasia pura de serie roja y los síndromes mielodisplasicos que tienen menos incidencia en el servicio.

Novartis realizo en México en Enero del 2007 el estudio multicentrico **ESE** (Eficacia y seguridad con Exjade), donde ingresaron 20 pacientes al tratamiento con el nuevo quelante oral y solo se obtuvieron datos de 14 pacientes de los cuales en edad pediátrica 7 y el resto adultos; por lo tanto la experiencia a nivel pediátrico es limitada. De igual forma en el servicio de Hematología Pediátrica se ha utilizado Deferasirox en el tratamiento de pacientes con sobrecarga de hierro; pero hasta el momento no ha sido evaluado su impacto en la modificación de los niveles de ferritina sérica.

Para el tratamiento de esta entidad, en el Servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" se utilizó hasta hace algunos años la infusión de DEFEROXAMINA, quelante de hierro cuyos resultados han sido limitados por la accesibilidad al fármaco y por la falta de adhesión al tratamiento considerando que su administración es parenteral y se requiere de hospitalización para ello. En nuestro país la deferoxamina salió del mercado desde el 2006.

DEFERASIROX representa actualmente una nueva estrategia en el manejo de la sobrecarga de hierro en pacientes con anemia crónica que requieren transfusiones repetidas de sangre. Evaluado y aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos, aunque no desplaza a la deferoxamina como tratamiento estándar de esta condición patológica, la administración oral en una dosis diaria y su eficacia en cuadros resistentes a deferoxamina son características favorables que deben mejorar el cumplimiento del tratamiento y como resultado, retrasar la aparición de complicaciones hepáticas y cardiacas, permitiendo la normalización del crecimiento y del desarrollo sexual de nuestros pacientes.

Con base en lo anterior se plantea la siguiente pregunta:

¿El Deferasirox es efectivo en el tratamiento de la sobrecarga de hierro secundaria a manejo transfusional múltiple en niños con anemia crónica?

## **OBJETIVO.**

- Determinar la efectividad del Deferasirox en el tratamiento de la sobrecarga de hierro secundaria a manejo transfusional múltiple en niños con anemia crónica.

## **HIPOTESIS DE TRABAJO.**

- Deferasirox es un quelante de hierro oral efectivo para el tratamiento de la sobrecarga de hierro secundaria a manejo transfusional múltiple en niños con anemia crónica.

## **HIPOTESIS ESTADISTICAS.**

H1: Deferasirox es un quelante de hierro oral que disminuye en los primeros seis meses de uso los niveles de ferritina sérica por debajo de 500ng/ml en niños con anemia crónica y sobrecarga de hierro secundaria a manejo transfusional múltiple.

Ho: Deferasirox es un quelante de hierro oral que NO disminuyen en los primeros seis meses de uso los niveles de ferritina sérica por debajo de 500ng/ml en niños con anemia crónica y sobrecarga de hierro secundaria a manejo transfusional múltiple.

## **MATERIAL Y METODOS.**

**Diseño del Estudio:** Longitudinal, Descriptivo y Retrospectivo (Serie de Casos).

**Lugar del estudio:** Servicio de Hematológica Pediátrica del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza".

**Periodo de Estudio:** Del 1º. De febrero al 31 de julio de 2008.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

#### **A. CRITERIOS DE INCLUSION.**

- Pacientes de entre 2 y 16 años de edad.
- Sexo masculino o femenino
- Con diagnóstico de anemia crónica (Portadores de Aplasia Pura de Serie Roja, Talasemia (alfa o beta), Drepanocitosis, Anemia Aplásica, o Síndrome mielodisplásico).
- Con antecedente de 30 o más transfusiones totales o más de 8 transfusiones al año.
- Ferritina sérica mayor o igual a 1000ng/ml
- Que cuenten con expediente completo.
- Que cuenten con determinación de Ferritina sérica mensual por 6 meses
- Que cuenten con valoración auditiva y oftalmológica inicial y a los 6 meses de tratamiento.
- Determinación de Pruebas de función hepática, química sanguínea y examen general de orina mensual mientras reciban tratamiento.
- Valoración hematológica mensual.

