



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

REGISTRO: 241-2011

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE
I S S S T E**

Título de la Tesis

**“PREVALENCIA DE HEMOSIDEROSIS EN NIÑOS CON
LEUCEMIA AGUDA”**

**Tesis de postgrado para obtener el título de médico
especialista en hematología.**

Presenta:

DRA. VANESSA TERÁN CERQUEDA

Asesor de tesis:

DR. JOSÉ DE DIEGO FLORES CHAPA.

DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA

MÉXICO, D.F. FEBRERO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 SOLIS
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
del CMN “20 de Noviembre”

DR. JOSÉ ENRIQUE DE DIEGO FLORES CHAPA
Asesor del trabajo de Tesis
Profesor titular de Hematología Pediátrica
del CMN “20 de Noviembre”

DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA
Asesora del trabajo de Tesis
Médico Adscrito de Hematología Pediátrica
del CMN “20 de Noviembre”

DRA. VANESSA TERAN CERQUEDA
Médico residente de Hematología Pediátrica

AGRADECIMIENTOS

INDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. MATERIAL Y METODOS	5
IV. RESULTADOS	7
V. DISCUSIÓN	11
VI. CONCLUSIONES	15
VII. BIBLIOGRAFÍA	16
VIII. ANEXOS	18

PREVALENCIA DE HEMOSIDEROSIS EN NIÑOS CON LEUCEMIA AGUDA

Introducción: La sobrecarga de hierro es una condición frecuente asociada al disturbio hereditario o secundario del metabolismo de hierro.¹ Existen en la edad pediátrica alteraciones congénitas o adquiridas que durante su evolución pueden tener requerimientos variables de hemotransfusión; síndromes de Falla Medular, Síndromes Mielodisplásicos (SMD) y las Neoplasias Hematológicas.^{2,3} Una unidad de concentrado eritrocitario (CE) de 250 ml contiene entre 200 y 250 mg de hierro, las transfusiones en niños son calculadas entre 10 – 15 ml por kilo de peso.⁴ La sobrecarga de hierro puede ocasionar disfunción hepática, cardíaca y endocrina; la absorción de hierro transfusional puede resultar más variable en población afecta de leucemia debido a los esquemas de quimioterapia que reciben.⁷

Material y métodos : Se incluyeron a los pacientes con leucemia aguda infantil *de novo* que ingresaron a cualquiera de los protocolos de quimioterapia del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre de Febrero a Noviembre de 2011, se les realizó: ferritina sérica y enzimas hepáticas, antes del inicio del tratamiento de inducción y posterior al término de la fase de consolidación. Cuantificación de los ml de CE transfundido por kilo de peso corporal,

Resultados: Se incluyeron 32 pacientes con leucemia aguda, seis se eliminaron por diversas razones, de los 26 restantes cinco fueron leucemias mieloides y 21 linfoides. El 27% no desarrolló hemosiderosis, 19.2% presentó hemosiderosis leve, 42.3% moderada y desarrollaron hemosiderosis grave el 11.5 %, estos últimos presentaron elevación de ALT.

Discusión: En nuestro estudio el coeficiente de correlación fue bajo entre la cantidad de concentrado eritrocitario transfundido e incremento de ferritina, sin embargo se observó que los pacientes con mayor elevación de ferritina se elevo ALT.

Palabras clave: leucemia aguda, ferritina, concentrado eritrocitario.

IRON OVERLOAD PREVALENCE IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA

Background: Iron overload is a common condition associated with primary hereditary or secondary disturbance on iron metabolism. In pediatric population exist congenital or acquired situations as bone marrow failure syndromes or myelodysplastic, hematologic, than sometimes requirement for blood transfusion. An erythrocyte concentrate unit (CE) of 250 ml, contain between 200 and 250 mg of iron; transfusions in children are calculated between 10 to 15 ml / kilogram of weight. Due to chemotherapy regimens, iron absorption from a transfusion, can be very variable in children with leukemia.

Material and methods: Patients with acute leukemia *de novo*, enrolled in any of chemotherapy protocols at Pediatric Hematology Service of CMN "20 de Noviembre", from February to November 2011. After be sure they were free of infectious event, bioquimical and clinical determinations were made to all patients: Quantification of ml/kg of weight, serum ferritin, liver enzymes in each EC transfused, before treatment initiation and after induction phase of consolidation.

Results: 32 patients with acute leukemia were enrolled, 6 were excluded or eliminated for various reasons, at rest 26, 5 were myeloid leukemia and 21 lymphoid leukemia. 27% did not develop iron overload, 19.2% had mild iron overload, 42.3% developed moderate iron overload 11.5% developed severe iron overload latter group had elevation of ALT.

Discussion: The correlation coefficient was low, but noted that patients with a mayor number of transfused CE tend to increase ferritin levels and ALT.

Keywords: acute leukemia, ferritin, erythrocyte concentrate.

INTRODUCCION.

