

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

UTILIDAD DE LA IRM T2\* PARA EL DIAGNOSTICO DE SOBRECARGA DE  
HIERRO EN PACIENTES PEDIATRICOS MULTITRANSFUNDIDOS,  
REVISIÓN SISTÉMICA DE LA LITERATURA

TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA:  
DRA. FLOR DE MARÍA REYES GUTIÉRREZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

TUTOR DE TESIS:  
DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA  
DRA. NORMA C. LÓPEZ SANTIAGO

MEXICO, D.F.

2010



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.

UTILIDAD DE LA IRM T2\* PARA EL DIAGNOSTICO DE SOBRECARGA DE  
HIERRO EN PACIENTES PEDIATRICOS MULTITRANSFUNDIDOS,  
REVISIÓN SISTÉMICA DE LA LITERATURA

---

DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

---

DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

---

DR. ROGELIO A. PAREDES AGUILERA  
TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

---

DRA. NORMA C. LÓPEZ SANTIAGO  
CO-TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

## ÍNDICE

I. Resumen estructurado.....	2
II. Marco Teórico.....	3
II.1 Antecedentes.....	3
II.2 Requerimientos normales de hierro.....	11
II.3 Sobrecarga de hierro.....	13
II.4 Causas de sobrecarga de hierro.....	14
II.5 Mecanismos de toxicidad del hierro.....	16
II.6 Consecuencias clínicas de sobrecarga de hierro.....	16
II.7 Métodos de cuantificación de hierro.....	20
II.8 Manejo de la sobrecarga de hierro.....	26
III. Planteamiento del Problema.....	27
IV. Justificación.....	28
V. Hipótesis.....	29
VI. Objetivos.....	29
VI.1 Objetivo General.....	29
VI.2 Objetivos Específicos.....	29
VII. Material y Métodos.....	29
VII.1 Tipo de estudio.....	29
VII.2 Población objetivo.....	30
VII.3 Criterios de inclusión.....	30
VII.4 Criterios de exclusión.....	30
VII.5 Descripción operacional de variables.....	30
VII.6 Estrategias de búsqueda.....	32
VII.7 Métodos de revisión.....	33
VIII. Resultados.....	34
IX. Conclusiones.....	36
X. Anexos.....	41
XI. Referencias bibliográficas.....	45

## **UTILIDAD DE LA IRM T2\* PARA EL DIAGNOSTICO DE SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES PEDIATRICOS MULTITRANSFUNDIDOS, REVISIÓN SISTÉMICA DE LA LITERATURA.**

**\*Rogelio A. Paredes Aguilera, \*\*Norma C. López Santiago, \*\*\*Flor de María Reyes Gutiérrez.**

\*Jefe del Servicio de Hematología, \*\*Hematólogo Pediatra Adscrito al Servicio de Hematología,\*\*\*Residente de Hematología Pediátrica del INP.

### **I. RESUMEN ESTRUCTURADO:**

La sobrecarga de hierro en pacientes multitransfundidos, representa una complicación en pacientes que tienen padecimientos hematológicos como son talasemia, drepanocitosis, esferocitosis, anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos, estos últimos muy raros en la edad pediátrica, requiriendo transfusiones frecuentes de paquete globular, lo que condiciona depósitos de hierro inicialmente en los macrófagos del sistema reticuloendotelial, en el parénquima de las células hepáticas, bazo, miocardio, páncreas y otros órganos endocrinos. Este depósito excesivo de hierro interfiere con la función normal de las células, causando muerte celular, con consecuencias fatales especialmente en cuanto se refiere al músculo cardiaco.

Los pacientes con transfusión crónica presentan sobrecarga de hierro después de un año de terapia. Posterior a la administración de 10 PG incremento de la ferritina por arriba de 1000 mg/L.

Se requieren de estudios que cuantifiquen de forma exacta los niveles de hierro depositados en los tejidos, hasta ahora el estandar de oro utilizado es la biopsia hepática con riesgos y complicaciones ya conocidas; por lo que se debe optar por técnicas no invasivas como son la IRM T2\* el cual es un método ya validado en estudios previos, la mayoría de ellos realizados en pacientes adultos y en algunos de estos se incluyen algunos pacientes en edad escolar y adolescentes.

Es importante mencionar que la determinación de sobrecarga de hierro, para

un inicio temprano de terapia de quelación es fundamental para mejorar la calidad de vida y la supervivencia en pacientes afectados por esta complicación, ya que sin tratamiento no sobrepasan más allá de los 20 años de edad debido a la afección hepática y cardíaca. Es de vital importancia establecer una monitorización de la respuesta que se obtiene con el tratamiento quelante y de esta forma poder realizar un incremento de la dosis, y esto se puede establecer mediante la realización periódica de determinaciones de hierro por IRM T2\*, la cual es la técnica más utilizada y con buenos resultados en cuanto a sensibilidad y especificidad, sin existir una correlación buena cuando se compara con ferritina sérica, ya que esta puede dar falsos positivos en casos de enfermedad inflamatoria, ya que esta es un reactante de fase aguda.

Debido a que es una complicación inevitable en los pacientes que reciben tratamiento sustitutivo con concentrado eritrocitario, dada su incidencia, costos sociales económicos, emocionales y familiares resulta importante el contenido de esta revisión cualitativa de los trabajos realizados por los investigadores hasta el momento.

Objetivo: revisión de la literatura de los estudios realizados para determinar la utilidad diagnóstica de la IRM T2\* frente a la biopsia hepática como estándar de referencia para cuantificar la sobrecarga de hierro tisular en pacientes pediátricos multitransfundidos en la literatura mundial.

Metodología: En este estudio la revisión realizada fue definida por los autores y las variables de interés fueron elegidas por conveniencia de los mismos.

Resultados: los estudios revisados reportaron una correlación superior a  $R=0.80$  por lo que se concluye que existe una adecuada correlación, apoyando con esto la eficacia que tiene la IRM T2\* comparada con la biopsia hepática, para que de esta forma se pueda evitar un procedimiento invasivo y sustituirlo por uno no invasivo como lo es la IRM T2\*.

## II. MARCO TEÓRICO:

### II. 1 ANTECEDENTES:

El hierro es un componente que está presente en todos los organismos vivos.

Desempeña un papel importante, particularmente en las reacciones de transferencia de electrones. Es un elemento fisiológicamente importante que desempeña un papel esencial en la eritropoyesis, el transporte de oxígeno, la producción de energía oxidativa, la respiración mitocondrial, la inactivación de los radicales de oxígeno dañinos y la síntesis de DNA. (1,2)

Las concentraciones de hierro corporal son mantenidas por la regulación de la absorción del hierro de la dieta en el intestino delgado proximal. Los humanos conservan el hierro corporal más eficientemente que otros animales (3)

#### DISTRIBUCIÓN:

Los compuestos que contienen hierro en el organismo son de 2 tipos: 1) Compuestos que sirven para las funciones metabólicas o enzimáticas, y 2) Compuestos que sirven como formas de almacenamiento de hierro. La primera categoría comprende a la hemoglobina, mioglobina, citocromos y otras proteínas que sirven para el transporte y utilización del oxígeno. Estos compuestos corresponden de 25 a 55 mg de hierro/kg de peso corporal, de los cuales 90 a 95% es en forma de hemoglobina. El segundo tipo incluye la ferritina y hemosiderina, estos compuestos de almacenamiento corresponden de 5 a 25 mg de hierro/kg de peso corporal. Por tanto, la concentración total de hierro en el cuerpo es de aproximadamente de 2 a 4 grs. La hemoglobina constituye la principal fracción de hierro corporal, con una concentración de 1 g de hierro/ kg de eritrocitos, lo que equivale a 0.5 mg de hierro/ mL de sangre. Una vez que el hierro se incorpora a la hemoglobina, permanece en ella hasta que el eritrocito es removido de la circulación y la hemoglobina se degrada en los macrófagos del bazo y del hígado. Cerca de 85% del hierro se deriva del catabolismo de la hemoglobina que se recicla rápidamente al plasma, donde queda ligado a la proteína transportadora, transferrina, y destinado a la médula eritroide para la síntesis del hem, lo cual proporciona la mayor parte de los requerimientos cotidianos de la médula para la eritropoyesis.

La ferritina constituye la forma más importante de almacenamiento del hierro y

se encuentra por lo regular en médula ósea, bazo e hígado, se compone de micelas de hidróxido férrico rodeadas de una cubierta de proteína y tiene 17 a 33% de su peso en hierro. Una cubierta proteínica sin micelas de hidróxido férrico se denomina apoferritina. La ferritina es una forma de hierro soluble en agua, su síntesis es directamente proporcional a la cantidad total de depósitos de hierro, funciona para reciclar el hierro destinado a la hematopoyesis y es una forma de hierro de fácil disposición. La hemosiderina es un agregado de proteína de hierro heterogéneo, insoluble en agua, que contiene hasta 50% de su peso en hierro, es una forma de almacenamiento de hierro a largo plazo, el cual no se moviliza con facilidad. La proporción de ferritina con la hemosiderina varía con la concentración de hierro corporal. En concentraciones de hierro más bajas, predomina la forma de ferritina, mientras que en concentraciones más altas, la mayor parte del almacenamiento del hierro se encuentra como hemosiderina. (4)

#### ABSORCIÓN:

El hierro se absorbe en el borde en cepillo de las células epiteliales de las vellosidades intestinales, en el duodeno y parte del yeyuno. Se absorbe en forma de Hem, o como iones férrico o ferroso. En humanos el 10% del hierro de la dieta es absorbido por las células de la mucosa y pasa directamente al plasma. (1)

La cantidad de hierro que se absorbe depende: 1) del estado de las células mucosas del aparato gastrointestinal, 2) de factores intraluminales, 3) del consumo de hierro en la dieta, 4) de la reserva almacenada de hierro en los tejidos y 5) de la actividad hematopoyética de la médula ósea. A través de la absorción en las células mucosas del duodeno se efectúa la principal regulación del equilibrio del hierro corporal. La absorción disminuye de manera progresiva a medida que el hierro pasa a sitios más bajos del tracto gastrointestinal. El hierro de la dieta debe ser expuesto a la superficie de absorción del intestino a intervalos suficientes para permitir una adecuada

absorción, de esta manera, una motilidad incrementada de los nutrientes a través del tubo gastrointestinal o una disminución de la superficie de absorción, da por resultado final una disminución en la absorción de hierro. (3)

La absorción depende no sólo de la cantidad de hierro existente en la dieta, sino también del tipo de hierro y de la combinación de alimentos que se ingieren. Existen 2 tipos de hierro en la dieta el hierro no-hem, en los vegetales y cereales y el hierro hem, en las carnes rojas en forma de mioglobina. Los compuestos férricos del hierro no-hem no se absorben con facilidad. Durante la digestión los compuestos férricos se descomponen y el hierro se reduce a la forma ferrosa, ligándose a quelantes de alto peso molecular. Los quelantes, entre ellos el ácido clorhídrico gástrico, el ácido láctico de la dieta y el ácido ascórbico, ayudan a estabilizar el hierro en su estado soluble, o sea el ferroso, el cual es el que más fácilmente se absorbe.

