



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS  
MULTITRANSFUNDIDOS CON CÁNCER

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. MARIANA REVUELTAS RODRÍGUEZ



DIRECTOR DE TESIS : DRA. AURORA MEDIDA SANSON

Febrero 2015



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. Rebeca Gómez Chico Velasco**  
**Directora de Enseñanza y Desarrollo Académico**

  
**Dra. Aurora Medina Sansón**  
**Jefa del Departamento de Hemato-Oncología**

## **INDICE**

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO ,.....</b>	<b>6</b>
<b>ANEMIA .....</b>	<b>6</b>
<b>Definición .....</b>	<b>6</b>
<b>Clasificación .....</b>	<b>7</b>
<b>Diagnóstico.....</b>	<b>8</b>
<b>Tratamiento.....</b>	<b>8</b>
<b>ANEMIA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER .....</b>	<b>9</b>
<b>SOBRECARGA DE HIERRO .....</b>	<b>11</b>
<b>Etiología .....</b>	<b>12</b>
<b>Diagnóstico .....</b>	<b>12</b>
<b>Tratamiento .....</b>	<b>14</b>
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>17</b>
<b>SOBRECARGA DE HIERRO EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER .....</b>	<b>17</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>18</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>18</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>19</b>
<b>Diseño del estudio.....</b>	<b>19</b>
<b>Criterios de selección.....</b>	<b>19</b>
<b>Variables.....</b>	<b>20</b>

<b>Procedimientos.....</b>	<b>22</b>
<b>Análisis Estadístico.....</b>	<b>22</b>
<b>Limitantes del estudio .....</b>	<b>22</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>23</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>26</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>29</b>

## INTRODUCCIÓN

En pediatría existen padecimientos que cursan con requerimientos transfusionales elevados y consecuentemente con el peligro potencial de desarrollar sobrecarga de hierro. Estos incluyen anemias crónicas hereditarias como la anemia drepanocítica y los síndromes talasémicos, y en menor grado la anemia aplásica, la aplasia pura de serie roja, los síndromes mielodisplásicos y enfermedades crónicas como el cáncer y la insuficiencia renal.

La anemia es una complicación frecuente en el paciente pediátrico con cáncer, especialmente cuando se trata de enfermedad avanzada o de casos que requieren esquemas intensos de quimioterapia. Según el estudio de ECAS [*European Cancer American Survey*], hasta un 70% de las neoplasias hematológicas y un 62% de los tumores sólidos presentarán anemia en algún momento la evolución de la enfermedad. Esta anemia se puede ver exacerbada con la radioterapia, las infecciones, la desnutrición, hemorragias y la invasión de la médula ósea por la neoplasia, lo cual incrementa aun más los requerimientos transfusionales. <sup>1-3</sup>

En nuestro medio, la búsqueda de sobrecarga de hierro en los pacientes con cáncer no es una práctica rutinaria y por consecuencia no se les proporciona la terapia de quelación del hierro cuando la requieren, lo cual a su vez permite la progresión del daño orgánico por sobrecarga de este metal, que muchas veces se confunde con los efectos adversos de la quimioterapia.

# MARCO TEÓRICO

## ANEMIA

### *Definición*

Anemia es el descenso en el valor del hematocrito y de las concentraciones de hemoglobina y se debe habitualmente a la reducción de la masa de hematíes circulantes por debajo de los límites normales. Esta reducción se refleja en menor capacidad de la sangre para transportar el oxígeno. En la mayor parte de las anemias aumenta la producción de eritropoyetina con el consecuente incremento en la eritropoyesis, y existe hiperplasia de la médula ósea. En los lactantes y en los niños, puede haber hematopoyesis extramedular, con eritropoyesis en el bazo y en el hígado.

### *Clasificación*

Las anemias se clasifican según su mecanismo de producción, pero también pueden dividirse basándose en los índices eritrocitarios como el volumen corpuscular medio y la concentración de hemoglobina corpuscular media.

#### 1. Anemias secundarias a aumento en la destrucción de los eritrocitos (Hemolíticas)

- Transtornos de la membrana de los eritrocitos: esferocitosis hereditaria, eliptocitosis, piropoiquilocitosis.
- Defectos Enzimáticos: Deficiencia de la G6PD, deficiencia de la piruvatocinasa.
- Hemoglobinopatías: Enfermedad drepanocítica, alfa talasemia beta talasemia, enfermedad de la hemoglobina E
- Anemia hemolítica autonmunitaria
- Anemia hemolítica microangiopática
- Hiperesplenismo
- Destrucción mecánica (prótesis valvulares)

#### 2. Anemias secundarias a disminución de la producción de los eritrocitos

- Anemia de la inflamación (o enfermedad crónica)
- Eritroblastopenia transitoria de la infancia
- Anemia Aplásica
- Anemia de Diamond-Blackfan (aplasia pura de serie roja)
- Anemia que acompaña a la leucemia aguda y a otras neoplasias que sustituyen la médula ósea.

#### 2. Anemias secundarias a falta de aporte (Nutricionales)

- deficiencia de hierro
- deficiencia de vitamina B12
- deficiencia de folatos

### 3. Anemias secundarias a pérdida sanguínea

- Agudas
- Crónicas

#### *Diagnóstico*

La evaluación de la anemia, así como su diagnóstico requieren una historia clínica y examen físico completos, y éste debe ser documentado con pruebas de laboratorio que incluyen la biometría hemática con cuenta de reticulocitos, siendo siempre necesaria la revisión del frotis de sangre periférica y el análisis de los índices eritrocitarios. En algunos casos puede estar indicada la medición de niveles séricos de Vitamina B12 y/o folatos, además de pruebas de ferrocinética o de metabolismo del hierro; de manera complementaria, según sea el caso, pueden requerirse pruebas de coagulación sanguínea, aspirado de médula ósea y algunos otros estudios de laboratorio como pruebas de función renal, hepática, o de gabinete (radiografía de tórax, USG abdominal, etc.).

Biometrías hemáticas previas permiten conocer la duración de la anemia y su curso clínico.

El recuento de reticulocitos es necesario para diferenciar anemias regenerativas secundarias a hemólisis o pérdida sanguínea, de aquellas en que hay disminución en la producción de eritrocitos por déficit de eritropoyetina o falla medular primaria.

La presencia de anormalidades en 2 ó 3 líneas celulares (bicitopenia o pancitopenia) obliga a descartar infiltración neoplásica de la médula ósea o anemia aplásica y es indicativa de aspirado de médula ósea.

La excesiva producción de leucocitos o plaquetas puede indicar la presencia de un proceso mieloproliferativo, precisándose en ambos casos la realización de un aspirado o biopsia de médula ósea.

#### *Tratamiento*

El tratamiento de la anemia debe estar dirigido a la causa, sin embargo en algunas anemias primarias, nunca será posible tratar la causa y en situaciones como la anemia grave con repercusión hemodinámica, es necesaria la corrección de la anemia aunque se desconozca que la origina.