La sobrecarga del hierro es una condición frecuente asociada al disturbio hereditario o secundario del metabolismo de hierro.¹ Existen causas de anemia en la edad pediátrica producto de factores genéticos que producen alteraciones cualitativas y cuantitativas de la síntesis de hemoglobina, entidades que por la hemólisis constante y los requerimientos incrementados de transfusión de concentrados eritrocitarios (CE) pueden desarrollar sobrecarga de hierro, los más frecuentemente asociados son la Anemia Drepanocítica y los Síndromes Talasémicos, con menor frecuencia se presentan alteraciones congénitas o adquiridas que durante su evolución puedan tener requerimientos variables de hemotransfusión, en estos son incluidos los síndromes de Falla Medular, Síndromes Mielodisplásicos, Síndromes Diseritropoyéticos y las Neoplasias Hematológicas.^{2,3} La absorción de hierro transfusional puede resultar más variable en población afecta de leucemia debido a los esquemas de quimioterapia intensivo al que son sometidos en las fases de inducción y consolidación del tratamiento, ocasionando daño al epitelio intestinal pudiendo resultar en un aumento de la absorción de hierro, también puede estar en parte relacionada con la transfusión de CE y regulación aberrante de la hepcidina.⁷ Es de suma importancia monitorear estrechamente el número de CE transfundidos tomando en cuenta que una unidad de CE contiene entre 200 y 250 mg de hierro, desarrollando sobrecarga de hierro en padecimientos diferentes a leucemia aguda con la transfusión de 10-20 unidades eritrocitarias en la edad adulta y que en los niños las transfusiones son calculadas entre 10-15 ml por kilo de peso, entonces tenemos que por cada transfusión de CE se infunden entre 10 a 15 mg/kg de hierro.⁴ El daño ocasionado a los órganos es debido a que el hierro de la sangre transfundida es procesado inicialmente por los macrófagos que digieren los eritrocitos senescentes y retornan el hierro a la transferrina del plasma, esta carga extrínseca de hierro puede saturar la transferrina disponible y llevar a la formación de hierro no unido a transferrina, finalmente el exceso de hierro en plasma es captado por las células y depositadas en forma de ferritina y hemosiderina, histológicamente visibles acumulándose la mayoría en el hígado, corazón y glándulas endocrinas.⁵ El hierro puede ser reducido de férrico a ferroso lo que le permite catalizar la formación de radicales hidroxilo que pueden causar daño oxidativo y afectar lípidos, proteínas y moléculas de ADN, el resultado final es

la descomposición de moléculas de lípidos con el concomitante efecto en la integridad de los organelos que pueden llevar a la muerte celular, aumento de colágena y fibrosis.⁶ En el St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA, realizaron un estudio en 133 niños con leucemia aguda que sobrevivieron a trasplante de células madre hematopoyéticas (TCPH) para determinar la incidencia, factores de riesgo de sobrecarga de hierro e investigar su asociación con la disfunción de órganos. Un año después del trasplante la media de ferritina sérica detectada fue 1150 ng/ml (rango 22-3264 ng/ml), en 124 pacientes (93.2%) el nivel de ferritina sérica superó el límite normal (8 – 110 ng/ml). Había una correlación positiva entre el nivel de ferritina del suero y el de la bilirrubina total ($r = 0.21$, $p < 0.001$) y ALT ($r = 0.17$, $p < 0.001$). Una concentración alta de ferritina sérica fue asociada a bajo gasto cardíaco ($r = -0.15$, $p = 0.047$). Concluyendo que la sobrecarga del hierro es común después del TCPH y está asociada a la disfunción hepática, cardíaca, y endocrina.⁷ Es de interés determinar la hemosiderosis en niños con leucemia ya que algunos de ellos serán candidatos a TCPH y en caso de detectarse hemosiderosis iniciar previo al trasplante la quelación del metal para disminuir la morbilidad asociada. Existe terapia de quelación por vía parenteral y oral, esta última ofrece varias ventajas, es fácil de administrar, no requiere de hospitalización y los efectos adversos son mínimos y tolerables.⁸ Sin embargo tampoco ha sido evaluado de manera constante en niños con enfermedad leucémica. Otro estudio realizado en Francia demuestra el daño ocasionado por sobrecarga de hierro con impacto importante en la supervivencia en pacientes adultos con Síndrome Mielodisplásico se evaluó la importancia de la siderosis cardíaca con RMT2 hallando esta patología en el 10% de los pacientes, presentando altas complicaciones cardíacas y comorbilidad en general.⁹ Las directrices del 2002 de los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes for Health) en Estados Unidos de Norte América recomiendan que la terapia de quelación debiera ser considerada cuando los pacientes con Anemia Drepanocítica hubieran recibido transfusiones acumulativas de CE de 120 ml/kg y la ferritina sérica fuera de manera constante superior a 1 000 ng/ml y la concentración hepática de hierro (LIC) $> o$ igual a 7 mg/kg de peso.¹⁰

MATERIAL Y METODOS.

La hipótesis del trabajo fue que existe una alta prevalencia de hemosiderosis secundaria a transfusión de CE en niños con leucemia aguda. El objetivo general consistió en determinar la sobrecarga de hierro en pacientes con Leucemia Aguda Infantil transfundidos con CE. Los objetivos específicos fueron conocer los niveles de ferritina sérica posterior a las transfusiones de CE, conocer la toxicidad secundaria a la sobrecarga de hierro. Se estudiaron todos los pacientes con Leucemia Aguda Infantil de novo que se hospitalizaron en el Servicio de Hematología Pediátrica y que cumplían con los criterios de inclusión en el periodo comprendido de Febrero del 2011 a Noviembre del 2011. Los Criterios de Inclusión fueron: Pacientes con diagnóstico de Leucemia Aguda de novo de 1 a 15 años de edad, que acepten participar en el proyecto y que cuenten con hoja de consentimiento informado firmado por el padre o tutor y asentimiento por parte del paciente menor de edad. El criterio de exclusión fue para pacientes que hubiesen recibido transfusión previa de CE a su ingreso. Los Criterios de Eliminación fueron: pacientes que murieran durante el estudio por causas diferentes a sobrecarga de hierro, que abandonen el estudio en forma voluntaria y los que no cuenten con registros completos. Se definió la Sobrecarga de hierro como el aumento del depósito, local o generalizado de hierro en el interior de los tejidos del organismo y se catalogó de acuerdo al nivel de ferritina sérica: Leve: 500 – 1 000 ng/ml, Moderada 1 001 – 2 500 ng/ml y Severa > 2 500 ng/ml. Se trató de un estudio prospectivo, observacional, exploratorio y descriptivo. Los pacientes con leucemia aguda infantil de *novo* que ingresaron a cualquiera de los protocolos de quimioterapia del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre, que cumplieron los criterios de inclusión se les realizó las siguientes determinaciones clínicas y de laboratorio: Cuantificar los mililitros por kilo de peso de CE transfundido por evento, Ferritina sérica, cinética de hierro, enzimas hepáticas, antes del inicio del tratamiento de Inducción en pacientes pediátricos de novo, Ferritina sérica al final de la fase de consolidación y previo a fase mantenimiento de quimioterapia de acuerdo a los protocolos vigentes de tratamiento de la enfermedad clonal hematológica. La información que se recabó del expediente de cada paciente fue nombre, número de expediente, sexo y edad, asentándose en la hoja de recolección de datos (ver anexo 1). Este estudio fue realizado sin incluir procedimientos que