Aún cuando el hierro no-hem constituye la mayor parte del hierro de la dieta, sólo 2% es el que se absorbe en el duodeno. El hierro hem se absorbe con más facilidad que el no-hem. La presencia de otros agentes en la luz intestinal, como los fosfatos y el ácido ascórbico no afectan la absorción de esta forma de hierro. El hem se separa de la globina contenida en la hemoglobina en la luz intestinal, absorbiéndose directamente por las células mucosas, una vez en el interior de las células, el hierro se libera del hem por la hem oxigenasa. La eficacia de absorción intestinal de hierro se incrementa en respuesta a la actividad eritropoyética acelerada y a la disminución de los depósitos corporales de hierro. (4)

Un papel muy importante es el que juega el transportador de metal divalente 1 (DMT1), la cual es una proteína que transporta el hierro a través de la membrana y dentro de la célula por un proceso de acoplamiento de protones; esta no es específica para el hierro y puede transportar una amplia variedad de iones de metales divalentes incluyendo, cobre, magnesio zinc y cobalto. (29)

En condiciones normales solo pequeñas cantidades de hierro son almacenadas en las células parenquimatosas del hígado. (3)

## TRANSPORTE:

Una vez que entra el átomo de hierro en el cuerpo, está en un sistema cerrado, en el que su ciclo continúa casi indefinidamente desde el plasma al eritroblasto.

(1) En las células mucosas, puede combinarse con la apoferritina para formar ferritina, o bien, logra cruzar hacia el plasma y combinarse en forma férrica con la proteína transportadora, la transferrina, la cual media el intercambio de hierro en los tejidos. El hierro no se pierde al transportarse a las células, sino que regresa al plasma y vuelve a utilizarse. (3) La transferrina, es una globulina B1, constituida por una cadena polipeptídica con una masa molecular de 79,570 daltones y una vida media de 8 días. Se sintetiza en el hígado. Esta compuesta por dos partes homólogas cada una de las cuales se divide a su vez en 2 dominios, la unión del hierro a uno u otro dominio es fortuito, si sólo un lóbulo de transferrina se une a una molécula de hierro, se le llama transferrina monoférrica, mientras que si ambos quedan ocupados es diférrica. Cada gramo de transferrina llega a unir 1.25 *mg* de hierro.

Hay suficiente transferrina en el plasma para combinar con 253 a 435 *mg* de hierro/ dl de plasma. Esto se conoce como capacidad total de fijación del hierro (CTFH). La concentración de hierro sérico es más o menos de 70 a 210 *mg/dl* y casi todo este hierro (95%) se combina con la transferrina, por lo que esta se encuentra saturada en una tercera parte con hierro (30%). La capacidad de reserva unida al hierro de la transferrina, se conoce como la capacidad no saturada de fijación del hierro sérica (UIBC). La transferrina también suele medirse desde el punto de vista funcional como la máxima cantidad de hierro capaz de unirse a una muestra de suero.

Las modificaciones en los depósitos de hierro del organismo se acompañan con fluctuaciones en el hierro sérico y en la transferrina. A medida que incrementan los depósitos de hierro incrementa también el hierro sérico, disminuyendo la CTFH y aumenta la saturación de transferrina. Una saturación de transferrina por debajo de 15% es un indicador de deficiencia de hierro, mientras que una saturación por arriba de 55% permite diagnosticar sobrecarga de hierro o hemosiderosis. La ferritina parece estar igualmente distribuida entre

el plasma y el espacio extravascular, intercambia hierro con todas las células del organismo, la mayor parte del hierro combinado con esta, se envía a los normoblastos de la médula ósea en desarrollo, donde se libera para ser usado en la síntesis del hem.

El exceso de hierro con respecto a los requerimientos para la síntesis de la hemoglobina se deposita en los tejidos para ser almacenado. La mayor parte del flujo del hierro en el organismo es unidireccional y pasa de la transferrina a la médula eritroide, luego a los eritrocitos y por último a los macrófagos, luego los eritrocitos envejecidos son eliminados y degradados por macrófagos del hígado, la médula ósea y el bazo. El hierro liberado del catabolismo de la hemoglobina en el sistema monocito-macrófago entra al plasma y se une nuevamente a la transferrina para su transferencia a médula ósea. (4)

#### RECEPTORES DE TRANSFERRINA:

Los receptores de transferrina se expresan en todas las células excepto en el eritrocito maduro. El receptor de transferrina consiste en un homodímero glucoproteico transmembrana con ligando disulfúrico con peso molecular de 80 kd y cada subunidad une una molécula de transferrina. Contiene pequeños dominios citoplasmáticos N-terminales de carácter hidrofílico con un peso molecular de 5 kd, que frecuentemente contiene un grupo fosfato. El dominio citoplasmático es esencial para el receptor de internalización y la secuencia tetrapeptídica dentro del extremo citoplasmático, actuando como señal de endocitosis de alta eficiencia. (29)

Las células con altos requerimientos de hierro tienen un número elevado de receptores, estas son los precursores eritroides, células de la placenta y células del hígado. La afinidad del receptor de transferrina para la transferrina diférrica llega a su máximo a un pH de 7.4. Después de la combinación de la transferrina al receptor, el complejo transferrina-receptor produce acúmulos con otros complejos de receptores de transferrina en la membrana celular y ésta sufre un proceso de invaginación, formando una excavación donde se aloja el

complejo, la invaginación queda sellada y produce un endosoma interno. En el interior de la célula el endosoma se fusiona con una vesícula acídica, liberándose el hierro de la transferrina, esta y el receptor regresa al plasma para reciclarse. La concentración de transferrina plasmática es alrededor de 50 mcg/L. (1)

#### ALMACENAMIENTO:

Los depósitos más grandes de hierro no-hem del organismo son la hemosiderina y la ferritina. El hierro almacenado es una fuente accesible de oferta de hierro en caso de que suceda un aumento de la pérdida. La disminución de estos compuestos de almacenamiento expresa una pérdida excesiva de hierro con relación a la cantidad absorbida. La dirección del flujo de hierro en los hepatocitos, que es el depósito principal de almacenamiento, depende de la concentración de hierro en el plasma. Cuando disminuye el hierro, el hierro del plasma se reduce y el hepatocito libera una mayor cantidad de hierro hacia la transferrina. Un aumento del hierro plasmático da por resultado un aumento del hierro liberado al hepatocito para almacenamiento. (3)

La hepcidina es un aminoácido identificado en la orina y plasma, el hígado es el órgano principal de síntesis, se localiza en la superficie de absorción de los enterocitos. La hepcidina se liga directamente a la ferroportina, esta vinculación es la causante de que la ferroportina se internalice y degrade, la disminución o pérdida de la ferroportina de la membrana celular evita el transporte de hierro a nivel de los enterocitos. (30)

La apoferritina es una proteína esférica a manera de concha que consta de 24 subunidades que rodean a un núcleo de oxihidróxido férrico cristalino. Cada molécula de apoferritina, logra almacenar hasta 4500 átomos de hierro. Cuando la apoferritina lleva hierro en su núcleo, se le conoce como ferritina, la cual es el compuesto principal de almacenamiento para las necesidades corporales de hierro y llega a liberar fácilmente su depósito de hierro si las

concentraciones plasmáticas de éste disminuyen. También es un importante antioxidante que protege a las células del daño oxidativo provocado por el hierro ferroso catalizado. (2)

La ferritina es primordialmente una proteína intracelular, no obstante entran a la sangre pequeñas cantidades debido a una secreción activa o lisis celular. Aquella ferritina derivada del hígado y del bazo es rica en subunidad H. La cantidad de ferritina circulante es paralela a la concentración del depósito de hierro en el organismo. Por lo tanto, las pruebas de laboratorio para ferritina sérica, son un índice confiable de los depósitos de hierro; 1 ng/mL de ferritina sérica indica que hay aproximadamente un depósito de 8 mg de hierro. La ferritina sérica, no sufre variaciones diurnas relacionadas con los valores séricos de hierro. Las concentraciones disminuidas de ferritina sérica suelen ser la primera indicación de la instalación de una anemia por deficiencia de hierro. Los valores de ferritina se vuelven anormales antes que se agoten los depósitos de hierro.

Los valores de ferritina de menos de 12 mg/L indican disminución de los depósitos de hierro, mientras que los valores superiores a 1000 mg/L indican sobrecarga de hierro. Debe tenerse cuidado al interpretar las concentraciones séricas de ferritina, ya que aún cuando los depósitos de hierro sean normales o disminuidos, existen incrementos inespecíficos que pueden verse en neoplasias, infecciones crónicas y padecimientos hepáticos, así como trastornos inflamatorios crónicos. (4)

Una deficiencia concomitante de hierro suele quedar oculta en estas circunstancias. Además de la ferritina sérica, la valoración de un depósito de hierro suele hacerse en cortes de médula ósea, los sideroblastos son normoblastos que contienen gránulos de hierro, estos pueden teñirse con azul de Prusia. Todos los normoblastos y reticulocitos en desarrollo contienen moléculas de ferritina dispersa necesarias para la síntesis de hem, pero sólo de 30 a 60% contienen agregados de hierro (hemosiderina) suficientemente grandes para poderlos apreciar con microscopio de luz. La hemosiderina se ve como un pigmento refringente amarillo o café en especímenes sin tinción. Los macrófagos de la médula ósea también contienen ferritina y hemosiderina si los

depósitos corporales de hierro son normales. En situación normal, los eritrocitos maduros no contienen agregados de hierro, porque cualquier exceso en la célula, después de que la síntesis de la hemoglobina se ha completado, son eliminados por los macrófagos del bazo. (1)

## II. 2 REQUERIMIENTOS NORMALES DE HIERRO:

Los seres humanos mantienen durante toda la vida una concentración de hierro relativamente constante. El mayor control de abastecimiento de hierro se logra al regular la absorción ajustándose a las necesidades corporales. Aún cuando una dieta normal contiene más o menos 15 mg de hierro al día, sólo se absorbe 5 a 10% en el aparato gastrointestinal. Al aumentar las necesidades de hierro del cuerpo existe una capacidad limitada para absorberlo. Si las alteraciones persisten, es posible que aparezca una deficiencia de hierro o una sobrecarga del mismo, conocida como hemosiderosis. (4)

El hierro corporal se conserva por reutilización, por tanto, la absorción y la pérdida diaria son pequeñas. El total de hierro corporal que se pierde por las secreciones corporales como orina, sudor, bilis y descamación de las células que revisten el tubo gastrointestinal, equivale aproximadamente a 1 mg/día. El envejecimiento normal de los eritrocitos causa la destrucción de 20 a 25 mL de eritrocitos al día (10 a 12 mg de hierro) en los macrófagos esplénicos y hepáticos, la mayor parte de este hierro hemoglobínico se transporta por la transferrina del sistema monocito-macrófago a la médula ósea, en donde son reutilizados para los normoblastos en desarrollo. El requerimiento diario es de 1 mg, suficiente para reponer las pérdidas. Existe una mayor necesidad de hierro durante los períodos de crecimiento o cuando hay pérdidas sanguíneas. En las mujeres, el hierro absorbido debe ser suficiente para reemplazar las pérdidas de la menstruación o el que es desviado al feto durante el embarazo. (1)

Los seres humanos no tienen ningún mecanismo activo para excretar el hierro excesivo, por lo que los trastornos del balance de hierro son comunes. La deficiencia de hierro puede resultar de una carencia de hierro en la dieta, de

condiciones que interfieren con la absorción o por la pérdida a través de sangrados activos. Las condiciones que condicionan un exceso de hierro pueden ser definidas como sobrecarga de hierro primaria (hereditaria) conocida como hemocromatosis y sobrecarga de hierro secundaria generalmente relacionada a transfusiones. (5)

#### HOMEOSTASIS DE HIERRO CORPORAL:

La cantidad de hierro corporal es regulado por la absorción de hierro de la dieta. Cada día 1 a 2 mg de hierro de la dieta son absorbidos en el intestino proximal. La absorción de hierro es distribuida a varios tejidos y órganos del cuerpo transportado por la transferrina plasmática. La mayoría del hierro es incorporado a los eritrocitos para la síntesis del hem, pero todas las células del cuerpo requieren de hierro para sus requerimientos metabólicos. El hierro en exceso, se almacena, predominantemente en hepatocitos y macrófagos del sistema reticuloendotelial. (6)

#### REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO:

La cantidad de hierro que entra al organismo y la cantidad que se almacena, esta regulada de acuerdo a los requerimientos corporales de hierro. La hepcidina es una hormona que regula el metabolismo del hierro sistémico, esta actúa al enlazarse directamente e inducir la degradación del transportador de hierro en el plasma. (9)

La hepcidina regula la entrada de hierro al plasma y la vincula directamente con la ferroportina, sobre la membrana basolateral de los enterocitos, la membrana plasmática de los macrófagos y otro tipo de células. La unión de hepcidina contribuye a la internalización y degradación del transportador de hierro ferroportina, bloqueando así la exportación de hierro celular y reduciendo

el hierro plasmático, actuando como supresor de la liberación de hierro celular.  
(6)

Normalmente, los niveles de hierro circulante contribuyen al control de la producción hepática de hepcidina. (9)

Cuando las demandas de hierro son altas, los niveles de hepcidina son bajos, favoreciendo un incremento de la absorción de hierro y elevada liberación de hierro de los macrófagos y almacenes tisulares. Cuando hay exceso de hierro, el hígado secreta mayor cantidad de hepcidina, con lo que disminuye al exportación de hierro de los eritrocitos y la liberación de hierro de los tejidos.  
(6)

### II. 3 SOBRECARGA DE HIERRO:

La sobrecarga de hierro denota depósito excesivo de hierro en varios tejidos del cuerpo. La hemosiderosis se refiere a un depósito mayor del normal de hierro en un tejido, el cual puede observarse microscópicamente como hemosiderina. La hemocromatosis es considerada una enfermedad en la cual existe un incremento de los depósitos de hierro causado por cambios patológicos, es la expresión clínica de un daño inducido por hierro a células de varios órganos. La hemocromatosis hereditaria es frecuente en pacientes de origen europeo. (5)

La hemocromatosis fue descrita por primera vez por Trousseau y Troisier en Francia y más tarde por von Recklinghausen, quien acuñó el término hemocromatosis. En 1935, Sheldon revisó más de 300 casos publicados, delimitó claramente los aspectos clínicos e histológicos, aseveró además que un aumento ligero en la absorción de hierro provoca, tras muchos años, una acumulación de un exceso macroscópico de hierro que causa daño tisular, particularmente del hígado y páncreas. El tratamiento con flebotomía para reducir los depósitos de hierro se introdujo por Davis y Arrowsmith en 1952, y fue establecido por Finch y Finch en 1955. (1).

Se considera sobrecarga de hierro cuando el hierro total del organismo es

superior a 4 g.

En cada transfusión el paciente recibe aprox. 250 mg de hierro, este se deposita en células hepáticas, cardíacas, endocrinas y en otros tejidos parenquimatosos. Este depósito excesivo de hierro interfiere con la función normal de las células, causando muerte celular, con consecuencias fatales especialmente en cuanto se refiere al músculo cardíaco. La terapia de transfusión crónica proporciona entre 0.4 y 0.5 mg/kg/día de hierro. (16)

Los pacientes con transfusión crónica presentan sobrecarga de hierro después de un año de terapia. Posterior a la administración de 10 PG incremento de la ferritina por arriba de 1000 mg/L. (9)

#### II.4 CAUSAS DE SOBRECARGA DE HIERRO:

El exceso de hierro es derivado de fuentes enterales y parenterales. La excesiva absorción intestinal usualmente resulta de alteraciones hereditarias del metabolismo del hierro. Las fuentes parenterales que contribuyen a la sobrecarga de hierro incluyen transfusiones sanguíneas o terapéutica con hierro dextrán. Algunas veces ambas situaciones coexisten. (5)

Las alteraciones de sobrecarga de hierro puede ser clasificada como primaria (hereditaria) o secundaria dependiendo del mecanismo causante. (5)

La sobrecarga de hierro primaria es causada por defectos en los genes que codifican las proteínas que desempeñan un papel fundamental en la homeostasis del hierro como la hemocromatosis juvenil tipo IIa, hemocromatosis juvenil tipo IIb (hepcidina), sobrecarga de hierro africana (ferroportina). Estos defectos provocan una captación aumentada de hierro de la dieta y como consecuencia sobrecarga de hierro.(7)

Sobrecarga de hierro secundaria ocurre como un efecto secundario de una enfermedad o como consecuencia de su tratamiento. La causa principal es la terapia de transfusión de sangre, ya que cada unidad de sangre contiene 200 a 250 mg de hierro, cada mililitro de sangre contiene 1 mg de hierro. Esto ocurre comúnmente en pacientes que reciben terapia de transfusión para el

tratamiento de las anemias crónicas como talasemia mayor y anemia de células falciformes. Los pacientes con síndromes mielodisplásicos son propensos también a la sobrecarga de hierro secundaria debido a una captación aumentada de hierro de la dieta, provocada por eritropoyesis ineficaz. Los pacientes con anemia refractaria y anemia refractaria con sideroblastos en anillo tienen mayor probabilidad de desarrollar sobrecarga de hierro transfusional porque son transfundidos crónicamente, a pesar de esto logran alcanzar una expectativa de vida de 5 años. (5)

De hecho, todos los estados hemolíticos crónicos están asociados con eritropoyesis inefectiva, que incrementa las demandas de hierro por los precursores eritroides en médula ósea, lo cual trae como resultado un incremento en la absorción intestinal de hierro, el cual se deposita inicialmente en los macrófagos del sistema reticuloendotelial en el parénquima de las células hepáticas, páncreas y otros órganos.(17)

El cuerpo humano no tiene mecanismos para activar la excreción de hierro que existe en exceso. Transfusiones repetidas elevan los niveles de hierro que resultan en daño orgánico importante, el exceso es depositado en el hígado, bazo, miocardio y algunos órganos endocrinos.

En pacientes pequeños el crecimiento y maduración son muy lentos, y en todos los grupos de edad se desarrollan enfermedad hepática, diabetes mellitus y otras complicaciones. Cuando la capacidad de los depósitos de hierro son excedidos, el hierro libre cataliza la formación de radicales hidroxilo son sumamente dañinos y pueden causar daño extenso a las células, reaccionando químicamente con los lípidos, las proteínas y el DNA, esto conduce a la interrupción de las membranas sarcolémicas y las membranas de los organelos, conduciendo a disfunción y por último a muerte celular, dañando tejidos y provocando una morbilidad y mortalidad significativas. Los radicales hidroxilo también pueden producir daño mitocondrial interrumpiendo su frágil DNA.(8)

En pacientes con sobrecarga primaria de hierro los efectos sobre el corazón no son muy evidentes hasta muy tarde en el proceso de la enfermedad, y es la cirrosis hepática a menudo la causa de muerte. Sin embargo en pacientes con

hemosiderosis secundaria no tratada, la insuficiencia cardiaca es una causa común de muerte. A pesar de la disponibilidad, en algunos países, de la terapia de quelación de hierro eficaz durante más de 40 años con deferoxamina, la enfermedad cardiaca permanece como la causa principal de muerte en muchos tipos de sobrecarga de hierro secundaria particularmente en pacientes con B-talasemia, por sus altos requerimientos transfusionales. (5)

## II.5 MECANISMOS DE TOXICIDAD DEL HIERRO:

El hierro no unido a transferrina en el plasma no causa toxicidad, pero se sospecha que el componente inestable del hierro no unido a transferrina que penetra las células es potencialmente dañino. Recientemente se ha definido que el hierro plasmático lábil es un componente del hierro no unido a transferrina es redox- activo, quelable y capaz de mantenerse dentro de los órganos e inducir sobrecarga de hierro tisular. El hierro intracelular lábil puede derivar de la degradación de la ferritina citosólica de los depósitos de hierro. La capacidad del hierro celular lábil para catalizar radicales de oxígeno altamente reactivos contribuyen a la toxicidad celular y pueden dañar las macromoléculas celulares. La peroxidación de la membrana celular y lípidos de organelos es la vía más importante de daño celular. (6)

## II.6 CONSECUENCIAS CLINICAS DE LA SOBRECARGA DE HIERRO:

Después de aproximadamente un año de transfusiones, el hierro es depositado en el parénquima tisular. Conforme progresa la sobrecarga de hierro, la capacidad de la transferrina sérica es sobrepasada, excediendo su capacidad de detoxificación. (15)

El hígado y el corazón son los órganos blanco mayormente afectados, pero otros órganos como el páncreas y glándulas endocrinos son sensibles a los efectos tóxicos del hierro. El hígado es el mayor órgano de depósito de hierro y

la hepatotoxicidad es la consecuencia más importante. El daño hierro-dependiente del hígado puede ir desde fibrosis hasta cirrosis y en casos avanzados cáncer hepático. En el corazón la formación de radicales hidroxilo por el hierro no unido a transferrina resulta en alteración de la función mitocondrial con falla cardíaca secundaria. Los más importantes efectos a nivel cardíaco son hipertrofia, degeneración fibrilar, arritmias y falla cardíaca congestiva. También afecta el sistema endocrino, particularmente la pituitaria y las glándulas tiroideas y paratiroides. La artritis también es común en sobrecarga de hierro y en algunos casos se incrementa la susceptibilidad a ciertas infecciones. (6)

#### SOBRECARGA DE HIERRO A NIVEL CARDIACO:

En los pacientes con sobrecarga de hierro, la acumulación de hierro se observa predominantemente en el epicardio y es depositado primero en el miocardio ventricular, más que en el auricular. El depósito de hierro en los ventrículos ocurre en tres zonas:

- Región subepicárdica, la concentración de hierro más alta.
- Región subendocárdica y músculos papilares.
- Tercio medio del miocardio ventricular, la región con la acumulación de hierro más baja. (10)

Esta acumulación es más extensa en el miocardio funcional más que en el sistema de conducción, y se localiza en gránulos de siderina que contienen numerosas partículas de hierro, estas partículas también aparecen en el sarcoplasma de las fibras miocárdicas. En casos avanzados, los depósitos de hierro son enormemente visibles y guardan correlación con la disfunción cardíaca y la insuficiencia crónica. El aspecto de las arritmias supraventriculares también está correlacionado con el grado de acumulación de hierro en las aurículas. El corazón tiene mitocondrias altamente activas donde el hierro es captado rápidamente, la fosforilación oxidativa y la producción de energía mitocondrial se dañan, esto puede acelerar eventos

mutacionales que pueden conducir a disfunción mitocondrial progresiva y miocardiopatía. Hay evidencia de que el hierro libre puede combinarse con la superóxido dismutasa, que normalmente es un removedor de radicales libres, para generar un productor de radicales libres, causando acidosis, liberando hierro de los almacenes de ferritina y acelerar rápidamente el proceso autocatalítico. Este es un mecanismo potencial para explicar el deterioro de la función sistólica. El calcio es el principal mediador del acoplamiento excitación-contracción y del potencial de acción cardíaco, como los iones de calcio son de tamaño y carga similar al hierro ferroso, el hierro cardíaco puede competir directamente con los canales de calcio implicados en la generación del potencial de acción y la contracción miocárdica. (11)

La enfermedad cardíaca es la mayor causa de muerte en pacientes multitransfundidos con sobrecarga de hierro. La cuantificación de hierro miocárdico es importante para establecer el pronóstico. (10)

Aunque poco se sabe acerca de la relación entre los niveles de hierro miocárdico y el pronóstico. La mayoría de la información pronóstica es derivada de asociación de la concentración de hierro hepático, niveles por arriba de 15 mg/gr/ peso seco, se asocia con un alto riesgo de enfermedad cardíaca. (15)

La cardiomiopatía dilatada relacionada con sobrecarga de hierro, se manifiesta como disfunción sistólica o diastólica que resulta del depósito de hierro, la fisiología restrictiva puede desarrollarse tarde en el espectro de la enfermedad, La insuficiencia ventricular derecha puede ocurrir independientemente de la hipertensión pulmonar con cambios fisiológicos similares al infarto ventricular derecho. El grado de la disfunción cardíaca que resulta del depósito de hierro es dependiente de la cantidad de fibras miocárdicas afectadas. En pacientes con disfunción cardíaca leve, el depósito de hierro es por lo general limitado a las áreas perinucleares, con solo unas fibras implicadas, mientras que en disfunción cardíaca significativa, los depósitos de hierro ocupan áreas grandes de las fibras miocárdicas. (11)

La acumulación de hierro en el corazón es generalmente asintomático durante períodos prolongados. Esto ocurre más comúnmente después de que otros órganos como el hígado y bazo han llegado a estar saturados de hierro. (10)

## SOBRECARGA DE HIERRO A NIVEL HEPÁTICO:

Los hepatocitos son la célula más importante de depósito en el desarrollo de sobrecarga de hierro y el hierro hepático refleja el hierro corporal total. (15)

En el hígado normal, el hierro está presente en concentración menor a 20  $\mu\text{mol}/\text{gr}$  de peso seco, pero esto no es histológicamente visible. Los depósitos de hierro son usualmente difíciles de identificar.