#### **B. CRITERIOS DE EXCLUSION.**

- . Pacientes que no cuentan con expediente completo.
- . Que reciban tratamiento con ferritina menor de 1000ng/ml.
- . Pacientes que suspendan tratamiento antes de 6 meses.

#### **CRITERIOS DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO.**

- Disminución de la ferritina sérica por debajo de **500ng/ml**



## DESCRIPCION DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO.

### VARIABLE INDEPENDIENTE.

#### **DEFERASIROX** (*Exjade, Novartis*)

Definición Conceptual y operacional: Quelante de hierro oral. Dosis farmacéuticas, Comprimidos dispersables de 125mg, 250mg y 500mg.

### VARIABLE DEPENDIENTE.

#### **FERRITINA SÉRICA.**

Definición Conceptual: Complejo hidrosoluble de hidróxido férrico y una proteína denominada apoferritina. Se encuentra normalmente en el plasma y mediante estudio electroforético, se han demostrado múltiples formas de ferritina en diversos tejidos como el hígado.

Definición Operacional: Niveles sericos de ferritina, como dato de sobrecarga de hierro en niños con anemia crónica.

Escala de medición: cuantitativa discreta

Unidad de medición: Nanogramos/mililitro (ng/ml)

### OTRAS VARIABLES.

#### **EDAD**

Definición Conceptual y Operacional:

Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

Escala de medición: Cuantitativa discreta.

Unidad de medición: Años.

#### **SEXO.**

Definición Conceptual y Operacional.

Conjunto de características físicas, biológicas y corporales con los que nacen los hombres y las mujeres, son naturales y esencialmente inmodificables.

Escala de medición: dicotómica

Unidad de medición: Masculino y Femenino.

## **ANALISIS ESTADISTICO.**

Las variables cualitativas se presentaran en tablas, graficas de barras y pastel, mediante estadística descriptiva, con frecuencias y porcentajes.

Por ser un estudio retrospectivo, serie de casos no requiere de cálculo de tamaño de muestra.

## **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO.**

Se incluirán pacientes entre 2 y 16 años de edad que cumplan los criterios de selección.

Se revisaran los expedientes de estos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión establecidos. y que cuentan con historia clínica completa, así como valoración audiológica y auditiva inicial y a los seis meses de tratamiento, determinación de ferritina sérica mensual ,pruebas de función hepática, química sanguínea y examen general de orina mensual y que hayan recibido terapia de quelacion con deferasirox a razón de 30mg/kg día por lo menos 6 meses. .

Se registrarán a los pacientes en una hoja de recolección de datos (Anexo 2) para que finalmente se realicen los procedimientos estadísticos.

Los resultados se presentaran en tablas y graficas de barra y pastel, mediante estadística descriptiva, con frecuencias y porcentajes.

## **ASPECTOS ETICOS.**

El presente estudio cumple con las disposiciones vigentes en materia de investigación en seres humanos, establecidas en la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia Octubre del 2000.

Considera también lo establecido por la “Ley General de Salud” de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud y las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social en cuanto a respetar los principios de seguridad y confidencialidad que merecen los pacientes.

Para este estudio no será necesario la autorización por parte de los familiares de los pacientes, ya que se trabajara exclusivamente con los expedientes clínicos y no influirá sobre el tratamiento establecido.

Los datos obtenidos de los expedientes clínicos serán manejados con discreción y confidencialidad atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica y solo podrá ser dada a conocer a terceros mediante orden de la autoridad competente (NOM 168-SSA7 1998 del expediente clínico y la ley general de transparencia Art. 29-30).

Todos los datos obtenidos serán confidenciales y utilizados únicamente para publicación médica.

Este estudio cumple con los principios de investigación médica de proteger la vida, la salud y la intimidad del ser humano. Se conforma de principios científicos generalmente aceptados y se apoya en conocimiento científico bibliográfico aceptado internacionalmente.

Este protocolo será enviado a un comité de Evaluación ética que es independiente de los investigadores para su aprobación y cuenta con una carta de consentimiento informado que incluye los riesgos, beneficios posibles y el asentimiento informado a niños mayores de 8 años.

El fármaco utilizado se encuentra dentro del cuadro básico institucional de medicamentos, y su abasto está garantizado (anexo 3 – 4).

