



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TRATAMIENTO CON DEFEROXAMINA ADMINISTRADA EN BOLOS
SUBCUTÁNEOS VS. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA EN PACIENTES
CON HEMOSIDEROSIS SECUNDARIA A MULTITRANSFUSIONES EN EL
SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.

TRABAJO DE TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DRA. DINORA VIRGINIA AGUILAR ESCOBAR

TUTOR DE TESIS:
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
HEMATÓLOGO PEDIATRA Y PROFESOR TITULAR DE CURSO

CO-TUTOR
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO

CO-TUTOR
M. en C. CHIHARU MURATA

CO-TUTOR
M. en C. IGNACIO MORA MAGAÑA



MÉXICO, D.F.

2007



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TRATAMIENTO CON DEFEROXAMINA ADMINISTRADA EN BOLOS
SUSCUTÁNEOS VS. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA EN PACIENTES
CON HEMOSIDEROSIS SECUNDARIA A MULTITRANSFUSIONES EN EL
SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**TRABAJO DE TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. DINORA VIRGINIA AGUILAR ESCOBAR**

**TUTOR DE TESIS:
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
HEMATÓLOGO PEDIATRA Y PROFESOR TITULAR DE CURSO**

**CO-TUTOR
DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO**

**CO-TUTOR
M. en C. CHIHARU MURATA**

**CO-TUTOR
M. en C. IGNACIO MORA MAGAÑA**



MÉXICO, D.F.

2007



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TRATAMIENTO CON DEFEROXAMINA ADMINISTRADA EN BOLOS
SUBCUTÁNEOS VS. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA EN PACIENTES
CON HEMOSIDEROSIS SECUNDARIA A MULTITRANSFUSIONES EN EL
SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

TRABAJO DE TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DRA. DINORA VIRGINIA AGUILAR ESCOBAR

TUTOR DE TESIS:

DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
HEMATÓLOGO PEDIATRA Y PROFESOR TITULAR DE CURSO

CO-TUTOR

DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO

CO-TUTOR

M. en C. CHIHARU MURATA

CO-TUTOR

M. en C. IGNACIO MORA MAGAÑA



MÉXICO, D.F.

2007

TRATAMIENTO CON DEFEROXAMINA ADMINISTRADA EN BOLOS
SUBCUTÁNEOS VS. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA EN PACIENTES CON
HEMOSIDEROSIS SECUNDARIA A MULTITRANSFUSIONES EN EL SERVICIO
DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

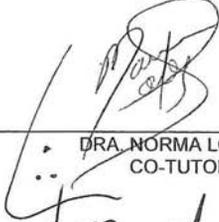


DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA

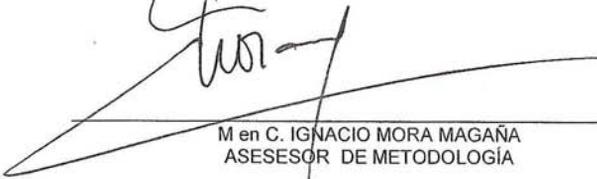
DRA. MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



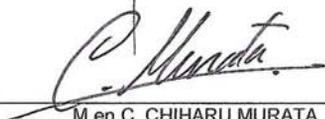
DR. ROGELIO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIATRICA
Y TUTOR DE TESIS



DRA. NORMA LÓPEZ SANTIAGO
CO-TUTOR DE TESIS



M en C. IGNACIO MORA MAGAÑA
ASESESOR DE METODOLOGÍA



M en C. CHIHARU MURATA
ASESOR BIOESTADISTICO

ÍNDICE

PÁGS.

RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN.....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
OBJETIVOS.....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	26
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA.....	29
ANEXOS.....	31

TRATAMIENTO CON DEFEROXAMINA ADMINISTRADA EN BOLOS SUBCUTÁNEOS VS. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA EN PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS SECUNDARIA A MULTITRANSFUSIONES EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Dra. Dinora Virginia Aguilar Escobar (1), Dr. Rogelio Paredes Aguilera (2), Dra. Norma López Santiago (3).

RESUMEN

Justificación

La sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones sanguíneas predispone a falla orgánica múltiple a largo plazo en los pacientes con anemia crónica y altos requerimientos trasfusionales. La utilización de la deferoxamina por vía subcutánea en infusión continua es el tratamiento tradicional, desde hace 30 años. La deferoxamina en bolos subcutáneos ofrece múltiples ventajas que deben ser tomadas en consideración. Para esto consideramos necesario realizar un estudio comparativo a corto plazo; sobre el uso de bolo en la administración de deferoxamina en la introducción de la terapia de quelación en el servicio de Hematología del INP.

Objetivo General

Comparar la efectividad de la quelación de Fe posterior a la utilización de deferoxamina aplicada en infusión subcutánea de 12 horas vs bolos subcutáneos 2 veces al día en pacientes politransfundidos.

Objetivos específicos

- 1- Determinar la severidad de hemosiderosis secundaria en pacientes politransfundidos.
- 2- Establecer la diferencia de ferritina posterior a la administración de deferoxamina en infusión subcutánea continua vs. Bolos subcutáneos dos veces al día.
- 3- Determinar la excreción urinaria de hierro en la recolección de orina de 24 horas de los pacientes tratados con deferoxamina en infusión de 12 horas, comparados con la excreción urinaria de hierro recolectada en el mismo periodo de tiempo, de los pacientes a quienes se les administró bolos subcutáneos dos veces al día.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Tipo de estudio: Se realizará un estudio prospectivo, longitudinal, aleatorizado, comparativo, de brazos cruzados, controlado. Población objetivo: Niños con diagnóstico clínico de Hemosiderosis adquirida. Criterios de inclusión: Pacientes de cualquier género. Edad desde 0 -18 años y 10 meses. Con diagnóstico de hemosiderosis secundaria Antecedente de 10 transfusiones o más. Con niveles de ferritina sérica mayor de 1,000 microgramos/litro. Que acepten participar en el estudio. Criterios de exclusión: Pacientes con diagnóstico de hemocromatosis congénita. Pacientes que utilicen otro tipo de quelantes. Criterios de eliminación: Pacientes que no completen aplicación del medicamento. Pacientes que no se les realice la medición de la excreción urinaria de hierro durante tratamiento y la ferritina sérica de control posterior a la aplicación del medicamento.

DISEÑO: Ensayo clínico controlado de brazos cruzados. Inicialmente se asignará uno de los tratamientos ya sea bolo o infusión de manera aleatoria a los sujetos que cumplan los criterios de selección y posteriormente la segunda aplicación con

la técnica opuesta a la inicial. Se realizará en el servicio de Hematología del INP a partir de Enero 2007.

RESULTADOS

Se observó que el diagnóstico más frecuente en nuestro grupo de estudio fue la Drepanocitosis (Figura 2). Se determinó el nivel de ferritina inicial de cada paciente antes de la aplicación de la deferoxamina, encontrando un rango de 1167-14,077 μ l, con la mediana de 5037 μ l. (Figura 3). Todos nuestros pacientes contaban con más de 20 transfusiones al momento de iniciar el tratamiento quelante. Entre el número de transfusiones previas y nivel de ferritina se observó correlación medianamente fuerte (Coeficiente de correlación de Pearson = 0.5758, $p= 0.0312$. (Figura 4). Se comparó el valor de ferritina posterior a la administración de deferoxamina por las dos técnicas por medio de la prueba de t pareado, y no se encontró la diferencia estadísticamente significativa entre las dos medias ($p=0.2915$, Figura 5). La excreción urinaria de hierro en la orina de 24 horas recolectada durante el inicio de la aplicación de Deferoxamina presentó la distribución fuertemente sesgada tanto en la infusión como en bolo (Figura 6), por lo que se procedió la prueba de Wilcoxon Sign-Rank, además del uso de la prueba de t pareado, y en ninguna de las dos pruebas encontramos la diferencia significativa en el nivel de excreción urinaria de hierro. (Figura 7).

CONCLUSIONES

1. La hemosiderosis adquirida está asociada de manera directa con los altos requerimientos transfusionales. Los niveles más altos de ferritina se asocian en forma significativa con el número de transfusiones administradas a los pacientes. (coeficiente de correlación de 0.57, valor de $p= 0.013$).
2. No se encontró diferencia entre los niveles séricos de ferritina posterior a cada uno de los tratamientos, ambos tomados un mes posterior a la aplicación de la deferoxamina.
3. La cuantificación de la excreción urinaria de hierro durante la aplicación de deferoxamina en bolo y en infusión no mostró diferencia significativa en la cantidad de hierro eliminado con un valor de $p=0.096$. (Figura 7)
4. Los parámetros del perfil de hierro como un estimado de la movilización del hierro posterior a la aplicación de Deferoxamina por las dos técnicas, no demostraron diferencia significativa, siendo necesario un seguimiento por un periodo más largo.
5. El tratamiento de quelación de hierro, realizado a los pacientes con Hemosiderosis adquirida utilizando Deferoxamina administrada en bomba de infusión subcutánea continua en un periodo de 12 horas cada día por 5 días es tan efectiva como la Deferoxamina administrada manualmente por medio de jeringa a través de bolos subcutáneos en 5-10 minutos, 2 veces al día por 5 días.

TRATAMIENTO CON DEFEROXAMINA ADMINISTRADA EN BOLOS SUBCUTÁNEOS VS. INFUSIÓN SUBCUTÁNEA CONTINUA EN PACIENTES CON HEMOSIDEROSIS SECUNDARIA A MULTITRANSFUSIONES EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

Dra. Dinora Virginia Aguilar Escobar (1), Dr. Rogelio Paredes Aguilera (2) Dra. Norma López Santiago (3)

1) Residente de 5 año Hematología. 2) Jefe del Servicio de Hematología. 3) MA Hematología.