La distribución celular de los depósitos de hierro son los hepatocitos, macrófagos sinusoidales y portales, células endoteliales.

El hígado es el sitio principal de almacenamiento de hierro durante la sobrecarga de hierro, conteniendo más del 70% de los depósitos de hierro corporal. En ausencia de cirrosis y lesiones focales, la distribución de hierro tiene un coeficiente de variación de 15 a 20%, de modo que una toma de biopsia puede proporcionar una representación razonable del órgano en conjunto.

Los grados histológicos de sobrecarga de hierro se dividen de la siguiente manera:

0: ausencia de gránulos, apenas visibles en x 400.

1: gránulos apenas visibles en x250 y fácilmente confirmados en x250.

2: Discretos gránulos resueltos en x100.

3: Discretos gránulos resueltos en x25.

4: Masas visibles en x10 o a simple vista.

Por lo tanto, se considera que la medida de la concentración hepática de hierro por medio de la biopsia es el método más cuantitativo para medir la carga de hierro corporal, y es actualmente los métodos de referencia con el cual son comparadas otras técnicas. (12)

En un estudio longitudinal, una concentración hepática de hierro  $>15$  mg de hierro por gramo de peso seco, mostró ser predictiva del riesgo aumentado de enfermedad cardíaca y muerte temprana en pacientes con talasemia que reciben terapia de quelación. La relación entre los niveles de hierro hepático y cardíaco es compleja, y los pacientes pueden desarrollar disfunción cardíaca a

pesar de concentraciones hepáticas de hierro bajas. (13)

Mientras que la concentración hepática de hierro es un marcador excelente de los almacenes totales de hierro, la relación entre los niveles de hierro hepático y la carga de hierro cardiaco es compleja. El mecanismo de entrada y depuración del hierro del corazón difiere de aquellos centrales para la acumulación de hierro en el hígado. El hierro cardiaco se aclara seis veces más lentamente. (12)

La biopsia hepática es la única técnica de cuantificación de hierro hepático, y sigue siendo el método estándar en las instituciones en las cuales no se cuenta con técnicas no invasivas para realizar la medición de la concentración de hierro hepático. La toma de biopsia hepática tiene un alto costo y existe un riesgo de sangrado importante en 0.5%, es un procedimiento invasivo, y que en ocasiones no es aceptado por múltiples razones, además muestra una variabilidad relativamente alta de 12 a 15% y es mayor del 40% en pacientes con cirrosis. (14)

## II.7 MÉTODOS DE CUANTIFICACIÓN DE LOS NIVELES DE HIERRO:

Hay varios métodos para medir la carga de hierro corporal. El 90% del hierro en exceso es depositado en el hígado, por lo que la mayoría de las técnicas se han enfocado a la medición de los niveles de hierro hepático y es ampliamente aceptado que el contenido de hierro hepático provee una adecuada cuantificación de hierro hepático total. La biopsia hepática, así como los niveles de ferritina son frecuentemente empleados para dicha cuantificación. Otros abordajes son el uso de la susceptometría y la IRM (Resonancia Magnética) que también han sido utilizadas para identificar con bajo riesgo la evaluación del estado de hierro en los pacientes. (8)

FERRITINA: la ferritina sérica es fácilmente medible, por lo que ha sido usada ampliamente como un método no invasivo, para medir indirectamente el hierro total almacenado. Las limitaciones de este abordaje son conocidas, ya que

esta se encuentra elevada en estados inflamatorios o infecciosos, que pueden alterar la relación entre los almacenes de hierro corporal y ferritina sérica, por lo que deben interpretarse de forma cautelosa. Condiciones crónicas como la tuberculosis u osteomielitis, pueden incrementar de forma sustancial los niveles plasmáticos, asociado a respuesta inflamatoria, así como enfermedad renal crónica o enfermedad hepática crónica y en enfermedades malignas como el neuroblastoma en donde se considera un factor pronóstico correlacionando los niveles de esta con la severidad de la enfermedad. Es evidente que el poder de evaluación de la ferritina sérica como una herramienta para determinar el pronóstico del paciente está aumentando significativamente, ya que permite la medición seriada.(17) (18)

Los niveles de ferritina disminuyen en la deficiencia de hierro e incrementan en la sobrecarga. La correlación entre los niveles de ferritina y los depósitos de hierro corporal es lineal solo cuando las reservas en los depósitos se encuentran entre 1 y 3 grs. (18)

Niveles de ferritina menores de 2500 *mg/L* han mostrado una reducción del riesgo de complicaciones cardiovasculares, pero se recomienda mantenerla por debajo de 1000 *mg/l*. Los resultados deben ser interpretados con cautela y deben valorarse en diversas mediciones seriadas, en pacientes con enfermedades dependientes de transfusión la quelación debe ser iniciada después de 10 a 20 paquetes o cuando la ferritina llega a 1000 *mg/L*. (8)

Este es el método más comúnmente utilizado para estimar la concentración de hierro corporal. (15)

**BIOPSIA HEPATICA:** la cuantificación del contenido de hierro hepático es el método más preciso para evaluar el hierro corporal. Ya que provee información acerca de la severidad de la enfermedad. Esta puede ser obtenida por vía percutánea o por acceso transyugular. Las biopsias tienen un coeficiente de variación menor del 10% en hígados con enfermedad no muy avanzada, no obstante en pacientes cirróticos y fibróticos es mayor el coeficiente de variación, como ya se mencionó. Los valores son expresados en *mg* de hierro por gramo de peso seco de hígado. La biopsia es una técnica invasiva que esta

asociada con dolor y un alto riesgo de hemorragia e infección. Por lo que no esta indicada como un procedimiento de rutina en estos pacientes. (8) (12)

ESPECTOFOTOMETRIA (instrumento de superconducción de interferencia), denominado por sus siglas en inglés SQUID: es capaz de medir muy pequeños cambios en el flujo magnético. Los depósitos de hierro como ferritina y hemosiderina son material paramagnético en el cuerpo humano. La magnitud de la respuesta paramagnético esta directamente relacionada con la cantidad de hierro en ciertos volúmenes de tejido. Este es un método no invasivo, con una correlación lineal con el contenido de hierro hepático evaluado por biopsia. Sin embargo la disponibilidad del equipo es extremadamente limitada. (8) (12)

Actualmente, en el mundo estudios han demostrado que la medición de los depósitos de hierro son cuantitativamente equivalentes a la determinación bioquímica de tejido obtenido por biopsia, en pacientes con sobrecarga de hierro. Los estudios de resonancia magnética proveen una medición directa de los depósitos de hierro y se basa fundamentalmente en la susceptibilidad magnética que tiene la ferritina y hemosiderina. La seguridad, rapidez, confort de las mediciones magnéticas, hace que sea una técnica factible y practica para los pacientes. Las mediciones magnéticas, son particularmente útiles para observar los cambios en la concentración de hierro hepático en pacientes que han sido multitransfundidos. (19) (20)

Esta técnica ofrece la posibilidad de monitorizar rutinariamente la sobrecarga de hierro durante la terapia de quelación con suficiente precisión tanto en adultos como en pacientes jóvenes. La biosusceptometría en contraste con la medición cuantitativa de la IRM, fue solo la limitación espacial de la resolución. El actual detector de la configuración no ha sido ajustado para pacientes pediátricos, sin embargo existen dudas de la utilización de este método en este grupo de edad pacientes por la interferencia del medio líquido en pacientes de 6 a 8 kg, en donde la mayor cantidad de su masa corporal es líquido. (21)

IMAGEN DE RESONANCIA MAGNÉTICA (IRM): mide la concentración de hierro tisular indirectamente mediante la detección de influencias

paramagnéticas de los depósitos de hierro (ferritina y hemosiderina). La transmisión de señales es en microondas, las cuales provocan excitación de los protones hídricos en el cuerpo condicionando niveles altos de energía magnética. Los protones estimulados, regresan al estado no excitado, ellos emiten microondas que son interpretadas por el escáner. Los depósitos de hierro actúan como pequeños magnetos, cuando son colocados en un campo magnético y rompen la coherencia entre los protones, y oscurecen la imagen de manera más rápida. La determinación del contenido de hierro hepático tiene una excelente correlación con la biopsia hepática. No obstante la IRM tiene la habilidad de evaluar el órgano entero y da más agudeza que la medición del hierro hepático, particularmente en pacientes con contenido heterogéneo de hierro. Se requiere de un operador con experiencia. (8).

La IRM se ha utilizado para monitorizar sobrecarga de hierro en pacientes multitransfundidos, con buenos resultados. (22)

Se han reportado estudios recientes, en los cuales se encuentra correlación entre la estimación de la concentración de hierro obtenido por IRM y cuantificación química de a nivel hepático. Estudios de correlación, análisis estadísticos y de regresión se necesitan para examinar la confiabilidad de la cuantificación obtenida por IRM como predictor de la concentración de hierro hepático con suficiente precisión para aplicación clínica. (23)

La IRM con técnica de tiempo de relajación para estimar el contenido de hierro hepático, se ha estudiado por 20 años. El hierro acorta los tiempos de relajación en T1, T2 y T2\*, oscureciendo las imágenes cuando hay presencia de hierro, dado que la IRM es inocua ofrece una gran expectativa ya que es accesible para la estimación de hierro.

La reciprocidad de T1 y T2\*, conocido como R1 y R2\* son directamente proporcionales al hierro. La mayoría de los investigadores han descrito un aumento lineal con R2 con el hierro. En un estudio de más de 100 pacientes se demostró la relación entre biopsia y RM, demostrando la estabilidad y confiabilidad de este estudio, encontrando niveles de correlación >0.95. Los cambios de R2 se han asociado con depósitos cardiacos de hierro. Se ha demostrado correlación logarítmica lineal negativa entre T2\* y la concentración

de hierro hepático de 0.93.