## **FACTIBILIDAD DEL ESTUDIO.**

En el hospital se cuenta con suficientes pacientes, portadores de hemocromatosis adquirida, secundaria a múltiples transfusiones. Existe personal altamente capacitado en atención de estos pacientes. El Deferasirox (Exjade, Novartis) se encuentra dentro del cuadro básico de medicamentos.

## **RECURSOS Y FINANCIAMIENTO DEL ESTUDIO.**

El medicamento será proporcionado en su totalidad por el Instituto Mexicano del Seguro Social a través del Servicio de Hematología Pediátrica por medio de la compra directa por paciente, actualmente en el cuadro básico de medicamentos en tres dosis farmacéuticas (comprimidos de 125mg **clave 2204**, comprimidos de 250mg **clave 2205** y comprimidos de 500mg **clave 2206**), asegurando la terapia cuando menos durante los 6 meses que dura el presente estudio. (\***Anexo Memorando de Abastecimiento del Fármaco, Anexo 3 – 4**).

Los expedientes de los pacientes serán solicitados al archivo clínico del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN la Raza.

El equipo de cómputo y programas estadísticos serán proporcionados por el investigador.

## **DIFUSION DE RESULTADOS.**

\* El estudio será presentado como protocolo de investigación en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional La Raza para obtener el título de Pediatría Medica.

\* Se podrá presentar como trabajo de investigación en congresos relacionados con la especialidad.

## RESULTADOS.

Se estudiaron 5 pacientes pediátricos con un rango de 3 a 15 años de edad con un promedio de 10 años (grafica 2), de los cuales 4 fueron femeninos (80%) y 1 paciente masculino (20%) (Tabla y grafica 1). El diagnostico de base de estos pacientes fue de Aplasia Pura de Serie roja en el 100% (tabla 2).

Los pacientes recibieron un promedio de 12 a 14 unidades de concentrado eritrocitario al año. La dosis promedio de deferasirox fue de 30mg/kg /día en el 100% de los pacientes.

Se obtuvieron los siguientes resultados posteriores al tratamiento de quelacion oral con deferasirox:

Los valores de ferritina sérica basales se encontraron de **7587 – 8904ng/ml** con un comportamiento de los datos de manera normal con un promedio de **8390ng/ml** (tabla 3 y grafica 3).

A los 6 meses de tratamiento se observo una disminución de los niveles de ferritina sérica en estos pacientes en **2540 – 5627 ng/ml**, con un promedio de **4559ng/ml**, lográndose una disminución del **54%** de los niveles basales de ferritina sérica en el 100% de los pacientes (grafica 3).

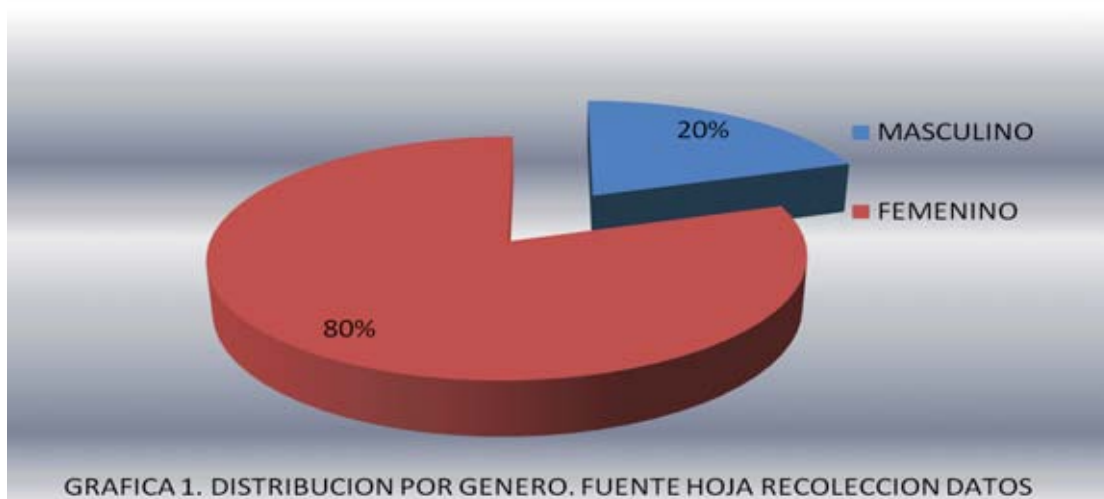
Cabe señalar que en el paciente BLJA se presentó un incremento de la ferritina serica en el tercer mes de tratamiento demostrándose un proceso infeccioso asociado.