hubieran incrementado la morbilidad del paciente y se apegó a los estatutos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en nuestro país. Las muestras séricas fueron tomadas de acuerdo al control de laboratorio del protocolo de quimioterapia en el que estuvo incluido el paciente según la enfermedad leucémica. Se solicitó el consentimiento informado por parte del padre o tutor del paciente ya que la población estudiada fue menor de edad, y se anexo un apartado de asentimiento para los pacientes mayores de 7 años en donde mediante rubrica o huella digital asentaron su conocimiento del estudio y su participación en el mismo. (Anexos 2 y 3)

RESULTADOS.

Se incluyeron 32 pacientes en el periodo comprendido de febrero 2011 a noviembre de 2011. Se excluyeron o eliminaron seis pacientes por diversas razones, dos por transfusión previa a la toma de laboratorios basales, tres por defunción previo a completar el estudio y en una paciente se encontró infección por Virus Epstein Baar como causa de elevación de transferrina (síndrome hemofagocítico). A continuación se muestran las características basales de los 26 pacientes estudiados:

CARACTERISTICAS	
Sexo %	
Mujer	30
Hombre	70
Edad (Mediana, rango)	8.5 años (1-14)
Diagnostico %	
LLA MARR	8
LLA RAR	61
LLA RBR	12
LMA	19
Peso (Mediana, rango)	31 kg (10-91)
Ferritina basal	
Mediana (rango)	253 ng/dl (130-580)
ALT basal (mediana, rango)	19 U (9-54)

LLA = Leucemia linfoblástica aguda. MARR= Muy alto riesgo de recaída, RAR= Riesgo alto de recaída, RBR= Riesgo bajo de recaída LMA = Leucemia mieloide aguda

Siete pacientes no desarrollaron hemosiderosis (27%); 6 niños y 1 niña con los diagnósticos de LMA (2), LLA de riesgo alto de recaída (3) y LLA de riesgo bajo de recaída (2). Cinco pacientes desarrollaron hemosiderosis leve (19.2%), todos del sexo masculino, uno con diagnostico de leucemia linfoblástica aguda de riesgo bajo de recaída y el resto de riesgo alto de recaída, el 40% de estos pacientes presentó elevación de ALT. Once pacientes presentaron hemosiderosis moderada (42.3%); 6 niñas y 5 niños, LLA de muy alto riesgo (1), LLA de riesgo alto (8) y leucemia mieloide (2). De este grupo 36.6 % presentó elevación de ALT. Tres pacientes desarrollaron hemosiderosis grave (11.5 %),

una niña y dos niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de alto riesgo, de muy alto riesgo y de leucemia mieloide aguda. Todos presentaron elevación de ALT.

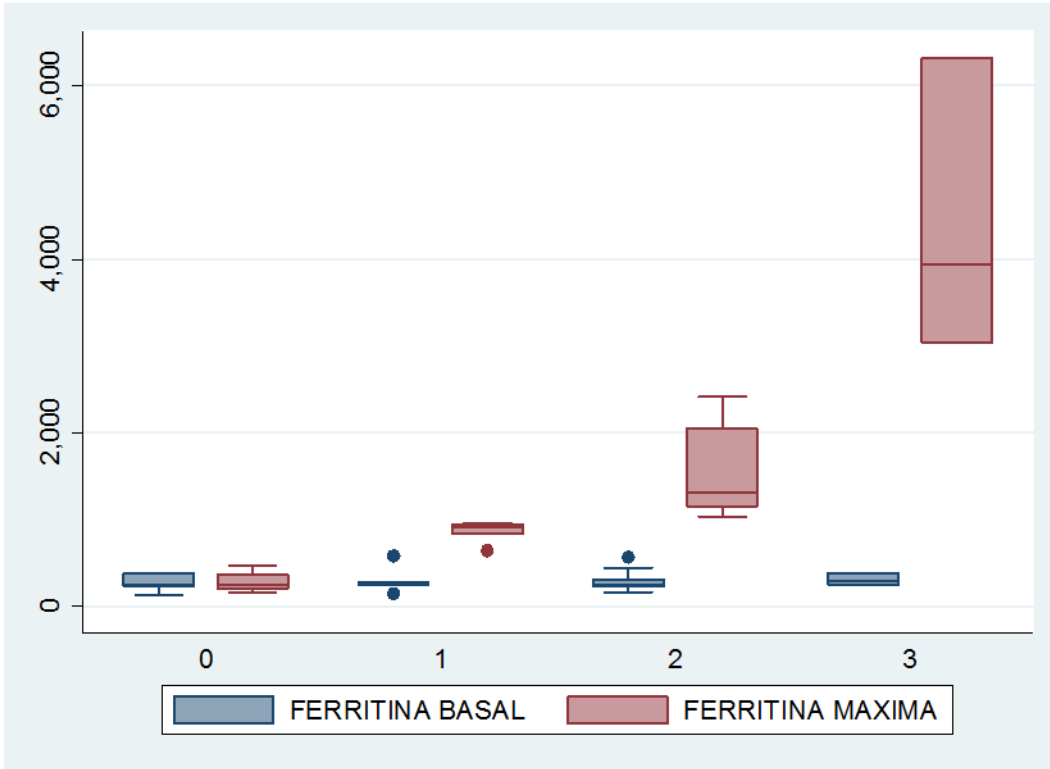
En la tabla núm. 2 se presentan las características de los pacientes agrupados de acuerdo a la clasificación de hem siderosis.