Algunos investigadores han propuesto que la diferencia entre  $R2^*$  y  $R2$ , llamada  $R2'$ , quizá sea un marcador más específico del hierro tisular. (24) (25)

Un estudio realizado en Francia en el año 2006 por Vandevenne y cols., analizó a 18 pacientes con diagnóstico de Síndrome mielodisplásico (5) y  $\beta$ -talasemia (13) mediante la medición de ferritina sérica, biopsia hepática e IRM utilizando sistema 1.5-T (Phillips Intera, Best, The Netherlands) se grabaron imágenes transversas visualizando hígado y músculos vertebrales en el mismo campo, utilizando un campo de  $450 \text{ mm}^2$  y la matriz fue de 256 con 70% de vista de campo rectangular y 70% del tamaño rectangular de los pixeles, la intensidad de la señal para el tejido hepático y músculo fue determinada utilizando una región definida por el operador la cual siempre fue mayor de 50 pixeles. Se encontró sobrecarga de hierro en 32% de los casos con concentraciones de hierro hepático por arriba de 16.8 mg/g de peso seco, encontrando una correlación de  $r=0.96$  entre la determinación por IRM y biopsia. (31)

Ermy y cols. en Nueva York (1996), realizaron un estudio incluyendo a 13 pacientes con enfermedad hematológica y tumores sólidos que habían sido multitransfundidos por anemia secundaria a quimioterapia, mediante la cuantificación de ferritina e IRM utilizando secuencias 1.5-T (Gyroscan: Phillips Medical Systems, Shelthon y Signa: General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI), con gradientes de eco T1 (500/22) y T2 (2000-4000/85-102), con cortes de 6-10 mm, tamaño de matriz 256 x 192. Se encontró utilidad de T2 en relación a T1, solo se realizó de forma cualitativa no cuantitativa. (32)

En Atenas, Grecia en 2006; Alexopoulou y cols., evaluaron la eficiencia de la IRM  $T2^*$  (sistema 1.5-T, Phillips NT Intera; Phillips Medical Systems, Best, The Netherlands, con cortes cada 10 mm, matriz 192 x 256) como método de cuantificación de hierro a nivel hepático y cardiaco en 46 pacientes de entre 12 y 34 años con diagnóstico de  $\beta$ -talasemia y un grupo control encontrando una diferencia significativa por IRM a nivel hepático con  $P < 0.004$  y cardiaco  $P < 0.004$ , en correlación a la biopsia hepática con  $r = 0.874$  y  $P < 0.0001$ , con una relación menos significativa entre la cuantificación de hierro hepático por

biopsia y la ferritina sérica con  $r= 0.791$  y  $P<0.0001$ . (25)

En California 2005, Wood y cols realizan un estudio en donde comparan los rangos de relajación  $R2$  ( $1/T2$ ) y  $R2^*$  ( $1/T2^*$ ), sistema 1.5 T (General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, cortes de 15 mm y matriz 64x64) en 102 pacientes con sobrecarga de hierro y 13 controles, en el primer grupo se realizo al mismo tiempo en 22 pacientes biopsia hepática. Se encontró una correlación de  $R2$  y  $R2^*$  con la concentración de hierro hepático por biopsia (1.33 y 32.9 mg/g de peso seco) de  $r^2 > 0.95$ . Concluyendo que  $R2$  y  $R2^*$  son técnicas precisas para medir la concentración de hierro hepático. (24)

En 2004 en Atenas, Grecia, se estudiaron 106 pacientes con talasemia y drepanocitosis, con medición de ferritina sérica, IRM T2 (1.5 T, Intera CV; Phillips Medical System, Best, Netherlands, cortes 10 mm y matriz 256x256, 1600 ms) hepática y cardiaca y concentración de hierro hepático por biopsia. Encontrando correlación entre concentración de hierro hepático y T2 con  $r=0.82$  y  $P<0.0003$ , correlación de biopsia con ferritina  $r=0.60$  y  $P 0.02$ . Concluyendo que la IRM T2 es un método confiable, seguro y no invasivo para cuantificación de depósitos de hierro. (22)

El Dr. Gandon y cols., en la Universidad de Rennes, Francia, ha realizado diversos estudios para validar la reproductibilidad de la técnica y la cuantificación algorítmica en pacientes con sobrecarga de hierro, utilizando IRM T2\*, en un grupo de 35 pacientes con sobrecarga de hierro  $<349$   $\mu\text{mol}$  de hierro/ gramo de peso seco, obtuvo resultados similares entre la cuantificación por biopsia hepática y esta técnica. El grupo español de Osatek y cols., evaluaron la misma técnica en 112 pacientes con cuantificación por biopsia entre 12 y 390  $\mu\text{mol}$  de hierro/gramo peso seco, obteniendo una correlación  $r=0.887$  en relación a la IRM T2\*. Ernest y cols. evaluaron la misma técnica en 27 pacientes con hierro hepatico/gramo de peso seco entre 25-966  $\mu\text{mol}$ , con una correlación de  $r=0.74$ , en 15 pacientes con cuantificación de hierro hepático  $<300$   $\mu\text{mol}$  se encontró una mejor correlación  $r=0.80$ . (17)

Harmatz y cols., realizaron un estudio en 1999, en un centro del Norte de

California, participaron 20 pacientes de entre 2 y 31 años de edad, con diagnóstico de drepanocitosis, que recibieron terapia transfusional crónica, se evaluó ferritina y cuantificación de hierro/gramo de peso seco en biopsia hepática, encontrando una pobre correlación con  $r= 0.350$ . No se reportaron complicaciones por el procedimiento de toma de biopsia. Angelucci encontró un 0.2% de complicaciones en pacientes con sobrecarga de hierro tras realizar estos estudios. (33)

## II.8 MANEJO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO.

La sobrecarga de hierro es una consecuencia inevitable de la terapia de transfusión regular. En ausencia de un mecanismo natural para la remoción del exceso de hierro, la intervención clínica es esencial para prevenir la muerte prematura en estos pacientes.

En pacientes multitransfundidos, sin terapia de quelación, la insuficiencia cardíaca es la principal causa de muerte debido a la hipertrofia cardíaca relacionada con la enfermedad, que es directamente proporcional a la severidad de la anemia y a los requerimientos transfusionales. Las transfusiones de sangre regulares previenen esta complicación normalizando los niveles de hemoglobina, sin embargo estas mismas transfusiones de sangre repetidas causan siderosis cardíaca, así como a nivel hepático y glándulas endócrinas.(26)

El agente quelante de hierro Deferoxamina (DFO) fue introducido en 1963 y permanece como el quemador más ampliamente usado, proporcionando un beneficio de supervivencia claro en pacientes que son apegados a la terapia, particularmente en pacientes que reciben cinco o más dosis por semana. Existen datos medidos por  $T2^*$ , demostrando que los quemadores de hierro remueven el hierro cardíaco y hepático, de administración intravenosa. (27)

Actualmente se cuenta en el mercado con un quelante de hierro, de administración oral que es el deferasirox, con administración de una sola tableta al día, se inicia con 20 mg/kg/día, con cuantificación de ferritina cada 3 meses, también se ha utilizado la cuantificación por medio de IRM, reajustando

dosis de acuerdo a la respuesta. Este medicamento ha demostrado seguridad y tolerabilidad, como agente quelante. (28)

### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La sobrecarga de hierro es un problema muy importante en aquellos pacientes con enfermedad hematológica que son multitransfundidos, entre los padecimientos que podemos mencionar que tienen altos requerimientos transfusionales se encuentran la drepanocitosis, talasemia, síndromes mielodisplásicos, aplasia pura de serie roja, anemia aplásica, esferocitosis, etc.

Después de la administración de 10 transfusiones de paquete globular, el hierro se deposita a nivel hepático, cardíaco y de glándulas endocrinas, llegando a causar la muerte en la mayoría de los casos por presencia de daño cardíaco. Los pacientes con las patologías mencionadas cursan con anemia crónica dependiente de transfusión alcanzando niveles de ferritina muy superiores a 1000 *mg/L*.

Es necesario monitorizar el grado de sobrecarga de hierro que presentan los pacientes con la finalidad de identificar y evitar el grado de daño tisular producido, siendo la biopsia hepática el método más eficaz para la cuantificación, sin embargo tiene un riesgo de sangrado de 0.5%, riesgo de infección y presencia de dolor.

La IRM es un método no invasivo que es utilizado en pacientes con ferritina mayor de 1000 *mg/L*, para cuantificar los depósitos de hierro a nivel hepático y cardíaco, siendo particularmente útil para evaluar el daño asociado.

Por todo lo anterior surge la siguiente Pregunta de Investigación:

¿Cuál es la utilidad diagnóstica de la IRM para cuantificación de los depósitos de hierro hepático, en pacientes pediátricos multitransfundidos en la literatura mundial?

#### IV. JUSTIFICACION:

En el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con un grupo de pacientes con diversos tipos de anemia, talasemia, drepanocitosis, esferocitosis hereditaria, anemia aplásica que representan un 20% de los pacientes de la consulta externa y valoración mensual, la mayoría de ellos tienen requerimientos transfusionales elevados que van desde cada 21 a 60 días, lo que se traduce entre 6 y 17 transfusiones al año, la literatura refiere incremento de los niveles de hierro tisular (hepático, cardiaco y glándulas endocrinas) después de 10 transfusiones en un periodo de 1 año. Hasta el momento solo se ha evaluado la sobrecarga de Fe mediante ferritina sérica, sin embargo esto no necesariamente traduce el Fe depositado en tejidos, principalmente en hígado y miocardio.

Por todo lo anterior resulta de gran utilidad el revisar los estudios realizados en pacientes pediátricos multitransfundidos en los cuales se ha cuantificado la cantidad de hierro depositado en tejido hepático, mediante la utilización de IRM T2\* (que actualmente es un método efectivo, ya validado previamente para este fin), toma de biopsia hepática y determinación de ferritina sérica. Con la finalidad de tener un conocimiento más detallado sobre las pruebas diagnósticas más confiables para determinar en primera instancia el momento en que inician las alteraciones secundarias a sobrecarga de hierro, ya sea de forma directa e indirecta. Es importante hacer notar que en el Instituto Nacional de Pediatría no se tiene experiencia en la cuantificación de hierro mediante la IRM T2\* y sería de gran utilidad como seguimiento en los pacientes una vez que se inicia terapia de quelación, ya que se cuenta con el recurso en nuestra Institución.

## V. HIPÓTESIS:

La IRM T2\* tiene valores de utilidad diagnóstica, superiores al 80% para identificar y cuantificar la sobrecarga de hierro tisular comparado con los niveles de hierro medidos por gramo de peso seco en biopsia hepática en pacientes pediátricos multitransfundidos.

## VI. OBJETIVOS:

### VI.1 OBJETIVO GENERAL:

Realizar una búsqueda en estudios ya realizados para determinar la utilidad diagnóstica de la IRM T2\* frente a la biopsia hepática como estándar de referencia para cuantificar la sobrecarga de hierro tisular en pacientes pediátricos multitransfundidos en la literatura mundial.

### VI.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

Identificar la correlación que existe entre la IRM T2\* y la biopsia hepática en pacientes pediátricos de estudios de la literatura mundial.

## VII.MATERIALES Y METODOS:

### VII.1 TIPO DE ESTUDIO:

Estudio observacional, descriptivo.

VII.2 POBLACIÓN OBJETIVO: Artículos originales que correlacionan la IRT T2\* y la biopsia hepática en pacientes pediátricos con sobrecarga de hierro.

### VII.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Artículos que incluyan pacientes pediátricos con sobrecarga de hierro (con

cualquier patología que amerite transfusiones frecuentes de paquete globular).

Artículos que correlacionan la IRM T2\* y biopsia hepática como prueba diagnóstica.

#### VII.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Artículos que no cumplen con los criterios de inclusión.

#### VII.5 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

**PATOLOGÍA DE BASE:** es la enfermedad diagnosticada en el paciente que le este condicionando requerimientos transfusionales. Variable cualitativa, nominal.

**ESFEROCITOSIS:** Variable cualitativa, dicotómica, definida como anemia hemolítica crónica causada por un trastorno hereditario de la membrana del eritrocito, con carácter autonómico dominante, el defecto subyacente es una anomalía en la espectrina y su vinculación con otras proteínas citoesqueléticas; el defecto produce la inestabilidad de la membrana y su pérdida progresiva, de manera secundaria a la pérdida de la membrana, las células adquieren forma esferocito y se destruyen prematuramente en el bazo.

**DREPANOCITOSIS:** Variable cualitativa, dicotómica, definida como una hemoglobinopatía, en donde se produce hemoglobina S mutada, polimerizada, secundaria a la sustitución de valina por ácido glutámico; como consecuencia de esto se producen eritrocitos en forma de hoz o media luna. Causando una hemólisis extravascular.