## DISTRIBUCION POR GENERO.

- NO. PACIENTES .....5
- FEMENINO.....4
- MASCULINO.....1

• TABLA 1. DISTRIBUCION POR GENERO EN LOS PACIENTES TRATADOS CON DEFERASIROX.

## DISTRIBUCION POR GENERO.



GRAFICA 1. DISTRIBUCION POR GENERO. FUENTE HOJA RECOLECCION DATOS

## DIAGNOSTICO DE BASE.

- APLASIA PURA DE SERIE ROJA.

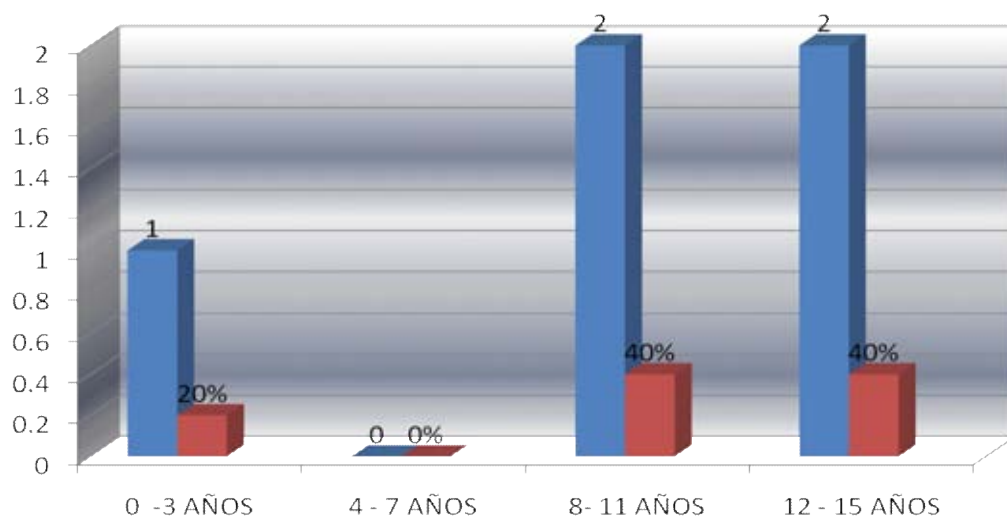
No. PACIENTES.....5

PORCENTAJE. .... 100%.

TABLA 2. DIAGNOSTICO DE BASE



## DISTRIBUCION POR EDAD.



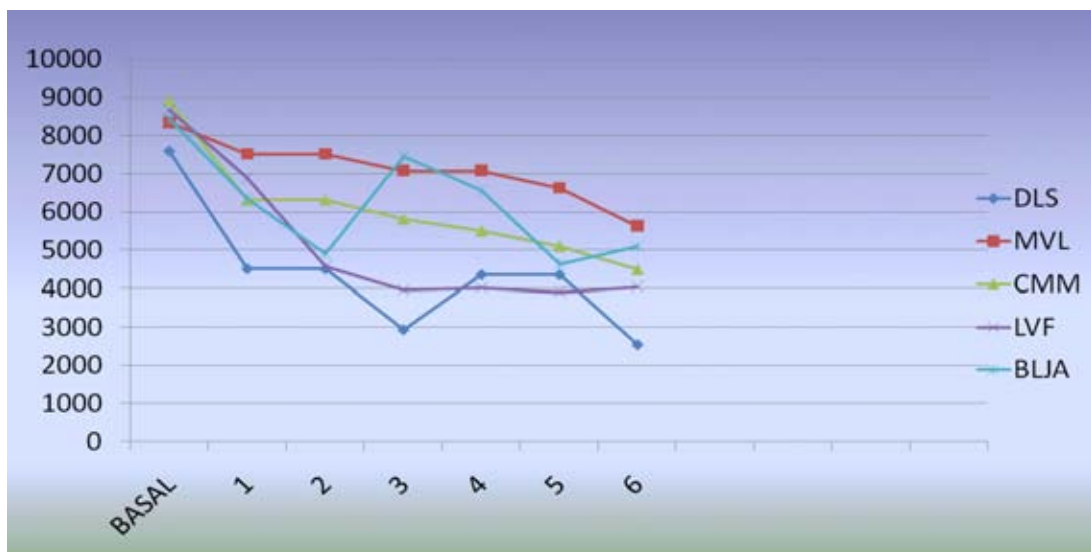
GRAFICA 2. DISTRIBUCION POR EDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS CON DEFERASIROX.

