



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE**

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL DEFERASIROX EN LA MEJORA DE LA HEPATOTOXICIDAD Y EN LA REDUCCIÓN DE NIVELES DE FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA DE NOVO SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. JUAN MANUEL PÉREZ ZÚÑIGA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ**

MÉXICO, D.F.

AGOSTO DE 2012

NÚMERO DE REGISTRO: 344.2011.



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.

DRA. AURA ERAZO VALLE
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA DEL CENTRO MÉDICO
NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA
DEL CENTRO MÉDICO 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

DR. MANUEL ANTONIO LÓPEZ HERNÁNDEZ
ASESOR DE TESIS

DR. JUAN MANUEL PÉREZ ZÚÑIGA
AUTOR

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por darme la vida y cada minuto de la suya en todo Momento.

A mis hermanos que me han apoyado, siempre y sin escatimar nunca su tiempo y esfuerzo.

A Denisse por ser una compañera, amiga y esposa maravillosa que ha estado conmigo en todo momento, contribuyendo en las mejores decisiones de mi vida y siendo la madre de un hijo maravilloso.

A Ricardo, mi hijo que ha sido siempre un motor para lograr los objetivos propuestos, dando sentido y dirección a mi vida.

A mis profesores, que sin obtener de mí, más que reconocimiento y agradecimiento para toda la vida, por sus enseñanzas y atenciones en mi etapa de aprendizaje y seguirán para mí como fuente de enseñanza.

A mis compañeros con quien he compartido 3 años de residencia, con alegrías, discrepancias, pero sobre todo Un equipo con objetivos en común y hemos logrado metas juntos.

A todos los pacientes y compañeros de trabajo que me han enseñado mucho más que lo teórico aprendido en los textos.

ÍNDICE

Resumen.....	2
Summary.....	4
Antecedentes.....	6
Pacientes y métodos.....	15
Resultados.....	23
Discusión.....	28
Conclusiones.....	31
Bibliografía.....	32

RESUMEN

Antecedentes: La leucemia aguda es una de las 20 principales causas de mortalidad en nuestro país, el tratamiento consiste en aplicación de quimioterapia intensiva o no. Los ajustes a los programas de quimioterapia se asocian a las toxicidades de la misma, destacando la hematológica, renal y hepática, esta última medida por la elevación de ALT y AST. Se ha asociado solo a la quimioterapia, pero la posible relación al incremento de ferritina debido al importante apoyo transfusional durante citopenias y a la ausencia de eliminación de hierro corporal aportado por las unidades de CE transfundidas. El estudio propuso determinar la eficacia del deferasirox para reducir los niveles de ferritina sérica en pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia intensiva más transfusión de glóbulos rojos y si hay relación con la disminución de las cifras de Aspartato aminotransferasa y Alanin aminotransferasa.

Pacientes y métodos: En un estudio piloto con 20 pacientes, se incluyeron de noviembre del 2010 a marzo del 2012, pacientes hombres y mujeres, mayores de 15 años de edad, con diagnóstico de leucemia aguda de *novo* en remisión completa de la enfermedad, en programa de quimioterapia intensiva, que hayan sido transfundidos con tres ó más concentrados eritrocitarios y que contaran con sumatoria de ALT más AST mayor de 90 UI/L, niveles séricos de ferritina mayores de 1000 ng/mL. Se inició deferasirox a 30 mg/kg como terapia de quelación, se registro la edad, género, tipo de leucemia, esquema de tratamiento y se midieron mensualmente alanin aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, ferritina,

creatinina, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, albúmina, concentrados eritrocitarios transfundidos, apego a tratamiento y ajustes a quimioterapia hasta completar 12 meses.

Resultados: Se incluyeron 13 hombres 7 mujeres, 13 leucemias linfoblásticas, 5 leucemias no linfoblásticas y 2 bifenotípicas. La media inicial de ALT más AST fue de 201 UI/L y final de 89 UI/L, la media de ferritina sérica inicial fue de 3783 ng/mL y la final de 1637 ng/mL, con lo que se demuestra la utilidad de la terapia de quelación en la reducción de ferritina, ALT y AST. Se relacionaron los niveles de ferritina sérica y ALT más AST demostrando un índice positivo de 0.43 con una correlación significativa bilateral de 0.01. No hubo relación entre los niveles de ferritina sérica y procesos infecciosos, número de concentrados eritrocitarios y resto de marcadores séricos medidos durante el seguimiento. Las toxicidades presentadas fueron 25% gastrointestinales leves y 5% renales, las cuales fueron reversibles y manejables con adecuaciones a la dosis.

Discusión: La terapia de quelación con deferasirox es útil y segura para reducir los niveles de ferritina sérica, lo que correlaciona con descenso de los valores de ALT más AST, reduciendo la toxicidad hepática y evitando de esta forma los ajustes en los programas de quimioterapia.

Palabras clave: deferasirox, ferritina, leucemia aguda.

SUMMARY

Background: Acute leukemia is one of the 20 leading causes of death in our country, the treatment involves application of intensive chemotherapy or not. Adjustments to chemotherapy programs are associated with the toxicities of the same, emphasizing the haematological, renal and liver, the latter measured by the elevation of ALT and AST. It has been associated only with chemotherapy, but the possible link to increased ferritin transfusion due to significant support for cytopenias and the absence of body iron elimination provided by the red cell units transfused. The study aimed to determine the efficacy of deferasirox to reduce serum ferritin levels in patients with acute leukemia undergoing intensive chemotherapy plus transfusion of red blood cells and the relationship with the decrease in aspartate aminotransferase and aminotransferase Alanin.

Patients and methods: In this pilot study with 20 patients were included from November 2010 to March 2012, male and female patients, 15 years of age or older, diagnosed with *de novo* acute leukemia in complete remission of the disease, in program of intensive chemotherapy, which have been transfused with three or more concentrated red cell units and sum of ALT with AST greater than 90 IU/L, serum ferritin greater than 1000 ng/mL. Deferasirox was initiated at 30 mg/kg as chelation therapy, was registered the age, gender, type of leukemia, and treatment scheme, were measured monthly alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, ferritin, creatinine, direct bilirubin, indirect bilirubin, alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase, albumin, red cell units transfused, adherence to

treatment and chemotherapy settings to complete 12 months.

Results: We included 13 men and 7 women, 13 lymphoblastic leukemia, non-lymphoblastic leukemias 5 and 2 biphenotypic. The initial mean ALT plus AST was 201 IU / L and the end of 89 IU / L, the mean initial serum ferritin was 3783 ng/mL and the end of 1637 ng / mL, which demonstrates the usefulness of chelation therapy in reducing ferritin, ALT and AST. Was related to serum ferritin levels of AST and ALT showing a positive rate of 0.43 with bilateral significant correlation of 0.01. There was no relationship between serum ferritin levels and infectious processes, number of red cell units and other serum markers measured during follow-up. The adverse effects found were 25% of gastrointestinal and 5% with renal affection, which were reversible with adjustments to the dose.