**TALASEMIA:** Variable cualitativa, dicotómica, definida como un grupo de anemias microcíticas hipocrómicas determinadas genéticamente, causadas por una disminución en la síntesis de una o más cadenas de globina en la molécula de hemoglobina. Puede producirse en estado homocigoto o heterocigoto.

APLASIA PURA DE SERIE ROJA: Variable cualitativa, dicotómica, definida como una enfermedad caracterizada por una disminución selectiva de las células precursoras eritroides en la médula ósea acompañada por anemia de la sangre periférica.

ANEMIA APLASICA: Variable cualitativa, dicotómica, definida como anemia caracterizada por pancitopenia de la sangre periférica y médula ósea hipoplásica, se considera un trastorno de la célula progenitora pluripotencial.

SÍNDROME MIELODISPLÁSICO: Variable cualitativa, dicotómica, definida como un grupo de trastornos neoplásicos primarios de la célula progenitora pluripotencial caracterizado por una o más citopenias en la sangre periférica con anormalidades notables de la maduración de la médula ósea, la clasificación de la FAB incluye cinco grupos: anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos en anillo, anemia refractaria con exceso de blastos, anemia refractaria con exceso de blastos en transformación y leucemia mielomonocítica crónica.

TIEMPO DE EXPOSICIÓN A TRANSFUSIONES: variable cuantitativa ( medido en meses o años) se refiere al tiempo total en el que han recibido transfusiones, partiendo desde la fecha del diagnóstico hasta la de la realización de los estudios para cuantificar sobrecarga de hierro.

CUANTIFICACIÓN SÉRICA DE FERRITINA: variable cuantitativa, es un compuesto que se considera como modalidad de almacenamiento a corto plazo del hierro que se encuentra principalmente en médula ósea, bazo e hígado. La cuantificación se realizó en sangre periférica, reportándose en *mg/L*. Cuantificada por técnica de inmunoensayo.

CUANTIFICACIÓN DE HIERRO HEPÁTICO POR IRM: variable cuantitativa. Es un instrumento de imagen con técnicas de tiempo de relajación para estimar la

concentración de hierro hepático, utilizando secuencias de gradientes de ecos. Expresado como  $\mu\text{mol/g}$  de peso seco. Es un método para evaluar de forma directa, el contenido de hierro hepático. Calculamos el índice H/M, mediante la división del promedio de la intensidad del hígado sobre el promedio de la intensidad del músculo.

**CUANTIFICACIÓN DE HIERRO POR GRAMO DE PESO SECO DE HÍGADO:** variable cuantitativa. Es el método considerado como el de referencia para evaluar de forma directa el contenido de hierro hepático que en condiciones normales debe ser menor a  $36 \mu\text{mol Fe/g}$  de peso seco.

**SOBRECARGA DE HIERRO:** Depósito excesivo de hierro en los tejidos del organismo, cuya causa principal es la terapia de transfusión sanguínea. Se determina con la cuantificación de ferritina y depósitos de hierro tisular mediante IRM. Variable cuantitativa continua.

**MULTITRANSFUSIÓN:** Se define como la administración de 10 transfusiones por año.

## VII.6 ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA:

Se realizó búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline, EMBASE y Cochrane, incluyendo artículos publicados entre 1996 y 2009. Utilizando como palabras clave: "pacientes pediátricos con sobrecarga de hierro", "IRM T2\*" y "biopsia hepática". Se incluyeron en el estudio todos los artículos que analizan pacientes pediátricos con sobrecarga de hierro, sin importar el tamaño de la muestra, con cualquier patología que amerite transfusiones frecuentes de paquete globular, con determinación de cuantificación de hierro por gramo de peso seco en biopsia hepática e IRM T2\*, con la finalidad de buscar la correlación de estas 2 últimas como prueba diagnóstica.

## VII.7 MÉTODOS DE LA REVISIÓN:

En este estudio la revisión realizada fue definida por los autores y las variables de interés fueron elegidas por conveniencia de los mismos, citándose a continuación:

1. Autores: se identificó el autor principal y secundario. Por medio de la referencia original a los colaboradores de cada uno de los estudios revisados.
2. Diseño del estudio: se refiere a la estructura metodológica del estudio, clasificándose en: descriptivo, transversal, de prueba diagnóstica y estudio clínico controlado.
3. Año de publicación: se registro el año en que fue aceptada la publicación y la fecha en que fue publicada.
4. Tamaño de la muestra: se refiere al número de pacientes estudiados.
5. Patologías: se refiere a los padecimientos hematológicos que condiciona requerimientos transfusionales y como consecuencia la sobrecarga de hierro.
6. Nivel de ferritina: se refiere a la cuantificación de un compuesto que se considera como modalidad de almacenamiento a corto plazo del hierro, se expresa en ng/ml o  $\mu\text{g/L}$ .
7. Concentración de hierro hepático/ gramo de peso seco de tejido: se refiere a la cantidad de hierro expresado en miligramos o  $\mu\text{mol}$  por gramo de peso seco de tejido hepático.
8. Prueba estadística: se refiere al procedimiento matemático que se utiliza para analizar e interpretar un grupo de datos.
9. Utilidad como prueba diagnóstica: se refiere al valor o peso que tiene la IRM T2\* correlacionándola con la cuantificación de hierro por gramo de peso seco cuantificado por biopsia hepática. Se expresa como R (indica correlación).

## RESULTADOS:

Los resultados obtenidos en este estudio, se dividieron en un primer grupo el cual incluye pacientes pediátricos y adultos, y un segundo grupo compuesto solo por adultos; esto debido a que existen muy pocos estudios en los que se incluyen pacientes en edad pediátrica.

En el caso del primer grupo (pacientes pediátricos y adultos), se encontraron un total de 4 artículos, 2 de ellos fueron realizados en Italia, uno en Grecia y otro más en Memphis, E.U.; todos los estudios fueron de prueba diagnóstica, realizados entre los años de 1996 y 2009. El tamaño total de la muestra fue de 162 individuos (rango 30-46), con media de 40.5. Las patologías de base involucradas fueron con mayor frecuencia la  $\beta$ -talasemia, solo en el estudio realizado en 2009 en E.U. se incluyeron 32 pacientes con drepanocitosis y 5 con síndromes de falla medular, lo cual equivale al 22.8% del total de la muestra, el resto 77.2% representa a pacientes con  $\beta$ -talasemia.

Se realizó cuantificación de los niveles de ferritina sérica, toma de biopsia hepática con aguja fina con cuantificación de hierro por técnicas ya establecidas y descritas en cada uno de los estudios, así como toma de IRM T2\* con técnicas y aparatos ya estandarizados para este fin, los resultados se expresan en gradientes de eco.

En tres estudios se cuantificaron niveles de ferritina sérica con un rango de entre 300 y 9845 ng/dL. En estos mismos, se realizó cuantificación de hierro por gramo de tejido hepático con rango entre 0.6 y 27.6 mg Fe/ gr.

Se utilizaron pruebas estadísticas como el coeficiente de correlación de Pearson y de Spearman, con la finalidad de determinar la utilidad diagnóstica que tiene la IRM T2\* en relación al estándar de oro que es la cuantificación de hierro de forma directa medida en biopsia hepática y la ferritina sérica, que si bien en algunos estudios reporta una buena sensibilidad y especificidad para medir sobrecarga de hierro; los valores se pueden ver alterados por patologías subyacentes como lo son procesos infecciosos o inflamatorios ya que es un reactante de fase aguda, por lo que no es confiable en estos casos.

Se reportaron coeficientes de correlación en todos los estudios con  $R= 0.87$

hasta 0.96 cuando se correlaciono biopsia e IRM, con  $p= 0.001$  a  $0.0001$  lo cual le confiere significancia estadística; incluso en aquellos pacientes en los cuales se reportó fibrosis se encontró  $R= 0.84$  con  $p=0.005$ , lo cual apoya la hipótesis planteada en este trabajo. Sin embargo cuando se busco correlación entre ferritina y biopsia hepática esta disminuye  $R=0.62$  y  $R=0.69$  cuando se realiza la correlación entre ferritina e IRM T2\*.

En el segundo grupo (pacientes adultos), se encontraron 17 estudios; 14 de ellos de prueba diagnóstica el de Taigang, Joseph Chacko y Anderson (Londres), Noetzli y John Wood este último realizó 2 trabajos sobre el tema (Los Angeles), Angelucci (Italia), Christian Rose y Rose Vandevenne (Francia), Ersi Voskaridou (Grecia), Harmatz (San Francisco), Roland Fischer (Alemania) y por último el de Elliot Vichinsky y cols. fue multicéntrico e incluyó 195 pacientes hasta el momento es el que cuenta con la muestra más grande (Londres, Washington, Detroit, Atlanta, Denver, Alabama, Francia, Italia, Houston, Alemania y Los Angeles) y el de Gandon (Francia) estandarizó y sentó las bases para realizar IRM T2\* para pacientes con sobrecarga de hierro; 1 transversal realizado por Wing-Yan Au en Hong Kong, 1 estudio clínico controlado a cargo de Meter Jensen en Dinamarca y por último, 1 descriptivo en New York por Emy, Levin y cols. Se realizaron entre 1997 y 2008, con un total de 1226 pacientes (rango 11-195) y media de 72.1, la patología predominante fue la  $\beta$ -talasemia y drepanocitosis, otras fueron leucemia aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma, mieloma, tumores sólidos, síndromes mielodisplásicos y anemia aplásica. Los niveles de ferritina se cuantificaron en 13 de los estudios con rango de entre 42 y 18,933 ng/ml.

Se realizó cuantificación de hierro por gramo de peso seco hepático en 12 estudios en 9 de ellos la cuantificación fue en mg/g, con rango de entre 1 y 54 mg/g. En los 3 restantes, se reportó entre 39 y 626  $\mu\text{mol/g}$ . Uno de ellos, compara los resultados obtenidos en pacientes bajo tratamiento con deferasirox con una concentración de 4.2-41 mg/g de peso seco de tejido hepático, con pacientes tratados con deferoxamina con concentración de 0.8-39.4 mg/g.

Las pruebas estadísticas aplicadas a estos estudios fue en coeficiente de

correlación de Pearson en 4 de ellos, coeficiente de correlación de Spearman en 6, en 2 más sólo mencionan coeficiente de correlación, otras pruebas utilizadas fueron prueba de Wilcoxin, análisis de regresión lineal, T de student, método estadístico de Bland-Altman, coeficiente de determinación y chi cuadrada. En 6 de los estudios se analizó la correlación existente entre la biopsia hepática y la IRM T2\*, con resultados favorables con R= 0.81 a 0.97, con p= 0.0001. Al comparar IRM T2\* con ferritina (5 estudios) se encontró una R=0.09 a 0.66 con p= 0.77 a 0.0017 y en el caso de la correlación entre biopsia y ferritina se reporta R=0.35 a 0.70 (p= 0.142 a 0.01). En el estudio de Angelucci en Italia, se realizó un análisis de regresión lineal comparando la concentración de hierro hepático y el depósito corporal total de hierro con R= 0.98 y p=<0.001, así como la ferritina y el tiempo de exposición a transfusiones. Uno de los trabajos de John Word en Los Angeles, comparó la técnica de IRM R2 e IRM R2\* con R= 0.95 siendo esta una muy buena correlación.

## CONCLUSIONES:

La monitorización de contenido de hierro corporal es crítico para el manejo clínico de los pacientes con sobrecarga de hierro. Existen pocos estudios en los cuales se incluyen pacientes pediátricos, que comparan IRM T2\* Y biopsia hepática para medir en contenido de hierro depositado en los tejidos corporales, los estudios que integran esta revisión incluyen tanto pacientes pediátricos como adultos, no existe ninguno que se halla realizado exclusivamente en edad pediátrica. Es a partir de 1996, que inician los estudios en este grupo de edad, dentro de las patologías que se incluyen la más frecuente es la  $\beta$ -talasemia, aunque también existen reportes en drepanocitosis y síndromes de falla medular.