### 1. Aporte exógeno de hierro, vitamina B12 y ácido fólico

El déficit de hierro, vitamina B12 y ácido fólico deben tratarse incrementando el aporte de estos nutrientes, tanto en la dieta como en suplementos, pero siempre debe investigarse la causa ante la posibilidad de etiología no nutricional (medicamentos, gastritis atrófica, etc.).

Dosis ponderal de Hierro:

- Alimentación enteral total: dosis 6mg/kg, cada 24 hrs.
- Alimentación enteral mínima 3mg/kg cada 24 hrs.<sup>4</sup>

### 2. Eritropoyetina

La eritropoyetina Eritropoyetina Humana Recombinante [rHuEPO] es un recurso terapéutico cuya principal indicación es el déficit en la producción de eritropoyetina, situación común en los pacientes con falla renal crónica.

Sin embargo, este factor también puede ser de utilidad en pacientes que por motivos culturales o religiosos rechazan las transfusiones, y en casos específicos puede ser una alternativa a la transfusión en pacientes con cáncer.

Muchos estudios señalan que el uso de rHuEPO para el tratamiento de la anemia relacionada con cáncer, con o sin quimioterapia y/o radioterapia, induce un índice de respuesta del 60-70%, definido como un incremento de 2 g/dL o más de la hemoglobina, y reducción de los requerimientos transfusionales hasta en un 36%.<sup>5-7</sup>

Hay que tomar en cuenta que la rHuEPO no es un fármaco inocuo y existen algunas complicaciones asociadas a su uso: <sup>8-9</sup>

- Puede ocasionar neutropenia transitoria que se resuelve al suspender la eritropoyetina.
- Puede producir deficiencia de hierro si no se suplementa adecuadamente

Dosis de rHuEPO<sup>10-11</sup>:

Intravenosa:

- 200U/kg cada 24 hrs: en una solución con albúmina al 5%, a pasar por 4 horas.
- Se puede añadida a la NPT a pasar en 24 horas.

Subcutánea:

- 400U/kg (0.2ml/kg de la presentación de 2000U/mL), 3 veces por semana.
- Cuando se requieran dosis mayores de 1000g en la misma dosis es recomendable usar la presentación de 10, 000U/mL.

### 3. Terapia Transfusional

La transfusión de concentrado eritrocitario es una parte integral del tratamiento de de pacientes pediátricos en diversas situaciones: estado crítico, cirugía, hemorragia, padecimientos hemato-oncológicos, etc.

La terapia transfusional con concentrado eritrocitario es ideal para mantener el transporte de oxígeno en la sangre. En un paciente estable y bien hidratado, la concentración de oxígeno será adecuado con cifras de hemoglobina por arriba de 7gr/dl. Sin embargo, la transfusión de concentrado eritrocitario representa la forma más rápida de corregir la anemia sintomática.

Las indicaciones de transfusión dependen del estado fisiológico del paciente, de la causa de la anemia y el tiempo de instauración, y no necesariamente de la cifra de hemoglobina.<sup>12-13</sup>

Se debe de considerar de igual manera la transfusión de concentrado eritrocitario si el paciente será sometido a algún procedimiento invasivo por lo que debemos de mantener en estos casos cifras de hemoglobina por arriba de 10gr/dl.<sup>14-15</sup>

Cada unidad de glóbulos rojos contiene un promedio aproximado de 200mg de hierro<sup>16</sup> y se ha descrito que los pacientes con transfusiones crónicas tienen un exceso de hierro de 0.4-0.5mg/kg/día.<sup>17</sup>

## **ANEMIA EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER**

La Anemia asociada a los procesos neoplásicos puede ser debida a múltiples causas, aunque en la mayor parte de los pacientes tiene un origen multifactorial.<sup>20-22</sup>

Para fines de entendimiento las causas de anemia en el paciente pediátrico con cáncer pueden ser agrupadas en cinco tipos.

### **1. Anemia Relacionada con el Proceso Crónico.**

- Disminución en la producción de eritrocitos en médula ósea.
- Moderada disminución de la vida media del eritrocito.
- Disminución de los niveles de eritropoyetina.
- Incremento de la actividad fagocítica de los macrófagos con liberación excesiva de citocinas [Interleucina-1, Factor de Necrosis Tumoral, TNF] que inhiben la proliferación de los eritrocitos e interfieren en la relación normal entre las concentraciones de eritropoyetina y el hematocrito.
- Disminución de la reutilización del hierro en la médula ósea.

## 2. Anemia Secundaria al Tratamiento.

La mielosupresión es el efecto adverso más frecuente de la quimioterapia antineoplásica, sin embargo la quimioterapia parece tener un efecto inhibitor sobre las células productoras de eritropoyetina, independientemente de que el esquema contenga cisplatino u otro agente nefrotóxico, ya que no parece estar en relación con la nefrotoxicidad del tratamiento.

## 3. Infiltración neoplásica de la médula ósea.

Esta situación es propia de las leucemias o de las metástasis a médula ósea en los tumores sólidos.

## 4. Pérdida sanguínea secundaria a hemorragia.

La trombocitopenia recurrente asociada al uso de quimioterapia condiciona hemorragias de distintos grados con pérdida crónica de sangre.

## 5. Caquexia y Desnutrición.

La desnutrición tiene una alta incidencia en los enfermos con cáncer y aumenta con la progresión del tumor. De hecho, la deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en la edad pediátrica,<sup>25</sup> pero esta causa puede verse acentuada en el paciente oncológico, debido a la hiporexia, náusea y vómito.

## 6. Hemólisis.

Las causas de hemólisis pueden ser diversas e incluyen hiperesplenismo (Histiocitosis de células de Langerhans), Anemia hemolítica autoinmune (Linfoma de Hodgkin) o Anemia hemolítica microangiopática.

En el paciente oncológico la anemia puede afectar la respuesta al tratamiento. Durante la radioterapia, la hipoxia tiene un efecto negativo sobre la radiosensibilidad de las células y se ha demostrado que los resultados de la radioterapia mejoran en los pacientes con mayores niveles de hemoglobina.<sup>23-24</sup>

Se ha descrito que la anemia asociada a trombocitopenia incrementa el riesgo de complicaciones, así como la mortalidad, lo cual es importante tomar en cuenta al momento de iniciar quimioterapia y considerar la transfusión de concentrado eritrocitario.

En el paciente pediátrico con cáncer que presenta cifras de hemoglobina por debajo de 6-7 gr/dl, es común encontrar síntomas como astenia, adinamia, ictericia, petequias, taquicardia, soplo cardíaco, esplenomegalia, etc. y la presencia de dichos síntomas es indicativa de transfusión de concentrado eritrocitario.

El porcentaje de pacientes que requerirá transfusión de concentrado eritrocitario varía según el tipo de neoplasia y el tipo de tratamiento específico que se realice, y oscila entre 15 y 23% en casos de tumores sólidos y está alrededor de 78% en los pacientes con leucemias.