Discussion: chelation therapy with deferasirox is useful and safe in reducing serum ferritin levels, which correlates with a decrease in ALT values of AST, reducing liver toxicity and thus preventing the adjustments in chemotherapy programs.

Keywords: deferasirox, ferritin, acute leukemia.

ANTECEDENTES

La leucemia se define como la proliferación clonal de células del sistema hematopoyético que se caracteriza por aberración o bloqueo en la diferenciación, acumulándose en médula ósea, remplazando las células hematopoyéticas normales e impidiendo la producción de células sanguíneas normales¹. La organización mundial de la salud la define técnicamente como la presencia de 20% o más blastos en médula ósea o sangre periférica, la clasifica en leucemia de precursores linfoides, precursores mieloides y Bifenotípicas. En México el Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) la reporta como la causa número 18 de muerte en adultos².

En nuestro hospital se cuenta con una incidencia de 51 casos por año: leucemias linfoblásticas 29 y leucemias no linfoblásticas 22. Contamos con una prevalencia anual de 76 casos. La mayoría de estos casos ingresan a tratamiento de quimioterapia, ya sea intensiva o no. Las citopenias por efecto quimioterápico o actividad de la enfermedad llevan a un alto requerimiento transfusional por lo que la sobrecarga de hierro asociada es conocida en nuestra unidad. Resultados previos³ han demostrado que durante la quimioterapia de inducción e intensificación cada paciente necesita 12 donadores para unidades de concentrados eritrocitarios, el requerimiento es mayor en leucemias agudas no linfoblásticas que en leucemia aguda linfoblástica ($p=0.001$), sin embargo, prácticamente todos requieren eventualmente transfusión de concentrados eritrocitarios en cantidades mayores durante la inducción ($p=0.0001$).

Las alteraciones hepáticas asociadas a leucemia ha sido estudiada en los últimos años, relacionándose con: 1) toxicidad por quimioterapia, 2) infección por virus de la hepatitis y 3) sobrecarga de hierro. En los pacientes con leucemia que se someten a quimioterapia intensiva requieren mayor apoyo transfusional predisponiendo a sobrecarga de hierro y siderosis hepática⁴.

El hierro administrado por la infusión de un concentrado se obtiene multiplicando los mililitros por el hematocrito del concentrado por un factor 1.16 (Fe por Unidad de CE= ml *hto*1.16), de los cuales 2/3 se almacenarán como ferritina, por lo que la transfusión crónica incrementará los niveles de esta última, acumulándose en el sistema mononuclear fagocítico del bazo e hígado, con desarrollo de hemosiderosis y alteraciones en el tejido parenquimatoso.

Las consecuencias tóxicas afectan al hígado, corazón y glándulas endócrinas, aunque pueden extenderse a otros órganos. De manera estimada se menciona que por unidad de concentrado eritrocitario se aporta 200 mg de hierro.⁵ La sobrecarga de hierro asociada a transfusión es rápida y satura en poco tiempo los sistemas de almacenaje intracelular e incrementa los niveles de hierro no unidos a transferrina que favorecen su depósito⁶.

La sobrecarga de hierro se relaciona directamente con los niveles de ferritina. El incremento de los niveles séricos de ferritina se ha asociado a depósito en algunos órganos, lo cual puede asociarse o no a daño orgánico. Las guías Japonesas de

hemosiderosis secundaria a terapia transfusional han clasificado el incremento de ferritina sérica en 4 estadios con o sin disfunción orgánica, haciéndolos candidatos a quelación de hierro a los pacientes con estadio 2 ó mayor con el objetivo es mantener la ferritina sérica entre 500 y 1000 ng/mL⁷:

Ferritina sérica ng/ml	Función orgánica normal	Disfunción orgánica
≥ 500	Estadio 1 A	Estadio 1B
≥ 1 000	Estadio 2 A	Estadio 2B
≥ 2 500	Estadio 3 A	Estadio 3B
≥ 5 000	Estadio 4 A	Estadio 4B

El daño orgánico definido por: disfunción cardiaca al demostrar FEVI \leq 50%, disfunción hepática al demostrar niveles anormales de transaminasas, fibrosis o cirrosis hepática y disfunción endocrina pancreática demostrando intolerancia a la glucosa⁷.

Bajo circunstancia normales, aproximadamente un tercio de los depósitos de hierro (ferritina y hemosiderina) corporal se encuentra en el hígado. Aproximadamente el 98% del hierro hepático se encuentra en los hepatocitos, que forman el 80% de la masa hepática total, el restante 1.5–2% del hierro hepático total se encuentra en las células retículo-endoteliales, células endoteliales, células de conducto biliar y fibroblastos. El exceso de hierro que entra en las células se acumula en las formas mayores de almacenamiento de hierro, ferritina y hemosiderina⁸.

La acumulación progresiva de depósitos de hierro se asocia con toxicidad celular, aunque los mecanismos fisiopatológicos específicos del daño a los hepatocitos y

fibrosis hepática, no están completamente comprendidos. Estos incluyen la peroxidación lipídica de las membranas de los organelos, aumento de la fragilidad lisosomal y disminución del metabolismo oxidativo mitocondrial. El hierro también tiene un efecto directo sobre la síntesis y/o degradación de colágeno y alteraciones en las enzimas microsomales.

El hierro está íntimamente relacionado con el estrés oxidativo, participa, a través de la reacción de Fenton, en la formación de radicales libres de alta toxicidad, como los radicales superóxido e hidróxido, que son capaces de inducir una peroxidación lipídica. Para que el hierro actúe como agente pro-oxidante, debe estar en su forma libre. El hierro puede ser liberado de la ferritina por la acción de agentes reductores que convierten el Fe^{3+} en Fe^{2+} . La glicación de la transferrina reduce su capacidad de unirse al hierro ferroso y a través de un aumento de la cantidad de hierro libre, estimula la síntesis de ferritina. Se sabe, además, que la holotransferrina glicada facilita la producción de radicales libres de oxígeno, como el radical hidroxilo, que amplifican aún más los efectos oxidativos del hierro.

El hígado juega un rol central en la homeostasis del hierro. Además del hierro liberado por los eritrocitos transfundidos, se ha sugerido un aumento en el índice de absorción del hierro gastrointestinal. Este exceso de hierro está inicialmente confinado a las células de Kupffer, pero cuando los requerimientos transfusionales producen una sobrecarga masiva de hierro, rápidamente ocurre una extensión al parénquima hepático con el riesgo de desarrollo tardío de fibrosis y cirrosis. En ausencia de cofactores, la concentración umbral de hierro hepático para el

desarrollo de fibrosis es aproximadamente 16 mg/g de peso seco hepático. Los estudios clínicos sugieren una relación entre la concentración de hierro hepático y el desarrollo de hepatotoxicidad inducida⁹.