Los individuos afectados por sobrecarga de hierro sistémica mueren de forma temprana debido a la falla de órganos vitales, como son el hígado y el corazón. Es importante precisar que la cuantificación de hierro tisular y su distribución son cruciales para el diagnóstico y proponer un pronóstico para determinar la

necesidad y la eficacia de la terapia de quelación. Se ha utilizado la medición de ferritina sérica para valorar la cantidad de hierro depositado a nivel hepático, sin embargo no se ha encontrado una correlación significativa en los estudios realizados al respecto, por lo que se ha optado por nuevos métodos que puedan ser más cercanos a la realidad. El estándar de oro para cuantificar la sobrecarga de hierro, es la biopsia hepática la cual permite medir de forma más objetiva y directa la cantidad de hierro contenido en el tejido, por esta razón esta técnica ha sido utilizada para validar la eficacia de otros métodos no invasivos como lo son la tomografía computarizada e IRM con sus distintas variantes. Estudios encaminados a validar la técnica han demostrado que la IRM T2\* muestran una correlación significativa con los valores obtenidos por biopsia, sin embargo hay que tener en cuenta patologías asociadas que puedan interferir con estas técnicas como son la fibrosis hepática. Un estudio realizado en 1996, por Bonetti y cols. en pacientes del sur de Italia con el diagnóstico de  $\beta$ -talasemia, en el cual se incluyeron 30 pacientes entre 10 y 31 años de edad, iniciando terapia transfusional entre los 3 meses y los 7 años, no mostraban datos de disfunción orgánica al momento del estudio. Se midió ferritina sérica la cual se reporta entre 300-8500 ng/dl y cuantificación de hierro por gramo de peso seco hepático que oscilaron entre 1.1-27 mg Fe/ gr. Se encontró una correlación pobre entre los niveles de ferritina sérica en relación a la biopsia hepática con  $R=0.62$  y la obtenida con IRM fue  $R= <0.69$ , y una  $R= <0.88$  al correlacionar la biopsia hepática y la IRM T2\*, se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para el análisis de los datos; es importante comentar que todos los pacientes incluidos en el estudio presentaban moderada a severa sobrecarga de hierro, el objetivo de este estudio fue proponer la IRM como método no invasivo para cuantificar la sobrecarga de hierro, para poder reemplazar a la biopsia hepática para determinación y monitorización de la sobrecarga de hierro hepática.

Para 1997, Angelucci y cols. realizaron un estudio en 43 pacientes con  $\beta$ -talasemia, de estos 23 fueron sometidos a trasplante alogénico de médula ósea, entre la edad de 12 y 22 años, recibieron un total de 283 +/- 160 transfusiones durante un periodo de 7 a 19 años en total, se midió la ferritina

sérica en aquellos que no se transplantaron se reporto en 2699 +/- 1962 µg/L y postransplante 1391 +/- 1718 µg/L. De acuerdo a los datos recabados por el análisis de la biopsia hepática se clasificaron en 2 grupos, aquellos que presentaban fibrosis con valores de 51.6 +/- 4.6 µmol Fe/ gr o 9.61 +/- 0.9 mg Fe/gr y otro grupo sin fibrosis con 28.3 +/- 6.7 µmol Fe/ gr o 5.3 +/- 1.3 mg Fe/ gr y de acuerdo a esto se correlaciono con la IRM T2\*, encontrandose una R= <0.993 en pacientes sin fibrosis con P= <0.0001 y en el grupo con fibrosis R= <0.848 y P= <0.005, se utilizo el coeficiente de correlación de Pearson. De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio podemos concluir que existe una limitación para la cuantificación de hierro por IRM T2\*, lo cual va a ser dependiente del grado de fibrosis que presente el tejido hepático.

En 2006 en Grecia, Alexopoulou y cols. analizaron 46 pacientes con β-talasemia en rango de edad entre 12 y 34 años, se midió ferritina sérica sin embargo no se comentan los rangos en los que se encontraron y el reporte de biopsia fue de 9.35 +/- 5.33 mg Fe/ gr de peso seco (rango 1.4-21.5), sólo se realizó biopsia hepática en 23 de los participantes, con R= <0.874 y P= <0.0001, se utilizo el coeficiente de correlación de Pearson. El propósito del estudio fue examinar la capacidad que tiene la IRM T2\* mediante gradiente de ecos para cuantificar la sobrecarga de hierro correlacionándola con la biopsia hepática.

El más reciente de los estudios fue el que se llevo a cabo en 2009 por Hankins y cols. en una muestra compuesta por 43 pacientes con una mediana de edad de 14 años (rango 7-35 años, la patologías incluidas fueron Anemia de células falciformes (n=32 pacientes), β-talasemia (n=6) y síndrome de falla medular (n=5). En cuanto a duración de transfusiones la media fue de 15 meses (rango 7-425 meses). La mediana de los valores de ferritina es de 2718 ng/dl (rango 351-9845 ng/dl), la mediana de la cantidad de hierro en biopsia fue de 10.3 mg Fe/ gr ( rango 0.6-27.6 mg Fe/gr). Se encontró un coeficiente de correlación entre los niveles de ferritina e IRM T2\* de R= 0.41-0.48 (P= <0.01), mientras que la asociación encontrada entre biopsia e IRM T2\* fue más fuerte con R= 0.96-0.98 (P= <0.001), se utilizo coeficiente de correlación de Spearman, llegando a la conclusión de que la cuantificación de sobrecarga de hierro

mediante IRM T2\* con equipo adecuadamente calibrado y manejado por manos expertas da un resultado satisfactorio, pudiendo ser utilizado para cuantificación y seguimiento de los pacientes con esta patología sin necesidad de recurrir a procedimientos invasivos.

Los estudios anteriormente analizados tienen características en común en cuanto al tamaño de la muestra, generalmente son estudios muy pequeños debido a que se realizó biopsia hepática y a que la patología de base que condiciona al paciente a ser sometido a transfusiones no es tan frecuente; la edad promedio de los pacientes oscila entre la edad escolar hasta la adulta sin mencionar cuantos pacientes se encuentran en la edad pediátrica, ya que se trata de estudios mixtos, no existe ningún estudio en el que se incluyan solamente niños. Las técnicas utilizadas para el análisis de las muestras de sangre para cuantificar ferritina son similares y toman los mismos rangos para considerarlas como normales (20-200 ng/ml), lo cual es importante para poder hacer un análisis en conjunto sin eliminar ningún estudio o paciente por no encontrarse en las mismas condiciones. Se utilizó la misma técnica para la toma de biopsia, así como para el análisis de la muestra utilizando espectrofotometría por absorción atómica; en cuanto a la técnica y aparato para realizar el estudio fue similar utilizando en los 4 estudios, operando en un campo de 1.5 T.

Las pruebas estadísticas que fueron aplicadas en estos estudios tienen como finalidad correlacionar el hierro hepático medido en mg Fe/ gr de peso seco de tejido con la IRM T2\*, y fueron el coeficiente de correlación de Pearson y el de Spearman, con resultados positivos para la prueba, encontrando variaciones únicamente en un estudio en que se compararon los pacientes con fibrosis hepática y aquellos sin fibrosis encontrando una mejor correlación en este último grupo.

En cuanto a los estudios realizados en pacientes adultos exclusivamente, son más variados en cuanto al tamaño de la muestra que van desde 11 hasta 195, las patologías predominantes son al igual que en los estudios mixtos, la  $\beta$ -talasemia y drepanocitosis, además de enfermedades malignas, no en todos se detallan los resultados de niveles de ferritina y concentración de hierro por

gramo de peso seco de tejido hepático, pero si se realiza la correlación con datos como son biopsia hepática, ferritina e IRM T2\*. Reportes muy similares a los antes mencionados se encuentra en pacientes adultos con niveles de ferritina entre 42- 15,000 mg/ml, con concentración de hierro de 4.2 a 54 mg/g, encontrando coeficientes de correlación muy similares a los estudios que incluyen pacientes pediátricos, únicamente habiendo variación cuando los pacientes presentan cierto grado de fibrosis a nivel hepático con  $R= 0.81$  a  $0.98$  y  $P$  con significancia estadística. Es importante mencionar que estos estudios son heterogéneos comparados con los previamente descritos, sin embargo tienen resultados muy similares.

Por todo lo anterior se concluye que la IRM T2\* es un método no invasivo, ya validado por varias instituciones y adaptado a sus necesidades, implementado con la técnica adecuada a sus equipos y que depende mucho de la experiencia que se tenga en el manejo de la técnica, pero llegar a dominarla se pueden obtener resultados excelentes, sin la necesidad de utilizar un método tan invasivo como es la biopsia hepática, que aunque, en estos estudios no se reportaron complicaciones o incidentes durante la toma de la muestra es algo que se puede evitar para no exponer al paciente a ningún riesgo por más leve que este pueda ser; y no solo utilizar el estudio para diagnóstico, sino también para llevar una adecuada monitorización del incremento de los depósitos de hierro con el aumento del número de transfusiones y también en la etapa terapéutica con quelantes de hierro, para valorar la respuesta que tiene el paciente y de esta forma poder valorar si requiere una dosis más elevada de quelante para obtener la respuesta óptima.

X. ANEXOS.

Autor	Diseño del Estudio	Año del estudio	Tamaño de muestra (No.)	Patologías	Nivel de ferritina	Concentración de hierro hepático/ gr peso seco de tejido	Prueba estadística	Utilidad como Prueba diagnóstica
Jane S. Hankins, M. Beth McCarville, et. al.	Prueba diagnóstica	2009	43	Drepanocitosis, $\beta$ -talasemia y síndromes de falla medular.	Mediana 2718 ng/mL (351-9845 ng/dL)	Mediana 10.3 mg Fe/ gr (0.6-27.6 mg Fe/gr)	Coefficiente de correlación de Spearman: IRM T2* (gradientes de eco)/ Concentración de hierro hepático ( mg Fe/ gr de peso seco hepático)	R= 0.96-0.98 P= <0.001
Efthymia Alexopoulou. Fotini Stripeli, et. al.	Prueba diagnóstica	2006	46	$\beta$ -talasemia	-	-	Coefficiente de correlación de Pearson.	R= 0.874 P= <0.0001
Emanuele Angelucci, Andrea Giovagnoni, et. al.	Prueba diagnóstica	1997	43	$\beta$ -talasemia	Pacientes que no fueron sometidos a TAMO:2699+/- 1962 $\mu$ g/L Posterior a TAMO: 1391+/- 1718 $\mu$ g/L	Sin fibrosis: 28.3+/-6.7 $\mu$ mol Fe/gr o 5.3+/-1.3 mg Fe/gr. Con fibrosis: 51.6 +/- 4.6 $\mu$ mol Fe/gr o 9.61+/- 0.9 mg Fe/gr	Coefficiente de correlación de Pearson.	Pacientes sin fibrosis: R= 0.993 P= <0.0001 Pacientes con fibrosis: R= 0.848 P= <0.005
M. G. Bonetti, A. Castriota Scanderbeg, et. al.	Prueba diagnóstica	1996	30	$\beta$ -talasemia	300-8500 ng/ml	1.1-27 mg Fe/gr	Coefficiente de correlación de Pearson: IRM T2* (Fe hepático medido por gradiente de ecos)/ concentración de hierro hepático ( mg Fe/ gr de peso seco hepático) / ferritina sérica.	Biopsia/ IRM T2*: R= 0.88 Ferritina/ Biopsia hepática: R=0.62 Ferritina/ IRM T2*: R= <0.69