## EVOLUCION DE LA FERRITINA SERICA EN 5 PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DEFERASIROX.

INICIALES	FERRITINA BASAL ng/ml	1	2	3	4	5	6
DLS	7587	4507	4507	2928	4355	4355	2540
MVL	8345	7516	7516	7078	7078	6625	5627
CMM	8904	6309	6309	5809	5509	5107	4501
LVF	8670	6891	4574	3959	4020	3906	4040
BLJA	8446	6346	4906	7454	6561	4631	5087

TABLA 3. EVOLUCION DE LA FERRITINA SERICA.

### EVOLUCION DE LA FERRITINA SERICA EN 5 PACIENTES EN TRATAMIENTO CON DEFERASIROX.



GRAFICA 3. FUENTE HOJA RECOLECCION DE DATOS.

## DISCUSION.

El Deferasirox ha demostrado ser un quelante oral efectivo en el tratamiento de pacientes con sobrecarga de hierro postransfusional. En el estudio multicéntrico de Vichinsky y Cols. (19). Se demostró que la dosis diaria oral de Deferasirox tiene aceptable tolerancia y eficacia similar a la Deferoxamina en la reducción de la masa de hierro corporal.

Otros estudios de Fase II y Fase III han demostrado que el Deferasirox a dosis de 20 – 30mg/kg/día es efectivo para mantener la reducción del hierro corporal. En nuestro estudio se demostró un descenso de los niveles de ferritina sérica en un **54%** en relación a las cifras basales a seis meses de tratamiento.

Sin embargo consideramos que a pesar de ser una buena respuesta se requiere de una evaluación a largo plazo para lograr la disminución de la ferritina sérica por debajo de 500ng/ml considerado como criterio internacional de respuesta y en este estudio.

Un estudio previo en el servicio de Hematología Pediátrica del Hospital General del CMN “La Raza” realizado en el año 2001 (18) en donde se valoró la Efectividad de la Deferoxamina en bolos subcutáneos a cuatro semanas de tratamiento en pacientes con sobrecarga de hierro demostró una disminución del 9% en los niveles de ferritina sérica con relación al valor basal.

En el presente estudio el uso del Deferasirox como quelante oral evidencia una mejoría significativa en los niveles de ferritina sérica situándose como un fármaco seguro con el que no se presentaron eventos adversos significativos como se reporta en los estudios de Capellini y Cols(11,12).

Históricamente la Deferoxamina muestra limitaciones en su uso y ellas están impuestas por la necesidad de ser administrada de manera parenteral. La infusión de este medicamento debe ser lenta ameritando el uso de bombas de infusión durante periodos de 8 a 12 horas continuas por 5 a 7 veces a la semana lo que representa estancias hospitalarias prolongadas, mayor costo monetario para las instituciones de salud, ansiedad en el paciente pediátrico y diversos costos sociales que incluyen ausentismo escolar y desintegración del núcleo familiar.

Lo anterior no se presenta con la quelación oral que ha demostrado la misma eficacia que la deferoxamina en la disminución de los niveles séricos de Ferritina.