Se han realizado diversos estudios determinando la asociación de la sobrecarga de hierro con daño hepático; entre los parámetros estudiados se encuentra hierro sérico, transferrina, ferritina, sin embargo el estudio considerado estándar de oro corresponde al método semicuantitativo de hierro hepático mediante biopsia hepática y estudio histopatológico con tinción de Pearls obteniendo tres resultados: 1) depósitos de hierro en hepatocitos (0-36), 2) depósitos de hierro sinusoidal (0-12) y 3) depósitos de hierro portal (0-12) en suma alcanzando hasta 60 puntos.

Otro método corresponde a la concentración de hierro hepático (CHH) para la medición de la sobrecarga de hierro corporal ($CHH \text{ en mg/g de peso seco} \times 10,6 = \text{depósito total de hierro corporal en mg/kg}$) (Angelucci, 2000).

Las técnicas no invasivas utilizadas para evaluar el hierro hepático incluyen tomografía computada, susceptometría hepática biomagnética (SQUID) y resonancia magnética nuclear (RMN)¹⁰.

El daño hepático ya sea por inflamación, necrosis y fibrosis solo puede medirse y comprobarse mediante estudio histopatológico, sin embargo en pacientes con leucemia aguda que se encuentra bajo tratamiento con quimioterapia intensiva cursan con periodos de citopenias secundarias y una contraindicación es la cuenta

plaquetaria menor a 50 000 debido a que incrementa el riesgo de hemorragia, representando un riesgo para el paciente¹⁶.

Un estudio realizado en nuestra Institución evaluó el nivel de ferritina sérica en pacientes mayores de 15 años, encontrando relación significativa entre sobrecarga de hierro y diagnósticos de LLA, LMA y AA ($p=0.03$), los niveles de transaminasas ALT/AST se encontraron elevadas en 52% de los pacientes encontrando una relación significativa de ALT con el nivel de ferritina ($p=0.02$) y AST con ferritina ($p=0.005$)¹¹.

No parece existir un mecanismo para la excreción de hierro a nivel renal o hepático, solo la descamación y las pérdidas por sangrado. La sobrecarga secundaria a transfusión ha sido mejorada con el uso de terapia quelante siendo los más utilizados la deferoxamina, deferiprone y el deferasirox.

El deferasirox es un quelante de la familia de los bihidroxifenil tiazoles, debe administrarse 30 minutos antes del desayuno, mezclarlo con jugo de manzana o naranja y evitar mezclarlo con utensilios, se une al hierro en una relación 2:1, se absorbe rápidamente tras su administración oral, alcanzando su pico plasmático entre 1 y 3 horas, con una vida media de 11 a 19 horas, a dosis de 20-40 mg/kg/día se obtienen tasas de quelación de hierro de 0.3mg/kg/día, suficientes para mantener un equilibrio de hierro en pacientes con terapia transfusional.

El deferasirox es un quelante oralmente activo con gran selectividad por el hierro. Es un ligando tridentado que fija el hierro con gran afinidad en proporción de 2:1. Promueve la excreción de hierro, principalmente a través de las heces y presenta poca afinidad por el zinc y el cobre y no produce concentraciones séricas constantemente reducidas de dichos metales.^{12,13}

En un estudio del balance metabólico de hierro en pacientes con sobrecarga de hierro, la administración diaria de deferasirox en dosis de 10, 20 y 40 mg/kg indujo una excreción neta de 0.119, 0.329 y 0.445 mg de Fe/kg de peso corporal/día, respectivamente, estudiado en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 2 años) con sobrecarga de hierro debida a transfusiones sanguíneas. El tratamiento diario con en dosis de 20 y 30 mg/kg durante un año en pacientes adultos dio lugar a reducciones en los indicadores del hierro corporal total; la concentración hepática de hierro se redujo en unos -0.4 y -8.9 mg de Fe/g de hígado (peso en seco de la biopsia) en promedio, respectivamente, y la ferritina sérica se redujo en unos 36 y 926 µg/l en promedio.

A dichas dosis, la razón excreción/ingestión de hierro fue de 1.02 (que indica un balance neto de hierro) y de 1.67 (que denota una remoción neta de hierro), respectivamente. Las dosis diarias de 10 mg/kg durante un año pueden mantener las concentraciones de ferritina sérica y de hierro hepático y promover un balance neto o una remoción neta de hierro. Las cifras de ferritina sérica, determinadas mediante supervisión mensual, reflejan los cambios de concentración del hierro hepático, lo cual indica que sus tendencias pueden servir para evaluar la respuesta al tratamiento.^{12,13}

La eficacia del deferasirox ha sido probada en enfermedades con alto requerimiento transfusional como en las talasemias (Estudio ESCALATOR) con una eficacia en el 57%.¹⁷ El estudio EPIC que incluyó pacientes con síndrome mielodisplásico, talasemia, aplasia medular y anemias hemolíticas reporta una eficacia en el 63.9% de los pacientes a dosis promedio de 22 mg/kg y con aporte de hierro de 0.41 mg/kg/día por el requerimiento transfusional, mostrando una reducción promedio de 264 ng/ml, esta última dependiendo del aporte diario de hierro y la dosis de deferasirox, con mayor reducción en pacientes con menor aporte de hierro y dosis de deferasirox de 30 mg/kg/día.¹⁸

El éxito de un programa de quimioterapia está determinado por 2 pilares. El primero corresponde a la aplicación de la dosis total correspondiente, lo que incide directamente en los niveles séricos útiles que generan citotoxicidad en células neoplásicas y normales, en busca de restituir la función hematopoyética normal al reducir la carga tumoral. El segundo corresponde al cumplimiento en los tiempos correspondientes a cada ciclo de quimioterapia, esto mantiene una acción antineoplásica continua, prolongando la sobrevida libre de enfermedad y por de esta forma incrementa la sobrevida global.

El incremento de las enzimas hepáticas se toma como un indicador de toxicidad hepática secundaria a la quimioterapia y frecuentemente motiva disminución en la dosis y/o retraso en su aplicación. Es posible que el incremento de las enzimas hepáticas no se asocie solo a la toxicidad por quimioterapia, sino también al incremento de las cifras de ferritina sérica.