Característica	Sin hem siderosis	Hem siderosis leve	Hem siderosis moderada	Hem siderosis severa	p
No. Pacientes (n)	7	5	11	3	NA
Sexo%					
Mujer	14		55	33	0.112*
Hombre	86	100	45	67	
CE ml/kg (promedio ± DE)	77.5 ± 43.8	50.2 ± 45	86.9 ± 41.4	111 ± 53.11	0.17**
Ferritina basal (mediana, rango)	250 (130-391)	250 (150-580)	250 (173-567)	293 (259-380)	0.77**
Ferritina pico (mediana, rango)	248 (161-472)	918 (650-959)	1322 (1037-2415)	3941 (3040-6319)	0.0001**
ALT basal	25 (9-54)	16 (12-24)	18 (10-30)	28 (9-37)	0.563**
ALT postQT	36 (10-78)	28 (22-58)	40 (9-210)	138 (62-167)	0.1094**

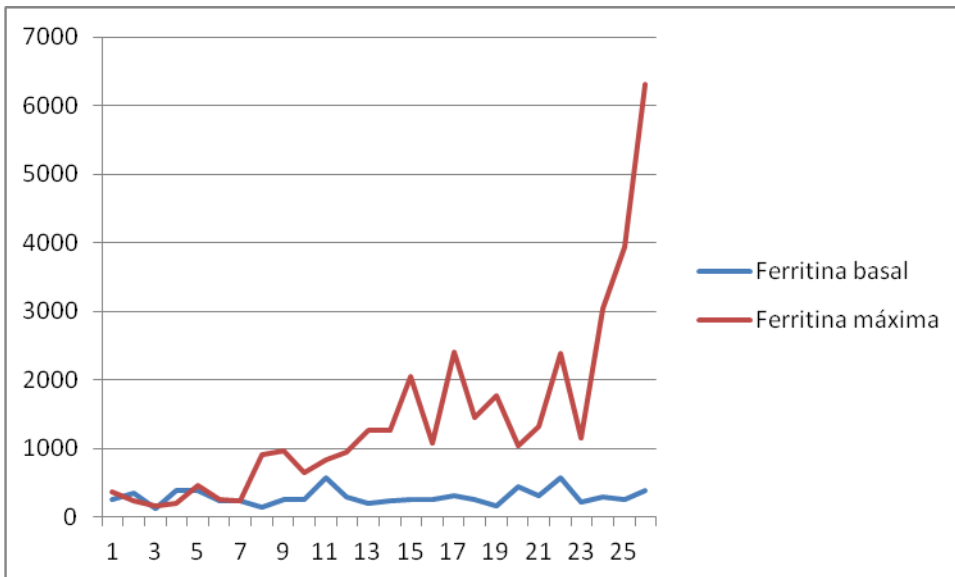
*Prueba exacta de Fisher. **Prueba de Kruskal Wallis

Se observó que no hay diferencia en los grupos en cuanto a la edad, al sexo, la ferritina basal y la ALT basal, en cuanto al diagnóstico aunque no se establece una diferencia estadística si se observa que los pacientes catalogados como de muy alto riesgo tienden a desarrollar grados más altos de hem siderosis y pacientes de bajo riesgo no desarrollan o lo hacen en forma leve. En los niveles de ferritina máximo se observa una diferencia importante, diferencia esperada por la clasificación de la hem siderosis.

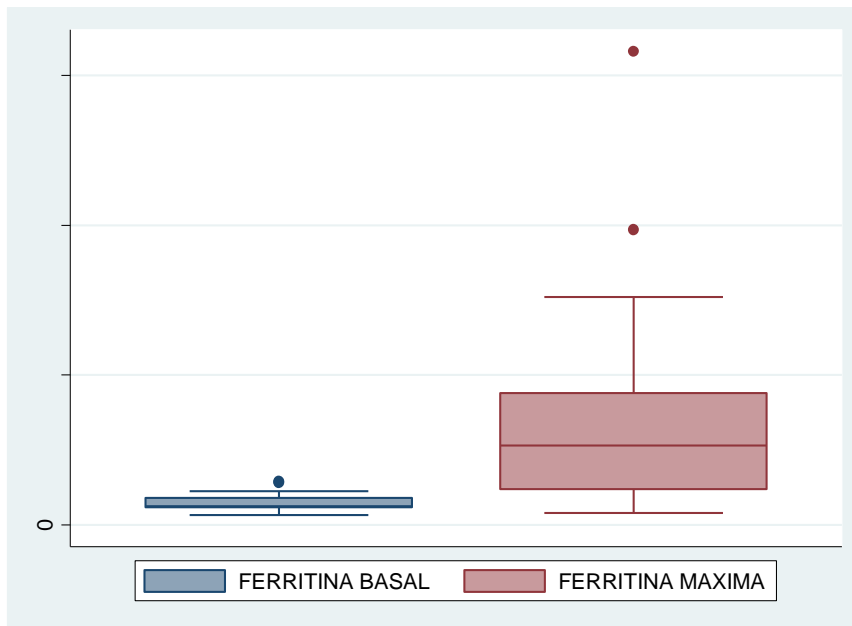
Se obtiene un coeficiente de 0.35 (coeficiente de Spearman) de la correlación entre los ml de concentrado eritrocitario transfundidos y ferritina, es decir no existe una relación proporcional. La correlación entre el nivel de ferritina máximo y la ALT máxima es de 0.6 lo que apoya que la hem siderosis ocasiona daño hepático.