ANTECEDENTES

El estudio de la sobrecarga de hierro esta íntimamente ligada al manejo transfusional del paciente con anemia crónica. La anemia es uno de las anormalidades más comunes en la medicina y es la manifestación de un trastorno o enfermedad subyacente. Las anemias crónicas pueden ser de tipo regenerativas o arregenerativo, en el primer grupo se encuentran fundamentalmente las anemias hemolíticas y el segundo los síndromes de falla medular.⁽¹⁾

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

FISIOPATOLOGÍA

Las anemias hemolíticas cursan con una pérdida prematura de los eritrocitos circulantes ocasionando un aumento en la proliferación de la médula ósea con maduración ordenada. La hemólisis puede producirse cuando los eritrocitos son intrínsecamente anormales, estas anormalidades incluyen defectos de la membrana celular, hemoglobinas estructuralmente anormales, defectos de la síntesis de globina (talasemias) y deficiencias o defectos de las enzimas celulares. En otros casos, la hemólisis también se puede producir en presencia de anormalidades extrínsecas del eritrocito como en la anemia hemolítica autoinmune.⁽²⁾ El eritrocito maduro normal tiene una forma bicóncava, lo que le confiere flexibilidad a su paso por la vía circulatoria. Presenta además un metabolismo anaerobio lo que le dificulta la capacidad de producción de energía en casos de hipoxia siendo fácilmente destruidos en el bazo. Tiene un promedio de vida en la circulación entre 90-120 días, hasta ser removido por las células fagocíticas y su contenido de hierro es transportado a la médula ósea para ser reutilizado en la formación de nuevos eritrocitos. En las anemias hemolíticas la vida media del eritrocito esta acortada, los defectos estructurales de la membrana del eritrocito pueden hacer que esta se vuelva anormalmente permeable, rígida e inestable, y con facilidad fragmentable ocasionando un estado de hipoxia crónica que en el niño además de producir repercusiones hemodinámicas, interfiere con el adecuado crecimiento y desarrollo. La severidad de la anemia en los pacientes con anemias hemolíticas hereditarias se relaciona con la intensidad de la alteración genética y su capacidad de expresión clínica. Las alteraciones hereditarias en las proteínas de la membrana del eritrocito pueden causar disminución en la estabilidad de la membrana, dando lugar a pérdidas de porciones de la capa lipídica o a rotura de la organización e interacción de las proteínas del citoesqueleto celular. Estos eritrocitos de forma anormal son menos

deformables que los discoides bicóncavos normales. En este grupo tenemos la esferocitosis, la eliptocitosis, la estomatocitosis, poiquilocitosis que son secundarias a defectos congénitos a nivel molecular en las proteínas de la membrana del eritrocito como son la ankirina, espectrina y la banda 3 y 4.2 entre otras. ⁽³⁾ Las anemias hemolíticas hereditarias secundarias a alteraciones en la síntesis de la molécula de hemoglobina la anomalía se vincula a la cadena de globina, la porción hem es normal. Estas alteraciones de la globina pueden ser **cualitativas** en la cadena de globina (estructural) o un defecto **cuantitativo** en su síntesis. Las cualitativas son el resultado de mutaciones genéticas que implican pérdida o sustituciones de aminoácidos. Estas mutaciones son causa de variaciones estructurales, el más común es la anemia de células falciformes, pero existen más de 300 hemoglobinas anormales. En la anemia de células falciformes también conocida como drepanocitosis, se observa una alteración en la formación de las secuencias nucleótidas al ser sustituido el aminoácido valina (no polar) por ácido glutámico (polar) en la posición seis de la cadena beta de globina. Esta sustitución produce un cambio en las cargas netas y en consecuencia disminuye la movilidad electroforética de la molécula, disminuyendo a la vez la solubilidad de la hemoglobina S en el estado desoxigenado y produciendo una tendencia de las moléculas de desoxihemoglobina S a polimerizar en agregados rígidos y tomando la forma de medias lunas. Las alteraciones cuantitativas de la síntesis de la hemoglobina son las talasemias, que se deben a mutaciones genéticas en las que disminuyen la velocidad de síntesis de uno de los elementos constitutivos de las cadenas de globina, por lo general α o β de la hemoglobina, el resultado es una disminución en la hemoglobina total y la síntesis desequilibrada de cadenas de globina. La disminución en la síntesis de las cadenas de globina puede deberse a pérdidas del gen estructural o a mutaciones en los sitios de control de genes, las cuales perturban o evitan la expresión de los genes, la más frecuente la talasemia β ; que resulta de varios defectos moleculares distintos, se han descrito alrededor de 100 mutaciones que dan lugar a ausencia parcial o completa del gen β , las mutaciones pueden afectar cualquier etapa en la vía de expresión del gen de la globina como la transcripción del gen, la transformación del RNA o el traslado del mRNA. Es posible cualquier combinación de genes β normales y β - talasemia, con la producción de una amplia diversidad de variantes fenotípicas. En el pasado la talasemias se clasificaban por lo común de acuerdo con la intensidad clínica de la enfermedad en talasemia mayor, talasemia intermedia, talasemia menor y talasemia mínima. Las anemias hemolíticas hereditarias que son debidas a alteraciones en el metabolismo del eritrocito por defectos enzimáticos son la deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, la piruvato quinasa, glucosa fosfato isomerasa, hexocinasa entre otras menos frecuentes. Al madurar el eritrocito pierde su capacidad para sintetizar proteínas, todas las enzimas del eritrocito para el metabolismo intracelular están presentes en una concentración fija y deben permanecer activas durante la totalidad del periodo de vida. La deficiencia hereditaria de una de estas enzimas puede deteriorar la integridad de la membrana celular o de la hemoglobina y causar hemólisis. ⁽⁴⁾

La migración poblacional ha ocasionado una variada mezcla de información genética y se sabe que en algunas razas las mutaciones conformacionales de sus células rojas fueron mecanismos de defensa de enfermedades, como es el caso

de la anemia de células falciformes en la cuál la polarización de la membrana del eritrocito le confiere una mayor resistencia a la destrucción en caso de ser parasitada por Plasmodium, tomando la forma falciforme con mayor facilidad lo cuál conduce al secuestro y fagocitosis de las células infectadas por el bazo.⁽⁴⁾

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial: Las anemias hemolíticas congénitas se presentan alrededor de 270 millones de personas en todo el mundo, refiriendo por lo menos 20,000 recién nacidos cada año con estas afecciones; 50 % de estos son portadores de enfermedad de células falciformes y 50 % de talasemia, la severidad de la enfermedad se ve reflejada por el grado de la anemia^(1,2). Las talasemias se encuentran distribuidas en todo el mundo alcanzando altas tasas de prevalencia en países mediterráneos (sur de Europa, Oriente Medio, Norte de África), África Tropical, Sudeste Asiático y sur de China. La esferocitosis hereditaria es el tipo más frecuente de anemia hereditaria en las personas de ascendencia norteamericana, considerando una prevalencia de 1 de cada 5000 habitantes.

En las zonas con una fuerte endemia palúdica se aprecia una mayor incidencia hemoglobinopatías, especialmente drepanocitosis y talasemia.⁽⁵⁾

En México: Existen portadores de hemoglobina S en las costas de Veracruz, Tabasco, Campeche, Guerrero, Oaxaca y Chiapas. Los pacientes con talasemia reportados en México son de tipo beta- talasemia, y la alfa- talasemia se presenta principalmente en personas de ascendencia asiática.⁽¹⁻²⁾ La talasemia es referida como el padecimiento más frecuente seguida por la anemia de células falciformes, las Esferocitosis y los déficits enzimáticos.

Pero en México se ha reportado la esferocitosis como la anemia hemolítica hereditaria de mayor frecuencia⁽¹⁾.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El tratamiento de estos padecimientos en los pacientes pediátricos esta enfocado a corregir la anemia para asegurar una adecuada perfusión tisular y evitar los efectos nocivos de la hipoxia crónica como lo es la deficiencia en el crecimiento y evitar repercusiones de la hemólisis crónica como la formación de cálculos biliares, el hiperesplenismo y la deficiencia de ácido fólico, que puede ocasionar una anemia megaloblástica secundaria y complicar el cuadro. La médula ósea es capaz de compensar hasta 10 veces la destrucción periférica de los glóbulos rojos, esto se aprecia con la elevación de las formas inmaduras del eritrocito y ocasionando hiperplasia medular que se manifiesta por remodelamiento óseo a nivel del diploe frontal y los huesos largos.⁽⁵⁻⁶⁾ Para que estos cambios físicos no se lleven a cabo y la médula ósea no se exponga a una exigencia continua de producción, la necesidad de la reposición constante de hemoglobina hasta cifras adecuadas es evidente.

TRATAMIENTO

Las transfusiones sanguíneas, son la opción de tratamiento comúnmente utilizada en este tipo de anemias, por que permiten la adecuada oxigenación tisular, para obtener un adecuado crecimiento y desarrollo en el paciente pediátrico, convirtiéndose en una medida de soporte que es requerida de por vida.

Actualmente se ha utilizado como alternativa de curación en estos pacientes el trasplante de progenitores hematopoyéticos de donador no relacionado como lo menciona el estudio realizado por Locatelli y cols ⁽⁶⁾. En el cuál se realizo trasplante de células madre de cordón umbilical en un grupo de 44 pacientes con anemias hemolíticas hereditarias, con edad entre 1-20 años, con los diagnóstico de talasemia y anemia de células falciformes, reportando una probabilidad de evento libre de enfermedad de 79% a 90% para dos años. Pero esta terapéutica aún se encuentra en elaboración de una serie de estudios con un mayor seguimiento y no esta al alcance de muchos países Latinoamericanos por el costo que ello implica. Sin embargo contamos con la terapéutica transfusional moderna, que se rige por estrictas normas de control de calidad para proporcionar utilización de los hemocomponentes con el máximo de seguridad.

TERAPIA TRANSFUSIONAL

La historia del empleo de la medicina transfusional en este tipo de pacientes se conoce desde 1940, para el tratamiento de la crisis hemolítica, síndrome torácico agudo, crisis vasooclusivas y crisis de secuestro esplénico. El mecanismo fisiopatológico común de la terapia transfusional comprende el incremento de la capacidad de transporte de oxígeno con el aumento la masa de células rojas. Las secuelas a largo plazo debido a transfusiones, son numerosas y van desde aloinmunizaciones, transmisión de enfermedades infecciosas, inmunomodulación y sobrecarga de hierro.

La aloinmunización: es la sensibilización a los antígenos de los glóbulos rojos transfundidos, es una de las mayores complicaciones asociadas a la transfusión en pacientes con anemias hemolíticas hereditarias, este problema puede conducir producir inconvenientes al retrasar el tratamiento y aumentar los costos en el procedimiento para encontrar sangre compatible ⁽⁷⁾

La transmisión de enfermedades infecciosas: Gracias a estrictas normas de calidad, cada día son menos frecuentes; esto a través de la Asociación americana de bancos de sangre y el cumplimiento de la norma mexicana de para los banco de sangre en el país. Existen estrictos lineamientos en el sistema de evaluación del pool de donantes, en la detección de agentes infectantes, inactivación viral, filtración de la sangre. Sin embargo a pesar de ello no existe la sangre 100% segura. ⁽⁸⁾

La inmunomodulación: La transfusión de sangre alogénica induce la producción de linfocitos T supresores, se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-idiotipo en el suero de receptores de sangre y en pacientes con aloinjertos funcionales a largo plazo. El efecto benéfico de la transfusión de sangre alogénica en el trasplante renal fue descrito hace 20 años, su mecanismo aún no esta bien dilucidado, los leucocitos alogénicos presentes en los productos sanguíneos celulares exhiben antígenos del CMH clase II y se ha sugerido que las células presentadoras de antígenos del donante presentan estos antígenos a los linfocitos T del receptor. ⁽⁷⁻⁸⁾

SOBRECARGA DE HIERRO

ETIOLOGÍA

Se produce cuando aumenta el ingreso de hierro durante un periodo de tiempo sostenido, tanto por transfusión de glóbulos rojos, o por una mayor absorción de hierro por el tracto digestivo, como el caso de la Hemocromatosis hereditaria, que es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en la población caucásica, es debida a un incremento excesivo de la absorción intestinal del hierro secundaria a un defecto genético fuertemente ligado a al complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA I), es una enfermedad hereditaria autonómica recesiva ligada al gen HFE y la mutación C282Y. Esto es poco frecuente en la población latinoamericana.⁽⁴⁻⁹⁾

La sobrecarga de hierro debida al catabolismo incrementado de los eritrocitos es dependiente de transfusiones, el hierro es acumulado primero en los macrófagos de sistema reticuloendotelial y posteriormente el exceso es almacenado en el parénquima celular.

METABOLISMO DEL HIERRO

Alrededor del 60-70% del hierro corporal se encuentra presente en la hemoglobina de los eritrocitos circulantes. La mioglobina, citocromos y otras enzimas contienen un 10 % y el resto (20-30 %) es almacenado como ferritina y hemosiderina. Normalmente cerca del 80% de este hierro es transportado a la médula ósea para el desarrollo de precursores eritroides.

La cantidad de hierro extraído de la dieta es pequeño y la regulación de la absorción intestinal es crítica por que los seres humanos no disponemos de una vía fisiológica para su excreción. El hierro obtenido de los alimentos, no está ligado a la transferrina y no tiene una adecuada función dentro del lumen intestinal. Sin embargo el pH bajo a nivel gástrico ayuda a disolver el hierro ingerido, esto facilita la reducción enzimática del hierro férrico a la forma ferrosa por una ferrireductasa del borde de cepillo intestinal.⁽¹⁰⁾

MECANISMOS REGULADORES DE LA ABSORCIÓN DEL HIERRO

A nivel intestinal se encuentra el mecanismo regulador de la dieta, presentando en primer lugar el denominado **bloqueo de mucosas** que se presenta varios días posteriores a la ingesta, cuando los enterocitos se resisten a adquirir hierro adicional.

El segundo mecanismo es debido al hierro almacenado y es capaz de intercambiar la cantidad de hierro absorbida en un límite extenso, y responde a **la saturación de transferrina plasmática** con el hierro en las criptas intestinales.

Un tercer mecanismo se denomina **regulador eritropoyético** que modula la absorción de hierro en respuesta a la eritropoyesis.⁽⁴⁻¹⁰⁻¹¹⁾

MECANISMOS DE TRANSPORTE DEL HIERRO

El hierro es transportado por la unión de la molécula de hierro por la transferrina en el plasma sanguíneo, este complejo hierro-transferrina se une a los receptores de transferrina de los órganos blancos. **La transferrina** se sintetiza en el hígado y tiene una vida media de 8-12 días, es una proteína de alto peso molecular

(79.6Kd); monomérica con dos dominios homólogos y cada uno de ellos con un sitio de unión al hierro. Con una relación de 1.4 microgramos de hierro por miligramo de transferrina. La transferrina en plasma es saturada con hierro con un valor alrededor del 30 %. Los receptores de transferrina se expresan en todas las células excepto en el eritrocito maduro. **El receptor de transferrina** consiste en un homodímero glucoproteico transmembrana con ligando disulfúrico con peso molecular de 80 kd y cada sub-unidad une una molécula de transferrina. Contiene pequeños dominio citoplasmáticos N-terminales de carácter hidrofílico con un peso molecular de 5 kd, que frecuentemente contiene un grupo fosfato. El dominio citoplasmático es esencial para el receptor de internalización y la secuencia tetrapeptídica dentro del extremo citoplasmático, actuando como señal de endocitosis de alta eficiencia.⁽¹²⁾ La concentración de transferrina plasmática es alrededor de 50 microgramos /litro. **El transportador de metal divalente 1 (DMT1)**, es una proteína que transporta el hierro a través de la membrana y dentro de la célula por un proceso de acoplamiento de protones. La DMT1 no es específica para el hierro y puede transportar una amplia variedad de iones de metales divalentes incluyendo, cobre, magnesio, zinc y cobalto.⁽¹⁰⁻¹³⁾ **La ferritina** es una proteína cuya función únicamente se encuentra adjudicada con el secuestro y almacenaje del hierro; Pudiendo contener hasta 4,500 átomos de este. Tiene un peso molecular de 460Kd, con 24 sub-unidades relacionadas simétricamente como una unidad ligera (subunidad L) de 19 Kd y subunidad pesada (subunidad H) de 21 Kd. El hierro es almacenado en estado férrico como fosfato férrico-oxihidroxido. La modificación en la proporción de subunidades H y L en la ferritina encapsulada, permite que la célula ajuste cambios en la molécula de hierro, un incremento en la proporción de subunidad L se asocia con almacenaje de hierro y la subunidad H aumenta cuando es requerido para metabolismo celular.⁽¹³⁻¹⁴⁾ En condiciones normales el hierro es almacenado como ferritina, pero las células con sobrecarga de hierro lo depositan como **Hemosiderina**, un producto de la degradación de la ferritina. Varios agentes reductores como las flavinas reductoras, cisteína, glutatión o ácido ascórbico, facilitan la liberación de hierro de la ferritina in Vitro pero una reducción significante se logra sólo con los agentes quelantes.

EFFECTOS TÓXICOS

Estos dependen no solo del exceso de hierro, si no también de otros factores como los niveles de acumulación, la duración de la exposición, extensión o redistribución interna del hierro dentro del macrófago o células parenquimatosas, consumo de alcohol o padecimiento de hepatitis viral.⁽¹²⁾ La toxicidad por hierro, resulta por la ruptura lisosomal y consecuente daño tisular debido a la incapacidad de la célula para continuar almacenando hierro. La molécula de hierro no unido a transferrina en sus formas de alto y bajo peso molecular inician reacciones por **radicales libres**. Estos causan daño a lípidos celulares, ácidos nucleicos y proteínas. La peroxidación lipídica, se asocia con deterioro de mitocondrias, lisosomas, microsomas, y función membranal. El daño de membranas lisosomales es seguido por la liberación dentro del citoplasma de enzimas hidrolíticas que ocasionan **necrosis celular**.⁽¹⁵⁾ Los regímenes de hipertransfusión desarrollados entre 1979 y 1981 incrementaron la frecuencia de sobrecarga de hierro y sus

complicaciones. Lo recomendado en la terapéutica transfusional de los pacientes con anemias hemolíticas crónicas es mantener los niveles de hemoglobina entre 9 y 10.5 gr. /dl. Alrededor de **1.16mg de hierro** son contenidas en la hemoglobina de **1ml de eritrocitos**, esto puede variar según el hematocrito de la sangre transfundida. Para calcular la sobrecarga de hierro por transfusión, debe estimarse el volumen y el hematocrito de la sangre a transfundir. En el caso de los pacientes con Talasemia mayor que tienen altos requerimientos transfusionales, se calcula que ameritan aproximadamente **100-200ml de glóbulos rojos** por Kg. de peso/año, lo que es igual a decir **116-232 mg de hierro por kg. de peso/año**. Por esta razón la sobrecarga de hierro es fatal en la talasemia mayor principalmente en la segunda década de la vida. ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾ Debido a que en los seres humanos no existe un mecanismo para excretar el exceso de hierro, este debe ser eliminado por tratamiento quelante.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la sobrecarga de hierro inicialmente son leves y progresan hasta poner en riesgo la vida del paciente.

Cambios en la piel: Los depósitos excesivos de melanina y hemosiderina en la epidermis causan la aparición de pecas y manchas café con leche, pudiendo presentar melanodermia difusa (piel gris o café).

Debilidad general, artropatías: A pesar de la corrección de la anemia, los pacientes con hemosiderosis pueden cursar con astenia, fatiga crónica, sinovitis, artralgia y artropatía.

Complicaciones hepáticas: Los pacientes con hemosiderosis pueden presentar hepatopatía secundaria a la toxicidad por hierro, asociada a fibrosis reactiva produciendo fibrosis portal, hipertensión portal, varices esofágicas y evolucionando ha cirrosis hepática.

Desordenes endocrinos: Existen anomalías endocrinas como hipogonadismo, deficiencia de hormona del crecimiento y diabetes mellitus, esta debido principalmente a la sobrecarga de hierro a nivel pancreática, así como resistencia a la insulina a nivel hepático y músculo esquelético. ⁽¹⁷⁻¹⁸⁻¹⁹⁾

Desarrollo sexual: Muestra una fuerte correlación con la edad ósea, más que con la edad cronológica. La demora en el desarrollo sexual se atribuye a la hemosiderosis, pero la menstruación y la espermatogenesis parecen normales. ⁽²⁰⁾

Cardiotoxicidad: El acumulo de hierro en las fibras celulares cardíacas, generan hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción, arritmias e insuficiencia cardíaca refractaria. Teniendo en cuenta que estos pacientes cursan con dilatación cardíaca y /o hipertrofia relacionadas con la severidad de la anemia. Los cardiomiocitos son sensibles a las reacciones de oxido-reducción del hierro y la consecuente elaboración de radicales libres, además el estrés oxidativo de la peroxidación lipídica, la injuria mitocondrial, ruptura de la membrana y disfunción de la contractilidad llevan la muerte celular. En los pacientes con sobrecarga de hierro avanzada sometidos a autopsias se ha reportado el hallazgo de coloración café- rojizo en el tejido cardíaco, invariablemente hipertrofia cardíaca, dilatación de cámaras, derrame pericárdico, degeneración miocárdica focal. Son múltiples los factores que afectan y deterioran la función cardíaca incluyendo la sobrecarga

circulatoria, activación neurohumoral, hipertrofia de ventrículo izquierdo excéntrica. Disnea y fatiga se presenta frecuentemente en estos pacientes, así como una disminución a la tolerancia del ejercicio. La fibrilación atrial paroxística es común y es asociada a disfunción miocárdica; ⁽²¹⁻²²⁾ **La cardiomiopatía dilatada biventricular** es la más común anormalidad subyacente en pacientes con β -talasemia mayor, la disfunción contráctil se acompaña de gasto cardíaco y variaciones a largo tiempo, esto es debido al grado del depósito cardíaco de hierro o la respuesta miocárdica a la terapia de quelación intensificada. La cardiopatía izquémica es muy rara debido a la rara incidencia de enfermedad arterial coronaria. **La cardiomiopatía restrictiva izquierda**, se caracteriza por restricciones hemodinámicas, ventrículos no dilatados y al inicio contractilidad normal o casi normal. Algunos pacientes talasémicos con falla cardíaca congestiva, demuestran un tipo restrictivo de cardiomiopatía ventricular izquierda. La hipertensión arterial pulmonar, no se ha demostrado, sólo en casos excepcionales en los pacientes de mayor edad. El cor-pulmonar agudo refleja el riesgo tromboembólico mayor en estos pacientes. ⁽²¹⁻²²⁾

METODOS DE DIAGNOSTICOS

Un medio cuantitativo de medición de la carga corporal de hierro debe ser exacto, seguro, no invasor y fácilmente disponible. Hay una variedad de técnicas para evaluar la sobrecarga de hierro.

INDIRECTOS O SEMICUANTITATIVOS

Ferritina sérica o plasmática

Es el índice indirecto más comúnmente utilizado para estimar los depósitos corporales de hierro. La ferritina plasmática parece tener una relación logarítmica con los acumulos de hierro corporal, sin embargo la correlación entre la ferritina sérica y los depósitos de hierro corporal no es suficientemente precisa, pero puede considerarse con un fuerte valor pronóstico. La ferritina puede alterarse a niveles anormales cuando existen datos de un proceso inflamatorio o cuando una injuria a los tejidos esta presente por lo que deben considerarse otros parámetros indirectos como otros reactantes de fase aguda para descartar una falso positivo en elevación de los niveles de ferritina sérica, debiendo tomarse en cuenta condiciones como la deficiencia de ácido ascórbico, fiebre, infección aguda, estados inflamatorios crónicos, daño hepático agudo y crónico, hemólisis y eritropoyesis inefectiva. ⁽²³⁾

Perfil de hierro

Saturación de la transferrina del plasma: El aumento del porcentaje de saturación de transferrina del plasma mayor del 50%, sugiere sobrecarga de hierro, pero no se utiliza como un reflejo cuantitativo de los depósitos de hierro. ⁽²³⁻²⁴⁾

Hierro sérico: La elevación de la concentración plasmática del hierro corresponde a la movilización del hierro y sobrecarga de hierro en el parénquima.

Capacidad total de fijación del hierro: Es un parámetro indirecto, ya que la transferrina en el plasma combina de 253 a 435 μ grs de hierro por dl del plasma.

Las fluctuaciones del hierro sérico y de transferrina son debidas a las modificaciones en los depósitos de hierro, en este caso disminuye la capacidad total de fijación del hierro. ⁽⁴⁻²³⁾

Resonancia magnética

El equipo de RM es ampliamente utilizado, como una medición del hierro en hígado y otros tejidos. Los cambios en el comportamiento de la resonancia de protones, provocado por el agua tisular en presencia de hierro ha producido muchos intentos de cuantificar el hierro en los tejidos, pero no ha sido aceptado como método diagnóstico para aplicación clínica, ya que existen una variedad de situaciones que pueden alterar sus resultados por presencia de artefactos a una corta secuencia de imágenes. ⁽²⁵⁾

MÉTODOS DIRECTOS DE MEDICIÓN

La concentración hepática de hierro

Se obtiene por biopsia hepática, es considerada un buen método de referencia y comparación de otras técnicas por su alto grado de reproducibilidad; el almacenaje hepático de concentración de hierro debe mantener aproximadamente 18 a 38 micromoles de de hierro x gramo de hígado, esto en peso húmedo, que es el equivalente de 3.2 a 7 mg de hierro x gr. de hígado peso seco. ⁽²³⁻²⁴⁾ Pacientes que tienen más de 80 micromoles de peso húmedo o 15 mg de peso seco, se consideran con riesgo aumentado de fibrosis hepática, diabetes y otras complicaciones de la sobrecarga de hierro y está indicada una terapia quelante de mayor intensidad. Pacientes con niveles mayores son propensos a enfermedad cardíaca y muerte temprana. La molestia, falta de aceptación del paciente y el riesgo quirúrgico a motivado la búsqueda de métodos no invasivos de determinación de hierro.

Superconducción Cuántica (SQUID)

La medición de Susceptibilidad magnética hepática provee el único medio directo y no invasivo que ha sido validado y utilizado en estudios con pacientes con sobrecarga de hierro. Utiliza sólo el compartimiento hepático de hierro, detectando incrementos en los niveles parenquimatosos de almacenaje de hierro. El método se basa en la respuesta paramagnética del hierro de la ferritina y hemosiderina, la que es detectada por un dispositivo de interferencia cuántica superconductor. ⁽²⁵⁾ Existe una disponibilidad limitada al momento de este estudio a cuatro equipos en todo el mundo.

Los criterios de laboratorio mayormente utilizados para el diagnóstico y monitoreo de la sobrecarga de hierro son la saturación de **transferrina mayor del 50%** y **los niveles de ferritina sérica de mayor 1500 microgramos.** ⁽⁴⁾

TRATAMIENTO QUELANTE

El tratamiento de quelación debe ser iniciado cuando los niveles de ferritina estén cerca de **1000µgrs/l**, lo cuál generalmente ocurre después de **10- 20 transfusiones.** ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

La meta principal del tratamiento quelante de hierro es conseguir niveles seguros de hierro corporal, pero esto se consigue lentamente ya que solo una pequeña proporción de hierro esta disponible para la quelación, llegando a necesitar meses o años para lograr un efecto quelante efectivo. Se ha demostrado que la

probabilidad de sobrevida libre de enfermedad cardiaca se aumenta en un 91%, si las dos terceras partes del valor de ferritina disminuyen o se mantienen menos de 2500 microgramos (olivieri y cols 1994) y el hierro hepático menor de 15mg/gr. (peso seco) (olivieri 1999).⁽²⁵⁾ La terapia de quelación del hierro se ha utilizado desde 1970, principalmente en los pacientes con diagnóstico de anemia de células falciformes y talasemias; La aplicación de medicamentos quelantes como la deferoxamina por vía parenteral es el tratamiento tradicional para la eliminación de la sobrecarga de hierro. Se conocen las características del quelante ideal, el cuál debe ser específico con alta afinidad por el hierro in vivo, esto en relación con la hemosiderina, ferritina y transferrina, pero con baja afinidad por el hierro de la hemoglobina y citocromos que participan en importantes vías metabólicas y de perfusión tisular, ser biodisponible y preferentemente adecuado para ser administrado por vía oral, absorbible por el intestino y transportado a una concentración efectiva en el torrente sanguíneo, unirse rápidamente en competencia con ferritina; ser estable a la degradación hidrolítica y enzimática previa y después de la absorción. Presentando mínimos efectos colaterales agudos y acumulativos. El quelador ideal debe causar una excreción larga por unidad de peso de la droga administrada para su fácil aplicación y economía.⁽²⁶⁾ Las investigaciones han sido enfocadas a las moléculas microbianas transportadoras de hierro conocidas como sideroporos, que son agentes transportadores de hierro de bajo peso molecular elaborados por microorganismos aerobios y anaerobios facultativos. Estos microorganismos usan dos tipos de grupos químicos para quelar el hierro, llamados ácidos hidroxámicos y catecoles.

LA DEFEROXAMINA B

Es un derivado de la ferrioxiamina B, metabolito férrico producido por el Actinomycetes (*Streptomyces pilosus*) y pertenece al grupo de las sideraminas. Es altamente selectiva y solo puede remover hierro de la ferritina y hemosiderina pero no de la hemoglobina, mioglobina, citocromos, oxidasas, catalasas o peroxidases. Una molécula de deferoxamina une un átomo de hierro formando un complejo de hierro altamente estable a pH fisiológico y por lo tanto un gramo puede unir casi 93mg de hierro. La excreción urinaria de hierro es de 1- 10 % de la cantidad movilizada después de la infusión subcutánea; pero la eliminación urinaria de hierro de 0.5 mg/kg/ día es indicativa de un balance negativo de hierro. La cantidad de hierro eliminado por la orina es máxima al principio del tratamiento por lo que se cree que sólo es quelado el metal más accesible. La orina se vuelve de un color rojizo y varía de unos individuos a otros.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾ La deferoxamina es rápidamente retirada del plasma con una vida media de 5 – 10 min., y una vida media total de 3 horas por lo que necesita largas infusiones subcutáneas. La deferoxamina en el hígado se une al hierro de los hepatocitos, formando ferrioxamina es excretada por la bilis.

Técnica y vía de administración:

La deferoxamina es administrada en infusión subcutánea en 8-12 horas, en una dosis de 25 – 50 mg/kg dependiendo de la edad y nivel de sobrecarga. Dosis bajas deben ser consideradas en los niños menores de 5 años, o en los niveles bajos de ferritina.

La vía de administración del fármaco, tiene influencia importante en la efectividad de este, ya que la experiencia clínica ha demostrado que la inyección intramuscular tiene menos efecto que la infusión intravenosa o subcutánea.⁽¹⁶⁾

Los estudios comparativos demuestran que el efecto de la infusión subcutánea es equivalente al 89-90 % del efecto obtenido de una infusión intravenosa.

La vía de administración subcutánea, se realiza a través de una aguja de tipo mariposa, insertada por vía subcutánea en diferentes partes del cuerpo (región abdominal, región interna del muslo y brazos), conectada a una línea de infusión de una bomba infusora portátil. La infusión es continua por 8-10 horas y aplicada de 5-7 veces por semana, con una dosis media total de 20-50mg x Kg x día, aplicada en distintos puntos corporales.

La dosis de Deferoxamina debe ser ajustada de acuerdo a los depósitos corporales y la edad, aplicando **ciclos de deferoxamina** antes de cada transfusión hasta que los niveles de ferritina sérica estén menores de 1000µgramos/l, lo cual si tomamos en cuenta que los pacientes son dependientes de transfusiones, la terapia de quelación debería administrarse crónicamente.

Los ajustes de la dosis de deferoxamina deben ser hechos con los niveles de ferritina usando un índice terapéutico que consiste en:

Dosis media diaria (mg/kg)

Ferritina (µg/L)

Este índice debe ser < 0.025 en todas las ocasiones.⁽²⁷⁾

Efectos adversos de deferoxamina:

Los efectos colaterales de la deferoxamina son raros, comúnmente son dolor eritema, edema e inflamación principalmente en el sitio de aplicación.

Los cuales comparados con los efectos tóxicos de la sobrecarga de hierro son tolerados..

La quelación adecuada tarda meses o años y al incrementar la dosis de quelante en un intento de acelerar la remoción de hierro aumenta el riesgo de toxicidad de los quelantes de hierro pudiendo llegar a afectar el hierro involucrado en el metabolismo celular.

Existen reportes ocasionales de toxicidad ocular y/u óptica casi exclusivamente a dosis mayores de 50 mg/kg./día o en pacientes con niveles bajos de ferritina o con enfermedad renal. En cuanto a la toxicidad ocular, se describe disminución de la agudeza visual, ceguera nocturna, alteración de la visión de los colores, neuropatía óptica.

La ototoxicidad cursa con tinitus alteración de en el audiograma y a veces sordera, normalmente reversible, pero es recomendable realizar exámenes visuales y auditivos periódicos.⁽²⁷⁻²⁸⁾

Técnica de administración: La deferoxamina se administra generalmente de forma lenta; es decir, de forma subcutánea en infusión continua por 8- 12 horas diarias durante cinco a siete noches por semana como mínimo para lograr obtener niveles estables y mejor efecto quelante, esto requiere para una mejor monitorización el internamiento de los pacientes en el área hospitalaria. Actualmente se han desarrollado además los quelantes orales, los cuáles recientemente se están introduciendo al país.⁽²⁹⁻³⁰⁾

En el estudio comparativo de la efectividad de la aplicación de Deferoxamina por vía subcutánea tanto en bolos como en infusión subcutánea continua publicado

por Yareli et.al.⁽³¹⁾ Realizaron un seguimiento de un año a una muestra de 20 pacientes con diagnóstico de Talasemia, en un estudio a corto y largo plazo, para determinar la eficacia de la deferoxamina utilizada en infusión subcutánea continua para 10 horas diarias vs. Deferoxamina en bolos subcutáneos dos veces al día, los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de 10 pacientes en cada uno. Se dosificó la excreción de hierro en una recolección de orina de 24 horas, posterior al inicio del tratamiento; además realizan biopsia hepática y Resonancia magnética al inicio y a un año de seguimiento.

El grupo Italiano de Verona,⁽³²⁾ también comparó dos técnicas de aplicación de la deferoxamina, aplicando a un grupo el medicamento en infusión subcutánea continua y al segundo grupo la misma dosis del medicamento en forma de bolos subcutáneos en una muestra de 27 pacientes entre edades de 17-77 años, el cual incluyen pacientes con hemosiderosis adquirida secundaria a transfusiones múltiples en diversas patologías, como Leucemia mieloide aguda, Anemia de células falciformes, Mielofibrosis, síndromes mielodisplásicos. Utilizando como parámetro de medición a corto plazo la **excreción del hierro en orina**, con una muestra tomada en una recolección de orina de 48 horas y como parámetro a largo plazo la medición de control de la ferritina sérica, encontrando en sus resultados que la disminución de la concentración de Ferritina en 26 pacientes fue de 1631.5+/-627 microgramos /L. En el estudio de tesis de postgrado realizado en México en el Centro Médico Nacional "La Raza";⁽³³⁾ En la cuál se estudia la efectividad de la deferoxamina en bolos subcutáneos. En el cual en siete pacientes menores de 16ª de edad, con diagnóstico de anemia hemolítica hereditaria y aplasia pura de serie roja con hemosiderosis secundaria a transfusiones múltiples, se les aplicó quelación con Deferoxamina en bolos s.c, 2 veces a 1 día por 5 días, con las primeras dos aplicaciones intrahospitalarias, y luego adiestrando a los padres para la aplicación en casa, demostrando la disminución de la ferritina sérica posterior a un mes de tratamiento en un 9 %⁽³³⁾ (Ver anexo 1). Como se ha evidenciado la transfusión crónica predispone a la toxicidad del hierro acumulado como ferritina en los tejidos, implicando complicaciones mortales a largo plazo por acumulo de hierro en órganos vitales como músculo cardíaco, pulmón, hígado y riñón, ocasionando deterioro en la función de dichos sistemas, acortando la esperanza de vida del paciente, por lo que el clínico está en la obligación de brindar un manejo integral, no sólo corrigiendo la anemia, sino prevenir la sobrecarga de hierro y todas las complicaciones que esta implica.⁽³⁴⁾ La deferoxamina es conocida como el quelante del hierro tradicional, ya que múltiples estudios demuestran su efectividad y es utilizada como tratamiento estándar comparativo de los nuevos quelantes.⁽³⁰⁾ El tratamiento quelante con deferoxamina debe ser administrado en el paciente dependiente de transfusiones a lo largo de su vida mientras no disminuyan sus requerimientos transfusionales, como profilaxis y/o tratamiento de la sobrecarga de hierro.⁽³⁴⁾

JUSTIFICACIÓN

La quelación con deferoxamina en los pacientes sometidos a transfusión crónica es un tratamiento establecido para evitar la sobrecarga de hierro que causa falla orgánica múltiple a largo plazo en todos los pacientes.

La infusión continua de deferoxamina, es el tratamiento convencional aunque presenta dificultad en la administración por su larga duración en aplicación.

La técnica de administración de deferoxamina bolos aporta la ventaja de poder efectuarse en 5 a 10 minutos, dos veces al día por cinco días antes de cada transfusión.

Esta característica ambulatoria podrá ofrecer al paciente y su familia el tratamiento con mayor comodidad y puede reducir el tiempo de ocupación de la cama en el hospital.

Sin embargo, para la introducción de la técnica de bolos se requiere la evidencia de la no inferioridad en la efectividad, ya que no hay estudios concluyentes al respecto en la literatura internacional, y menos aún en la población mexicana pediátrica.

Por esto consideramos necesario realizar un ensayo clínico controlado y así obtener estimadores de los parámetros necesarios en niños en nuestra población de estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La quelación de los pacientes con sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones crónicas se realiza convencionalmente con deferoxamina en infusiones subcutáneas de 12 horas diarias por cinco días antes de cada transfusión. Hay una alternativa de aplicación ambulatoria en forma de inyección en bolos 2 veces al día por el mismo número de días, la cual ofrece el tratamiento con mayor comodidad al paciente y a su familia; además reduce considerablemente el tiempo de la ocupación de la cama en el hospital. Sin embargo, este procedimiento es novedoso en México y no se ha comprobado hasta la fecha, si no es inferior con respecto a la efectividad de quelación en la población mexicana pediátrica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿La aplicación de deferoxamina por inyección de bolos subcutáneos dos veces al día administrada en 5 a 10 minutos por cinco días no es inferior en la efectividad como quelante de hierro, comparada con la deferoxamina en infusión subcutánea continua administrada en 12 horas en los pacientes con sobrecarga de hierro?

OBJETIVO GENERAL

Comparar la efectividad de la quelación del hierro, posterior a la utilización de deferoxamina aplicada en infusión subcutánea de 12 horas vs. bolos subcutáneos aplicados en 5-10 minutos, 2 veces al día, en pacientes politransfundidos con sobrecarga de hierro.

Objetivos específicos

1. Determinar la severidad de hemosiderosis secundaria en relación con el número de transfusiones.
2. Establecer la diferencia entre los niveles séricos de ferritina antes y después de la administración de deferoxamina en las dos técnicas: infusión subcutánea continua vs. bolos subcutáneos dos veces al día.
3. Determinar la excreción urinaria de hierro en la recolección de orina de 24 horas de los pacientes tratados con deferoxamina en infusión de 12 horas, comparados con la excreción urinaria de hierro recolectada en el mismo período de tiempo, de los pacientes a quienes se les administró bolos subcutáneos dos veces al día.
4. Comparar el perfil de hierro posterior a la aplicación de Deferoxamina por ambas técnicas.

HIPÓTESIS

1. A mayor número de transfusiones, mayores serán los niveles de ferritina en pacientes politransfundidos.
2. El nivel de ferritina posterior a la administración de deferoxamina en bolos es similar al nivel de ferritina posterior a infusión.
3. La excreción urinaria de hierro cuantificada en la recolección de orina de 24 horas realizada a los pacientes tratados con bolos subcutáneos, no es inferior a la cuantificación de la excreción de hierro en orina de los pacientes con infusión continua de deferoxamina.
4. El perfil de hierro posterior a la aplicación de Deferoxamina en bolos es similar al perfil de hierro posterior a infusión.

MATERIALES Y MÉTODOS

Clasificación de la investigación:

El presente estudio se clasifica como prospectivo, longitudinal, aleatorizado, comparativo, de brazos cruzados, controlado.

Población objetivo:

- Niños con diagnóstico clínico de Hemosiderosis adquirida.

Población elegible:

- Que asisten al servicio de Hematología del INP a partir de Diciembre 2006.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cualquier género
- De 0-18 años edad en el momento que se incluye al estudio.
- Con diagnóstico de hemosiderosis secundaria
- Antecedente de 10 transfusiones o más
- Con niveles de ferritina sérica mayor de 1,000 microgramos/litro.
- Que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de hemocromatosis congénita
- Pacientes que utilicen otro tipo de quelantes

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no completen aplicación del medicamento.
- Pacientes que no se les realice la medición de la excreción urinaria de hierro durante tratamiento y la ferritina sérica de control posterior a la aplicación del medicamento.

DISEÑO

Ensayo clínico controlado de brazos cruzados. Inicialmente se asignó uno de los tratamientos con Deferoxamina: bolo o infusión de manera aleatoria a los sujetos que cumplieran los criterios de selección y posteriormente la segunda aplicación del medicamento con la técnica opuesta a la inicial.

Administración de deferoxamina:

El primer grupo se hospitalizó y se aplicó deferoxamina en infusión subcutánea continua por medio de una bomba de infusión conectada a la pared abdominal a través de una aguja tipo mariposa calibre 25G x $\frac{3}{4}$ de pulgada, administrándose la Deferoxamina en un periodo de 12 horas por cinco noches consecutivas a dosis de 40 mg x kg x día.

Al segundo grupo se le aplicó la Deferoxamina en forma bolos subcutáneos con una jeringa de 20 ml. de capacidad y a través de una aguja de mariposa con las mismas características colocada en la pared abdominal del paciente. El medicamento fue infundido en un período de 5-10 minutos en frecuencia de dos veces al día con un mínimo de 6 horas de diferencia por cinco días de forma ambulatoria, a la misma dosis. Con una relación de la dilución de 1ml de SF 0.9%= 100mg de Deferoxamina.

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE QUELACIÓN**Determinación del nivel de hierro urinario:**

Para determinar la excreción de hierro se realizó una recolección de orina de 24 horas durante cada aplicación de deferoxamina, y las muestras fueron analizadas en el laboratorio de química de este INP en el aparato automatizado: SYNCHRON LX

Determinación del nivel de ferritina sérica:

A todos los pacientes se les realizó el primer control de ferritina posterior a un mes de la primera dosis de aplicación de deferoxamina y luego un mes después de la

aplicación de la segunda administración del medicamento, dichas muestras fueron analizadas en el laboratorio de hormonas de este INP.

A todos los pacientes se les dosificó niveles séricos fibrinogeno, PCR, VSG, durante cada control de ferritina sérica para descartar la coexistencia de algún proceso infeccioso agudo que pueda influir los resultados de los valores de ferritina.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

Edad	Cuantitativa continua.
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica.
Diagnostico	Cualitativa nominal politómica.
Modo de administración de Deferoxamina (bolos/infusión)	Cualitativa nominal.
Número de transfusiones previas al tratamiento con Deferoxamina.	Cuantitativa discreta
Transfusiones durante el tratamiento con Deferoxamina ,(sí / no)	Cualitativa nominal
Momento de medición de ferritina,(Inicio / Final)	Cualitativa nominal
Fibrinogeno,(alterados si o no)	Cualitativa nominal
Proteína C reactiva, (alterados si o no)	Cualitativa nominal
Velocidad de sedimentación globular (alterados si o no)	Cualitativa nominal
Bloque (cada uno de los pacientes como bloque)	Cualitativa nominal

VARIABLES DEPENDIENTES

Ferritina (final tratamiento)	Cuantitativa continua
Excreción urinaria de hierro cuantificada en recolección de orina de 24horas	Cuantitativa continua

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todas las variables serán analizadas de manera separada, primero su distribución para reportar los valores de las mediciones de tendencia central y de dispersión; Se analizará cada uno de los pacientes como bloque. Para determinar la relación entre número de transfusiones y el nivel de ferritina sérica se llevará a cabo el análisis de regresión lineal múltiple donde la variable dependiente sea el nivel sérico de ferritina y las variables independientes: número de transfusiones. y los reactantes de fase aguda (fibrinogeno, proteína C reactiva y VSG), siendo estas últimas las variables confusoras. Las diferencias de ferritina posterior a la

administración de deferoxamina en las dos técnicas se evaluará por el análisis de la comparación de dos medias muestrales no independientes, construyendo el modelo de regresión lineal múltiple donde la variable dependiente será el nivel de ferritina y las variables independientes serán el momento de la medición: ya sea antes/después de la aplicación de deferoxamina, y la administración de transfusiones durante el tratamiento de quelación fue analizada como variable confusora. Con respecto al nivel de excreción urinaria de hierro, se someterá la hipótesis a la prueba estadística por medio del análisis de regresión lineal múltiple, donde la variable dependiente sea el nivel de hierro en orina de 24 horas y las variables independientes serán la técnica de aplicación del medicamento: bolos/infusión, aplicándolo a cada uno de los pacientes como bloque.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio seguirá los principios de las buenas prácticas clínicas, la declaración de Helsinki y de las regulaciones de Salud en México. En todo momento se guardará la confidencialidad de los resultados. Se agrega carta de consentimiento informado para los padres o tutores (anexo 2), la cuál fue sometida a la aprobación del comité de ética del INP.

TAMAÑO MUESTRAL

El cálculo del tamaño de la muestra ideal se hizo con base en la formula del Jones B *et al.* ⁽³⁶⁾ Para el estudio de no inferioridad, utilizando como el estimador de la varianza de la excreción urinaria de hierro, dato publicado en Yarali *et al* ⁽³¹⁾ por la cual reporta la varianza de la excreción urinaria de hierro de 24 horas de una muestra que consiste en 20 niños de 5 a 15 años de edad, con los niveles de $\alpha < 0.05$ y $\beta < 0.2$.

$$z \{1-(\alpha/2)\} = z_{0.975} = 1.96$$

$$z (1-\beta) = z_{0.80} = 0.84$$

$$\text{Varianza: } (4.3\text{mg/kg})^2 \text{ (Yarali et al)}$$

La diferencia que se considera no relevante clínicamente: $4.3 \text{ mg/kg} * 0.5$

$$n = \frac{2 * \text{varianza} * (Z_{0.975} + Z_{0.80})^2}{(\text{Desviación estándar} * 0.5)^2} = 62.7$$

Sin embargo, actualmente en el INP, ni en otros centros de tercer nivel del país se cuenta con este número de pacientes con sobrecarga de hierro, ni existe evidencia de estudios que establezcan con rigor científico esta problemática, por lo que es necesario un estudio piloto y plantear a partir de este, la muestra necesaria para alcanzar poder estadístico.

Esta propuesta se considera como el inicio de una nueva línea de investigación en el servicio de Hematología, sobre evaluación de la quelación de la sobrecarga de

hierro en los pacientes con hemosiderosis. Se incluyeron 24 pacientes al iniciar el estudio.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Octubre-Noviembre-Diciembre 2006	Elaboración de la 2ª versión del protocolo y sometimiento al Comité de Investigación y Ética del INP.
Enero 2007	Selección de pacientes.
Febrero-Marzo 2007	Realización del estudio.
Abril – Mayo 2007	Análisis de resultados preliminares.
Junio 2007	Análisis y redacción de reporte final.

RESULTADOS

El presente estudio se realizó en 24 pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico establecido de hemosiderosis secundaria a transfusiones múltiples a quienes se les administró Deferoxamina como tratamiento de la sobrecarga de hierro.

De estos, solo 14 pacientes completaron el tratamiento con dos dosis de Deferoxamina administrada por infusión y bolo, por lo que se aplicó el criterio de eliminación en 10 casos.

Antes y después de cada aplicación de Deferoxamina se monitorizaron los valores de los reactantes de fase aguda (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular y fibrinogeno) junto a la realización del examen físico y no se encontraron casos de infección.

La distribución de pacientes por género no mostró predominancia de sexo (Tabla 1).

La distribución por edad se presenta en la Figura 1.

Se observó que el diagnóstico más frecuente en nuestro grupo de estudio fue la Drepanocitosis (Figura 2).

Se determinó el nivel de ferritina inicial de cada paciente antes de la aplicación de la deferoxamina, encontrando un rango de 1167-14,077 μ l, con la mediana de 5037 μ l. (Figura 3). Todos nuestros pacientes contaban con más de 20 transfusiones al momento de iniciar el tratamiento quelante. Entre el número de transfusiones previas y nivel de ferritina se observó correlación medianamente fuerte (Coeficiente de correlación de Pearson = 0.5758, p = 0.0312. (Figura 4).

Se comparó el valor de ferritina posterior a la administración de deferoxamina por las dos técnicas por medio de la prueba de t pareado, y no se encontró la diferencia estadísticamente significativa entre las dos medias (p =0.2915, Figura 5).

La excreción urinaria de hierro en la orina de 24 horas recolectada durante el inicio de la aplicación de Deferoxamina presentó la distribución fuertemente sesgada tanto en la infusión como en bolo (Figura 6), por lo que se procedió la prueba de Wilcoxon Sign-Rank, además del uso de la prueba de t pareado, y en ninguna de las dos pruebas encontramos la diferencia significativa en el nivel de excreción urinaria de hierro. (Figura 7).

El monitoreo de la cinética del hierro a través de los parámetros del perfil de hierro se valoró posterior a cada aplicación de deferoxamina por medio del análisis de t pareada, en ninguno de los tres se encontró diferencia significativa. (Figura 8, 9, 10)

DISCUSIÓN

La sobrecarga de hierro es una complicación inevitable del manejo transfusional en los pacientes con anemia crónica.

Las anemias hemolíticas hereditarias son la causa más frecuente de Hemosiderosis adquirida debido a la necesidad de implementar programas de transfusión crónica desde una corta edad para el adecuado crecimiento y desarrollo de estos pacientes.

La terapia de quelación es necesaria a temprana edad y desde etapas iniciales del tratamiento transfusional.

La caracterización de la Hemosiderosis en nuestra población de estudio mostró que no existe predominancia de género. En el INP la mediana de edad de la población estudiada fue de 8ª 6 meses, estando la mayoría entre 6 y 14 años. (Figura 1).

La Drepanocitosis es la anemia hemolítica más frecuente en nuestro grupo de estudio a diferencia de la literatura que reporta incidencia mundial de 50% de drepanocitosis y 50 % de Talasemia, sobre todo en países del mediterráneo. ^(1,2) en primer lugar. (Figura 2).

El diagnostico de Hemosiderosis se basa en la cuantificación de la ferritina sérica como medida indirecta de los depósitos de hierro en el organismo, aunque se considera que es fácilmente influenciada por factores que pueden alterar su valor como son los procesos infecciosos ⁽²³⁾, lo cuál se descartó en nuestro estudio.

La Deferoxamina es el quelante de hierro tradicional, cuya efectividad está altamente demostrada desde hace años. La falta de accesibilidad a este medicamento impidió que los paciente que fueron tratados en el INP con regimen de terapia transfusional crónica fueran adecuadamente quelados desde que comenzaron a ser sometidos a transfusiones, lo que origina que la mayoría de los pacientes de nuestro estudio se encuentran con niveles mayores de 5000µl/l al momento de ser ingresados. (Figura 3)

Existe una marcada relación entre el número de transfusiones a que son sometidos estos pacientes y el aumento de la ferritina sérica, ya que se considera que la ferritina sérica se eleva arriba de 1000µl después de 10-20 transfusiones de concentrados eritrocitarios, ^(15,16) lo que se observó también en nuestro grupo de estudio. (Figura 4)

Estudios previos con Deferoxamina demuestran que es necesario un tratamiento a largo plazo para una adecuada quelación de hierro y lograr observar una disminución en los niveles de ferritina ^(16,18), lo cuál es una limitante de nuestro estudio ya que se administró el medicamento en un ciclo corto de dos meses, por

lo que no se observó normalización de los valores de ferritina en la población estudiada.

Sin embargo actualmente se considera la excreción urinaria de hierro durante el tratamiento de quelación como una medida de balance de hierro, que brinda una adecuada evidencia de la efectividad del medicamento a corto plazo.^(31,32)

En nuestro estudio se observó que ambos métodos de utilización del medicamento originaban valores similares de excreción de hierro, ya que la distribución de los valores de hierro eliminado por la orina recolectada durante cada aplicación de deferoxamina reportó una mediana de 500 μ /ml en ambos grupos. (Figura 6).

Se conoce por estudios publicados sobre el metabolismo del hierro, que sólo un 10 % del total del hierro movilizado durante la quelación es excretado,⁽²⁷⁾ por lo que el monitoreo del perfil de hierro y específicamente el porcentaje de saturación de hierro son considerados de ayuda para definir la efectividad de esta. No encontramos diferencia en los dos métodos de aplicación de la deferoxamina, tomando en cuenta que el tratamiento se aplicó por corto plazo. ($p= 0.6912$).

CONCLUSIONES

1. La hemosiderosis adquirida está asociada de manera directa con los altos requerimientos transfusionales. Los niveles más altos de ferritina se asocian en forma significativa con el número de transfusiones administradas a los pacientes.(coeficiente de correlación de 0.57, valor de $p= 0.013$).
2. No se encontró diferencia entre los niveles séricos de ferritina posterior a cada uno de los tratamientos, ambos tomados un mes posterior a la aplicación de la deferoxamina.
3. La cuantificación de la excreción urinaria de hierro durante la aplicación de deferoxamina en bolo y en infusión no mostró diferencia significativa en la cantidad de hierro eliminado con un valor de $p=0.096$.(Figura 7)
4. Los parámetros del perfil de hierro como un estimado de la movilización del hierro posterior a la aplicación de Deferoxamina por las dos técnicas, no demostraron diferencia significativa, siendo necesario un seguimiento por un periodo más largo.
5. El tratamiento de quelación de hierro, realizado a los pacientes con Hemosiderosis adquirida utilizando Deferoxamina administrada en bomba de infusión subcutánea continua en un periodo de 12 horas cada día por 5 días es tan efectiva como la Deferoxamina administrada manualmente por medio de jeringa a través de bolos subcutáneos en 5-10 minutos, 2 veces al día por 5 días.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Bello A. Hematología básica. 3ª Edición. México: Editorial Prado, S.A. de C.V.
- 2- Borna-Pignatti C., Galanello R., Thalassemias and Related Disorders: Quantitative Disorders of Hemoglobin Synthesis. En: Greer J, Forester J, Wintrobe's Clinical Hematology, 11 th edition, Lippincott, Williams & Wilkins. 2004. Pag: 1319 - 1325
- 3- Marshall A. Lichtman, Ernest Beutler. Manual de Hematología Willians. Marban libros, Sl. Madrid, España, 2005. Pag: 91-98
- 4- - McKenzie S. Anemias causadas por anomalías en la biosíntesis de la Globina. En: McKenzie S. Hematología clínica, 2ª edición en Español, Editorial: El manual moderno, 2000. Pag: 180-190
- 5- García Conde J, San Miguel J. Hematología, Edición 2003, Madrid, España, Pág.: 195-198, 261-266
- 6- Locatelli F, Rocha V. Related Umbilical Cord Blood Transplantation in patients with talasemia and sickle cell disease. Blood, marzo 2003; vol 101: 2137-2143
- 7- Vázquez J, Vasselto E. Reacciones postransfusionales. RFM.2002; 25: 154-162
- 8-- Bravo A. Métodos de inactivación de patógenos en productos celulares sanguíneos. Gaceta Médica, 2003; 137: 2
- 9- Wormwood M. Hemocromatosis. Clin lab Haem.1998; 20: 65-75
- 10- Andrews N. Disorders of iron. Review article. New Eng J.1999; Pág: 1986-1995
- 11- Ponka P, Richardson D. function and regulation of transferrin and ferritin. Seminars in Hematology. 1988; Pag: 35- 54
- 12- Fiench C. Regulators of iron balance in humans. Blood: 1994; 84: 1697- 1702
- 13-Guyton AC, Tratado de fisiología médica 7ª edición. Interamericana Mc Gram Hill, Madrid 1988; 46
- 14- Pinggera W, Lehman P. physiological principles in ferritin iron metabolism. Diagnosis of anemias. Springer-Verlag Wien, New York 1994:1-13
- 15- Brittenham G, Olivieri N. Iron Chelating Therapy and the treatment of thalassemia. Blood 1997; 89 739-61
- 16- Kushner J, Porter J, Olivieri N. Secondary Iron Overload. Hematology. 2001; Pág 47- 55
- 17- Virgilio S, Congia M. Deferoxamine – induced growth retardation in patients with thalassemia major. Journal Pediatrics. 1988; 113: 661-669
- 18- Pignatti C, Stefano P. Growth and sexual maturation in thalassemia major. Journal pediatrics. 1985; 106: 150-155
- 19-Monografía el producto, deferoxamina, Laboratorio Novartis, Suiza, División, Oncología. 2003
- 20 - Weintrob N, Olivieri N. Effect of age at the Start of iron chelation therapy on gonadal function in β - talasemia major. N Engl J Med. 1990; 323: 713-719
- 21- Pennell D. Iron Overload and the heart. Amer Society Hematol. 2004; pag: 20-25
- 22-Hahalis G, Alexopoulos D. Heart failure in β - talasemia syndromes: a decade of progress. Amer J Med. 2005; 118.Pag: 957-967.

- 23- Richardson D, Ponka P. Development of iron chelators to treat iron overload disease and their use as experimental tools to probe intracellular iron metabolism. *Amer J Hematol.* 1998; 58: 299-305
- 24- Porter J. Practical Management of iron overload. *British J Hematol.* 2004; 115, Pág: 239-252
- 25- Olivieri N. Progression of Iron Overload in Sickle Cell Disease. *Seminars Hematology*, 2001; 38: Pág: 57-62.
- 26 -Bollinger D, Fong P. AHFS Drug information, 95, 35o edition. American Society of hospital Pharmacists Inc Bethesda, 1995; 2080 -01
- 27- Porter J, Jaswon M. desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. *British J Haematol.* 1989; 73, 403-409
- 28- Bruce I. Transfusión therapy in congenital hemolytic anemias. *Transfusión Therapy: Clinical Principles and practice*, AABB 2nd Edition, 2005; pag: 75-78.
- 29-Cappellini M, Cohen A, Piga A. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once- daily oral iron chelator, in patients with β - thalassemia. *Blood*, mayo 2006; 107:3455- 3462
- 30- Olivieri N, Koren G. Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron- loaded patients. *Lancet.*1990; 336: 1275-1279
- 31- Yarali N., Fisgn T. Subcutaneous Bolus Injection of Deferoxamine is an Alternative Method to Subcutaneous Continuous Infusión. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28 Pág: 6-11
- 32- Franchini M, Gandini G. Safety and efficacy of subcutaneous bolus injection of deferoxamina in adult patients with iron overload. *Blood.* 2000; 95:2776-2779
- 33 - Juárez Rangel E. Efectividad de Deferoxamina en bolos s.c a las cuatro semanas de tratamiento en el paciente pediátrico con Hemocromatosis adquirida. Tesis postgrado .Centro Medico Nacional, La Raza.
- 34- Taher A. Iron Overload in Thalassaemia and Sickle Cell Disease. *Seminars Hematology.* 2005;pag:1-5
- 35- Bruce I. Transfusión therapy in congenital hemolytic anemias. *Transfusión Therapy: Clinical Principles and practice*, AABB 2nd Edition, 2005; pag: 75-78.
- 36- Jones B, Jarvis P, Lewis JA. Trials to asses equivalence: the importance of rigorus methods, *BMJ.* 1996; 313: 6-39

ANEXO 1. REVISIÓN SOBRE ESTUDIOS RELACIONADOS CON LA APLICACIÓN DE DEFEROXAMINA EN BOLOS.

AUTOR	YARALI	FRANCHINI	JUAREZ
OBJETIVO DEL ESTUDIO	Comparar dos técnicas de administración de deferoxamina, bolos vs. infusión, en la eficacia a corto y largo plazo.	Determinar la seguridad y eficacia de la aplicación de bolos de deferoxamina en los pacientes adultos con sobrecarga de hierro en comparación con infusión subcutánea continua	Demostrar disminución del nivel sérico de ferritina posterior a la administración de deferoxamina en bolos por 4 semanas.
DISEÑO	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, de dos grupos paralelos, sin cegamiento.	Ensayo clínico controlado en brazos cruzados no aleatorizado sin cegamiento.	Estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal, observacional
CONCLUSIONES PRINCIPALES POR LOS AUTORES.	Al término del estudio hubo reducción significativa de los niveles de ferritina ante el nivel basal sin diferencia entre los dos grupos	<ul style="list-style-type: none"> • La excreción urinaria de hierro es similar entre los dos métodos de administración. • Los pacientes presentaron mayor aceptación al método de bolos. • El nivel de ferritina disminuye menor de 500µ/l en el 73% de los Px al término del seguimiento. 	Reporta una disminución de la ferritina sérica del 9% al final de tratamiento.
TAMAÑO DE MUESTRA	20 (10 en cada grupo)	22	7

EDAD	5-15 ^a	18-77 ^a	<16 ^a
DIAGNOSTICOS	talasemias	Drepanocitosis /talasemia/esferocitosis/síndrome mielo- displásico	talasemias/ drepanocitosis/aplasia pura de serie roja
MEDICAMENTO	deferoxamina	Deferoxamina	deferoxamina
VIA ADMINIST	infusión/bolos	infusión/bolos	Bolos
TIEMPO TX	12meses	20+/- 4.5meses	4 semanas
DOSIS	45mg/kg/día	30mg/kg/día	40
FERRITINA INICIAL	BOLOS: 948-3003 µ/L INFUSIÓN: 1134-3329 µ/L	701.9-1635.2 µ/L	MIN1020-6040µ/L mediana=2830
FERRITINA FINAL	BOLOS: 831-2837 µ/L INFUSIÓN: 775-2513 µ/L	347.2- 916.3 µ/L	min715- max2900µ/L Mediana=2558
HIERRO HEPÁTICO INICIAL	BOLOS: 7559+/-3430 mgFe/gr/ peso seco hepático INFUSIÓN: 6774+/-34430 mgFe/gr/ peso seco	no se realizó	no se realizó
HIERRO HEPÁTICO FINAL	BOLOS: 6328+/-3114 mgFe/gr/ peso seco INFUSIÓN: 5479+/-0.775 mgFe/gr/ peso seco	no se realizó	no se realizó
EXCRECIÓN URINARIA DE HIERRO	BOLOS: 10.6+/-4.3 mg/24horas INFUSIÓN: 10.3+/-3.6 mg/24horas	BOLOS: 6933+/-3832.3µ/48horas INFUSIÓN: 6630.4+/-3606.9 µ/48horas	no se realizó
EFFECTOS COLATERALES	No se presentaron	Locales leves	Locales leves

ANEXO 2. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, Distrito Federal, _____ de _____ de _____

Por medio de la presente autorizo que mi hijo (a)

participe en el proyecto de investigación titulado "Tratamiento con deferoxamina administrada en bolos subcutáneos vs. en infusión subcutánea continua en pacientes con Hemosiderosis secundaria a Multitransfusiones en el servicio de Hematología del Instituto Nacional de Pediatría", registrado en el comité local de investigación con el número _____. El objetivo de este estudio es determinar la excreción urinaria de hierro con la utilización de la Deferoxamina en infusión subcutánea continua vs. bolos subcutáneos.

Se me ha explicado que su participación consistirá en la toma de 3 muestras de sangre para valorar los depósitos de hierro en el cuerpo y la recolección de orina de 24 horas para la determinación de la excreción de hierro. El tratamiento con Deferoxamina consistirá en la aplicación de bolos subcutáneos en la pared abdominal, 2 veces al día por 5 días, en la unidad de terapia ambulatoria del servicio de hematología, y/o la aplicación de una infusión subcutánea continua por medio de una aguja tipo mariposa, colocada en la pared abdominal durante 12 horas por la noche por 5 noches, para lo que ameritará internamiento hospitalario.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los riesgos inconvenientes, molestias y beneficios derivados de su participación en el estudio, que son los siguientes: durante la administración del medicamento el paciente puede presentar intolerancia a éste, reacciones de anafilaxia que puede o no requerir la suspensión inmediata del medicamento o reacciones locales como eritema, inflamación y dolor, mismas que pueden ser leves o severas, y en casos raros la muerte por complicaciones inherentes al medicamento. El beneficio principal es la disminución de los depósitos corporales de hierro, principalmente a nivel hepático, cardíaco y endócrino, que sin este tratamiento y a largo plazo, conducen inevitablemente a la muerte por falla orgánica múltiple. Entiendo que conservo el derecho de retirar a mi hijo (a) del estudio en cualquier momento que considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe y que los datos relacionados con su atención médica serán manejados de forma confidencial.

Nombre y firma del padre o tutor del paciente

Dra. Dinora Virginia Aguilar E.

Testigo

Testigo

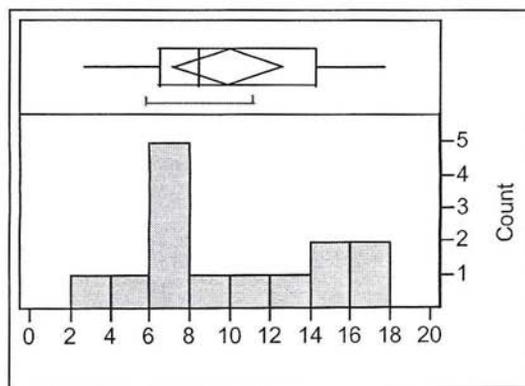
ANEXO 3.

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

SEXO	No. de Pacientes (%)
Masculino	7 (50%)
Femenino	7 (50%)

Figura 1. DISTRIBUCIÓN POR EDAD



100.0%	maximum	17.700
99.5%		17.700
97.5%		17.700
90.0%		17.050
75.0%	quartile	14.350
50.0%	median	8.500
25.0%	quartile	6.600
10.0%		4.350
2.5%		2.800
0.5%		2.800
0.0%	minimum	2.800

Figura 2. DISTRIBUCIÓN POR DIAGNOSTICO

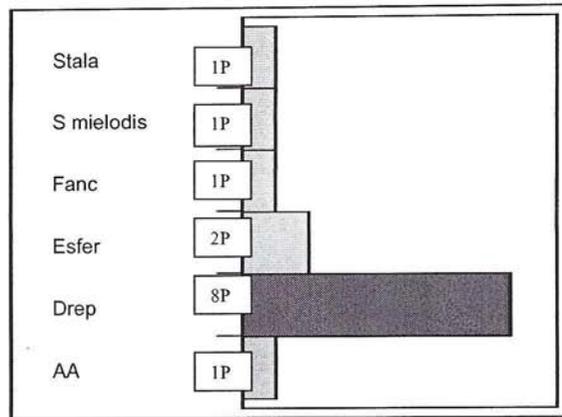


Figura 3. FERRITINA INICIAL

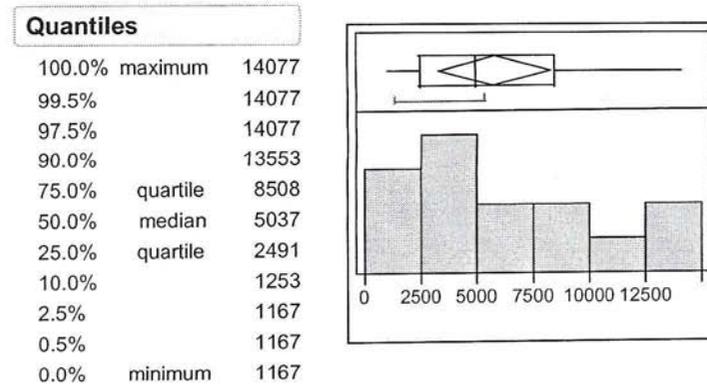
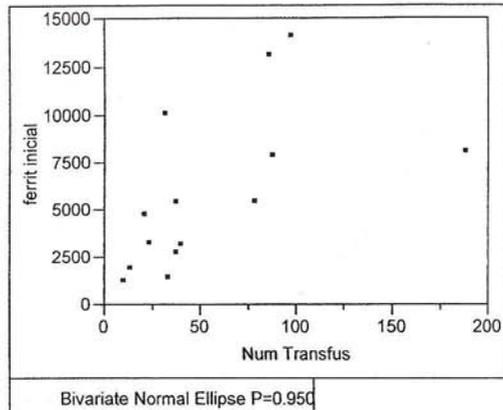


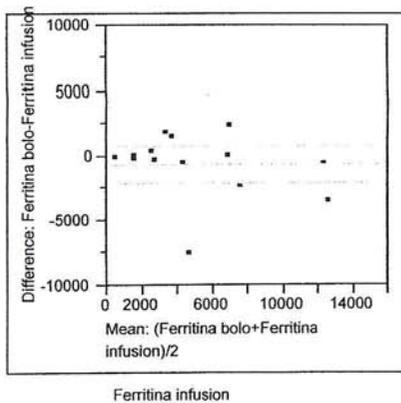
Figura 4. RELACIÓN ENTRE FERRITINA BASAL Y NÚMERO DE TRANSFUSIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO CON DEFEROXAMINA.



Correlation

Variable	Mean	Std Dev	Correlation	Signif. Prob	Number
Num Transfus	56.5	48.03484	0.575833	0.0312	14
ferrit inicial	5839.643	4202.136			

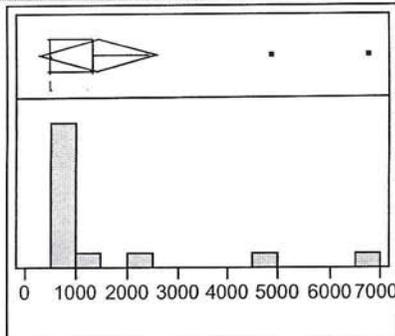
Figura 5. DIFERENCIA DE LAS MEDIAS DE FERRITINA POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE DEFEROXAMINA POR LAS DOS TÉCNICAS: BOLO / INFUSIÓN.



Ferritina bolo	4803.57	t-Ratio	-1.09943
Ferritina infusion	5538.57	DF	13
Mean Difference	-735	Prob > t	0.2915
Std Error	668.528	Prob > t	0.8542
Upper95%	709.267	Prob < t	0.1458
Lower95%	-2179.3		
N	14		
Correlation	0.8136		

Figura 6. DISTRIBUCIÓN DEL NIVEL DE EXCRECIÓN DE HIERRO EN ORINA DE 24 HORAS DURANTE LA APLICACIÓN DE DEFEROXAMINA POR INFUSIÓN/BOLOS

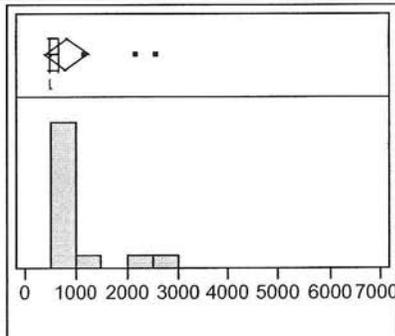
ExcFe u/orina 24hTx infusion



Quantiles

100.0%	maximum	6800.0
99.5%		6800.0
97.5%		6800.0
90.0%		5850.0
75.0%	quartile	1350.0
50.0%	median	500.0
25.0%	quartile	500.0
10.0%		500.0
2.5%		500.0
0.5%		500.0
0.0%	minimum	500.0

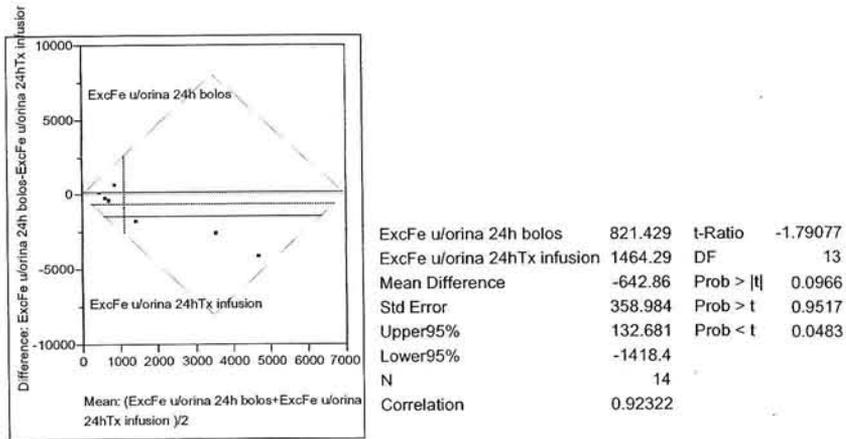
ExcFe u/orina 24h bolos



Quantiles

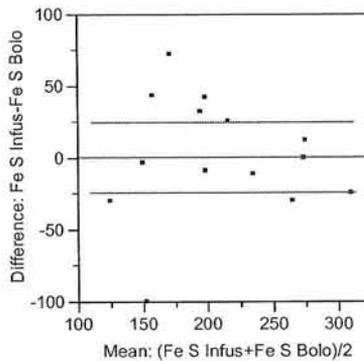
100.0%	maximum	2600.0
99.5%		2600.0
97.5%		2600.0
90.0%		2400.0
75.0%	quartile	675.0
50.0%	median	500.0
25.0%	quartile	500.0
10.0%		500.0
2.5%		500.0
0.5%		500.0
0.0%	minimum	500.0

Figura 7. EXCRECIÓN URINARIA DE Fe POSTERIOR A TRATAMIENTO DE INFUSIÓN Y BOLO



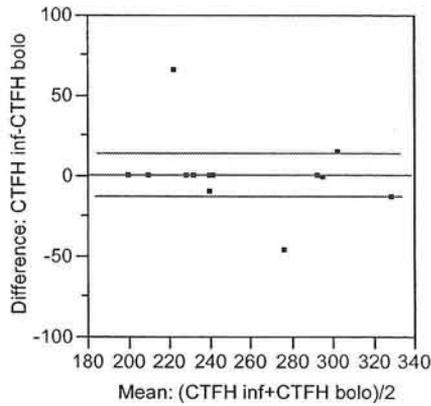
RELACIÓN DEL PERFIL DE HIERRO POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON DEFEROXAMINA BOLOS/INFUSIÓN.

Figura 8. HIERRO SÉRICO



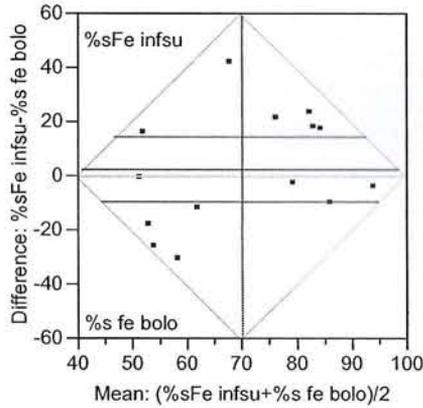
Intervalo de confianza: límite superior de 25.44 – límite inferior de -23.46
 Diferencia de medias: 1 Valor de P: 0.9309

Figura 9. CAPACIDAD TOTAL DE FIJACIÓN DE HIERRO



Intervalo de confianza: Límite superior 13.75 – límite inferior -12.9
 Diferencia de medias: 0.8245 Valor de P: 0.9457

Figura 10. % SATURACIÓN DE HIERRO



Intervalo de confianza: Límite superior 14.44 – intervalo inferior -9.8687
 Diferencia de medias: 2.2857 Valor de P: 0.6912