En pacientes que están recibiendo quimioterapia las necesidades transfusionales pueden ser de hasta 40%, según el esquema de quimioterapia administrado. Los fármacos que habitualmente producen anemia son el Metotrexate (Anemia Megaloblástica) y esquemas altamente mielosupresores que incluyan antraciclina, ciclofosfamida, ifosfamida y carboplatino, entre otros. La anemia en estos pacientes puede ser de moderada a grave en 10 a 40% de los casos. La incidencia y gravedad están en relación con la intensidad de la dosis del fármaco,<sup>18-19</sup> y en general reciben más transfusiones aquellos pacientes que inician la quimioterapia con anemia.

## **SOBRECARGA DE HIERRO**

El hierro es un metal de transición esencial que está involucrado en más de 40 reacciones enzimáticas de procesos esenciales para la vida, tales como la respiración, la síntesis del ADN y la proliferación celular. Bajo condiciones normales, el hierro es transportado dentro del cuerpo en una forma no lábil que primariamente forma un complejo con la transferrina. Los complejos transferrina-hierro proporcionan hierro metabólico a las células, las cuales controlan cuidadosamente la concentración de hierro, la captación de hierro por medio de la expresión de los receptores de transferrina y el almacenaje de hierro mediante la expresión de la ferritina.

La disponibilidad de hierro-transferrina en el plasma está determinada mayormente por un mecanismo mediado por la ferroportina, que exporta hierro en el plasma, operando a nivel del intestino, y a nivel del sistema reticuloendotelial, en el reciclaje del hierro corporal. Este mecanismo basado en la ferroportina, está influido por la hepcidina, que juega un papel principal en la homeostasis del hierro sistémico. En diversas formas de pérdida de la homeostasis del hierro, ya sean genéticas o adquiridas, los niveles de hierro plasmático se elevan de forma excesiva, sobrepasando la capacidad de unión a la transferrina y dan como resultado la formación de hierro en plasma. Los niveles sostenidos de hierro en plasma pueden resultar en un aumento en el hierro intracelular, dando como resultado el daño oxidativo al promover la formación de especies reactivas de oxígeno y en consecuencia daño orgánico caracterizado por falla cardíaca, falla renal, cirrosis hepática, cáncer, diabetes mellitus, infertilidad, fallas endócrinas y alteraciones en el crecimiento. Sin embargo, el hierro celular lábil, puede ser resultado de cambios humorales y mutaciones génicas que afectan la distribución sistémica o celular del hierro entre el plasma y los tejidos o entre los diferentes compartimentos celulares; esto se manifiesta a menudo como sobrecarga de hierro sistémico.<sup>26</sup>

Existen padecimientos pediátricos como la insuficiencia renal crónica o las enfermedades oncológicas que pueden cursar con sobrecarga de hierro causada por múltiples transfusiones de concentrados eritrocitarios.<sup>25</sup>

## *Etiología*

Las hemotransfusiones son recurso terapéutico comúnmente utilizado en pacientes con Anemia Crónica. Aunque no existe evidencia que determine categóricamente que todos los pacientes anémicos politransfundidos habrán de cursar con sobrecarga de este mineral, se recomienda realizar programas integrales de vigilancia con el objetivo de establecer tratamiento temprano, siempre que se estime necesario.

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 de hierro extrínseco transfusional puede saturar la transferrina disponible y llevar a la formación de “hierro no unido a transferrina” (HNUT) en el plasma. Esta forma de hierro es tomada rápidamente por las células del parénquima hepático mediante mecanismos que son independientes de la captación mediada por transferrina. El HNUT también se forma por eritropoyesis ineficaz excesiva, inducida por eritropoyetina. El exceso de hierro en el plasma finalmente es captado por las células y depositado en forma de ferritina y de hemosiderina, que son histológicamente visibles. La mayoría del hierro depositado en esta forma se acumula en el hígado.<sup>29</sup>

La transfusión de concentrados eritrocitarios en volumen mayor a 120ml/kg puede ocasionar sobrecarga de hierro, que se correlaciona con niveles de ferritina en suero iguales o mayores de 1000 microgramos por litro. Todos los pacientes con sobrecarga de hierro deben ser vigilados en centros especializados donde se pueda evaluar la toxicidad orgánica, además de brindar educación para la salud a los pacientes y apoyo general; sin embargo este seguimiento no es una práctica rutinaria en muchos centros que atienden a pacientes con cáncer.<sup>30</sup>

Debido a que la sobrecarga de hierro puede producir toxicidad orgánica, debe ser detectada oportunamente para evitar complicaciones graves e incluso la muerte.

## *Diagnóstico*

Para establecer el diagnóstico de sobrecarga de hierro es necesario conocer la concentración del metal en diferentes órganos y evaluar el funcionamiento del corazón, hígado y glándulas endócrinas. La medición bioquímica cuantitativa del hierro no hemínico en biopsias hepáticas constituye el método más exacto para evaluar la magnitud de la sobrecarga de hierro y para guiar el tratamiento, ya que se trata de un procedimiento seguro (Cuadro1), aunque no se le puede considerar una prueba simple pues requiere biopsia del órgano afectado, y por ello no es el procedimiento más comúnmente utilizado. La mejor indicación para iniciar terapia quelante es la obtención de una concentración de hierro no hemínico mayor de 7mg/g de peso seco en hígado.<sup>26</sup>

**Cuadro 1. Evaluación de la sobrecarga de Hierro**

<b>PARAMETRO</b>	<b>NORMAL</b>	<b>LEVE</b>	<b>MODERADA</b>	<b>SEVERA</b>
CHH(mgFe/g peso seco)	<1.2	3-7	>7	<15
Ferritina Sérica (microgramos/L)	<300	1000-2500	1000-2500	>2500
Saturación transferrina (%)	20-50	>50	>50	>50
RMT2* (ms)	<20	14-20	8-14	<8
ALT (U/L)	<250	>250	<250	<250
HNU (mM/L)	0-0.4	>0.4	>0.4	0.4

CHH: concentración de hierro hepático; RMT2\* resonancia magnética, imagen potenciada en T2, ALT: alanina transaminasa; HNU: hierro no unido

Dentro de las mediciones indirectas, se pueden utilizar la ferritina, el hierro sérico (que se encuentra siempre elevado) y la saturación de transferrina (completamente saturada), estos dos últimos se correlacionan razonablemente bien con la ferritina.

La ferritina es la principal proteína de almacenamiento intracelular de hierro y circula en el plasma en pequeñas cantidades. Se desconoce la función fisiológica de la ferritina secretada en el plasma, pero parece tener una relación logarítmica con las reservas de hierro del organismo.<sup>25</sup>

La ferritina sérica se mide fácilmente utilizando un kit disponible comercialmente. Se ha demostrado que un nivel de ferritina inferior a 2500 microgramos/L reduce el riesgo de complicaciones cardíacas, pero es recomendado un valor meta de 1000 microgramos/L o menos, ya que factores como inflamación, hepatitis y los niveles de ácido ascórbico pueden afectar el nivel de ferritina sérica. Las variaciones día a día son mayores cuando la carga de hierro es elevada. Al comparar la concentración de hierro hepático determinado en tejido obtenido por biopsia y la ferritina sérica en pacientes con talasemia se demostró una buena correlación ( $r=0.603$ ), con una mayor concordancia en grados mayores de sobrecarga de hierro.<sup>30</sup>

Los valores normales de ferritina en suero varían con la edad:

- Niños de 6 meses a 15 años: 7 a 140 ngr/ml
- Niños 2-5 meses: 50-200 ngr/ml
- Niños de 1 mes: 200 a 600 ngr/ml
- Recién nacido: 25 a 200 ngr/ml.