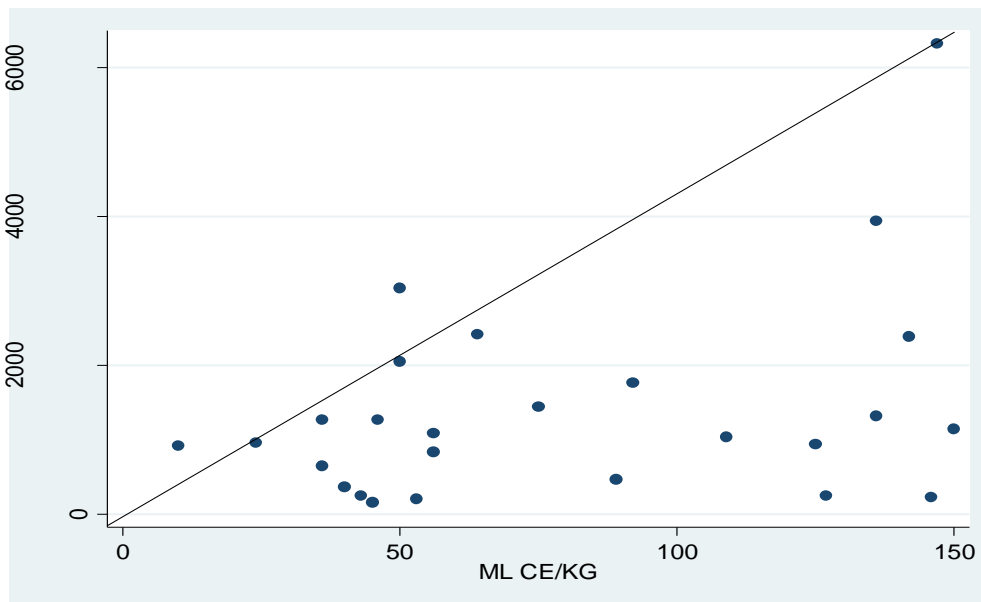
En esta gráfica se muestran los niveles de ferritina tanto basal como final de acuerdo a los diferentes grupos según el grado de hemodilución.



En esta gráfica se muestra la ferritina basal y máxima al final del estudio en los 26 pacientes., donde se observan que al final de la quimioterapia existe un incremento importante asociado a las transfusiones.



En esta gráfica se observan los niveles basales de ferritina y el pico máximo durante el estudio, se observa un incremento marcado secundario a la sobrecarga de hierro.



Correlación entre ferritina y mlCE/Kg, no se observa punto de corte de los ml CE/kg para predecir desarrollo de hemosiderosis.

DISCUSION

Son muy pocos los estudios realizados para evaluar sobrecarga de hierro sérico en niños y mucho menos en población con enfermedad leucémica. Los pacientes con leucemia aguda que se someten a tratamiento quimioterápico en las fases de inducción y consolidación la mayoría de ellos requiere de transfusiones sanguíneas para compensar las citopenias inducidas por la quimioterapia intensiva de estas fases. Encontramos que el requerimiento transfusional de concentrado eritrocitario en estas fases de todo el grupo fue en promedio de 80.11 ml/kg (rango 10-150 ml) de acuerdo a los protocolos de quimioterapia utilizados en nuestro servicio. En pacientes pediátricos con leucemia aguda la absorción de hierro transfusional puede ser más variable que en otras poblaciones, por lo tanto monitorear el número de transfusiones es de suma importancia, aunado a la medición de ferritina sérica; como se muestra en nuestros resultados la ferritina sérica incrementa al final de los primeros ciclos de quimioterapia. La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha y perspectivas futuras se han realizado en población adulta, se sabe sobre la incidencia y las consecuencias clínicas de la sobrecarga de hierro en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y de los beneficios de la terapia de quelación del hierro. Demostrándose que la dependencia de la transfusión sanguínea es un factor pronóstico importante y augura peor pronóstico para la supervivencia a mayor demanda, incrementando el nivel de ferritina contribuyendo a la morbilidad y mortalidad cardíacas crecientes.^{11, 12} Teniendo en cuenta que una enfermedad más agresiva está asociada a una alta demanda transfusional, así que la dependencia significativa de la transfusión se convierte en un marcador sustituto de la enfermedad agresiva. La terapia de transfusión de sangre puede llevar a la toxicidad de órganos debido a la formación de hierro no unido a la transferrina (NTBI) ocasionando daño oxidativo en células induciendo fibrosis y disfunción del órgano, afectando principalmente al hígado, al corazón y páncreas.^{13, 14} Nuestro estudio no es comparable con el resto de la literatura por la