Autor	Diseño del estudio	Año	Tamaño de la muestra (No.)	Patologías	Nivel de ferritina	Concentración de Fe hepático/gr de peso seco de tejido (Biopsia)	Prueba estadística	Utilidad como prueba diagnóstica
Taigang He, Filian C. Smith, et. al.	Prueba diagnóstica	2008	136	$\beta$ -talasemia	-	-	Coefficiente de correlación (CC) de Pearson.	R= 0.89
Leila J. Noetzli, Susan M. Carson, et. al.	Prueba diagnóstica	2008	38	$\beta$ -talasemia	-	-	Prueba de Wilcoxin	Nivel hepático: R= 0.47 P <0.003 Nivel cardiaco: R= 0.57 P < 0.001
Emmanuele Angelucci, M.D., Gary M. Brittenham, et. al.	Prueba diagnóstica	2008	48	$\beta$ -talasemia	842-2344 ng/ml	10.8 +/- 6.3 mg	Análisis de regresión lineal: Concentración Fe hepático/depósito corporal total Fe	R=0.98 P= <0.001
Wing-Yan Au, Wynnie Wai-man Lam, et. al.	Estudio transversal	2008	180	$\beta$ -talasemia	135-18933 ng/ml	-	CC Pearson: IRM T2*/ Ferritina	R= <0.44 P < 0.001
Christian Rose, Olivier Ernest, et. al.	Prueba diagnóstica	2007	65	Leucemia aguda, LMC, linfoma, mieloma, Síndrome mielodisplásico (Sobrevivientes después de trasplante alogénico de células madre)	42- 4023 ng/dl	(Cuantificado por IRM T2*) Mediana 117 $\mu$ mol/ gr peso seco. Media: 126 $\mu$ mol/ gr peso seco. Rango (30 - >300)	CC Pearson: Ferritina / IRM T2*	R= 0.55 P= 0.001
Joseph Chacko, Dudley J. Pennell, et. al.	Prueba diagnóstica	2007	11	Síndrome mielodisplásico	1109- 6651 ng/ml	Pacientes sin tratamiento quelante: 3- 14 mg/g Mediana 9.5 mg/g Con Tx Quelante: 3-9.3 mg/g Mediana 5.9 mg/g	CC Spearman: IRM T2*/Ferritina	R= <0.09 P= 0.77
Elliot Vichinsky, Onyinye Onyekwere, et. al.	Prueba diagnóstica	2006	195	Drepanocitosis	1015- 15,578 $\mu$ g/l	Tratamiento (Tx) con Deferasirox: 4.2- 41 mg/g Tx deferoxamina: 0.8-39.4 mg/g	T de Student:	Deferasirox (mg/kg): 10 : P= 0.001 20 : P= 0.014 30: P= <0.001

Rose C., Vandevenne P., et. al.	Prueba diagnóstica	2006	18	Síndrome mielodisplásico (5), $\beta$ -talasemia (13).	246-8127 $\mu\text{g/L}$	14-54 mg/g 25-966 $\mu\text{mol/g}$	CC Spearman: Concentración de Fe hepático/ IRM	Fe hepático/ IRM R= 0.83 Biopsia/Ferritina R= 0.41
John C. Wood, Cathleen Enriquez, et. al.	Prueba diagnóstica	2005	113	$\beta$ -talasemia (54), drepanocitosis(34) talasemia intermedia (6), anemia aplásica (3),	-	Biopsia: 1.3- 32.9 mg/g IRM: 1.2-57.3 mg/g	CC Spearman: IRM/ biopsia. Método estadístico de Bland-Altman: IRM R2/ IRM R2*	IRM R2*/Biopsia: R= 0.97. IRM R2/Biopsia: R= 0.98. IRM R2/ IRM R2*: R= >0.95
Ersi Voskaridou, Maroussa Douskou, et. al	Prueba diagnóstica	2004	141	$\beta$ -talasemia (106) Drepanocitosis (35)	389-4062 $\mu\text{g/l}$	1.04- 11.84 mg/g	CC Spearman: Biopsia/ IRM T2 Biopsia/ Ferritina	Biopsia/ IRM T2: R= <0.81 P= 0.0001 Biopsia/ Ferritina: R= 0.70 P= 0.01
Y. Gandon, D. Olinié, et. al.	Prueba diagnóstica.	2004	139	Sobrecarga de hierro	Mediana: 285 $\mu\text{g/l}$	39-60 $\mu\text{mol/g}$	Método estadístico de Bland-Altman: Biopsia/ IRM T2*	R= 0.88
John C. Wood, J. Michael Tyszka, et. al.	Prueba diagnóstica	2004	36	$\beta$ -talasemia Drepanocitosis	2270-6277 $\mu\text{g/l}$	15-23 mg/g	CC Spearman: IRM T2* cardiaca/ ferritina IRM T2* cardiaca/ Biopsia	IRM T2*/ Ferritina: R= 0.33 P= 0.01 IRM T2*/Biopsia: R= 0.02 P= 0.54
Peter D. Jensen, Finn T. Jensen, et. al.	Estudio clínico controlado	2003	20	Enfermedades hematológicas (12), Hemocromatosis hereditaria (8)	1280-8715 $\mu\text{g/l}$	388-626 $\mu\text{mol/g}$	Coefficiente de determinación, Análisis de regresión lineal.	IRM cardiaca /Fe urinario: R= 0.69 P= 0.0014 IRM/Ferritina: R= 0.66 P= 0.0017
L.J. Anderson, S. Holden, et. al.	Prueba diagnóstica	2001	30	$\beta$ -talasemia	-	-	CC de Pearson y Spearman.	IRM T2* cardiaca/Biopsia hepática con fibrosis: R= 0.68 Sin fibrosis: R= 0.93 P= <0.0001

Paul Harmatz, Ellen Butensky, et. al.	Prueba diagnóstica	2000	20	Drepanocitosis	2625-6603 ng/ml	13.68 +/- 6.64 mg/g	Coefficiente de correlación.	Ferritina/ biopsia: R= 0.350 P= 0.142 Biopsia/ tiempo de exposición a transfusión (TET): R= 0.795 P= <0.001. Ferritina/ TET: R= 0.308 P= 0.200
Roland Fisher, Christian D. Tiemann, et. al.	Prueba diagnóstica	1999	23	$\beta$ -talasemia (14) Otras anemias (9)	808-3629 ng/ml	1,002-5,110 $\mu$ g/g	Coefficiente de correlación, Chi cuadrada.	Ferritina/ Biopsia: R= 0.64 P= <0.01
P.Y. Emy, T.L. Levin, et. al.	Descriptivo	1997	13	Tumores sólidos (10), LAL (3)	499-3243 ng/ml	-	-	Se observa mayor intensidad de señal en T2 a nivel esplénico, no hay cambio en hígado.

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.-Beutler E., Coller B., Kipps T., et.al. Hematología Williams; 6a edición; 2005.
- 2.-Andrews N.; Understanding Heme Transport; The New England Journal of Medicine, 353; 23; December 8, 2005.
- 3.-Conrad M., Umreit J.; Iron absorption and transport- An Update; American Journal of Hematology 64: 2000.
- 4.-Mackenzie S.; Hematología Clínica; 2a edición, 2000.
- 5.-Beutler E., Hoffbrand V., et. al.; Iron deficiency and overload; American Society of Hematology, 2003.
- 6.-Anderson G; Mechanisms of iron loading and toxicity; American Journal of Hematology, 2007.
- 7.-Brissot P., Bels F.; Current Approaches to the management of hemochromatosis; American Society of Hematology, 2006.
- 8.-Vermylen C.; What is new in iron overload?; European Journal of Pediatrics, 167, 2008.
- 9.-Hershko C.; Iron loading and its clinical implications; American Journal of Hematology, 2007.
- 10.-Chacko J., Pennell D., Tanner M.; Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2\* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions; British Journal of Hematology, 138, 2007.
- 11.-Batra A., Acherman R., Wong W., et. al.; Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia; American Journal of Hematology, 70; 2002.
- 12.-Deugnier Y., Turlin B.; Pathology of hepatic iron overload; World Journal of Gastroenterology, Septiembre 21; 13(35), 2007.
- 13.-Angelucci E., Brittenham G., et. al.; Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major; The New England Journal of Medicine; August 3, 2000.
- 14.-Wood J.; Diagnosis and management of transfusion iron overload: The role of imaging; American Journal of Hematology; 2007.
- 15.-Kushner J., Porter J., Olivieri N.; Secondary Iron Overload; American Society of Hematology; 2001.

- 16.-Porter J.; Concepts and goals in the management of transfusional iron overload; American Journal of Hematology; 82, 2007.
- 17.-Castiella A., De Juan M., et. al.; Iron overload in the liver diagnostic and quantification; 2006.
- 18.-Nathan D., Orkin S, et. al.; Hematology of infancy and childhood; 6a edición; 2003.
- 19.-Sheth S.; SQUID biosusceptometry in the measurement of hepatic iron; Pediatric Radiology; 33; 2003.
- 20.-Nielsen P., Engelhardt R., et. al.; Non-invasive liver iron quantification by SQUID-biosusceptometry and serum ferritin iron as new diagnostic parameters in hereditary hemochromatosis; Blood cells, molecules and diseases; 29 (3); Nov-Dec 2002.
- 21.-Fischer R., Tiemann C., et. al.; Assessment of iron stores in children with transfusion siderosis by biomagnetic liver susceptometry; American Journal of Hematology; 60; 1999.
- 22.-Voskaridou E., Douskou M., et. al.; Magnetic resonance imaging in the evaluation of iron overload in patients with beta thalassaemia and sickle cell disease; British Journal of Haematology; 126; 2004.
- 23.-Angelucci E., Giovagnoni A., et. al.; Limitations of Magnetic Resonance Imaging in measurement of hepatic iron; Blood; Vol 90, No 12; December 15, 1997.
- 24.-Wood J., Enriquez C., et. al.; MRI R2 and R2\* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients; Blood; Vol 106, No 4; 15 August 2005.
- 25.-Alexopoulou E., Stripeli F., et. al.; R2 Relaxometry with MRI for the quantification of tissue iron overload in beta thalassaemic patients; Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2006, (23): 163-170.
- 26.-Vichinsky E., Onyekwere O., et. al.; A randomized comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease; British Journal of Haematology; 136; 2006.
- 27.-Pietrangelo A.; Iron chelation beyond transfusion iron overload; American Journal of Hematology; 2007.

- 28.-Vichinsky E.; Clinical application of deferasirox: Practical patient management; American Journal of Hematology; 2007.
- 29.-Fiench C.; Regulators of iron balance in humans; Blood: 84, 1994.
- 30.-Ganz T., Nemeth E.; Hepcidin and regulation of body iron metabolism; American Journal Gastrointest Liver Physiology; 2006.
- 31.-Rose C., Vandevenne P., et. al.; Liver iron content assessment by routine and simple magnetic resonance imaging procedure in highly transfused patients; European Journal of Haematology 2006; 77: 145-149.
- 32.-Emy P., Levin T., et. al. Iron overload in reticuloendothelial systems of pediatric oncology patients who have undergone transfusions; AJR, April 1997: 10011-1015.
- 33.-Harmatz P, Butensky E., et. al. Severity of iron overload in patients with sickle cell disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy; Blood, 1 July 2000, Vol 96, No. 1: 76-79.
- 34.-M. G. Bonetti, A. Castriota-Scanderbeg, et. al.; Hepatic iron overload in thalassemic patients: proposal and validation of an MRI method of assessment; Pediatric Radiology, 1996; Vol. 26: 650-656.
- 35.-Jane S. Hankins, M. Beth McCarville, et. al.; R2\* magnetic resonance imaging of the liver in patients with iron overload; Blood , 14 mayo 2009; Vol. 113, No. 20: 4853-4855.