La Resonancia Magnética (RM) en secuencia T2, se puede emplear para estimar la carga de hierro; sin embargo, se ha observado que las cuantificaciones difieren sustancialmente de acuerdo con el equipo usado, lo que limita la comparación de mediciones entre diversos centros. A pesar del desarrollo de mejores técnicas de imagen por resonancia magnética, todavía no se certifica su uso como un recurso verdaderamente adecuado para la detección de sobrecarga de hierro. Tampoco

podemos perder de vista que esta modalidad diagnóstica no es económicamente accesible para un amplio sector de la población. 30

### *Tratamiento*

Las hemotransfusiones están indicadas en algunos casos como parte del tratamiento de soporte de las anemias. Una vez identificando un paciente con altos requerimientos transfusionales, es necesario tratar de prevenir la sobrecarga de hierro, cuya única medida es limitar en la medida de lo posible la terapia transfusional. Cuando la sobrecarga de hierro ya está instalada es necesario tomar medidas dirigidas a eliminar el hierro excedente. 31

El quelante ideal debe tener:

- Buena biodisponibilidad por vía oral.
- Vida media prolongada.
- Cobertura quelante de 24 hs que permita un adecuado control del NTBI (Fe) libre intravascular) y el LPI (Fe libre intracelular).
- Escasos efectos adversos.
- Balance de Fe negativo.
- Alta especificidad y afinidad por el Fe férrico (Fe<sup>3+</sup>)
- Vida media compatible con una sola dosis diaria
- Buena penetración celular y tisular.
- Buena adherencia al tratamiento<sup>27</sup>

### **Deferoxamina**

es un ácido trihidroxámico producido naturalmente por *Streptomyces pilosus* que tiene una gran afinidad por el hierro, al que se une en relación 1:1 para formar un complejo hexadentado de hierro. La deferoxamina es pobremente absorbida por el tracto digestivo y tiene una vida media muy corta (20 min), por lo que debe administrarse por vía parenteral. Como efectos colaterales se pueden presentar reacciones locales en el sitio de la aplicación, así como oftálmicas, auditivas y óseas. Existen reportes sobre la toxicidad pulmonar aguda con hipoxemia y fibrosis intersticial en pacientes que han sido tratadas a largo plazo con dosis altas de este quelante.

### **Deferiprona**

Fue el primer desarrollo de quelante oral, es un quelante bidentado en el que tres moléculas del mismo se unen por cada molécula de hierro. Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones pico en 45-60 min. Su vida media plasmática ha sido estimada en 91.1 min y se inactiva en el hígado por glucouridación, lo que induce la excreción de hierro casi exclusivamente en orina y solo una pequeña parte en heces. Los efectos adversos más comunes consisten en cambios de coloración de la orina y molestias a nivel gastrointestinal (náusea, vómito, dolor abdominal) que suelen ser controlables. La agranulocitosis es el efecto adverso más severo pero se desconoce el mecanismo que la desencadena, su incidencia es baja y remite al discontinuar el tratamiento. En algunos pacientes

se ha utilizado combinada con deferoxamina, pero no se encuentra disponible en México.

### **Deferasirox.**

Es el quelante de mas reciente desarrollo, diseñado con un modelo molecular que forma parte de la familia conocida como bi-hidroxi-fenil-triazoles. Se une al hierro 2:1, se absorbe rápidamente, alcanza niveles plasmáticos pico en 1-3 hrs, es altamente selectivo para este mineral, sin afectar los niveles de zinc y cobre, y la excreción de hierro es por heces.

Su vida media en plasma es de 11-19hrs y se puede prolongar empleando dosis altas. Se ha demostrado que con dosis de 10-40 mg/Kg se puede conseguir una tasa de excreción de hierro de 0.3mg/kg/día, la cual puede ser suficiente para mantener el equilibrio férrico en pacientes bajo terapia con hemotransfusiones.

En el paciente que ha llegado al equilibrio del hierro, pero requiere continuar con la administración de concentrado eritrocitario periódicamente, deberá realizarse una monitorización de la ferritina sérica trimestralmente y evaluar el uso de quelantes de hierro si los requerimientos transfusionales son >120ml/kg/día.<sup>32</sup>

## **Cuadro 2. Propiedades De Los Agentes Quelantes<sup>31</sup>**

<b>PROPIEDAD</b>	<b>DEFEROXAMINA</b>	<b>DEFERIPRONA</b>	<b>DEFERASIROX</b>
<b>QUELANTE CON UNION A Fe</b>	Hexadentado(1:1)	Bidentado (3:1)	Tridentado (2:1)
<b>DOSIS USUAL</b>	20-40mg/kg/día	75mg/kg/día	10-40mg/kg/día
<b>VIA DE ADMINISTRACION</b>	Subcutanea e intravenosa	Oral	Oral
<b>EXCRECION</b>	Urinaria, fecal	Urinaria	Fecal
<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	Reacciones locales, oftálmicas, auditivas, óseas, pulmonares, alérgicas y neurológicas	Molestias gastrointestinales, agranulocitosis/neutropenia, artralgia, elevación de transaminasas	Molestias gastrointestinales y rash
<b>ESTADO</b>	Con licencia	Con licencia en Europa para pacientes refractarios a deferoxamina	Con licencia

**Cuadro 3. Guía Para La Administración Y Seguimiento Para Los Quelantes De Hierro <sup>33</sup>**

	<b>DEFEROXAMINA</b>	<b>DEFERIPRONA</b>	<b>DEFERASIROX</b>
<b>CARACTERISTICAS</b>	Administración IV y SC Vida media en 20 min Excreción urinaria y heces Dosis 20-60mg/kg/día	Administración oral Vida media de 2-3hrs Excreción Urinaria Dosis 50-100mg/kg/día	Administración oral Vida media de 8-16hrs Excreción en heces Dosis 20-30 mg/kg/día
<b>GUIAS DE MONITOREO</b>	Audiometría y examen oftalmológico anual Ferritina sérica trimestral Fe hepático anual Fe cardiaco anual después de 10 años de edad	Bh con diferencial semanal ALT mensual por 6 meses y posteriormente semestral Ferritina sérica trimestral Fe hepática anual Fe cardiaco anual después de 10 años de edad	Creatinina sérica mensual ALT mensual Ferritina sérica mensual Niveles de fe anual Fe cardiaco anual después de 1 años de edad
<b>VENTAJAS</b>	Experiencia a largo plazo Efectivo para mantener dispositivos de Fe normales o cercanos a lo normal Revierte enfermedad cardiaca con terapia intensiva Puede ser combinado con deferiprona	Activo vía oral Perfil de seguridad bien establecido Mayor remoción Fe cardiaco Puede ser combinado con deferoxamina	Activo vía oral una vez al día Equivalencia con deferoxamina a dosis mayores Estudios en diferentes enfermedades hematológicas
<b>DESVENTAJAS</b>	Requiere infusión parenteral Toxicidad a ojos, oídos y hueso Pobre apego	Puede no tener balance negativo con dosis de 75mg/kg/día Riesgo de agranulocitosis y necesidad de BH semanal	Datos limitados a largo plazo Necesidad de monitoreo renal Puede no obtenerse balance negativo con dosis altas recomendadas.