patología de base, edad de la población y el uso de quimioterapia intensiva, sin embargo encontramos hallazgos similares. Es un estudio realizado en niños con leucemia aguda y se observó que los pacientes catalogados como de muy alto riesgo de recaída de enfermedad leucémica tienden a desarrollar grados más altos de hemosiderosis debido a una tasa mas alta de demanda transfusional en ml de acuerdo a peso corporal y pacientes de bajo riesgo no desarrollan hemosiderosis o lo hacen en forma leve. Recientemente Sanz en un estudio multicentrico español analizó en pacientes con SMD que la sobrecarga de hierro (ferritina del suero mayor de 1000 ng/ml) tiene un impacto pronóstico negativo en la sobrevida libre de leucemia, sugiriendo que una especie reactiva del oxígeno (ROS) en la sobrecarga de hierro puede ser responsable de daño al DNA y progresión de la enfermedad en pacientes con SMD multitransfundidos.¹⁵ Bulleng en un estudio refiere mayor riesgo de infección bacteriana y fúngica en pacientes con sobrecarga de hierro, en esta condición hay una coexistencia de muchos factores capaces de realzar susceptibilidad infecciosa tal como disfunción del neutrófilo, citopenias severas y un aumento del hierro libre en plasma asociado a alta demanda transfusional.¹⁶ Pacientes con leucemia mieloide aguda y SMD que se someten a trasplante de médula ósea con nivel alto de ferritina tienen un peor pronóstico para la supervivencia. Pacientes que tenían ferritina menor de 231 ng/ml la supervivencia total a cinco años fue de 54% disminuyendo a 27% en pacientes con ferritina mayor de 2034 ng/ml. Relacionándose perceptiblemente a una mortalidad-trasplante creciente.^{18, 19} Takatoku M y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo a nivel nacional enviando un cuestionario a departamentos de hematología de los hospitales japoneses reuniendo datos de 292 pacientes; relacionaron el numero de concentrados eritrocitarios y el nivel alto de ferritina, estimando un promedio de 21.5 y 43 .4 unidades de concentrado eritrocitario transfundido para elevar la ferritina a 1000 ng/ml, fueron correlacionados también anomalías de ALT y AST con la frecuencia de transfusión y niveles crecientes de

ferritina, hallando incremento de ALT y anormalidad de AST en pacientes con la ferritina elevada; estos datos indican que los niveles de ferritina mayores de 1000 g/dl pueden ser un parámetro útil de la disfunción hepática y cardíaca.²⁰ En nuestro estudio aunque el coeficiente de correlación es bajo se observa también que los pacientes a mayor cantidad de concentrado eritrocitario transfundido tienden a incrementar los niveles de ferritina y ALT. De los 26 pacientes once pacientes presentaron hemosiderosis moderada (42.3%), de este grupo 36.6 % presentó elevación de ALT. Tres pacientes desarrollaron hemosiderosis grave (11.5 %), todos presentaron elevación de ALT. Observamos que muchos de los niños estudiados tienen riesgo alto de recaída y presentan niveles de ferritina mayor de 1 000 ng/ml, lo que les confiere mayor riesgo de morbilidad y mortalidad asociada a infecciones principalmente de índole fúngico y bacteriana. De acuerdo a las estadísticas en la literatura los niños con enfermedad leucémica y riesgo bajo de recaída tienen un pronóstico de sobrevida libre de enfermedad a 4 años de 80% y los de riesgo alto de 65%,⁴ aquellos que recaigan serán candidatos a trasplante de células madre progenitoras hematopoyéticas, de ahí la importancia de detectar hemosiderosis e iniciar terapia de quelación para disminuir los riesgos de infección y complicaciones de órganos asociados para mejorar el pronóstico de supervivencia postransplante de células progenitoras hematopoyéticas. Será necesario a futuro plantear el impacto de sobrevida que tienen aquellos niños con ferritina alta. Suzuki T publicó en el 2008 las guías japonesas para el tratamiento de la sobrecarga de hierro desarrolladas a partir del diseño de pautas internacionales, aplicables a pacientes con enfermedad dependientes de transfusión sanguínea primaria (SMD, AA) y secundario (inducido por quimioterapia). Los pacientes adultos con enfermedad primaria dependiente de transfusión sanguínea pueden tener sobrecarga de hierro (500 ng/ml) cuando han recibido 20 unidades japonesas de glóbulos rojos y pacientes pediátricos de acuerdo a peso corporal cuando han recibido 50 ml/kg de concentrado eritrocitario. En pacientes con condiciones inflamatorias tales

como síndrome hemofagocítico o enfermedades malignas dependientes de transfusión sanguínea secundaria la historia transfusional a tomar en cuenta es de más de 40 unidades japonesas, igual a 20 unidades occidentales en adultos y en pacientes pediátricos 100 ml/kg de peso corporal de concentrado eritrocitario. Según lo mencionado el 75% de pacientes que reciben 40 unidades de CE tienen niveles de ferritina en suero de 1000 ng/ml, buen indicador de hiperferritinemia transfusión-inducción.²¹ De acuerdo a las guías japonesas para el tratamiento de sobrecarga de hierro en las enfermedades malignas hay relación en el grado de hemosiderosis con el número de ml de concentrado eritrocitario transfundido a más ml transfundidos mayor es el grado de hemosiderosis, en nuestro estudio no encontramos dicha correlación, probablemente por el número de pacientes, hallando solo tres pacientes con sobrecarga severa de hierro relacionando a transfusión de 111 ± 53 ml cumpliendo el criterio antes mencionado en este tipo de paciente para el inicio de terapia de quelación de hierro de 100 ml/Kg de concentrado eritrocitario transfundido, benéfico para mejorar la función de los órganos diana involucrados en la sobrecarga, pudiendo llevar en última instancia a mejorar el pronóstico y calidad de vida de los niños.