El beneficio potencial de no ajustar los programas de quimioterapia intensiva por toxicidad hepática si es debido a sobrecarga de hierro debe investigarse, por lo que nosotros proponemos determinar la eficacia del deferasirox para reducir los niveles de ferritina sérica en pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia intensiva más transfusión de glóbulos rojos y si hay relación con la disminución de las cifras de Aspartato aminotransferasa y Alanin aminotransferasa.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo el presente estudio piloto, de noviembre del 2010 a junio del 2012, de tipo experimental, muestreo no aleatorio, descriptivo, homodémico, prospectivo, prolectivo, longitudinal y evaluación abierta.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes hombres y mujeres, mayores de 15 años de edad, con diagnóstico de leucemia aguda de *novo* en remisión completa de la enfermedad, en programa de quimioterapia intensiva, que hayan sido transfundidos con tres ó más concentrados eritrocitarios y que contaran con sumatoria de alanin aminotransferasa sérica más aspartato aminotransferasa mayor de 90 UI/L, niveles séricos de ferritina mayores de 1000 ng/ml y con consentimiento informado firmado según el comité local, y las declaraciones de Tokio y Helsinki.

Se excluyeron pacientes con hepatitis viral, infecciones bacterianas o virales de localización hepática documentadas y presentes durante el ingreso o seguimiento; enfermedad hepática crónica previa; leucemia aguda secundaria e hipersensibilidad conocida al deferasirox.

Se consideraron criterios de eliminación a pacientes con deseos de no continuar en el estudio, pacientes con un seguimiento y apego al tratamiento menor de 90%, en el estudio ningún paciente fue eliminado.

El objetivo primario fue determinar la eficacia del deferasirox para reducir los niveles de ferritina sérica en pacientes con leucemia aguda sometidos a quimioterapia intensiva más transfusión de glóbulos rojos y si hay relación con la disminución de las cifras de Aspartato aminotransferasa y Alanin aminotransferasa. Otros objetivos fueron: Determinar la posible relación de la reducción de los niveles de ferritina con deferasirox con la disminución de las cifras de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, albúmina y bilirrubinas, relacionar la disminución de las enzimas hepáticas con el cumplimiento del programa de quimioterapia, correlacionar el número de transfusiones con los niveles de ferritina, determinar la frecuencia y tipos de eventos adversos asociados al uso de deferasirox.

Las variables estudiadas fueron: Edad, género, tipo de leucemia, tipo de quimioterapia, alanin aminotransferasa(ALT), aspartato aminotransferasa(AST), ferritina sérica(F), creatinina sérica(CR), bilirrubina directa(BD), bilirrubina indirecta(BI), fosfatasa alcalina(FA), deshidrogenasa láctica(DHL), albúmina sérica(A), unidades de concentrados eritrocitarios(CE), apego a tratamiento y ajustes a quimioterapia.

Descripción del estudio: en los pacientes con criterios de inclusión se administró deferasirox a dosis de 30 mg/kg/día. Cada paciente se evaluó mensualmente con las variables antes mencionadas. En los pacientes que alcanzaron una cifra de ferritina sérica menor a 1000 ng/mL se suspendió el tratamiento con deferasirox y continuó en seguimiento mensual.

Los efectos adversos se catalogaron como: leves o graves. Los efectos leves (alteraciones gastrointestinales como diarrea, náusea y vómito) se registraba como efecto adverso y se realizaban ajustes en dosis y horario de la administración de deferasirox. La primera maniobra realizada fue disminuir la dosis a 20 mg/kg/día, dosis mínima conocida como eficaz para adecuada quelación. De no mejorar el efecto adverso, la segunda maniobra fue otorgar la dosis total por la noche, 1 a 2 horas después de la cena, esto debido a que los eventos se presentan en las primeras horas de ingerido el fármaco. Se pudo utilizar terapia sintomática adyuvante, en caso de diarrea loperamida, en caso de náusea metoclopramida 10 mg máximo 30 al día o cinitaprida 1 mg máximo 3 mg al día y en los pacientes bajo quimioterapia que recibieron inhibidores de 5HT (ondansetrón, palonosetrón y granisetrón) no era necesario adicionar terapia adyuvante. La tercera y última maniobra realizada es suspender el fármaco durante 1 semana y reiniciar a la dosis de 20 mg/kg/día por la noche de persistir eventos adversos aun con terapia adyuvante antes mencionada se suspendió definitivamente el fármaco y se consideró intolerancia al mismo.

En caso de eventos graves como el incremento de CR por encima del valor inicial sin superar los límites normales se redujo la dosis a 20 mg/kg/día, determinamos nueva CR en los primeros 7 días de documentado el incremento, si disminuía se podía mantener rango de dosis entre 20 a 30 mg/kg/día; de mantenerse la cifra sin modificaciones permanecía con la dosis establecida; si se incrementaba la cifra de CR por encima de las cifras normales se suspendía el deferasirox y se registraba como toxicidad renal. Se vigilaba semanalmente hasta normalización, una vez

normalizada la CR se reiniciaba a dosis de 20mg/kg/día, monitorizando semanalmente la CR, de presentar nueva elevación en 2 ó más determinaciones se suspendía el fármaco.

La eficacia se evaluó con determinaciones mensuales de F. Apego al tratamiento: Se realizó mediante encuesta mensual.

La seguridad se evaluó y se cuantificó de acuerdo a los criterios de toxicidad de la OMS. Considerando el tipo de relación en: No relacionado si había poca probabilidad de relación con el deferasirox, Posible relación si hay relación temporal y no puede atribuirse a la condición clínica del paciente y relación definitiva si hay relación temporal y las molestias reaparecen cuando el deferasirox se readministraba, en el presente estudio solo se registraron las definitivas. Según Cuadro 1.

Seguimiento: las variables fueron actualizadas mensualmente en las cédulas de recolección de datos correspondientes. Los estudios se realizaron en el laboratorio central del CMN 20 de Noviembre, recabando los resultados del sistema SIAH. Tras el ingreso al estudio cada paciente tuvo un seguimiento durante 12 meses.

Cuadro 1. Clasificación de seguridad de la OMS

INDICADOR	GRADO 0	GRADO 1	GRADO 2	GRADO 3	GRADO 4
Colesterol	< 1.25 * N	1.26 – 2.5 * N	2.6 - 5 * N	5.1 – 10 * N	> 10 * N
AST / ALT	< 1.25 * N	1.26 – 2.5 * N	2.6 - 5 * N	5.1 – 10 * N	> 10 * N
FA	< 1.25 * N	1.26 – 2.5 * N	2.6 - 5 * N	5.1 – 10 * N	> 10 * N
Vomito	No	Náusea	Vómito ocasional	Precisa tratamiento	Intratables
Diarrea	No	< 2 días	> 2 días	Precisa tratamiento	Hemorragia/ DHE
BUN	< 1.25 * N	1.26 - 2.5 * N	2.6 - 5 * N	5.1 – 10 * N	> 10 * N
Creatinina	< 1.25 * N	1.26 - 2.5 * N	2.6 - 5 * N	5.1 – 10 * N	> 10 * N
Proteinuria (g%)	No	< 0.3	0.3 – 1.0	> 1.0	Sx Nefrósico
Hematuría	No	Microscópica	Macroscópica	Con coágulos	Uropatía obstructiva
Fiebre (°C)	No	< 38	38 – 40	> 40	Con hipotensión
Alergia	No	Edema	Broncoespasmo	Requiere tratamiento	Anafilaxia
Ritmo Cardíaco	No	> 110 en reposo	PVC unifocal	PVC multifocal	Taquicardia Ventric.
Constipación	No	Mínima	Moderada	Distensión	Ileo paralítico

ALT alanin aminotrasferasa, AST aspartato aminotrasferasa y FA fosfatasa alcalina.