## **ANTECEDENTES**

### **SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES CON CÁNCER**

La quimioterapia antineoplásica constituye una de las piedras angulares del tratamiento del cáncer pediátrico y la mielosupresión es uno de sus efectos adversos más frecuentes. La mayoría de los fármacos antineoplásicos actúan en fases específicas del ciclo celular y en consecuencia las células en división son más sensibles a su efecto antiproliferativo. Por esta razón las células hematopoyéticas son comúnmente afectadas durante el tratamiento con quimioterapia.

Debido a la anemia y a la trombocitopenia que con frecuencia sufren los pacientes que reciben quimioterapia, las transfusiones de concentrado eritrocitario y plaquetas representan un componente esencial del manejo de muchos pacientes oncológicos.

Las neoplasias hematológicas, al infiltrar la médula ósea interfieren con la producción de una o más series, dando lugar a anemia, trombocitopenia y/o leucopenia

Los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y particularmente los de alto riesgo, a menudo reciben una cantidad considerable de hierro durante las hemotransfusiones. Una leucemia de alto riesgo llega a recibir dosis totales de paquete globular de 115ml/kg e incluso mayores, lo cual equivale a 77mg/kg de He.

Debido a lo anterior, la SH debe ser considerada a mediano y largo plazo en el seguimiento de los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, especialmente en aquellos con enfermedad de riesgo alto.<sup>34</sup>

La información relacionada con SH en pacientes pediátricos con cáncer es realmente muy limitada. En el HIMFG uno de las áreas de mayor consumo transfusional es el Servicio de Oncología, y en el año 2010, se aplicaron 505 transfusiones de concentrado eritrocitario a 246 pacientes con diferentes diagnósticos oncológicos, de los cuales la mayoría tenían leucemias agudas. Sin embargo desconocemos completamente la magnitud de la SH en estos pacientes.<sup>35</sup>

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la magnitud de la sobrecarga de hierro en los pacientes pediátricos con cáncer multitransfundidos con respecto a la elevación de los niveles de ferritina y su repercusión orgánica?.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los datos en relación a la sobrecarga de hierro en paciente pediátricos con cáncer son limitados, esta complicación prácticamente nunca se sospecha y no se hace el diagnóstico a pesar de que los pacientes reciban múltiples transfusiones de paquetes globulares.

En ocasiones esta puede ser causa de falla cardíaca, falla hepática y falla renal, en las que no se define con precisión la etiología y sin embargo estas complicaciones orgánicas son atribuidas a efectos adversos de la quimioterapia.

La terapia de quelación del hierro ha mostrado tener un impacto positivo en la supervivencia de pacientes con síndrome mielodisplásico que requerirán transfusiones frecuentes, sin embargo no hay estudios que evalúen el impacto de la terapia con quelantes en paciente oncológicos multitransfundidos y de hecho no hay recomendaciones específicas para estos casos, a pesar de que estos pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar daño orgánico que cualquier otro individuo que reciba múltiples transfusiones, debido a la sobrecarga de hierro.

## **JUSTIFICACIÓN**

La información disponible en relación a la sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos con cáncer es muy limitada.

La falta de diagnóstico de la sobrecarga de hierro en este grupo de pacientes pediátricos impide dar un tratamiento oportuno, lo cual puede contribuir al daño orgánico, que comúnmente se atribuye únicamente al uso de quimioterapia.

En el HIMFG uno de las áreas de mayor consumo transfusional es el Servicio de Oncología, en el año 2010, se aplicaron 505 transfusiones de concentrado eritrocitario a 246 pacientes con diferentes diagnósticos oncológicos, de los cuales la mayoría tenían leucemias agudas, pero a pesar de la gran cantidad de unidades transfundidas, desconocemos completamente la magnitud de la sobrecarga de hierro en nuestra población de pacientes pediátricos con cáncer.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Generales**

#### **Primario**

Describir la magnitud de la sobrecarga de hierro como causa de morbilidad en una serie de pacientes pediátricos con cáncer.

#### **Secundario**

Proponer un programa de seguimiento para los pacientes pediátricos con cáncer multitransfundidos, encaminado a prevenir la sobrecarga de hierro y el daño orgánico ocasionado por ésta complicación de la terapia transfusional.

### **Objetivo Específicos**

- Cuantificar número de transfusiones por paciente e identificar volumen administrado en cada transfusión
- Identificar a los pacientes pediátricos con cáncer multitransfundidos que tengan riesgo de sobrecarga de hierro (>120 mL/Kg totales de paquete globular)
- Medir la de ferritina sérica en pacientes pediátricos con cáncer que tengan riesgo de sobrecarga de hierro
- Correlacionar niveles de ferritina con toxicidad orgánica (renal, cardiaca y hepática)
- Determinar la repercusión clínica de la SH en los pacientes estudiados

## **MATERIAL Y METODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Transversal, descriptivo, no comparativo.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Criterios de Inclusión**

- Edad de 0 a 18 años
- Cualquier sexo
- Cualquier tipo de neoplasia maligna
- En tratamiento oncológico o en los primeros 3 meses de iniciada la vigilancia
- Que hayan recibido al menos 10 transfusiones de paquetes globulares
- Que sea posible la toma de una muestra de sangre para la determinación de ferritina sérica

## **Criterios de Exclusión**

- Que tenga además de la neoplasia maligna, diagnóstico de anemia hemolítica primaria, talasemia u otra condición que requiera transfusiones múltiples de concentrados eritrocitarios

## **VARIABLES**

### **Dependientes**

- § • Niveles de Ferritina
- § • Falla Renal
- § • Falla Cardíaca
- § • Falla Hepática

### **Independiente**

- § • Número de Transfusiones de paquete globular:
- § • Dosis por Transfusión (mL/Kg)
- § • Dosis acumulada de concentrado eritrocitario (ml/Kg)

### **Definición Operativa de las Variables**

§ • Niveles de Ferritina: variable cuantitativa continua.

Es la principal proteína de almacenamiento intracelular de hierro y circula en el plasma en pequeñas cantidades. En nuestro estudio evaluaremos los niveles séricos de ferritina mediante la toma de 2-5 mL de sangre en tubo seco.

