



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
I.S.S.S.T.E.
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

EFFECTIVIDAD DEL DEFERASIROX EN LA REDUCCIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE FERRITINA Y TRANSAMINASAS HEPÁTICAS EN PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA INTENSIVA QUE DESARROLLARON HEMOCROMATOSIS

GRADUACIÓN CON TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
SUBESPECIALIDAD EN HEMATOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. HILDA ROMERO RODELO

TUTOR DE TESIS:

DRA. ALVARADO IBARRA MARTHA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

No. DE REGISTRO DE PROTOCOLO 068.2015

MEXICO D.F. NOVIEMBRE 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. AURA ERAZO DEL VALLE SOLIS
JEFATURA DE ENSEÑANZA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE
NOVIEMBRE DEL ISSSTE

DRA. ALVARADO IBARRA MARTHA
PROFESOR TITULAR DEL LA ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGÍA DEL
CENTRO MÉDICO 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE

DRA. ALVARADO IBARRA MARTHA
ASESOR DE TESIS

DRA. HILDA ROMERO RODELO
AUTOR

INDICE

1. AGRADECIMIENTOS.....	4
2. INTRODUCCION.....	5
3. ANTECEDENTES.....	7
4. PACIENTES Y METODOS.....	8
5. RESULTADOS	9
6. DISCUSION	14
7. CONCLUSION.....	16
8. BIBLIOGRAFIA.....	17

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES POR SU INFINITA PACIENCIA Y APOYO INCONDICIONAL EN
TODAS LAS ETAPAS DE MI VIDA QUE SIN ELLOS NO HUBIESE SIDO
POSIBLE MIS LOGROS

A MIS PROFESORES ADSCRITOS QUE ES INVALUABLE LA ENSEÑANZA Y
EXPERIENCIA QUE SE TRASMITE A TRAVES DE ELLOS EN TODOS LOS
ASPECTOS TANTO COMO ACADEMICA, ETICA Y PERSONAL

ADEMAS DE LA OPORTUNIDAD QUE SE ME DIO AL INGRESAR AL
INSTITUTO PARA EL TRATO CON LOS PACIENTES QUE SON FUENTE
INFINITA PARA ADQUISICION DE CONOCIMIENTOS

A MIS COMPAÑEROS POR LA PACIENCIA Y TOLERANCIA MUTUA

INTRODUCCION

La leucemia aguda (LA) 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

En el servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre la incidencia de Leucemia Aguda es de 51 casos nuevos por año, con una prevalencia de 76 casos por año.

El tratamiento actual de la leucemia aguda es la quimioterapia, seguida de trasplante de células hematopoyéticas progenitoras o continuación de la quimioterapia.

El éxito de un programa de quimioterapia está determinado por dos factores:

1. La aplicación de dosis efectivas
2. Puntualidad y continuidad con que se administren los fármacos.

En estos pacientes la quimioterapia estandarizada produce anemia y citopenias que llevan al paciente a un alto requerimiento transfusional, por lo que la sobrecarga de hierro es frecuente. Durante las fases iniciales de inducción e intensificación de la quimioterapia, los pacientes llegan a requerir hasta 12 transfusiones de concentrados eritrocitarios².

En pacientes que desarrollan Hemocromatosis, se incrementa la disfunción hepática por los efectos tóxicos aditivos de la quimioterapia, manifestándose esta toxicidad con niveles séricos elevados de transaminasas hepáticas y Ferritina.

La toxicidad en el hígado es un efecto frecuentemente observado que puede impedir la puntualidad y continuidad de los programas de quimioterapia. El incremento de las enzimas hepáticas a menudo se toma como un indicador de

toxicidad que motiva a reducir la dosis y/o retrasar su aplicación, que son causas frecuentes de recaídas. Sin embargo, el origen de la elevación de las enzimas hepáticas, en una leucemia aguda en remisión y bajo tratamiento, no debe relacionarse sólo con la quimioterapia, las infecciones y la sobrecarga de hierro también pueden ser responsables. La sobrecarga de hierro se relaciona directamente con los niveles séricos de ferritina. Para evitar disfunción orgánica, es necesario considerar la terapia quelante de hierro en estos pacientes ^{3 4 5}

En un estudio del balance metabólico de hierro en pacientes adultos y pediátricos mayores de 2 años con multi-transfusión de eritrocitos y sobrecarga de hierro, la administración diaria de deferasirox en dosis de 20-40 mg/kg indujo una excreción neta de 0.3 mg de Hierro/kg de peso corporal/día, la concentración hepática de hierro se redujo en unos -0.4 y -8.9 mg de hierro/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 ⁷

ANTECEDENTES

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 ($p=0.005$)⁴

Debido a los resultados de este estudio, se realizó otro estudio piloto donde se incluyeron 20 pacientes con leucemia aguda de novo en remisión y con quimioterapia intensiva, se encontró que hay una correlación significativa entre la elevación de transaminasas y los niveles de ferritina sérica ($r= 0.70$ y 0.72 ; $p = 0.02$ y 0.01 respectivamente) y la administración de deferasirox (DFX) a dosis recomendadas en talasemia, disminuyó significativamente los niveles séricos de Ferritina de 3783 ng/mL a 1637 ng/mL ($p=0.001$) y de transaminasas hepáticas de 201 u/L a 89 u/l ($p=0.001$).^{8,9}

El deferasirox es un quelante de la familia de los bihidroxifenil tiazoles 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, no produce concentraciones séricas constantemente reducidas de dichos metales, actualmente hay una tendencia a administrarlo como unidosis de forma nocturna para disminuir efectos secundarios^{5,6}

El propósito del estudio fue evaluar el efecto de la disminución de la ferritina sérica con el uso de deferasirox (DFX), y su relación con los niveles de AST y ALT, en pacientes con leucemia aguda.

Pacientes y métodos

El estudio es experimental, prospectivo, longitudinal y no aleatorio incluyendo pacientes mayores de 15 años; con diagnóstico de leucemia aguda y manejados con un programa de quimioterapia intensiva, en remisión completa, que hayan recibido intensificación de acuerdo con el protocolo de quimioterapia, con antecedentes de transfusión de más de 2 unidades de glóbulos rojos (GR) con alanin aminotransferasa (ALT) + aspartato aminotransferasa (AST) superior a 90 UI/L y ferritina sérica (FS) mayor a 1,000 ng/mL. Se estudiaron como variables: tipo de leucemia, programa de quimioterapia, unidades de GR transfundidas, AST Y ALT, fosfatasa alcalina (FA), deshidrogenasa láctica (DHL), bilirrubina directa (BD), bilirrubina indirecta (BI), albumina (Alb) y globulina, ferritina sérica , creatinina (CRE) y ajustes del programa de quimioterapia.

El seguimiento mínimo, a partir de la inclusión, fue de seis meses. Los pacientes recibieron DFX a dosis de 30 mg/kg/día. Los eventos adversos fueron catalogados, por su intensidad, como leves, moderados y severos.

Se excluyeron pacientes que durante el seguimiento desarrollaron hipersensibilidad al DFX, tuvieron recaída o fallecieron durante el seguimiento.

El objetivo primario fue determinar la eficacia del deferasirox para reducir los niveles de ferritina sérica en correlación con la disminución de transaminasas hepáticas en pacientes con leucemia aguda y en protocolo de quimioterapia intensiva más transfusión de glóbulos.

Los programas de quimioterapia, para leucemias linfoblásticas o de linaje ambiguo, incluyeron daunorubicina, ciclofosfamida, vincristina, asparaginasa, etopósido, metotrexate, mercaptopurina y citarabina, en forma secuencial y rotativa durante 2 y 3 años. En las leucemias mieloblásticas se usó citarabina a dosis altas, antracíclico y etopósido por tres o cuatro ciclos.

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.

Resultados

Luego de iniciarse el uso de DFX, el tiempo mínimo de observación fue de 6 meses y el máximo, al cierre del estudio, de 12 meses. No se hallaron cambios destacables en las cifras de BD, BI, FA, Alb, CRE. Al finalizar el estudio la media de unidades transfundidas, fue de 6 unidades (límites 0 - 26).

Se notó tendencia a recibir menos transfusiones en los pacientes con leucemia aguda mieloblástica, pero la diferencia no fue significativa. Se realizaron determinaciones de AST, ALT y ferritina sérica en el curso del estudio de forma mensual. Se encontró correlación positiva entre ALT+ AST y niveles de ferritina sérica ($p=0.0001$). Los eventos adversos fueron gastrointestinales: náusea, distensión abdominal y diarrea moderados en 1 paciente. Se calificaron como moderados o leves. Los síntomas no impidieron la administración de deferasirox y se corrigieron al administrarlo en toma nocturna a síntomas leves.

Se realizaron ajustes en las dosis de quimioterapia en 3 pacientes en relación a toxicidad hepática de los cuales en el paciente No 12 se hizo un ajuste, en el paciente 6 se hicieron 7 ajustes, y en el paciente 3 se hicieron 6 ajustes, sin requerir retraso en la aplicación en ninguno de los casos.

No se encontró correlación entre la elevación de las cifras de FS y los procesos infecciosos ya que estos fueron de manera aislada y en el 30% de los pacientes. 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.

1. TABLA 1. CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

VARIABLE	RESULTADO
Sexo (F/M)	(7/5)
Edad (media, limites)	36, 16-64
Leucemia Linfoblástica (N=, %)	23, 72
Leucemia Mieloblástica (N=, %)	6, 19
De linaje mixto (N=, %)	3,9

TABLA 2. VARIABLES MEDIBLES

AST u/L (media, limites)	70/13-183
ALT u/L (media/limites)	132/27-655
FA	144/56-800
DHL	269/101-606
BD	0.4/0.3-1
BI	0.51/0.2-1.4
Alb	3.9/2.7-4.7
CRE	0.64/0.3-1
FS	3552/1140-8679
GR	6/0-26

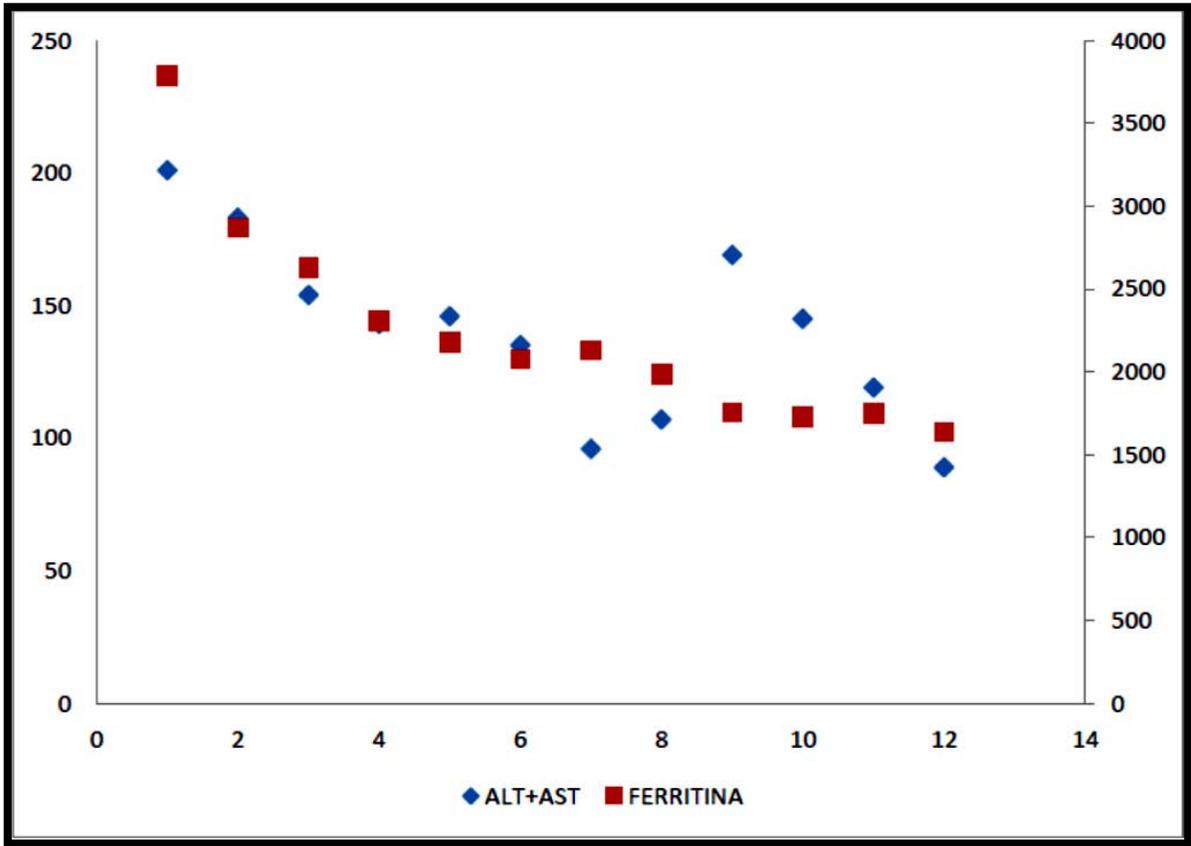


FIGURA 1 Relación en el tiempo de la sumatoria de ALT+ AST en U/L con respecto a los niveles séricos de ferritina en ng/dL

PROTOCOLOS DE QUIMIOTERAPIA

PROTOCOLO	FASE	CICLO	MEDICAMENTO	DOSIS	DIAS
LAL 6	INDUCCION	1	DEXAMETASON A	10 mg/m ² SC	-4,-3,-2,-1
DAUNORRUBICINA				0	
CICLOFOSFAMIDA				2	
VINCRISTINA				2,9,16,23	
ASPARAGINASA				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 £				18	
			VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	25
PREDNISONA				25-31	
MANTENIMIENTO	1		QT INTRATECAL ¥		1,8,15,22
TEMPRANO			RADIOTERAPIA ×	1-10	
			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	1		QT INTRATECAL ¥		0
SUBSECUENTE §	2		MERCAPTOPURINA	300 mg/m ² SC	0,1,2,3
			CICLOFOSFAMIDA	1200 mg/m ² SC	4
			VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	11,18,25
			PREDNISONA	180 mg/m ² SC	18 al 24
			METOTREXATE £	650 mg/m ² SC	25
			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
	INDUCCION	1	CITARABINA	100 mg/m ² SC	1 al 7 •
LANOL 9					
IDARRUBICINA				1,2,3	
2ª INDUCCION	2		CITARABINA	1500 mg/m ² SC	1,2,3
IDARRUBICINA				1,2,3	
1ª POST	3		CITARABINA	3000 mg/m ² SC	1,2,3,4
REMISION					
ETOPOSIDO				1,2,3,4	
2ªPOST REMISION	4		CITARABINA	3000 mg/m ² SC	1,2,3,4
IDARRUBICINA				1,2	
LAL 10	INDUCCION	1	DEXAMETASON A	15 mg/m ² SC	-4,-3,-2,-1
DAUNORRUBICINA				0	
CICLOFOSFAMIDA				2	
VINCRISTINA				1,8,15,22	
ASPARAGINASA				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
Y					
METOTREXATE £				1	
2			VINCRISTINA	1.5 mg/m ² SC	1
PREDNISONA				1 al 5	
CICLOFOSFAMIDA				1	

DAUNORRUBICINA		50 mg/m²SC	1	
ASPARAGINASA		6000 UI/ m²SC	5	
3		ETOPOSIDO	150 mg/m²SC	1,2,3
CITARABINA		300 mg/m²SC	1,2,3	
ASPARAGINASA		6000 U/m²SC	4	
PROFILAXIS A	1		QT INTRATECAL ¶	1,4,8,11,15
SISTEMA NERVIOSO		RADIOTERAPIA[⌘]	10 DIAS	
CENTRAL	2	VINCRIPTINA	1.5 mg/m²SC	1,8
PREDNISONA		60 mg/m²SC	1 al 14	
MANTENIMIENTO	1	MERCAPTOPURINA	100 mg/m²SC	1 al 28
METOTREXATE		12.5 mg/m²SC	1 al 28	
REINDUCCION	1		QT INTRATECAL ¶	1
CITARABINA		200 mg/m²SC	1,2,3,4	

¶ Metrotexate, 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.

§ 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.

¶ 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.

DISCUSION

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 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 60-70, 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}.

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.

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 hematopoyética ²

El impacto relevante de lo antes descrito está en relación directa con la aplicación completa de dosis de quimioterapia en tiempo y forma, evitando el ajuste y/o diferimiento de la misma.

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 hematopoyética ²⁶

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.

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.

Los niveles de ferritina y transaminasas hepáticas 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 recomendando.

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 transaminasas hepáticas ALT y AST no es únicamente atribuida solo a la quimioterapia demostrado con la elevación de la FS y ambas en relación con el requerimiento transfusional.

La administración del DFX 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. Dentro del seguimiento en estos pacientes se observó que ha mejorado la misma administración del protocolo de quimioterapia en tiempo y forma, con esto se evita el mal pronóstico que le confiere el retraso, que su mismo retraso en la aplicación tiene mayor índice de recaídas.

Referencias

- 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., Makipernaa, 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. Aphase 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, Nº 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.