La ferritina sérica es el método de evaluación de elección en la práctica clínica y es conveniente y relativamente no invasiva además de tener bajo costo. Entre sus desventajas se ha establecido que las determinaciones individuales pueden ser modificadas por diferentes factores como son la inflamación y la infección lo que puede alterar la relación entre ferritina sérica y sobrecarga de hierro corporal sin embargo aunque las determinaciones individuales no muestran relación con

los depósitos de hierro en el organismo los cambios en los niveles de ferritina sérica si han demostrado reflejar la evolución clínica. La evaluación secuencial de la ferritina sérica también muestra un buen índice en la historia de la terapia de quelacion de hierro. (5)

Por lo tanto consideramos que para continuar con la evaluación de los pacientes durante el tratamiento de quelacion de hierro se plantee la necesidad de realizar estudios complementarios con mayor sensibilidad y especificidad como puede ser la Resonancia Magnética Nuclear (T2\*) que ha demostrado una estimación más precisa del hierro en los tejidos examinados especialmente en Hígado y Corazón. (6)

## CONCLUSIONES.

1.- Al finalizar los 6 meses de tratamiento con Deferasirox se obtuvo una disminución de los niveles de ferritina sérica en un 54% en los pacientes estudiados.

2.- La disminución en los niveles de ferritina sérica en estos pacientes es estadísticamente significativa a 6 meses de tratamiento.

3.- Por lo tanto se requiere de un seguimiento a largo plazo para lograr la disminución de los niveles de ferritina sérica por debajo de 500ng/ml que se considera como criterio internacional de respuesta y en este estudio. Consideramos que con este número de pacientes se demuestra que el Deferasirox es efectivo para disminuir los niveles de ferritina sérica.

4.- En general el fármaco fue bien tolerado, los eventos adversos reportados en estos paciente fue exclusivamente Rash el cual se autolimito.No se reportaron alteraciones auditivas ni oftalmológicas. No se encontró afectación de la función renal y/o hepática.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Vilma Gabutti, Antonio Piga, Results of Long –Term Iron-Chelating Theraphy Paediatric Department University of Turin, Italy. Acta Haematol. 1996;95:26-36.
- 2.- Naithani R. Chandra J, Sharma S, Safety of Oral iron chelator deferiprone in young thalassaemics. Division Of Hematology, Department of Pediatrics Kalawati Saran Children´s Hospital. Eur J Haematol Suppl. 2005;74:217-20.
- 3.- Sarnaik Sharada A, Carman and Ann Adams. Thalassemia and Related Hemoglobinopathies. Department of Pediatrics Children´s Hospital of Michigan, Detroit. Indian J Pediatr. 2005;72:319-24.
- 4.- Emanuela D´Angelo, MD, Nadia Mirra, MD. Combined Therapy With Desferrioxamine and Deferiprone: A New Protocol for Iron Chelation in Talasemia. Department of Pediatrics, University of Milan , Milan, Italy. J Pediatr Hematol. 2004;26:451-53.
- 5.- Beutler Ernest MD.Iron Deficiency and Overload. Hematology. 2003;2:46-52.
- 6.- John B. Porter. Liver iron measurement by MRI.University College London Medical School. Blood. 2005;2:437-38.
- 7.- Peter Emanuel, MD, Study of Deferasirox for Treatment of Transfusional Iron Overload in Myelodysplastic Patients.Universidad of Alabama Birmingham Alabama. Novartis Oncology Clinical Trials 2006.
- 8.- H. Phillip Koeffler, MD. Study of Deferasirox in Iron Overload From Beta-Thalassemia Unable to Be Treated With Deferoxamine or Chronic Anemias. Children´s Hospital Oakland, California. Novartis Oncology Clinical Trials 2006.
- 9.- Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. Blood. 2006;107(9)3455-62.
- 10.-Committe for Human Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Exjade . EMEA/H/C/670. European Medicines Agency.

11.- Piga A, Galanello R, Forni GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Acta Haematol.* 2006;91(7):873-880.

12.- Vanorden HE, Hagemann TM. Deferasirox an oral agent for chronic iron overload. *Ann Pharmacother.* 2006;40(6):1110-17

13.- Jack P Lawson, MD. Thalassemia. Departments Yale University School of Medicine. *Emedicine Continuing Education* 2004;27:1-10.

14.- William Breuer, MD. Desferrioxamine-chelatable iron, a component of serum non-transferrin-bound iron, used for assessing chelation therapy. Department of Biological Chemistry, Hebrew University of Jerusalem, Israel. *Blood.* 2001;97:792-98.

15.- Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron – loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo –controlled, dose-escalation trial. *Lancet.* 2003;361(9369)1597-1602.