Análisis estadístico: Los datos de cada paciente incluido en el estudio, fueron registrados en una cédula de recolección de datos y descargados en la base de datos SPSS 19 para Windows. Los valores descriptivos se expresan en porcentajes, límites reales estándar y/o medias. El coeficiente de correlación fue calculado por el método de Spearman.

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

Leucemia aguda no linfoblástica (LANOL): leucemia aguda con blastos de estirpe mieloide.

Leucemia aguda linfoblástica (LAL): leucemia aguda con blastos de estirpe linfoide.

Leucemia aguda bifenotípica (LAB): leucemia aguda con blastos de linaje mieloide y linfoide.

Remisión de leucemia aguda: desaparición de todas las manifestaciones clínicas atribuidas a la enfermedad, normalización de la biometría hemática, médula ósea con 0 a 5% de blastos, con hematopoyesis normal.

Quimioterapia intensiva: La quimioterapia se decidió de acuerdo a los lineamientos establecidos en el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre, el protocolo para LAL se clasifica en LAL6 para pacientes menores de 35 años, LAL 10 para mayores de 35 años. El protocolo LANOL 9 se utiliza en pacientes con LANOL. Ver cuadro 2.

Unidad de glóbulos rojos: unidad que contiene mayoritariamente glóbulos rojos, obtenidos por fraccionamiento de una unidad de sangre total de una donación única o de una sesión de eritroaféresis.

Deferasirox: Fármaco denominado comercialmente como Exjade de la farmacéutica novartis en tabletas efervescentes de 500 mg, con clave de cuadro básico 2206.

Reducción de quimioterapia: se consideró a la aplicación de 50% o menos de la dosis correspondiente en un ciclo o prolongación de intervalo entre ciclos mayor a 30% de los días programados.

Evento adverso: síntoma, signo clínico, o anomalía de laboratorio atribuida a la administración del deferasirox.

Cuadro 2. Esquemas de quimioterapia.

PROTOCOLO	FASE	CICLO	MEDICAMENTO	DOSIS	DIAS	
LAL 6	INDUCCION	1	DEXAMETASONA	10 mg/m ² SC	-4,-3,-2,-1	
			DAUNORRUBICINA	120 mg/m ² SC	0	
			CICLOFOSFAMIDA	1200 mg/m ² SC	2	
			VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	2,9,16,23	
			ASPARAGINASA	4000 UI/m ² SC	4§	
			QT INTRATECAL ¥		0,8,15,22	
	INTENSIFICACION	2	CITARABINA	1500 mg/m ² SC	1,2,3,4	
	CONSOLIDACION	3	VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	18	
			METOTREXATE £	1000 mg/m ² SC	18	
		4	VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	25	
			PREDNISONA	180 mg/m ² SC	25-31	
	MANTENIMIENTO TEMPRANO	1	QT INTRATECAL ¥		1,8,15,22	
			RADIOTERAPIA x		1-10	
		2	CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m ² SC	5	
			VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	12, 19, 26	
			PREDNISONA	180 mg/m ² SC	19 al 25	
			METOTREXATE £	650 mg/m ² SC	26	
			DAUNORRUBICINA	40 mg/m ² SC	40	
			CITARABINA	100 mg/m ² SC	42,43,44	
			MERCAPTOPURINA	100 mg/m ² SC	42,43,44	
		MANTENIMIENTO SUBSECUENTE §	1	QT INTRATECAL ¥		0
				MERCAPTOPURINA	300 mg/m ² SC	0,1,2,3
			3	CICLOFOSFAMIDA	1200 mg/m ² SC	4
				VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	11,18,25
			5	PREDNISONA	180 mg/m ² SC	18 al 24
	METOTREXATE £			650 mg/m ² SC	25	
	7		DAUNORRUBICINA	40 mg/m ² SC	40	
			CITARABINA	100 mg/m ² SC	42,43,44	
LAL 9	INDUCCION	1	CITARABINA	100 mg/m ² SC	1 al 7 •	
			IDARRUBICINA	12 mg/m ² SC	1,2,3	
	2ª INDUCCION	2	CITARABINA	1500 mg/m ² SC	1,2,3	
			IDARRUBICINA	12 mg/m ² SC	1,2,3	
	1ª POST REMISION	3	CITARABINA	3000 mg/m ² SC	1,2,3,4	
			ETOPOSIDO	250 mg/m ² SC	1,2,3,4	
	2ª POST REMISION	4	CITARABINA	3000 mg/m ² SC	1,2,3,4	
			IDARRUBICINA	12 mg/m ² SC	1,2	
	LAL 10	INDUCCION	1	DEXAMETASONA	15 mg/m ² SC	-4,-3,-2,-1
				DAUNORRUBICINA	120 mg/m ² SC	0
CICLOFOSFAMIDA				750 mg/m ² SC	2	
VINCRISTINA				1.5 mg/m ² SC	1,8,15,22	
ASPARAGINASA				6000 UI/m ² SC	4§	
QT INTRATECAL ¥					0,8,15,22	
INTENSIFICACION		2	CITARABINA	2000 mg/m ² SC	1,2,3,4	
CONSOLIDACION ¥		1	VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	1	
			METOTREXATE £	1000 mg/m ² SC	1	
			VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	1	
			PREDNISONA	100 mg/m ² SC	1 al 5	
		2	CICLOFOSFAMIDA	750 mg/m ² SC	1	
			DAUNORRUBICINA	50 mg/m ² SC	1	
			ASPARAGINASA	6000 UI/ m ² SC	5	
			ETOPOSIDO	150 mg/m ² SC	1,2,3	
			CITARABINA	300 mg/m ² SC	1,2,3	
			ASPARAGINASA	6000 U/m ² SC	4	
		PROFILAXIS A SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	1	QT INTRATECAL ¥		1,4,8,11,15
				RADIOTERAPIAx		10 DIAS
		MANTENIMIENTO	2	VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	1,8
	PREDNISONA			60 mg/m ² SC	1 al 14	
REINDUCCION	1	MERCAPTOPURINA	100 mg/m ² SC	1 al 28		
		METOTREXATE	12.5 mg/m ² SC	1 al 28		
	1	QT INTRATECAL ¥		1		
		CITARABINA	200 mg/m ² SC	1,2,3,4		
		CICLOFOSFAMIDA	600 mg/m ² SC	1		

¥ Metotrexate, 12.5 mg, vía IT + Citarabina 50 mg + Dexametasona 4 mg.