#### *Niveles normales de ferritina en sangre*

- Niños de 6 meses a 15 años: 7 a 140 ngr/ml
- Niños 2-5 meses: 50-200 ngr/ml
- Niños de 1 mes: 200 a 600 ngr/ml
- Recién nacido: 25 a 200 ngr/ml.

Falla Renal: Variable cuantitativa continua

Se refiere al deterioro de la función renal. En nuestro estudio evaluaremos mediante la medición de los niveles de creatinina sérica con o sin cambios en la diuresis.

#### *Los niveles normales de creatinina sérica son:*

- Recién nacido: 0.3-1 mg/dl
- Lactante: 0.2-0.4 mg/dl
- Niños: 0.3-0.7 mg/dl
- Adolescentes: 0.5-1 mg/dl

Falla Cardíaca: Variable cuantitativa discreta

Se refiere al deterioro de la función cardiaca. En nuestro estudio será evaluado mediante ecocardiografía tomando como falla cardiaca una fracción de eyección menor al 60%, con fracción de acortamiento del 20%.

□ **Falla Hepática Variable cuantitativa continua**

Se refiere deterioro en la función hepática. En nuestro estudio será evaluado mediante la medición de los niveles de transaminasas y deshidrogenasa láctica en sangre.

*Los niveles de alanino transferasas normales en sangre son:*

Neonato/lactante/niños: 13-45 U/l

*Los niveles de aspartato transferasa normales en sangre son:*

Recién nacido: 25-75 U/l

Lactante: 15-60 U/l

1-3 años: 20-60 U/l

4-6 años: 15-50 U/l

7-9 años: 15-40 U/l

10-11 años: 10-60 U/l

12-19 años: 15-45 U/l

*Los niveles de lactato deshidrogenasas normales en sangre son:*

0-4 días: 290-775 U/l

24 meses a 12 años: 110-295 U/l

>12 años: 100-190 U/l

Falla hepática: variable dicotómica (presente o ausente)

Número de Transfusiones de paquete globular: Variable cuantitativa discreta

En nuestro estudio cuantificaremos en los expedientes el formato oficial de banco de sangre del Hospital infantil de México Federico Gómez para transfusión de concentrado eritrocitario.

Dosis por Transfusión (mL/Kg): Variable cuantitativa discreta

En el formato oficial de banco de sangre del Hospital infantil de México Federico Gómez para transfusión, se revisará la dosis total en mL que se transfundió a cada paciente.

Dosis acumulada de concentrado eritrocitario (ml/Kg): variable cuantitativa discreta

Una vez revisadas las dosis a la cuales fueron transfundidos los pacientes se determinará la dosis acumulada del total de transfusiones.

## **PROCEDIMIENTOS**

- Revisión de expedientes clínicos de pacientes pediátricos del Servicio de Oncología para obtener información demográfica, del padecimiento oncológico, y estudios de laboratorio y gabinete (biometría hemática, pruebas de función renal y hepática, ecocardiograma)
- Colección de datos de las hojas de transfusión: número de transfusiones y dosis por transfusión para identificación del volumen total de concentrado eritrocitario transfundido a cada paciente.
- Identificación de compromiso orgánico (falla renal, hepática, miocárdica, disfunción endócrina)
- Toma de 2-5 mL de sangre en tubo seco para determinación de ferritina para diagnóstico de sobrecarga de hierro
- Análisis de los datos

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizará estadística descriptiva empleando frecuencias y porcentajes de las variables cualitativas, medias, medianas, rangos y desviaciones estándar de las variables cuantitativas. Se evaluará la asociación entre los niveles de ferritina y el daño orgánico empleando un análisis multivariado, ajustando para el uso de fármacos antineoplásicos con potencial hepatotóxico, nefrotóxico y cardiotóxico según sea el caso y para el uso de otros fármacos nefrotóxicos (aminoglucosidos o anfotericina) en el caso de falla renal crónica de cualquier grado.

## **LIMITANTES DEL ESTUDIO**

Debido muchos datos importantes del estudio se obtienen de los expedientes clínicos, la información a recolectar depende de la integridad del expediente y de la calidad de los registros contenidos en él.

## RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 25 pacientes pediátricos con neoplasias malignas que habían recibido al menos 10 transfusiones de hemoderivados. Del total de pacientes analizados, 14 son del sexo masculino (56%), 11 de sexo femenino (44 %), la edad promedio de este grupo es de 8 años 8 meses (rango 6 a 16 años), con mediana de 9 años 8 meses.

Los diagnósticos oncológicos incluyen 14 casos de neoplasias hematológicas (56%) y 11 tumores sólidos (44%).

Dentro de las neoplasias hematológicas, hubieron 7 casos de Leucemia Aguda Linfoblástica (28%), 5 de Leucemia Aguda Mieloblástica (20%) y 2 pacientes con Histiocitosis de Células de Langerhans (8%), y en el grupo de pacientes con tumores sólidos 3 neoplasias del SNC ( 2 meduloblastomas, 1 tumor teratode rabdoide atípico maligno), 3 rabdomyosarcomas, 1 osteosarcoma, 2 hepatoblastomas, 1 neuroblastoma. Uno de los casos fue una paciente con diagnóstico inicial de Retinoblastoma bilateral, que desarrolló Sarcoma de partes blandas como segunda neoplasia y leucemia Mieloblástica como tercer cáncer. La Tabla 1 resume las características de estos 25 pacientes.

<b>DIAGNÓSTICO</b>	LEUCEMIAS AGUDAS	LINFOBLÁSTICAS	7 (28%)
		MIELOBLÁSTICAS	5 (20%)
	TUMORES SÓLIDOS		11 (44%)
	OTRAS NEOPLASIAS HEMATOLOGICAS		2 (8%)
<b>SEXO</b>	MASCULINO		14 (56%)
	FEMENINO		11 (44%)
<b>EDAD (PROMEDIO Y RANGO)</b>			
<b>NUMERO DE TRANSFUSIONES</b>	10-15		10(42%)
	16-20		8(32%)
	>20		7(28%)
<b>VOLUMEN TOTAL (PROMEDIO Y RANGO)</b>			
<b>COMORBILIDADES</b>	INSUFICIENCIA RENAL		2 (8%)
	INSUFICIENCIA CARDIACA		1 (4%)
	INSUFICIENCIA HEPÁTICA		2 (8%)

Tabla 1. características generales de estos 25 pacientes.

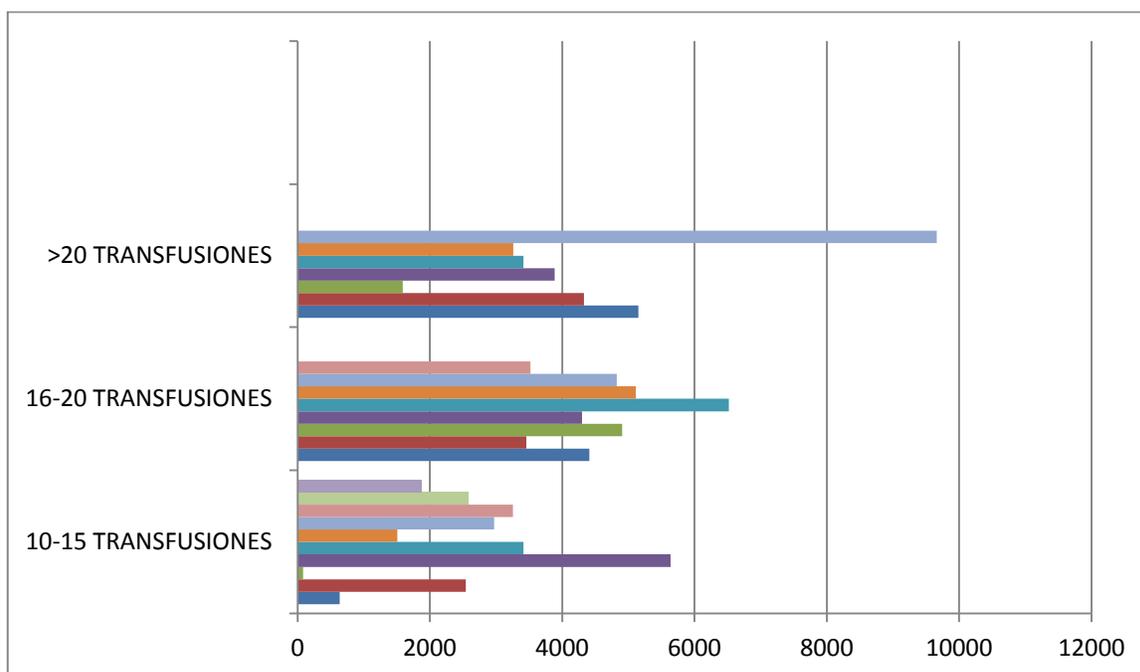
En lo que respecta a la terapia transfusional, únicamente incluimos pacientes con mas de 10 transfusiones, considerando que el riesgo de sobrecarga de hierro aumenta después de una dosis total de 120 mL/Kg de concentrado eritrocitario.

### *Transfusiones de concentrado eritrocitario*

Se realizaron un total de 496 transfusiones en todo el grupo de 25 pacientes. El número de transfusiones por paciente osciló entre 11 y 46, con un promedio de 19.8 transfusiones por paciente y una mediana de 16 transfusiones. La dosis por transfusión varió entre 15 y 20 mL/Kg/dosis, con un promedio de 17.5 mL/Kg/dosis y el volumen total de 15,256 ml de concentrado eritrocitario transfundido y osciló entre 116 y 677 mL/Kg, con un promedio de 265mL/Kg.

### *Niveles de Ferritina*

Se determinaron los niveles de ferritina sérica en los 25 pacientes estudiados, de los cuales 23 (93%) tuvieron niveles por arriba de 1000 ng/ml, con cifras que oscilaron entre 1,509 y 9,664 ng/ml, con un promedio de 3,714 ng/ml. En dos pacientes se reportaron cifras de ferritina de 80 y 637 ng/ml respectivamente a pesar de contar con más de 10 transfusiones, el primero se cuantificaron 12 transfusiones y 13 transfusiones el segundo. (Gráfica 1).



Gráfica 1. Muestra la relación entre número de transfusiones y niveles de ferritina sérica.

### *Terapia de Quelación*

Cuatro pacientes en quienes se demostró sobrecarga de hierro, recibieron Deferasirox como terapia quelante, a dosis de 20mg/Kg día, el primer control de ferritina se realizó un mes posterior al inicio del tratamiento, documentándose una disminución en los niveles de ferritina del 11.6% en promedio en los 4 pacientes. La Tabla 2 resume las características de estos 4 pacientes.

DIAGNÓSTICO	EDAD	SEXO	NIVEL BASAL DE FERRITINA	NIVELES DE FERRITINA AL MES DE TRATAMIENTO CON DEFERASIROX	REDUCCIÓN
Leucemia Linfoblástica Aguda		M	5149 ng/dl	4729 ng/dl	8.1%
Leucemia Linfoblástica Aguda		M	4729 ng/dl	4327 ng/dl	8.5%
Leucemia Linfoblástica Aguda		M	1589 ng/dl	1509 ng/dl	5%
Retinoblastoma/Sarcoma de partes blandas/Leucemia Mieloide Aguda		F	3259 ng/dl	2430 ng/dl	25%

Tabla 2. Se muestran las cifras de ferritina con tratamiento de quelación del hierro

Encontramos 2 pacientes con diagnóstico de falla renal (8%), 1 con falla cardíaca (4%) y 2 con falla hepática (8%), (Gráfica2)

En el interrogatorio realizado a los padres de los pacientes sobre el número de transfusiones que habían recibido sus hijos, encontramos que ningún padre conocía el número de transfusiones de paquete globular administrado a su paciente, lo anterior tomando en cuenta que solo incluimos los casos que habían recibido al menos 10 transfusiones.

## DISCUSIÓN

La SH es una complicación asociada a la terapia transfusional y directamente relacionada con la dosis total administrada de concentrado eritrocitario. Se trata de una complicación bien descrita en pacientes con anemias primarias, sin embargo se desconoce su prevalencia en la población pediátrica con cáncer.

Con excepción de lo descrito para pacientes con síndromes mielodisplásico, en nuestra búsqueda solo encontramos un reporte de pacientes pediátricos con padecimientos oncológicos en los que evalúe la magnitud de éste problema. <sup>(36)</sup>

Nuestros resultados muestran datos interesantes, uno de ellos es la dosis administrada por transfusión, ya que el promedio fue de 17.5ml/Kg/dosis, que es una dosis mayor a la recomendada tomando en cuenta que la mielosupresión debida a la quimioterapia es transitoria y los pacientes pueden tener recuperación al menos parcial, de la cifra de Hb una vez que termina el ciclo de quimioterapia y la razón principal de transfundirlos no es normalizar la cifra de Hb, sino mejorarla para mantener oxhemia aceptable y con ello buena calidad de vida, o en caso alcanzar cifras de Hb que permitan la administración segura de quimioterapia y radioterapia.

Documentamos la relación entre el número de transfusiones y la sobrecarga de hierro, ya que los pacientes que presentaban una dosis acumulada mayor a 120ml/m<sup>2</sup>/sc se reportaron ferritina sérica mayor a 1000 ng/dl, lo cual condiciona a los pacientes a presentar falla orgánica y será interesante completar éste análisis para evaluar el posible papel de la sobrecarga de hierro en el compromiso orgánico que presentan estos pacientes y que comúnmente se atribuyen únicamente a toxicidad por quimioterapia, sin embargo para documentarlo requerimos de realizar resonancia magnética en T2\* para documentar los depósitos de Hierro.

Otro aspecto interesante y que servirá de pauta para la elaboración de un programa de seguimiento transfusional en los pacientes con cáncer multitransfundidos fue el hecho de haber encontrado que ningún paciente había realizado la determinación intencionada de ferritina para el diagnóstico de sobrecarga de hierro.

El tratamiento con quelantes del hierro (Deferasirox) es útil ya que disminuye los niveles de ferritina sérica de manera exponencial y con esto disminuimos el riesgo de presentar comorbilidades a causa de la sobrecarga de hierro.

Pudimos corroborar que los padres desconocen el número exacto de transfusiones administradas a sus hijos, lo cual sumado al hecho de que nuestros pacientes cuentan con expedientes muy extensas en los que no se identifica rápidamente el número de transfusiones, hace evidente que es difícil llevar un control de los pacientes multitransfundidos que permita establecer oportunamente el diagnóstico de sobrecarga de hierro. Nuestra institución no cuenta hasta el momento con un formato de concentrado de transfusiones administradas, que permita la rápida identificación de la dosis total de paquete globular administrada y tampoco se utiliza un carnet de transfusiones para el mismo fin, por lo que estas

son medidas a tomar en cuenta para mejorar el seguimiento de estos pacientes y prevenir las complicaciones asociadas a la sobrecarga de hierro.

## CONCLUSIONES

- No contamos en el Hospital Infantil de México con un procedimiento adecuado para el control de a terapia transfusional de concentrado eritrocitario que permita un diagnóstico oportuno de sobrecarga de hierro y la prevención de daño orgánico por esta causa.
- La dosis promedio de paquete globular empleada para la corrección de la anemia en nuestros pacientes es superior a la recomendada y favorece la sobrecarga de hierro.
- Es necesario realizar mediciones de ferritina sérica en los pacientes multitransfundidos para establecer oportunamente el diagnóstico de sobrecarga de hierro.
- El tratamiento con quelación del Hierro resulta útil por lo que debería de establecerse dentro de los medicamentos esenciales para un niño con cáncer.
- Es importante considerar a la sobrecarga de hierro como causa de daño orgánico en el paciente pediátrico con cáncer y no atribuirla únicamente a toxicidad por quimioterapia y radioterapia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Sabbatini P. Contribution of anemia to fatigue in the cancer patient *Oncology Nursing* 2000; 14: 69-71.
2. Caro JJ, Salas M, Ward A, et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001; 91: 2214-2221.
3. Gordon MS. Managing anemia in the cancer patient: old problems, future solutions *Oncologist* 2002; 7:331- 341.
4. Calhoun, DA, Christensen, RD, Edstrom, CS, et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology *Clin Perinatol* 2000; 27:733.
5. Oberhoff C et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of chemotherapy-induced anemia and prevention of transfusion requirement associated with solid tumors: a randomised, controlled study. *Annals of Oncology* 1998; 9:255-260.
6. Maraveyas A and Pettengell R. What is the role of erythropoietin in patients with solid tumors? Editorial. *Annals of Oncology* 1998; 9: 239-241.
7. Dunphy FR, Harrison BR, Dunleavy TL, Rodriguez JJ, Hilton JG, Boyd JH. Erythropoietin reduces anemia and transfusions: A randomized trial with or without erythropoietin during chemotherapy. *Cancer* 1999; 86(7): 1362-7.
8. Ohlsson A; Aher SM. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD004863.
9. Birenbaum H, Pane J. Comparison of a restricted transfusion schedule with erythropoietin therapy versus a restricted transfusion schedule alone in very low birth weight premature infants. *South Med J.* 2006 Oct;99(10):1059-62.
10. Calhoun, DA, Christensen, RD, Edstrom, CS, et al. Consistent approaches to procedures and practices in neonatal hematology *Clin Perinatol* 2000; 27:733.
11. Ohls RK, Veerman MW. Pharmacokinetics and effectiveness of recombinant erythropoietin administered to preterm infants by continuous infusion in total parenteral nutrition solution. *J Pediatr* 1996 Apr;128(4):518-23.
12. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusions Requirements in Critical Care Investigators*,  
13. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-417
14. Valeri CR, Crowley JP, Loscalzo J. The red cell transfusion trigger: has a sin of commission now become a sin of omission? *Transfusion* 1998;38:602-610. 18.
15. Blajchman MA, Bordin JO, Bardossy L, Heddle NM. The contribution of the haematocrit to thrombocytopenic bleeding in experimental animals. *Br J Haematol* 1994;86:347-350.
16. Porter JB. *Br J Haematol.* 2001;115:239-252
17. Kushner JP, et al. *Hematology.* 2001;47-61
18. Taylor RW, Manganaro L, O'Brien J, et al. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care*

Med. 2002; 30(10):2249-54

19. Greenburg AG. Benefits and risks of blood transfusion in surgical patients. *World J Surg.* 1996;20(9):1189-93.

20. Cazzola M. Mechanisms of anemia in patients with malignancy: implications for the clinical use of recombinant human erythropoietin. *Med Oncol* 2000; 17 (Suppl1): S11-S16.

21. Glaspy J, Cavill I. Role of iron in optimizing responses of anemic cancer patient story erythropoietin. *Oncology (Huntingt)* 1999; 13: 461-473.

22. Osterbor A. The role of recombinant erythropoietin in the management of anemic cancer patients: Focus on haematological malignancies. *Med Oncol* 2000; 17 (Suppl1): S17-S22.

23. Bush RS. The significance of anemia in clinical radiation therapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1986; 12: 2047-2050))

24. Lavey RS, Depsey WH. Erythropoietin increases hemoglobin in cancer patients during radioation therapy. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 1147-1152.

25. Porter JB. Concepts and goals in the management of trasfusional iron overload. *Am J Hematol* 2007;82: 1136-1139.

26. Porter J. Pathophysiology of iron overload. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005;19(suppl 1):7-12.

27. The Management of Sickle Cell Disease. U.S. department of health and human services. Division of blood Disorders and resourses. NIH publication No. 04-2117

28. The Management of Sickle Cell Disease. U.S. department of health and human services. Division of blood Disorders and resourses. NIH publication No. 04-2117

29. Borgna-Pignatti C, galanello R. Thalassemias and related disorders: quantitativ disorders of hemoglobin synthesis. *Wintrobe's Clinical Hematology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003 p. 1319-1365

30. Mazza P, Giua, de marco S et al. Iron overload in thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. *Haematologica* 1995;80:398-404.

31. Kwiatkowski JJ, Cohen AR. Iron chelation therapy in sickle cell disease and other transfusion-dependent anemias. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18: 1355-1377

32. Choudry VP, Naithani R. Current status of iron overload and chelation with deferasirox. *Indian J Pediatr* 2007; 74: 759-764

33. Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:42-47

34. Cohen. Insidious iron burden in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia *Pediatr Blood Cancer.* 2011 Mar;56(3):368-71).

35. Anuario HIMFG 2010, Capítulo IV Servicios Auxiliares de Diagnóstico y Tratamiento y Otros Servicios de Hospitalización, 4.14 servicio de Hemato-Oncología Parte I, pág. 49.

36. Ali Amid, et al. Risk Factors for Hiperferritinemia Secondary to red cells blood transfusions in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer,* 2013, Oct;60(10)