16.-Kontoghiorghes GJ. Future chelation monotherapy and combination therapy strategies in thalassemia and other conditions. Comparison of deferiprone, deferoxamine, ICL670, GT56-252, L1NAlI and starch deferoxamine polymers. *Hemoglobin.* 2006; 30(2): 329-347.

17.-John Porter, MD, Clinical Evaluation of Deferasirox (Exjade, ICL670) *Semin Hematol* 2007;44:16-20

18.-Eduardo Juárez, Efectividad de deferoxamina en bolos subcutáneos a las cuatro semanas de tratamiento en el paciente pediátrico con hemocromatosis adquirida. División de estudios de posgrado Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del CMN “La Raza”. *IMSS Septiembre* 2001; 23-6

19.-Vichinsky E. et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2007; 136:501-508

20.-Lolas F. La Bioética en el contexto de los programas globales de salud. *Rev Panam Salud* 1999;6:65-8



---

***ANEXOS.***

---

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente yo Sr. (a) \_\_\_\_\_ acepto que participe mi hijo(a) en el proyecto de investigación titulado: **“Efectividad del Deferasirox en el tratamiento de la sobrecarga de hierro postransfusional secundaria a anemias crónicas”** registrado en el Comité Local de investigación con el número 3502. El cual se realizara en la UMAE Dr. Gaudencio González Garza del CMN “La Raza”.

El objetivo del estudio es evaluar la efectividad del Deferasirox como agente quelante de hierro en niños con anemia crónica y sobrecarga de hierro secundaria a manejo transfusional múltiple. Declaro que se me a informado ampliamente por parte de los investigadores, sobre los riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de su participación en el estudio, que son los siguientes: **Durante la administración del medicamento el paciente puede presentar intolerancia al medicamento, caracterizados por náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal. O reacciones locales del tipo exantema, mismas que pueden ser leves o severas. El beneficio principal es la disminución de los depósitos corporales de hierro a nivel hepático, cardíaco, que sin tratamiento y a largo plazo pone en riesgo la vida de mi paciente.**

Mi participación consistirá en permitir la evaluación Oftalmológica, Cardiológica y Auditiva, así como la toma de productos sanguíneos de forma mensual, con el objetivo de la monitorización adecuada de mi paciente.

Supervisar la ingesta de los comprimidos dispersables durante el tiempo que dure el estudio a las dosis indicadas.

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento. Así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se le plantee acerca del fármaco o de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe.

El Investigador me ha aclarado que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

**\*Asentimiento Informado.** Se le ha informado al niño que su participación consistirá en tomar una vez al día una tableta disuelta en agua; en la toma de una muestra de sangre por medio de una jeringa una vez al mes. Aclarando que aun cuando sus padres estén de acuerdo, el tiene el derecho a negarse a participar en cualquier momento.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente\_\_\_\_\_  
Dra. Nora Nancy Núñez Villegas

**CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ  
HEMATOLOGIA PEDIATRICA.**

ANEXO 2

**PROTOCOLO QUELACION DE HIERRO.**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ No. AFILIACION \_\_\_\_\_ No.

EDAD \_\_\_\_\_ SEXO \_\_\_\_\_ DIAGNOSTICO \_\_\_\_\_

FECHA DX \_\_\_\_\_ EDAD DX \_\_\_\_\_

NO. DE TRANSFUSIONES \_\_\_\_\_ AL AÑO \_\_\_\_\_

DESFERAL NO. CICLOS \_\_\_\_\_ DOSIS \_\_\_\_\_

VAL. OFTALMOLO.	INICIAL	6 MESES	AÑO.

VAL. AUDIOLOGICA	INICIAL	6 MESES	AÑO.

FERRITINA BASAL	1 MES	2 MESES	3MESES	4 MESES	5 MESES	6 MESES

	TGO	TGP	GGT	DHL	FA	BT	BD	BI	PT	ALBUMINA	GLOB
BASAL											
1 MES											
2º.MES											
3er.MES											
4to. MES											
5º.Mes											
6TO. Mes											

	glucosa	urea	Creatinina	Proteinas orina
basal				
1mes				
2do. mes				
3ermes				
4to. mes				
5to. mes				
6to. mes				