Conclusiones.

La relación de mililitros de concentrado eritrocitario transfundido en pacientes pediátricos con leucemia aguda es un factor para presentar hemosiderosis. La correlación entre el nivel de ferritina máximo y la ALT apoya que la hemosiderosis ocasiona daño hepático. Es necesario hacer estudios en población pediátrica con leucemia que incluyan un mayor número de pacientes, para poder establecer un punto de corte en relación a la cantidad en ml de CE a partir de la cual se desarrolla hemosiderosis y disminuir la comorbilidad al iniciar tratamiento de quelación de hierro.

Bibliografía

- ¹ Franchini, M., & Dino, V. (2004). Iron Overload and hematologic malignancies. *The hematology Journal*, 381-383.
- ² Raúl Cano-Castellanos, Norma López-Santiago, Josefa Piedras. Sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos. Boletín Medico Hospital Infantil de México. Vol. 66, noviembre-diciembre 2009: 481-491.
- ³ Borbolla-Escoboza JR, Cedillo JI, López Hernández .Sobrecarga de hierro en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA):Reporte preliminar. Revista Cubana de Hematología , Inmunología. 2009;(sup):153-205.
- ⁴ Philip Lanzkowsky, M.B., Ch. B., M.D., Sc. D., F.R.C.P., D.C.H., F.A.A.P. Manual of Pediatric Hematology and Oncology Fifth Edition. Chapter 17 Leukemias: 518-265.
- ⁵ Elias Jabbour et al. Managing Iron Overload in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Oral Deferasirox Therapy. *The Oncologist* 2009; 14: 489-496.
- ⁶ Aldo Filosa, Mohsen, Chunfu Li, Et Al. Deferasirox in Paediatric Patients with Thalassemia Major: 1-year Results from a Large Paediatric Cohort Enrolled in the prospective, Multicentre EPIC Study. *Hematológica* 2009, 94 (s2), abstract n.0201.
- ⁷ Chotsampancharoen T, Gan K, Et Al. Iron overload in survivors of childhood leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Division of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy, Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA. 2009.**
- ⁸ 14º Congreso de la asociación Europea de Hematología, 4 al 7 de Junio de 2009, Berlín Alemania. Toxicidad por hierro; optimizando la terapia de quelación en anemias transfusión-dependientes.
- ⁹ Alan F. List, MD. Iron Overload in Myelodysplastic Syndromes: Diagnosis and Management. January 2010. Vol.17. No 1 Supplement :1-7.
- ¹⁰ 51 reunión anual de la sociedad Americana de Hematología (ASH). Seguridad y eficacia del tratamiento quelante de Hierro con Deferasirox (Exjade).Diciembre de 2009, Nueva Orleans, Louisiana, Estados Unidos

- ¹¹ Cazzola M, Malcovati L. Myelodysplastic Syndromes-coping with ineffective hematopoiesis. *The New England Journal of Medicine*. 2005;352 (6):536-538.
- ¹² Malcovati L, Della Porta MG, Cazzola M. Predicting survival and leucemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome. *Haematologica*. 2006;91 (12):1588-1590.
- ¹³ Z. I. Cabantchik, W. Breuer, G. Zanninelli, and P. Cianciulli, LPI-labile plasma iron in iron overload, *Best Practice and Research: Clinical Haematology*, vol. 18, no. 2, pp. 277–287, 2005.
- ¹⁴ M. Kruszewski, The role of labile iron pool in cardiovascular diseases, *Acta Biochimica Polonica*, vol. 51, no. 2, pp. 471–480, 2004.
- ¹⁵ G. Sanz, B. Nomdedeu, E. Such, et al., Independent impact of iron overload and transfusion dependency on survival and leukemic evolution in patients with myelodysplastic syndrome, *Blood*, vol. 112, article 640a, 2008.
- ¹⁶ Bullen JJ, Rogers HJ, Spalding PB, Ward CG. Natural resistance, iron and infection: a challenge for clinical medicine. *Journal of Medical Microbiology*. 2006;**55**(3):251–258.
- ¹⁸ Kontoyiannis DP, Chamilos G, Lewis RE, et al. Increased bone marrow iron stores is an independent risk factor for invasive aspergillosis in patients with high-risk hematologic malignancies and recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*. 2007;**110**(6):1303 – 1306.
- ¹⁹ Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007;**109**(10):4586–4588
- ²⁰ Takatoku M, Uchiyama T, Okamoto S, et al. Retrospective nationwide survey of Japanese patients with transfusiondependent MDS and aplastic anemia highlights the negative impact of iron overload on Morbidity/mortality. *European Journal of Haematology*. 2007;**78**:487–494.
- ²¹ Suzuki T, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. *International Journal of Hematology*. 2008;**88**(1):30–35.



Instituto de Seguridad
y Servicios Sociales de
los Trabajadores
del Estado

Coordinación de Pediatría



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio: Prevalencia de Hemosiderosis en niños con Leucemia Aguda

Yo, _____
(nombre y apellidos), en calidad de _____ (relación con el niño/a), cuyos datos
son los siguientes: Nombre: _____ Expediente:
_____, Género: _____ Edad: _____ años.

He sido informado por el Dr. (a) _____
que mi paciente presenta la enfermedad llamada **Leucemia Aguda**, secundaria a ella y a la
quimioterapia intensiva que recibirá, cursará con anemia, por lo que requerirá de la transfusión de
glóbulos rojos.