§Y continúa cada lunes, miércoles y viernes hasta concluir la consolidación.

£ Acido folínico 50 mg/m²SC, seis dosis. Inicia 24 horas después de terminada la infusión de metotrexate. En LAL 6 aplicar 30 minutos antes de metotrexate se aplica con 0.5 mEq de bicarbonato de sodio/kg de peso y en LAL 10 80 mEq/m²SC.

¤ Radioterapia Craneal, 1.8 Gy / día, 10 días, sólo en pacientes con: leucocitos >50⁹/L, infiltración al SNC, componente linfomatoso inicial o inmunofenotipo T. Prednisona. 15 mg/m²SC/día VO, por 12 días, sólo si reciben radioterapia.

ξ Repetir las veces que sea necesario hasta completar 2 años posterior a la consolidación.

•La citarabina es en infusión continua de 24 horas por 7 días.

γ En el LAL 10 la consolidación se repite 1,2,3 en esa secuencia 3 veces.

En el protocolo LAL 10 al concluir la reinducción, inicia nuevamente consolidación, seguida de mantenimiento, reinducción, mantenimiento, consolidación, mantenimiento..... y se mantendrá la secuencia hasta completar 30 meses de remisión completa continua.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes de noviembre del 2010 a junio del 2012. En cuanto a las características basales: por género predominó el sexo masculino; la mayoría de los pacientes tuvieron menos de 40 años de edad; la leucemia más frecuente fue LAL y se encontraron 2 LAB; la quimioterapia más frecuente fue LAL 6 dirigido a menores de 35 años. Los detalles se encuentran en el cuadro 3.

Cuadro 3. Características generales, demográficas y terapéuticas en la población (n=20).

VARIABLE	Resultado	%
Edad (media, límites)	35(16-64)	-
Género		
Femenino	7	35
Masculino	13	65
Tipo de leucemia		
LAL	13	65
LANOL	5	25
LAB	2	10
Tratamiento		
LAL6	9	45
LAL10	6	30
LANOL9	5	25

LAL leucemia aguda linfoblástica, LANOL leucemia aguda no linfoblástica, LAB leucemia aguda bifenotípica.

En cuanto a las mediciones iniciales de las variables destaca un incremento de la sumatoria de ALT más AST. La moda de la ferritina fue de 4620 ng/mL. Otras variables con discreto incremento fueron FA, DHL y una media de 6 CE transfundidos al ingreso del estudio. La CR, BD, BI y A se encontraron en rangos normales como se muestra en cuadro 4.

El deferasirox se inició a 30 mg/kg en 16 pacientes y los restantes 4 pacientes iniciaron con 20 mg/kg. En el primer mes de tratamiento no se presentaron efectos adversos. Solo un paciente no tuvo apego al tratamiento en el primer mes y negó efectos adversos. Hubo 3 pacientes con infecciones concurrentes en programa de neutropenia febril. En 6 pacientes había sido necesario previo al ingreso al estudio el ajuste de quimioterapia al 50% de las dosis por toxicidad hepática.

Al cierre del estudio hay reducción pero no normalización de los niveles de ferritina en la población estudiada. El resto de las variables especificadas en el cuadro 4 muestra una normalización de ALT mas AST, FA, DHL, y disminución en CR, BD, BI y en la media de apoyo transfusional de CE. La A se eleva discretamente con respecto a la inicial.

Cuadro 4. Descripción de variables iniciales y finales.

Variable	Media Inicial	Min-Max	Media Final	Min-Max
AST	76	13-655	35	12-55
ALT	126	25-655	54	10-124
AST+ALT	201	69-838	89	32-178
Ferritina	3783	1825-8679	1637	302-3226
Creatinina	0.7	0.4-1.0	0.7	0.4-1.1
BD	0.4	0.1-1.2	0.3	0.1-0.5
BI	0.6	0.2-1.4	0.4	0.1-0.9
FA	158	56-800	91	65-122
DHL	286	134-606	150	86-278
Albúmina	3.9	2.7-4.7	4.1	2.8-4.7
Deferasirox	28	20-30	16	0-30
CE	6	4-11	1	0-4

AST aspartato aminotransferasa en UI/L, ALT alanin aminotransferasa en UI/L, Ferritina en ng/mL, Creatinina en mg/dL, BD bilirrubina directa en mg/dL, BI bilirrubina indirecta en mg/dL, FA fosfatasa alcalina en UI/L, DHL deshidrogenasa láctica en UI/L, CE unidades de concentrado eritrocitario.

El índice de correlación entre las enzimas ALT más AST con los niveles de F se encontró un índice positivo de 0.43 con una correlación significativa bilateral de 0.01. La relación en el tiempo de ALT más AST y los niveles de ferritina se muestran en la figura 1. No se encontró correlación entre los niveles de F y los procesos infecciosos, el número de CE, niveles de BI, BD, FA, y DHL. Solo en una paciente se realizó en 3 ocasiones durante 12 meses ajustes a la quimioterapia tras iniciada la terapia de quelación con deferasirox. Al finalizar el estudio 25% de los pacientes contaban con niveles séricos de ferritina normales y por lo tanto sin deferasirox.

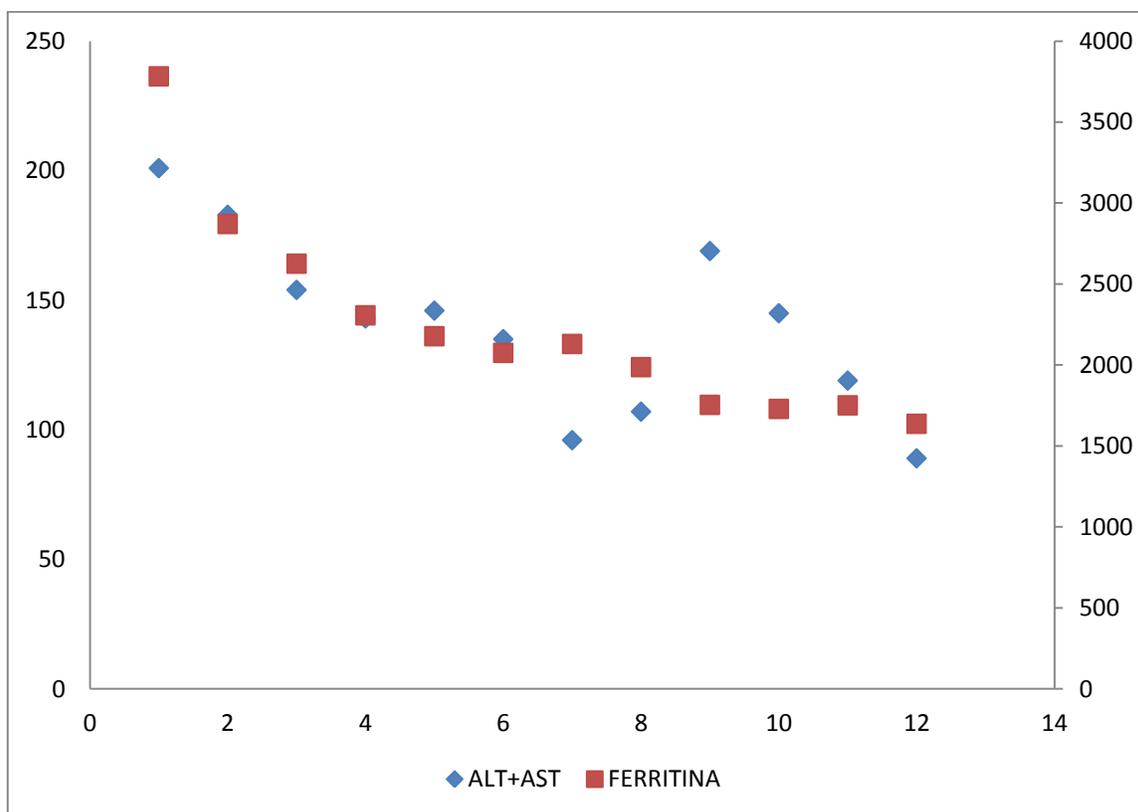


Figura 1. En la figura se muestra la relación en el tiempo de la sumatoria de ALT + AST en UI/L con respecto a los niveles séricos de ferritina en ng/mL.

Solo un paciente presentó toxicidad renal, la función renal se recuperó y actualmente se encuentra con creatinina sérica normal. Las toxicidades más frecuentes correspondieron a las gastrointestinales en 5 pacientes, consideradas como leves que se presentan entre el segundo y quinto mes de tratamiento y se resuelven al disminuir la dosis a 20 mg/kg y aplicar la dosis en una sola toma antes de dormir.

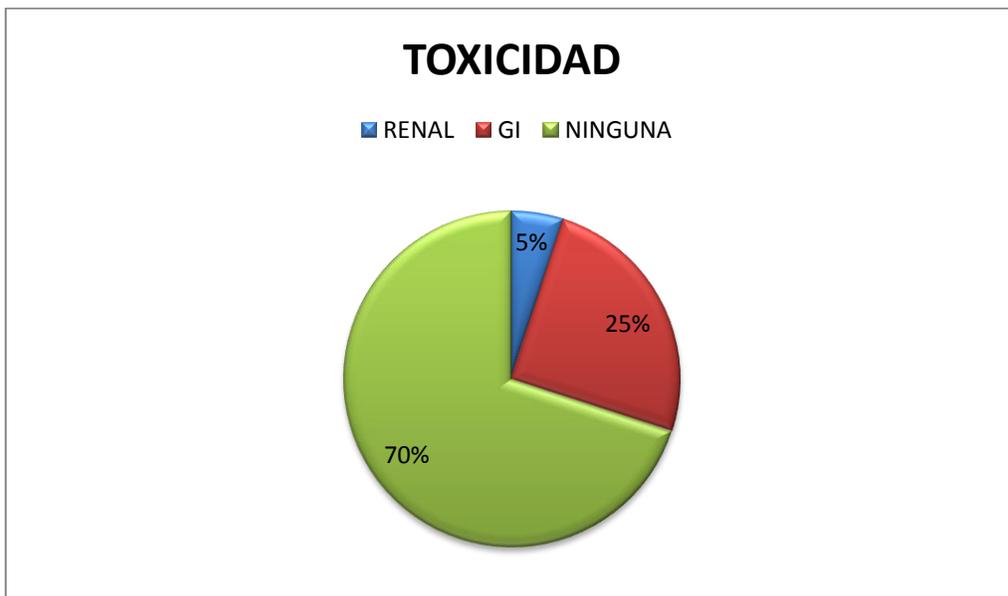


Figura 2. Toxicidades encontradas con el uso de deferasirox en pacientes con leucemia aguda, elevación de transaminasas y transfusión de 3 ó mas concentrados de glóbulos rojos.

DISCUSIÓN

La sobrecarga de hierro secundaria a transfusión de glóbulos rojos es considerada como causa de toxicidad hepática⁴, rápidamente manifestado con elevación de ALT y AST, en los pacientes con alto requerimiento transfusional desde los años 60¹⁹⁻²¹, debido a que no existen sistemas eficientes corporales que favorezcan la eliminación del hierro excedente; el uso de deferasirox como tratamiento quelante ha sido de utilidad en estos pacientes^{17, 18}.

En el presente estudio se encontró que, en los pacientes con leucemia aguda, que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia y apoyo transfusional por citopenias asociadas a la toxicidad mieloide, presentan elevación de los niveles de ferritina, que tienen relación directa con las cifras de AST y ALT; estas últimas enzimas son utilizadas rutinariamente para la monitorización de la integridad o daño hepático^{11,22}.

La administración de terapia quelante de hierro con deferasirox en pacientes en programa de quimioterapia mostró una tendencia a la baja de los niveles de ferritina sérica, en relación directa con el descenso de las enzimas ALT-AST. El descenso de ambas no es rápido y a los 12 meses de iniciada la terapia de quelación con deferasirox, aún no se alcanzan cifras normales de ferritina sérica, si bien hay evidencia de su disminución. La media de reducción de ferritina fue de 2146 ng/mL, sin duda mayor que la reportada por Taher²⁴, en donde reporta en 36 semanas una media de reducción de 440 ng/mL. Esta reducción en ferritina sin

normalización de la misma es suficiente para favorecer la normalización de las enzimas hepáticas ALT y AST.

El impacto relevante de lo antes descrito esta en relación directa con la aplicación completa de dosis de quimioterapia en tiempo y forma, evitando el ajuste y/o diferimiento de la misma. El cumplimiento de los programas de quimioterapia otorgan como resultados un mayor índice de remisiones completas, un efecto antineoplásico continuo durante la intensificación, consolidación o mantenimiento, que impacta de manera favorable en la sobrevida libre de enfermedad y de esta forma en la sobrevida global²³.

También a diferencia de otros estudios publicados en nuestra serie no hay correlación única entre la elevación de ferritina con los requerimientos transfusionales o los proceso infecciosos^{11,22}. Una razón es que la hematopoyesis, en especial la eritropoyesis, no es normal en estos pacientes y las reservas de hierro se encuentran estacionarias debido a la pobre utilización de los depósitos por los precursores eritroides²⁵. Estos hallazgos también se han asociado al tiempo de recuperación mieloide, ya que algunos estudios han mostrado que el incremento de hierro se asocia a un retraso en la recuperación mieloide en pacientes con citopenias por quimioterapia o falla medular primaria y se han explicado porque el incremento de hierro favorece la formación de radicales libres activando la apoptosis. La terapia de quelación bloquea la apoptosis favoreciendo la restitución hematopoyetica²⁶⁻²⁸.

El uso de la quelación es prolongada en los pacientes con un requerimiento transfusional alto, como en: las talasemias, drepanocitosis, mielofibrosis y síndromes mielodisplásicos, todas ellas condiciones en donde la eritropoyesis es anormal y el requerimiento suele ser para toda la vida. El tiempo en alcanzar la normalización de los niveles de hierro corporal total es prolongado y una vez alcanzado se incrementará nuevamente en relación al requerimiento transfusional.

En la cohorte estudiada, el requerimiento transfusional una vez restituida la función hematopoyética al alcanzar la remisión es menor, lo cual hace más eficaz y transitorio el tratamiento, contribuyendo de esta forma como una terapia auxiliar y útil con un beneficio directo mayor. Será necesario continuar con el programa de quelación en estos pacientes para una mayor experiencia.

La monitorización de los niveles de ferritina y enzimas fueron a la baja como en otros estudios en donde se ha utilizado el deferasirox, por lo que una forma de reducir costos a la monitorización no requiere hacerse en evaluaciones mensuales, sino trimestrales o incluso semestrales como actualmente se está recomendando²².

Las toxicidades encontradas corresponden a las registradas a nivel internacional, siendo coincidentes entre las más frecuentes tanto las gastrointestinales como las renales. Recientemente se ha emitido alerta por la FDA y otras organizaciones en cuanto al daño en ocular a los pacientes con ingesta de deferasirox por más de 6 meses continuos, en el presente estudio no fue posible la realización de valoración oftalmológica en estos pacientes, sin duda un efecto que deberá medirse al

administrarse el fármaco para evitar daños irreversibles que perjudiquen a los pacientes.

CONCLUSIONES

La elevación de las enzimas hepáticas ALT y AST generalmente atribuida solo a la quimioterapia, parecen ser afectadas por la elevación de la ferritina sérica.

La administración de deferasirox disminuye los niveles de ferritina sérica, lo que se relacionan con la disminución de cifras de ALT y AST.

En esta cohorte la quelación de hierro con deferasirox permitió cumplir el programa de quimioterapia y la reducción de ferritina, ALT y AST.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rowley JD, Weissman IL. The role of chromosome translocations in leukemogenesis. *Semin Hematol* 1999; 36(4 Suppl 7):59.
- 2.- Principales causas de mortalidad en edad reproductiva en México Sistema Nacional de Información en salud. <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>.
- 3.- Tejada J., Diego F J, López-Hernández M. Requerimientos transfusionales de hemoderivados en pacientes con leucemias agudas de novo. CMN “20 de Noviembre”, ISSSTE, México, D.F., México.
- 4.- Halonen, Paivi, Mattila, Jorma, Suominen, Pauli, Ruuska, Tarja, Salo, Matti K., Makiperna, Anne. Iron Overload in Children Who Are Treated for Acute Lymphoblastic Leukemia Estimated by Liver Siderosis and Serum Iron Parameters. *Pediatrics* 2003 111: 91-96.
- 5.- López SN. Terapia de quelación de hierro. *Rev Mex Med Tran*, Vol. 3, Supl. 1, pp S80-S86.
- 6.- Kushner, James P., Porter, John P., Olivieri, Nancy F. Secondary Iron Overload. *Hematology* 2001 2001: 47-61.
- 7.- Takahiro Suzuki, Masao Tomonaga, Yasushi Miyazaki, Shinji Nakao, Kazuma Ohyashiki, Itaru Matsumura, Yutaka Kohgo, Yoshiro Niitsu, Seiji Kojima, and Keiya Ozawa. Japanese epidemiological survey with consensus statement on

Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *Int J Hematol.* 2008 July; 88(1): 30–35.

8.- Paul E Sijens. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol* 2010 April 7; 16(13): 1587-1597.

9.- Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia 2nd Revised Edition.

10.- NM Butt and RE Clark. Autografting as a risk factor for persisting iron overload in long-term survivors of acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplantation* (2003) 32, 909–913.

11.- López-Hernández MA, Alvarez Vera JL. Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. *Med Int Mex* 2011;27(1):17-22

12.- Lee et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. *Blood.*2010;116(14):2248-2254.

13.- Capellini et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with thalassemia. *Blood.* 2006; 107(9):3455-3462.

14.- Franchini et al. Efficacy and safety of phlebotomy to reduce transfusional iron overload in adult, long-term survivors of acute leukemia. *Transfusion.* 2004;44: 833-837.

15.- J de la Serna et al. Iron depletion prior to allogeneic HSCT to prevent liver toxicity. *Bone Marrow Transplantation.*1999;23: 95–97.

16.- Brahm BJ. Indicaciones de la biopsia hepática. *Gastr Latinoam* 2006; Vol 17, N° 2: 256-259.

- 17.- Taher A, El-Beshlawy A, Elalfy MS, et al. Efficacy and safety of deferasirox, an oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia: the ESCALATOR study. Eur J Haematol. 2009 Jun;82(6):458-65.
- 18.- Maria Domenica Cappellini et al. on behalf of the EPIC study investigators. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. Haematologica. 2010 April; 95(4): 557-566.
- 19.- Sinniah R. Transfusional siderosis and liver cirrhosis. J Clin Pathol.1969;22(5):567-72.
- 20.- Risdon RA, Barry M, Flynn DM. Transfusional iron overload: the relationship between tissue iron concentration and hepatic fibrosis in thalassaemia. J Pathol. 1975 Jun;116(2):83-95.
- 21.- Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. Ann N Y Acad Sci. 2010 Aug;1202:1-9.
- 22.- Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. Blood. 2003 Jan 1;101(1):91-6.
- 23.- Tang JY, Xue HL, Gu LJ, et al. Failure of treatment and protocol compliance in patients with acute lymphoblastic leukemia. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2005 Jul;43(7):490-3.

- 24.- Taher A, Cappellini MD, Vichinsky E, et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. *Br J Haematol.* 2009 Dec;147(5):752-9.
- 25.- Wulfhekel U, Düllmann J. The diagnostic value of bone marrow iron. *Folia Haematol Int Mag Klin Morphol Blutforsch.* 1990;117(3):419-34.
- 26.- Park SJ, Han CW. Complete hematopoietic recovery after continuous iron chelation therapy in a patient with severe aplastic anemia with secondary hemochromatosis. *J Korean Med Sci.* 2008 Apr;23(2):320-3.
- 27.- Okabe H, Suzuki T, Omori T, et al. Hematopoietic recovery after administration of deferasirox for transfusional iron overload in a case of myelodysplastic syndrome. *Rinsho Ketsueki.* 2009 Nov;50(11):1626-9.
- 28.- Taoka K, Kumano K, Nakamura F, et al. The effect of iron overload and chelation on erythroid differentiation. *Int J Hematol.* 2012 Feb;95(2):149-59.