Justificación: La transfusión de paquete globular puede exponer al paciente de sufrir sobrecarga
de hierro. No obstante, la información nacional e internacional de padecimientos neoplásicos
hematológicos con sobrecarga de hierro es insuficiente, de ahí la pertinencia de realizar un estudio
que nos permita establecer la magnitud del problema en nuestro país.

Objetivo: Determinar la sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos con Leucemia aguda.

Procedimiento: Se realizará medición del índice de saturación de la transferrina y de ferritina
sérica al momento del diagnóstico y evaluación durante los ciclos de tratamiento y de acuerdo a
los niveles obtenidos al evaluar la sobrecarga de hierro.

Riesgos para el paciente: Este proyecto no implica ningún riesgo extra para ellos, la toma de las
muestras se realizara en el momento de los exámenes incluidos en el protocolo de manejo rutinario
establecido en este Servicio con motivo de la enfermedad de base, de los cuales a sido
previamente informado.

Beneficio para la sociedad: El conocer a tiempo la sobrecarga de hierro en niños con Leucemia
Aguda nos permitirá iniciar de forma oportuna tratamiento. Esto debe resultar en la reducción de
posibles complicaciones con el uso de hemoderivados.

Beneficios para el conocimiento: Puesto que se desconoce el nivel de sobrecarga de hierro
secundario a transfusiones de concentrados eritrocitarios en pacientes pediátricos con Leucemia
Aguda y su evaluación permitirá determinar el momento adecuado para la administración de
medicamentos que disminuyan esta sobrecarga y permitir conocer los factores pronósticos
posterior a su empleo.

Garantía de confidencialidad: La información que usted proporcione será mantenida en estricta
confidencialidad, y será usada sólo para los propósitos de este estudio.

Los investigadores se comprometen a proporcionar la información necesaria que le permita disipar
cualquier duda sobre este proyecto de investigación.

Habiendo entendido la explicación verbal y de este documento, autorizo el procedimiento requerido
para mi paciente, entendiendo que estoy en la posibilidad de rehusar la continuación del mismo, si
ese es mi deseo sin menoscabo en su atención.

Compromiso de tratamiento en caso de efecto adverso. El Servicio tratante se compromete a dar el tratamiento que sea necesario en caso de complicaciones que el paciente se encuentra expuesto al momento de toma de muestras sanguíneas como son sangrado en el sitio de punción, hematoma ó dolor.

México D.F. a _____ de _____ de 20_____.

Firma de Consentimiento:

Nombre y firma de padre o tutor

Nombre y firma del testigo paciente

Firma Investigadores:

Dra. Vanessa Terán Cerqueda

Dr. José de Diego Flores Chapa

EN CASO DE DUDAS RESPECTO AL PRESENTE ESTUDIO, puede acudir con el Presidente del Comité de Ética Dr. Abel Archundia García, Teléfono 52 00 30 35 Ext. 14629: Dr. José de Diego Flores Chapa Jefe del servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre. Extensión: 86855.

EN CASO DE REQUERIR ATENCIÓN MÉDICA:

Servicio de Hematología Pediátrica, CMN 20 de Noviembre, 5º piso, Segunda Sección, Extensión 14319.

Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 03229 Tel.: 52 00 50 03 Ext.86855
www.issste.gob.mx. www.issste-cmn20ngob.mx. dediego.jose@gmail.com

ANEXO 2
CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE EDAD

Yo _____, de _____ años de edad, manifiesto que otorgo de manera voluntaria mi permiso para que se me incluya en el Proyecto de investigación médica: **Prevalencia de Hemosiderosis en niños con Leucemia Aguda.**

He entendido que debido a la enfermedad que tengo llamada Leucemia aguda y de los medicamentos que se necesitan para que me cure, presentaré anemia, por lo que requeriré de la transfusión de sangre en varias ocasiones exponiéndome a sufrir de sobrecarga de hierro y que el objetivo de este estudio es determinar la cantidad de hierro acumulada en mi sangre. Esta medición se hará durante los ciclos de tratamiento de quimioterapia en los análisis de sangre que me tomen, existe el riesgo de tener sangrado en el sitio de punción.

Puedo negarme a participar en este estudio y en caso de aceptar me puedo retirar del proyecto en el momento que lo desee. Si presento sangrado en el sitio de punción a la hora de toma de muestras de sangre mis médicos se comprometen a tratarme.

Puedo solicitar durante el estudio, información actualizada sobre el mismo a mi médico responsable.

México D.F. a _____ de _____ de 20____.

Nombre, firma o huella digital del menor de edad

Nombre y firma de padre o tutor

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del Médico

EN CASO DE DUDAS RESPECTO AL PRESENTE ESTUDIO, puede acudir con el Presidente del Comité de Ética Dr. Abel Archundia García, Teléfono 52 00 30 35 Ext. 14629, Dr. José de Diego Flores Chapa, Jefe del Servicio de Hematología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre. Extensión: 86855.

EN CASO DE REQUERIR ATENCIÓN MÉDICA:Servicio de Hematología Pediátrica, CMN 20 de Noviembre, 5º piso, Segunda Sección, Extensión14319.

Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 03229 Tel.: 52 00 50 03 Ext.86855
www.issste.gob.mx. www.issste-cmn20ngob.mx. dediego.jose@gmail.com

ANEXO 3
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: _____ EXP: _____

SEXO: _____ EDAD: _____ FECHA INGRESO: _____

DIAGNOSTICO _____

PROTOCOLO: _____

PARAMETRO	BASAL	SUBSECUENTE	SUBSECUENTE	SUBSECUENTE
Hb/Hto				
ALT/AST				
Ferritina				
Fe sérico/I Sat%				
ml CE transfundido				

OBSERVACIONES ADICIONALES:
