



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**SOBRECARGA DE HIERRO EN NIÑOS POLITRANSFUNDIDOS EN EL SERVICIO
DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**P R E S E N T A:
DRA. ALMA GURROLA SILVA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA**

MEXICO, D.F. 2015.

INP



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**SOBRECARGA DE HIERRO EN NIÑOS POLITRANSFUNDIDOS EN EL SERVICIO
DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**



**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA**



**DR. ROGELIO ALEJANDRO PAREDES AGUILERA
TUTOR DE TESIS**

INDICE

Antecedentes.....	1
Concentrado eritocitario: definición.....	2
Indicaciones y contraindicaciones de transfusión.....	3
Terapia transfusional crónica.....	5
Complicaciones asociadas a la terapia transfusional crónica.....	6
Sobrecarga de hierro: fisiopatología.....	7
Sobrecarga de hierro en patologías específicas.....	9
Complicaciones y daño a órgano blanco.....	13
Diagnostico.....	14
Tratamiento.....	15
Sobrecarga de hierro en pacientes politransfundidos del servicio de hematología pediátrica en el Instituto Nacional de pediatría.....	17
Material y métodos.....	18
Resultados.....	19
Análisis.....	20
Referencias.....	21
Graficas.....	23

SOBRECARGA DE HIERRO EN NIÑOS POLITRANSFUNDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

ANTECEDENTES

El hierro es un mineral vital para el ser humano. Participa en múltiples procesos metabólicos, ya que se encuentra como componente de enzimas y otros complejos moleculares. Sus funciones principales son el transporte de oxígeno a través de la hemoglobina; síntesis de ADN, al formar parte de la enzima ribonucleotido reductasa; y transporte de electrones.

El papel del hierro en la función del sistema nervioso es fundamental, ya que interviene en la síntesis, degradación y almacenamiento de neurotransmisores, serotonina, dopamina y ácido gammaaminobutirico (GABA). La distribución del GABA y la dopamina coinciden con la de este metal, y se ha sugerido que debe existir alguna participación del hierro en las funciones dopaminérgicas y gabaminérgicas. El recambio cerebral del hierro es muy lento; por lo tanto, las deficiencias producidas en etapas tempranas de la vida son muy difíciles de corregir y tienden a persistir, además de que es imprescindible para la mielinización. El oligodendrito, responsable de la producción de mielina, es el tipo de célula que predominantemente contiene hierro en el cerebro. También se ha relacionado la influencia de este mineral en el hipocampo y áreas de memoria. Incluso se ha asociado la presencia de enfermedades degenerativas cerebrales como Parkinson o demencia con las alteraciones del metabolismo del hierro.

Otros aspectos menos estudiados relacionan la falta de hierro con alteraciones hepáticas como las colelitiasis. Así mismo, se ha correlacionado la falta de hierro con la Pica, trastorno de la conducta alimentaria del que aún se conoce muy poco. Ésta se define como el consumo constante e inadecuado de sustancias no nutritivas durante un período de por lo menos un mes.

Aunque la causa de la pica aún sea desconocida, algunos estudios epidemiológicos y clínicos la relacionan con la falta de hierro y zinc. Se dice que su origen radica en que la carencia de dichos minerales, tiene como respuesta una conducta secundaria del organismo a dichas necesidades. Se ha descrito pica y déficit de hierro en mujeres

embarazadas, niños y personas con pérdidas sanguíneas digestivas, entre otros. Se ha visto que la administración de hierro resuelve la pica en muchos casos, incluso antes de verse corregida la anemia. Todos esto demuestran la importancia del hierro en numerosas funciones orgánicas, siendo imprescindible para la función cognitiva y el rendimiento físico.

El hierro absorbido se almacena en forma de ferritina o se utiliza para formar hemoproteínas (hemoglobina, mioglobina, citocromos, etc). El exceso de hierro se deposita intracelularmente como ferritina y hemosiderina en el sistema reticulo endotelial del hígado, bazo y medula ósea. Cada día, se movilizan de 20 a 30 mg de hierro que proviene de la destrucción de los eritrocitos por el sistema reticulo endotelial. El hierro se reutiliza, predominando cuantitativamente su incorporación a los precursores de eritrocitos de la medula ósea. Una pequeña cantidad se pierde por la orina y el sudor. Un promedio de 0,5 a 2 mg diarios se eliminan a través de pérdidas sanguíneas, secreciones intestinales y de la continua exfoliación de células epiteliales, por lo que la ingesta dietética debe ser la adecuada para mantener la homeostasis del micronutriente.

En humanos, no existe un mecanismo eficiente para la eliminación de este micronutriente, una vez absorbido se reutiliza de forma bastante eficaz, de forma que la absorción está regulada por las demandas metabólicas. Así, cuando las reservas de hierro están disminuidas o cuando hay un incremento en la demanda de eritropoyesis, hay una mayor absorción. Por el contrario cuando se rebasan las necesidades del mismo por un aporte exógeno incrementado sobreviene como consecuencia la presencia de hierro en tejidos que normalmente no son sitios de almacenamiento de hierro y con ello la afectación de su funcionamiento.

CONCENTRADO ERITROCITARIO: DEFINICION E INDICACIONES DE TRANSFUSION EN PEDIATRIA.

El concentrado eritrocitario es el componente obtenido por remoción de una parte del plasma de sangre total que contiene mayoritariamente eritrocitos cuya función es el transporte de oxígeno a los tejidos.

Indicaciones

La cifra de Hb. y/o Hto. no es indicativa para decidir la necesidad de transfusión; es la clínica la que nos hará tomar esta decisión. Los pacientes sin factores de riesgo asociado pueden tolerar bien cifras de Hb. de 7 g/dl o inferiores, siempre que la instalación no sea aguda ni haya hipovolemia asociada. Se deberá indicar la transfusión con la menor cantidad de eritrocitos necesarios para corregir los síntomas. No se deben fijar cifras normales como meta en cuanto a la indicación de transfusiones.

Las recomendaciones de transfusión en niños de acuerdo a la edad son las siguientes:

Transfusión de CE en pacientes de menos de cuatro meses de edad

1. Hto. menor de 20% con cuenta baja de reticulocitos y signos de hipoxia.
2. Hto. menor de 30% en un niño con:
 - Menor de 35% de O₂ en campana cefálica
 - O₂ por cánula nasal
3. Presión mecánica asistida y/o intermitente
4. Apnea o bradicardia (más de seis episodios en seis horas o dos episodios en 24 horas que requieran máscara o bolsa de respiración y que están recibiendo dosis terapéuticas de metilxantinas)
5. Taquicardia o taquipnea significativa (FC >180/min, FR>80/min por 24 horas)
6. Pobre ganancia ponderal (incremento menor de 10 g por día observado por cuatro días a pesar de recibir un mínimo de 100 kcal/kg por día).
7. Hto. menor de 35% en niños con:
 - Campana o casco cefálico con más de 35% de oxígeno
 - Presión mecánica asistida y/o intermitente.
8. Hto. menor de 45% en niños con:
 - Oxigenación por membrana extracorpórea
 - Cardiopatías congénitas cianógenas.
9. Neonatos menores de 24 horas de vida extrauterina con Hto. menor de 40% y Hb. menor a 13 g/d
10. Pacientes que van a ser sometidos a cirugía mayor para mantener valores de hematocrito superior a 30% o valores de Hb. mayores a 10 g/dl.
11. Pérdida aguda mayor al 10% del volumen sanguíneo total (VST) por flebotomía para

estudios de laboratorio o cualquier otra causa de sangrado con una pérdida acumulativa en una semana o menos.

Transfusión de CE en pacientes mayores de cuatro meses.

1. Procedimientos quirúrgicos de urgencia en pacientes con anemia preoperatoria sintomática, cuando otra terapia no pueda ser aplicada para corregir la anemia.
2. Pacientes con pérdida aguda de sangre con signos y síntomas de hipoxia tisular por anemia o con signos y síntomas de hipovolemia por pérdida estimada de más del 15% del VST y sin respuesta a cristaloides y/o coloides, independientemente de los niveles de Hb. y/o Hto.
3. Hto. menor del 24%:
En periodo perioperatorio con síntomas y signos de anemia
Pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia
Pacientes con anemia congénita o adquirida crónica sintomática.
4. Hto. menor a 40% con:
Enfermedad pulmonar severa
Oxigenación con membrana extracorpórea.
Enfermedad de células falciformes (anemia drepanocítica) con:
Accidentes cerebrovasculares, síndrome agudo pulmonar, secuestro esplénico, priapismo recurrente y preoperatoriamente cuando se planea anestesia general para alcanzar una Hb. de 10 g/dl.

Contraindicaciones

Anemia susceptible de corrección por otros recursos terapéuticos (hierro, ácido fólico, B12, eritropoyetina, etc.).

Dosis de administración y procedimiento

Adultos y niños mayores de cuatro meses:

10 a 15 ml/kg de peso por día, preferentemente no exceder de dos unidades de CE en 24 horas en pacientes con anemia crónica.

La velocidad de administración será de 2 a 3 ml por minuto (20 a 30 gotas por minuto) y el volumen máximo por unidad no excederá el 10% del VST.

El incremento por unidad transfundida en paciente adulto es de 1 g/dl de hemoglobina o 3 a 4 % de hematocrito y en el paciente pediátrico 8 ml/kg de peso incrementan 1 g/dl de hemoglobina o 3 a 4% de hematocrito.

TERAPIA TRANSFUSIONAL CRONICA

En conjunto con el tratamiento de la enfermedad subyacente, la anemia crónica es comúnmente tratada con transfusión de concentrados eritrocitarios. Aunque esto es un enfoque de rutina en el tratamiento de la talasemia, las transfusiones son menos frecuentes en los pacientes con otras anemias. Los datos recientes, sin embargo, han demostrado además el valor de las transfusiones regulares para niños con anemia drepanocítica, reduciendo significativamente el riesgo de derrame cerebral primario y secundario, hospitalizaciones totales, eventos de enfermedad vaso-oclusiva, síndrome torácico agudo y falla en el crecimiento. Estos datos han tenido un impacto significativo en la práctica clínica, lo que ha generado la realización de recomendaciones para detección Doppler transcraneal en niños y terapia transfusional para todos los pacientes de alto riesgo. Aunque el valor de transfusiones de glóbulos rojos para los pacientes que se someten a transfusiones regulares se reconoce cada vez más, este enfoque presenta un desafío clínico adicional: la sobrecarga de hierro.

Cada unidad de glóbulos rojos contiene 200 a 250 mg de hierro y las transfusiones repetidas pueden saturar rápidamente la transferrina de un paciente; provocando la subsecuente sobrecarga de hierro que se desarrolla después de 10 a 20 transfusiones. La acumulación del exceso de hierro conduce a la formación de un hierro unido a transferrina. Este es un componente tóxico del hierro libre y se asocia con el daño progresivo a órganos blanco, incluyendo el hígado y el corazón, los niños incluso de 15 años pueden desarrollar falla cardíaca. En pacientes pediátricos, la acumulación de hierro en la glándula pituitaria anterior produce una amplia variedad de alteraciones endocrinas sistémicas, que conducen a la maduración sexual retardada y falla en el crecimiento. La sobrecarga de hierro se puede evaluar mediante el uso de una variedad de mediciones, tales como los niveles de ferritina sérica y la concentración de hierro por biopsia de hígado. Sin embargo los niveles de ferritina puede no indicar de forma fiable la cantidad de total de hierro corporal.

Cada vez más se prefiere la monitorización de la terapia de quelación del hierro mediante técnicas no invasivas tales como el dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID, que es una técnica de diagnóstico por imagen. Utiliza un campo magnético de muy baja potencia con detectores sensibles para medir la interferencia del hierro en la ferritina y la hemosiderina) y la resonancia magnética, lo que se ha traducido en una mejor gestión de la terapia quelante.

COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA TERAPIA TRANSFUSIONAL CRONICA

La transfusión de concentrado eritrocitario conlleva riesgos inherentes a todos los pacientes tales como infección, sobrecarga de hierro, reacciones alérgicas, aloinmunización, y reacciones transfusionales hemolíticas agudas o tardías.

ALOINMUNIZACION

La aloinmunización a los antígenos de los glóbulos rojos es una complicación importante asociada a transfusiones crónicas de eritrocitos en pacientes con anemias hemolíticas, síndromes anémicos de etiología congénita, anemias por defecto de membrana eritrocitaria y todas aquellas que requieran el uso de terapia transfusional crónica, produciendo aloanticuerpos y autoanticuerpos que complica la realización de pruebas cruzadas, retardo en la disposición de las transfusiones, y aumenta el trabajo y costo en la obtención de unidades de glóbulos rojos compatibles. La alta tasa de aloinmunización en dichos pacientes es multifactorial. La discordancia del grupo sanguíneo, la expresión de los antígenos de los donadores son el más factor importante aunque el volumen de transfusión, el grado de coincidencia entre antígenos y la edad de primera transfusión son también factores determinantes.

En estados unidos se estima una prevalencia de aloinmunizacion entre 0.5 y 1.5% en la población general y entre 18 y 76% únicamente para los grupos ABO y anti D para en pacientes con anemia drepanocitica bajo terapia transfusional crónica.

REACCIONES TRANSFUSIONALES HEMOLITICAS TARDIAS

Las reacciones transfusionales tardías se caracterizan por la presencia de fiebre, dolor y signos de hemólisis (coluria, ictericia, palidez) pueden ocurrir hasta 2 semanas después de una transfusión y representan una complicación potencialmente mortal de la terapia transfusional de glóbulos rojos. Se estima que la incidencia de esta es de hasta el 5% de pacientes transfundidos con ECF experimentarán una reacción postransfusional tardía. Estas reacciones también pueden ocurrir sin signos clínicos evidentes de hemólisis y con pruebas de detección negativas.

El síndrome hiperhemólisis es una complicación grave descrita en pacientes con drepanocitosis en el que la hemoglobina del paciente cae más bajo que el valor previo a la transfusión lo que sugiere la hemólisis de eritrocitos autólogos además de los del donador. Los posibles mecanismos de destrucción de los glóbulos rojos incluyen una hemólisis transitoria, la supresión de la eritropoyesis y destrucción de eritrocitos por macrófagos activados.

SOBRECARGA DE HIERRO:

FISIOPATOLOGIA.

En condiciones normales se encuentran de 4 a 5 g de hierro en el organismo, de los cuales 65% forma parte de la Hb, 4% de la mioglobina, y 1% de diferentes compuestos que promueven la oxidación intracelular. En todos estos sistemas, el hierro participa como transportador de oxígeno, y al cumplir esta función se convierte en un eficiente transportador de electrones y en catalizador del sistema óxido-reducción, cuya función depende de la capacidad del Fe para mantener en forma cíclica el estado ferroso y el férrico.

Aproximadamente 0.1% del Fe está combinado con la transferrina y circula en el plasma y 15- 30% está almacenado unido a la ferritina en el sistema reticuloendotelial y en el hígado. Cuando la ferritina se encuentra totalmente saturada de Fe hay pequeñas cantidades que se almacenan dentro de las células como acúmulos que son fácilmente identificados mediante microscopía óptica, una forma extremadamente insoluble conocida como hemosiderina.

Debido a que los humanos no tienen un mecanismo fisiológico para remover el hierro del organismo, existe una homeostasis cuidadosamente regulada del hierro en el cuerpo, la que normalmente es mantenida en 40 mg/ kg en las mujeres y alrededor de 50 mg/kg en los hombres.

En individuos saludables, el metabolismo del hierro es equilibrado con cantidades similares del elemento absorbido por la dieta y las pérdidas en las heces a través de las células epiteliales y la pérdida de sangre; tales cantidades representan aproximadamente 1 a 2 mg de hierro por día.³ Una vez que el Fe ha traspasado la luz intestinal y entra a la circulación, viaja a través de la circulación unido a la transferrina una proteína bilobulada producida en los hepatocitos y macrófagos.

El síndrome anémico forma parte de una gran variedad de entidades nosológicas. La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia en la edad pediátrica, y el tratamiento es con sales de hierro administradas por vía oral. Este hierro es utilizado por el organismo en la medida de sus requerimientos y como el organismo tiene mecanismos homeostáticos que regulan la absorción del metal, una vez que se corrige la deficiencia no representa peligro de sobrecarga de hierro.

Otras causas de anemia en la edad pediátrica son producto de factores genéticos que producen alteraciones cualitativas y cuantitativas de la síntesis de hemoglobina, entidades que por la hemólisis constante tienen requerimientos incrementados de hemotransfusiones y, consecuentemente, el peligro potencial de desarrollar sobrecarga de hierro. En este grupo de padecimientos se encuentra la anemia drepanocítica y los síndromes talasémicos. Con menor frecuencia encontramos alteraciones que pueden ser congénitas o adquiridas, pero que durante su evolución pueden tener requerimientos variables de transfusiones de hemoderivados, dependiendo de la respuesta que tengan al tratamiento específico.

En este grupo se incluyen a todos los síndromes de falla medular: anemia aplásica adquirida y congénita, aplasia pura de la serie roja síndromes mielodisplásicos y síndromes diseritropoyéticos. El avance logrado en las últimas décadas en la investigación de biología molecular ha permitido mayor comprensión de la fisiopatología de las anemias, los mecanismos que se suceden en el continuo patológico que inicia con

éstas, el tratamiento con terapia transfusional crónica y la sobrecarga de hierro como una condición patológica que se suma a la enfermedad de base y promueve complicaciones orgánicas que pueden ser mortales.

Esta complicación, resultado de la incapacidad del organismo para eliminar el hierro acumulado, podría evitarse sin embargo, en múltiples ocasiones, la atención que demanda el padecimiento principal impide que el clínico estime el riesgo de sobrecarga de hierro. Actualmente se dispone de mejores fármacos quelantes administrados por vía oral, capaces de eliminar este mineral sin exponer más al organismo del paciente pediátrico a los efectos deletéreos del hierro.

SOBRECARGA DE HIERRO EN PATOLOGIAS ESPECÍFICAS

Para muchos pacientes con anemias crónicas, las transfusiones recurrentes de glóbulos rojos son la piedra angular en el tratamiento. Sin embargo, con cada unidad de sangre transfundida, se administran 200-250 mg de hierro al paciente. No existe un mecanismo natural para la eliminación del exceso de hierro del cuerpo y por lo tanto el hierro se acumula poco a poco y llega entre 5 y 10 años a niveles tóxicos que afectan a los órganos principales tales como el corazón y el hígado. Esta condición, comúnmente conocida como la sobrecarga de hierro o hemosiderosis transfusional, puede causar daño a órgano blanco y la muerte. Actualmente la única forma de evitar los efectos nocivos de la sobrecarga de hierro es la terapia de quelación.

La etiología, patología y el pronóstico de la sobrecarga de hierro en la anemia dependiente de transfusiones también depende de la condición subyacente del paciente. Las patologías más comúnmente asociadas a anemia crónica y que requieren transfusiones sanguíneas frecuentes son la beta-Talasemia, enfermedad de células falciformes (ECF) y el síndrome mielodisplásico MDS. La Beta-talasemia y la drepanocitosis son enfermedades de herencia recesiva causadas por variantes de los genes de hemoglobina. Las personas que heredan un solo gen beta-globina afectado son portadores sanos (por ejemplo, de beta-talasemia, o hemoglobina E, S o C). ^{4,5,6.}

Las personas que heredan dos genes beta-talasemia (o un gen beta-talasemia y uno hemoglobina Gen E) tiene una enfermedad grave, por lo general con anemia transfusión dependiente.

Aquellos que inician requerimientos transfusionales regulares antes de los 2 años de edad generalmente tienen diagnóstico de beta talasemia. La minoría tiene un trastorno leve que no requieren transfusiones regulares en la vida temprana, pero puede llegar a ser dependiente de transfusión después: estos son los que tienen diagnóstico de beta-talasemia intermedia. ⁶

Las personas que heredan dos genes de la hemoglobina S, SS, o un gen para la hemoglobina S y un gen para la beta-talasemia o hemoglobina C, D Punjab o O árabe tiene un trastorno de células falciformes. Beta-talasemia mayor.

Los recién nacidos con beta-TM tienen una incapacidad casi total para producir cadenas beta-globina, lo que conduce a una deficiencia en la producción de hemoglobina. Por lo que a la edad de 6 meses, el niño comenzará a desarrollar anemia severa, que si no se trata, dará lugar a aumento de la producción de eritropoyetina y la expansión de la médula ósea ineficaz, deformidades óseas, retraso del crecimiento, hiperesplenismo y eventualmente muerte.

El tratamiento transfusional regula estos mecanismos patológicos para que el crecimiento y desarrollo sean normales hasta alrededor de 11 años de edad. Sin embargo, con cada transfusión, el hierro es depositado en el cuerpo, en particular en el corazón, hígado y sistema endocrino. La sobrecarga de hierro resultante provoca un fallo de crecimiento y desarrollo en la pubertad y la muerte temprana (entre 12 y 24 años de edad), por lo general de complicaciones cardíacas.

Los pacientes que reciben terapia de quelación del hierro pueden vivir hasta los 40 años y más. Desafortunadamente, la adherencia al tratamiento es subóptima, sobre todo en los adolescentes y jóvenes adultos. Se estima que hasta un tercio de los pacientes no llevan un tratamiento adecuado, lo que conlleva a la muerte temprana.

Incluso los pacientes que no reciben transfusiones regulares pueden desarrollar sobrecarga de hierro secundaria a la eritropoyesis ineficaz y a la absorción de hierro intestinal deficiente.

ENFERMEDAD DE CELULAS FALCIFORMES

La enfermedad de células falciformes es un grupo muy heterogéneo de trastornos en la que los glóbulos rojos contienen hemoglobina S con una pequeña o nula cantidad de hemoglobina A adquiriendo una forma de hoz cuando están destituidos de oxígeno. La forma común y grave es la anemia de células falciformes (SS o homocigotos hemoglobina S). A la edad de 6-9 meses la mayoría de los niños homocigotos desarrollan anemia hemolítica debido a una disminución sustancial en la supervivencia de los eritrocitos (17 días en comparación con 120 días en personas sanas) Por lo que para compensar la hipoxia los pacientes a menudo tienen un volumen de plasma aumentado e hipertrofia cardíaca.

Los pacientes con enfermedad de células falciformes también desarrollan vaso oclusión en la que los glóbulos rojos falciformes bloquean el lumen de los vasos sanguíneos y conducen a una crisis de dolor, como el síndrome torácico agudo y las crisis vaso oclusivas propiamente dichas, que no son mortales, pero se presentan inicialmente en los pacientes que mueren súbitamente por causas naturales o en las 24 horas de la búsqueda atención médica de emergencia. La mayoría de estas muertes son en homocigotos. Las causas de muerte se deben principalmente a infecciones o accidente cerebrovascular ⁷

En los pacientes con enfermedad de células falciformes la indicación de transfusiones crónicas son principalmente para prevenir los accidentes cerebrovasculares y el síndrome torácico agudo, reducir la incidencia de las crisis dolorosas y la insuficiencia cardíaca crónica o insuficiencia renal.

La patología de la sobrecarga de hierro en la SCD no ha sido tan ampliamente estudiada como en los pacientes con talasemia SCD pero parecen tener menos enfermedad hepática y disfunción endocrina que ellos. Aunque como los pacientes con talasemia suelen recibir transfusiones con más frecuencia y desde una edad más temprana que los pacientes de SCD, esto puede ser un factor de confusión.

En vista de la evidencia de que el patrón de daño a órganos blanco inducido por el hierro no es la misma en SCD que en talasemia, es evidente que la sobrevida que ofrece el tratamiento quelante, varía en función de la condición anémica subyacente.

Síndrome mielodisplásico

El síndrome mielodisplásico (MDS) es un grupo heterogéneo de enfermedades tipificada por insuficiencia de la médula ósea y un mayor riesgo de desarrollar leucemia mieloide. La forma primaria de MDS por lo general se presenta en pacientes mayores de 50 años de edad; la forma secundaria puede ocurrir en cualquier edad y se adquiere posterior al daño de la médula ósea después de la aplicación de quimioterapia o radioterapia.

Hay dos sistemas de clasificación de MDS: El Sistema Internacional de Puntaje Pronóstico (IPSS) y la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estos se utilizan para indicar riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda. Según el IPSS, pacientes se clasifican como de riesgo bajo, intermedio-1, riesgo intermedio-2 o alto de desarrollar aguda leucemia mieloide, con una mediana de supervivencia de 5,7, 3,5, 1,2 y 0,4 años respectivamente.

Los pacientes con MDS con frecuencia tienen anemia transfusión - dependiente y después de haber recibido más de 20 unidades de glóbulos rojos, un alto riesgo de desarrollar sobrecarga de hierro a corto plazo.

OTRAS ANEMIAS

Hay una serie de condiciones anémicas raras que pueden requerir transfusiones de sangre frecuentes, tales como anemia de Diamond Blackfan (DBA) y anemia aplásica. DBA es un trastorno congénito raro que se caracteriza por una insuficiencia de la médula con desarrollo subsecuente de la anemia, típicamente dentro de los primeros 2 años de vida. La mayoría de los pacientes pueden ser controlados con esteroides, pero algunos pacientes requieran transfusiones frecuentes ya sea o no en combinación con esteroides, lo cual puede conducir a sobrecarga de hierro. La anemia aplásica es una enfermedad rara causada por insuficiencia medular, en general se refiere a la forma adquirida de la condición aunque hay una serie de formas hereditarias tales como anemia de Fanconi. La forma adquirida generalmente se produce como el resultado de una reacción autoinmune,

típicamente idiopática. La mayoría de los pacientes requerirán transfusiones de sangre frecuentes en algún momento de su vida (potencialmente de por vida) y son por lo tanto pacientes en riesgo de sobrecarga de hierro.⁶

COMPLICACIONES Y DAÑO A ORGANO BLANCO

El hierro excedente tiende a depositarse en diferentes tejidos; inicialmente en hígado, pero cuando la sobrecarga de Fe es constante se puede depositar prácticamente en cualquier parte del organismo, incluyendo corazón, SNC, sistema endocrino, músculo e inclusive en piel, produciendo consecuencias que incluyen cirrosis, disfunciones endocrinas como la deficiencia de hormonas del crecimiento, insulina, hormonas luteinizante y folículo-estimulante, que pueden, llevar a falla en el crecimiento, diabetes mellitus e hipogonadismo hipogonadotrófico, con disminución en la fertilidad como manifestación clínica. Otra de las complicaciones asociadas a sobrecarga de hierro es la pigmentación de la piel y enfermedades cardíacas, estas últimas siendo consecuencias potencialmente fatales. Sin embargo, la cardiomiopatía puede ser más frecuente en los pacientes con sobrecarga de hierro transfusional que en los pacientes con hemocromatosis hereditaria, probablemente debido a la rápida sobrecarga de hierro instalada de forma aguda.^{7,8,9}

La cardiomiopatía es la principal causa de muerte en los pacientes con talasemia mayor. Una vez que el corazón es afectado, el pronóstico para el paciente es pobre debido a la falta de terapias intervencionistas. Inclusive antes del desarrollo de la falla del corazón, los pacientes con talasemia mayor pueden ser asintomáticos y la disfunción ventricular sólo descubierta a través de la resonancia magnética.

La cardiomiopatía puede también presentarse como consecuencia de la terapia de transfusión entre los pacientes con talasemia intermedia, anemia de células falciformes y síndromes mielodisplásicas, entre otras anemias dependientes de transfusión. Por lo anterior, resulta indispensable la monitorización constante de los pacientes con anemia crónica independientemente de la etiología de la misma. Una vez identificado un paciente con altos requerimientos transfusionales, es necesario tratar de prevenir la sobrecarga de hierro. Las transfusiones de 120 mL/kg/año de concentrado eritrocitario pueden ocasionar sobrecarga de hierro que se correlacionan con niveles de ferritina en suero mayores a 1,000 g/L.

DIAGNOSTICO DE SOBRECARGA DE HIERRO

La determinación de la concentración de hierro hepático es generalmente considerada el estándar de referencia para la estimación de hierro. Este se mide típicamente de muestras de biopsias hepáticas, pero también se puede medir utilizando el dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID) o por imagen de resonancia magnética (MRI), ambos métodos considerados no invasivos pero que pueden no estar disponibles en todos los centros hospitalarios. Estas medidas están sujetas a la variabilidad debido a la falta de la estandarización de la metodología; además, las mediciones de la concentración de hierro hepático vía biopsia puede no ser equiparable con los resultados de SQUID o MRI.^{8,9}

El objetivo para los niveles de hierro del hígado está por debajo de 7 mg / g peso seco. Los niveles superiores a 15 mg / g han sido asociados con un alto riesgo de muerte cardíaca en pacientes con talasemia. Sin embargo, los niveles por debajo de 1 mg / g son evidencia de un sobretreatmento con quelantes de hierro, que tampoco es deseable. En la práctica clínica, el seguimiento de ferritina sérica es más comúnmente utilizado para evaluar el total de la carga de hierro en el organismo y es utilizado como control en la respuesta del paciente al tratamiento. Debido a que las biopsias hepáticas son un método invasivo y tienen una morbilidad elevada, se ha preferido la determinación de ferritina sérica ya que es fácil de realizar, aunque mediciones individuales pueden no ser tan confiables como las biopsias hepáticas.

Recientemente se ha extendido el uso de la resonancia magnética en la evaluación de la carga de hierro cardíaco en proyección T2. Este método es de particular valor en pacientes con talasemia, para quienes la falla cardíaca inducida por sobrecarga de hierro es la principal causa de morbilidad y mortalidad. Un estudio reciente estima que la sobrecarga de hierro grave en el corazón se presentó cuando el valor de T2 * fue <10 ms. Considerando que el daño cardíaco inducido por hierro es reversible con la terapia de quelación intensiva si se inicia el tratamiento con suficiente antelación, la detección oportuna es crucial. El consenso general establece que la presencia de hierro en el miocardio no puede predecirse a partir de la biopsia hepática o la determinación de ferritina sérica y las evaluaciones convencionales de la función cardíaca sólo detecta

aquellos pacientes con enfermedad avanzada, por lo que es probable que este método sea cada vez más utilizado, sobre todo en pacientes con talasemia y / o pacientes con riesgo de complicaciones cardíacas.

TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA DE HIERRO

Una vez establecido el diagnóstico de sobrecarga es necesario iniciar la terapia quelante tomando en cuenta que el hierro es esencial para muchas funciones fisiológicas en el organismo, por lo que el objetivo será obtener la quelación sin llevar a la depleción, siendo la principal meta disminuir la concentración de Fe tisular a concentraciones en las que no pueda ocurrir la toxicidad. Con las terapias quelantes actuales, obtener un nivel de hierro tisular seguro lleva meses o años debido a la poca capacidad que tienen para remover el hierro fijo en tejidos. Aunque la concentración de Fe en hígado no necesariamente refleja la sobrecarga en el resto de los tejidos del organismo, se toma como referencia particularmente para disminuir la toxicidad en miocardio que es la principal causa de muerte en pacientes politransfundidos. El objetivo es obtener una excreción diaria de Fe de 0.4-0.5 mg/k/día. Esto se logra al movilizar el Fe unido o no unido a transferrina intracelular y hierro lábil hepatocelular a través de la quelación con deferoxamina medida en el Fe fecal. Por otra parte, la movilización del Fe procedente del metabolismo de los eritrocitos que ocurre principalmente en macrófagos, se libera rápidamente del macrófago y es captado por el quelante para ser eliminado por orina.^{10,11}

DEFEROXAMINA

Deferoxamina es un ácido trihidroxámico producido naturalmente por *Streptomyces pilosus*, que muestra una gran afinidad por el hierro, al que se une con un índice de relación de 1:1, para así formar un complejo hexadentado de hierro. Deferoxamina es pobremente absorbida por el tracto digestivo y tiene una vida media muy corta (20 minutos), por lo que debe administrarse por vía parenteral. La eficacia de deferoxamina para reducir el daño orgánico inducido por la sobrecarga de hierro se ha demostrado en los pacientes talasémicos mostrando que su administración reduce significativamente el riesgo hepático para fibrosis por concentración de hierro, disminuyendo también la incidencia de insuficiencia cardíaca, al revertir los cuadros asociados como la arritmia. La vía de administración es subcutánea, intravenosa o intramuscular.

DEFERIPRONA

La deferiprona fue el primer desarrollo de un quelante oral. Se trata de un quelante bidentado, donde tres moléculas del mismo se unen por cada molécula de hierro. Se absorbe rápidamente, y alcanza sus concentraciones pico en 45-60 minutos. Su vida media plasmática ha sido estimada en 91.1 minutos y se inactiva en el hígado por glucoronidación, induciéndose excreción de hierro casi exclusivamente con la orina, y una pequeña parte en heces. La dosis usual es de 75 mg/kg/d.

DEFERASIROX

El deferasirox fue desarrollado en respuesta a la clara necesidad de un medicamento cómodo, eficaz y bien tolerado. El proceso de desarrollo se inició en 1993, cuando Novartis (Basilea, Suiza) produjo más de 700 compuestos quelantes de hierro con alta afinidad y selectividad para el mismo. El uso de un modelo basado en la química computacional, el bi -hidroxifenil-triazol mostró la mayor promesa, ya que combinaba los atributos de quelante de hierro con el potencial para sintetizar varios derivados. Se sintetizaron 40 compuestos con esta estructura. Solo una molécula, conocida como 'ICL670' o deferasirox, paso esta prueba y posteriormente ingresó a un programa de desarrollo clínico riguroso en 1998.^{10,11}

Deferasirox es un quelante del hierro tridentado, lo que significa que se requieren dos moléculas para formar un complejo estable con cada átomo de hierro (Fe^{3+}). La molécula activa (ICL670) es altamente lipofílica y tiene 99% de unión a proteínas. Las propiedades clave de quelación de deferasirox son:

- Alta afinidad de Fe^{3+} (aproximadamente 14 y 21 veces mayor que su afinidad para el cobre)
- La biodisponibilidad oral
- Efectivo en dosis múltiples; permitiendo que los regímenes flexibles
- Generalmente es bien tolerado.
- Vida media larga (16.08 horas); permitiendo que la dosificación sea de una vez al día (dosis estándar de 20-30 mg / kg / día). debe tomarse con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de la comida.

- Los comprimidos deben ser completamente disueltos en agua, jugo de naranja, o jugo de manzana hasta obtener una suspensión fina; esta formulación significa que deferasirox es fácil de usar en la práctica pediátrica.

SOBRECARGA DE HIERRO EN PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS EN EL SERVICIO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA DEL INESTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

POBLACIÓN

Pacientes pediátricos de 1 año a 18 años de edad con diagnóstico de sobrecarga de hierro secundaria a tratamiento con transfusión de concentrados eritrocitarios de forma crónica, tratados en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2005 al 2010.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes masculinos o femeninos de 1 a 18 años de edad

Cuenten con diagnóstico de sobrecarga de hierro

Hayan iniciado tratamiento quelante con deferasirox

DESCRIPCION DEL ESTUDIO Y VARIABLES A INVESTIGAR

Se investigaran las características demográficas de los pacientes con sobrecarga de hierro para establecer las condiciones basales de dicha población de pacientes

Edad

Sexo

Lugar de origen

Diagnostico de base

Cantidad de concentrado eritrocitario transfundido en ml/kg

Niveles de ferritina al diagnostico de sobrecarga de hierro y al momento del estudio.

Tiempo de tratamiento con deferasirox.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) en México, en pacientes con diagnóstico de sobrecarga de hierro secundaria al régimen de transfusión crónica

Objetivos:

- Establecer las características demográficas de los pacientes con el diagnóstico de sobrecarga de hierro, cuyo tratamiento tiene como base la terapia transfusional crónica.
- Describir los niveles basales de ferritina al diagnóstico de sobrecarga de hierro.
- Identificar la tendencia de los niveles de ferritina de acuerdo al número de transfusiones previas al diagnóstico de sobrecarga.
- Establecer la existencia de balances negativos de hierro en los pacientes que actualmente se encuentran en tratamiento con deferasirox.
- Identificar las condiciones basales de los pacientes que inician terapia de quelación de hierro con deferasirox.

Se incluyeron un total de 43 pacientes pediátricos de diversas regiones de la República Mexicana (Guerrero, Tamaulipas, Veracruz, Guanajuato, Chiapas, Oaxaca y Distrito Federal), de ambos géneros, con edades entre 2 a 18 años con diagnóstico establecido de sobrecarga de hierro (ferritina >1,000 mcg/L cuyo diagnóstico principal era anemia drepanocítica (18 pacientes) esferocitosis (6 pacientes) talasemia (4 pacientes) anemia aplásica (5 pacientes) u otras anemias (anemia aplasia pura de serie roja, síndrome mielodisplásico, anemia hemolítica no microesferocítica) (10 pacientes).

Resultados

Se encontró dentro de las características demográficas y de acuerdo al diagnóstico de base un predominio de pacientes originarios del estado de Guerrero en 39% y 50% en el caso de pacientes con drepanocitosis y talasemia respectivamente (gráficas 1 y 2), 67% de los pacientes con diagnóstico de esferocitosis originarios del Distrito Federal (gráfica 3), 60% del Estado de México en el caso de pacientes con anemia aplásica y otras anemias (gráfica 4).

En el caso de los niveles basales de ferritina al diagnóstico de sobrecarga de hierro se encontró una moda de 1,811mcg/dl, con media de 1,866mcg/dl y mediana de 3,630mcg/dl (gráfica 5), valores encontrados posterior a un régimen crónico de transfusión de concentrado eritrocitario con un promedio de 16 transfusiones previas al diagnóstico de sobrecarga.

Referente al uso de deferasirox se encontraron 13 pacientes en tratamiento al momento del estudio con los diagnósticos de anemia drepanocítica (8 pacientes), en donde se encontró que únicamente cuatro pacientes iniciaron y continuaron el tratamiento con deferasirox a dosis óptimas de 20 a 30mg/kg/día, (gráfica 6 y cuadro 1), β talasemia (2 pacientes) (gráfica 7), esferocitosis (1 paciente) (gráfica 8), otras (anemia hemolítica no microesferocítica y síndrome mielodisplásico) (gráfica 9), cuyo balance de hierro de acuerdo a las mediciones seriadas de ferritina fue positivo en el 61.3% y negativo o neutro en el 38.5%. Se encontró registrado en los expedientes clínicos el mal apego al tratamiento por parte de los pacientes por diversas causas, así como la inexistencia o existencia insuficiente del medicamento en la institución.

Análisis

No se obtuvieron balances negativos de hierro en 61.5% de los pacientes en tratamiento con deferasirox por diversas causas como la falta constante del medicamento en el INP y por tanto inicio de tratamiento a dosis subóptimas, el inicio de tratamiento a dosis adecuadas en pacientes que continuaron con altos requerimientos transfusionales y la falta de apego al tratamiento, documentado en el expediente clínico por días y en algunos casos meses. En 38.5% de los pacientes en los que se obtuvieron balances neutros o negativos se observó que tanto la dosis de inicio como la de seguimiento de deferasirox fueron óptimas y el apego de los pacientes fue íntegro.

El avance logrado en las últimas décadas en la investigación de biología molecular ha permitido mayor comprensión de la fisiopatología de las anemias, los mecanismos que se suceden en el continuo patológico que inicia con éstas, el tratamiento con terapia de HT y la final sobrecarga de hierro como una condición patológica que se suma a la enfermedad de base y promueve complicaciones orgánicas que pueden ser mortales. Esta complicación, resultado de la incapacidad del organismo para eliminar el hierro acumulado, podría evitarse en buena medida. Sin embargo, en múltiples ocasiones, la atención que demanda el padecimiento principal impide que el clínico estime suficientemente el riesgo de sobrecarga de hierro. Actualmente se dispone de mejores fármacos quelantes administrados por vía oral, capaces de eliminar este mineral sin exponer más al organismo del paciente pediátrico a los efectos deletéreos del hierro.¹⁶

Deferasirox es el quelante de más reciente desarrollo; se ha demostrado que con dosis de 10-40 mg/kg se puede conseguir una tasa de excreción de hierro de 0.3 mg/kg/día, la cual puede ser suficiente para mantener el equilibrio férrico en pacientes bajo terapia con HT, posee una potencia comparable a la deferoxamina, es seguro y de fácil administración por vía oral¹⁷ La disponibilidad en existencia de deferasirox y el apego al tratamiento son la piedra angular en el tratamiento de los pacientes pediátricos con sobrecarga de hierro.

Referencias:

- 1.-Gurram MK, Newman W, Kobrinsky N .Prevalence of Iron Overload in Pediatric Oncology Patients After Blood Transfusion. *Clinical Advances in Hematology & Oncolog*, 2012; 10, (6):363-365.
- 2.- Elliott Vichinsky, Iron Overload and Iron Chelation Therapy in Pediatric Patients. *US Hematology*, 2009; 64-67.
- 3.-Capellini MD. Removing the Burden—Iron Overload and Deferasirox (ICL670). *US Oncological Disease*, 2006;67-69.
- 4.-Guinan EC.Diagnosis and Management of Aplastic Anemia.*Hematology*, 2011: 76-81.
- 5.-López N. Terapia de quelación del hierro. *Rev Mex Med Tran*.2010, Vol. 3, Supl. 1, pp S80-S86
- 6.-HershkoC.Oral iron chelators: new opportunities and new dilemmas.*Haematologica/the hematology journal*, 2006; 91(10):1307-1312.
- 7.-Vermylen Christiane.What is new in iron overload?*Eur J Pediatr*. 2008 April; 167(4): 377–381.
- 8.-Olivieri NF, M. Brittenham GM. Iron-Chelating Therapy and the Treatment of Thalassemia.*Blood*, 1997; 89, 3 (February1): 739-761.
- 9.-Ballesteros H, Martín G, García F. Quelantes de hierro: Situación actual y perspectivas terapéuticas.*Farm Hosp* 1995; 19 (6): 323-329.
- 10.-Ceci A, Mangiarini L, Felisi M, Bartoloni F, Ciancio A, et al. TheManagement of Iron Chelation Therapy: Preliminary Data from a National Registry of thalassaemic patients.*Anemia*, 2011: 1-7.

11.-Roberts DJ, Rees D, Howard J, Hyde C, Alderson P, Brunskill S. Mesilato de deferoxamina para el tratamiento de la sobrecarga transfusional de hierro en personas con talasemia dependiente de transfusiones (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).

12.-Alan R. Cohen. New Advances in Iron Chelation Therapy. *Hematology*, 2006:42-44.

13.-Piga A, Porter JB, Griffel L, Victor Dong V, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood*, 2011 118: 884-893.

14.- Villegas A. Nuevas perspectivas terapéuticas en la sobrecarga de hierro. *AnMed Interna* (Madrid) 2006; 23: 511-512.

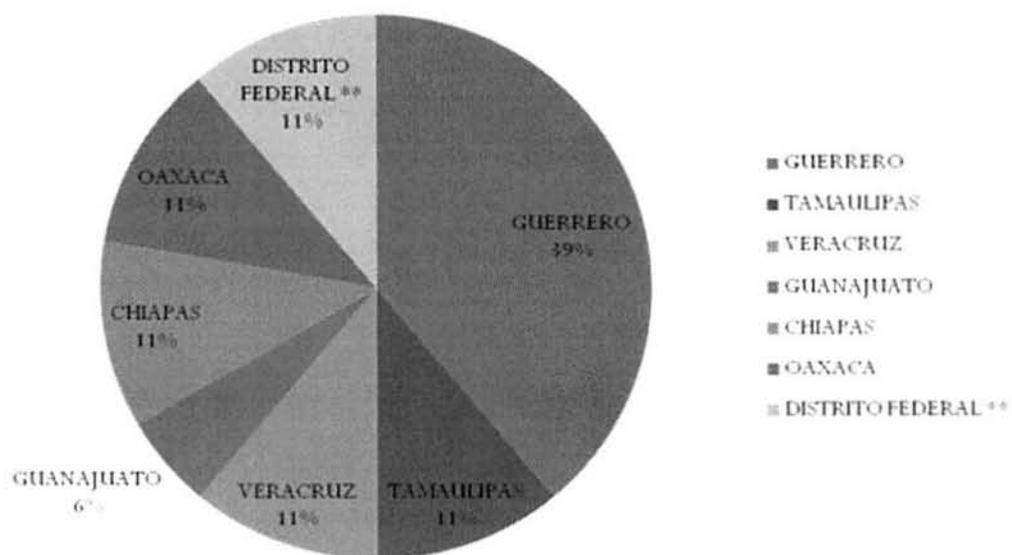
15.- Cada DJ, Levien T, Baker DE. Deferasirox. *Hospital Pharmacy*, 2006; 41, (4): 361-370.

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

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

Gráfica 1. Porcentaje de pacientes pediátricos estudiados con drepanocitosis según Entidad Federativa en México

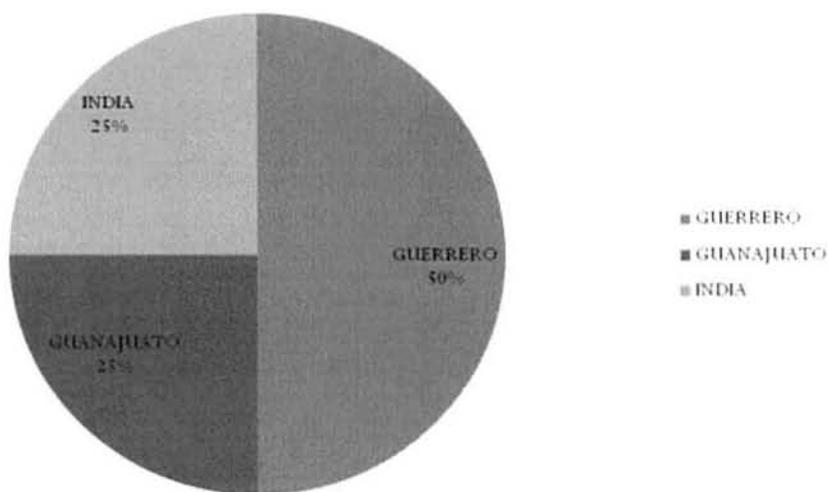
CASOS DREPANOCITOSIS



** La drepanocitosis no es endémica de la región central de país, no se especifica el origen étnico de los padres de dichos pacientes.

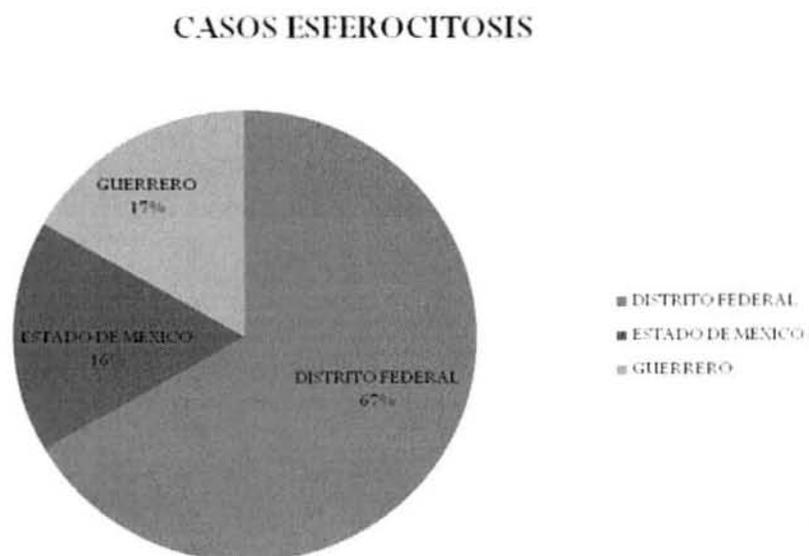
Gráfica 2. Porcentaje de pacientes pediátricos estudiados con talasemias según Entidad Federativa en México

CASOS TALASEMIA



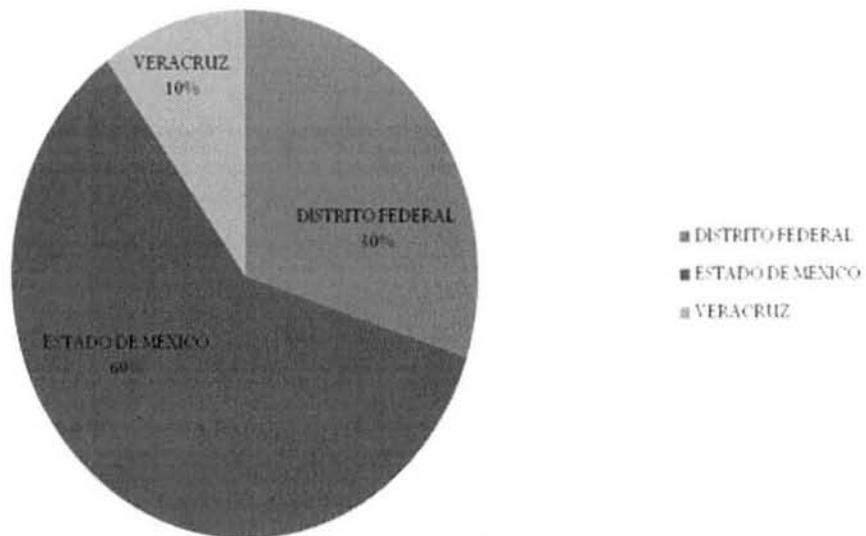
*La paciente es originaria de la India, pero ha continuado el tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfica 3. Porcentaje de pacientes pediátricos estudiados con esferocitosis según Entidad Federativa en México.

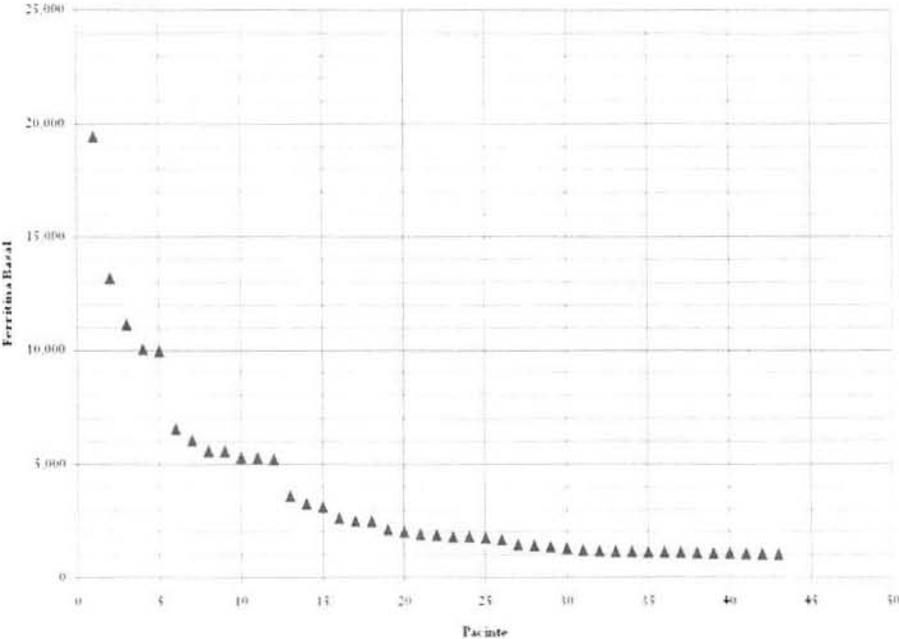


Gráfica 4. Porcentaje de pacientes pediátricos estudiados con otras anemias según Entidad Federativa en México.

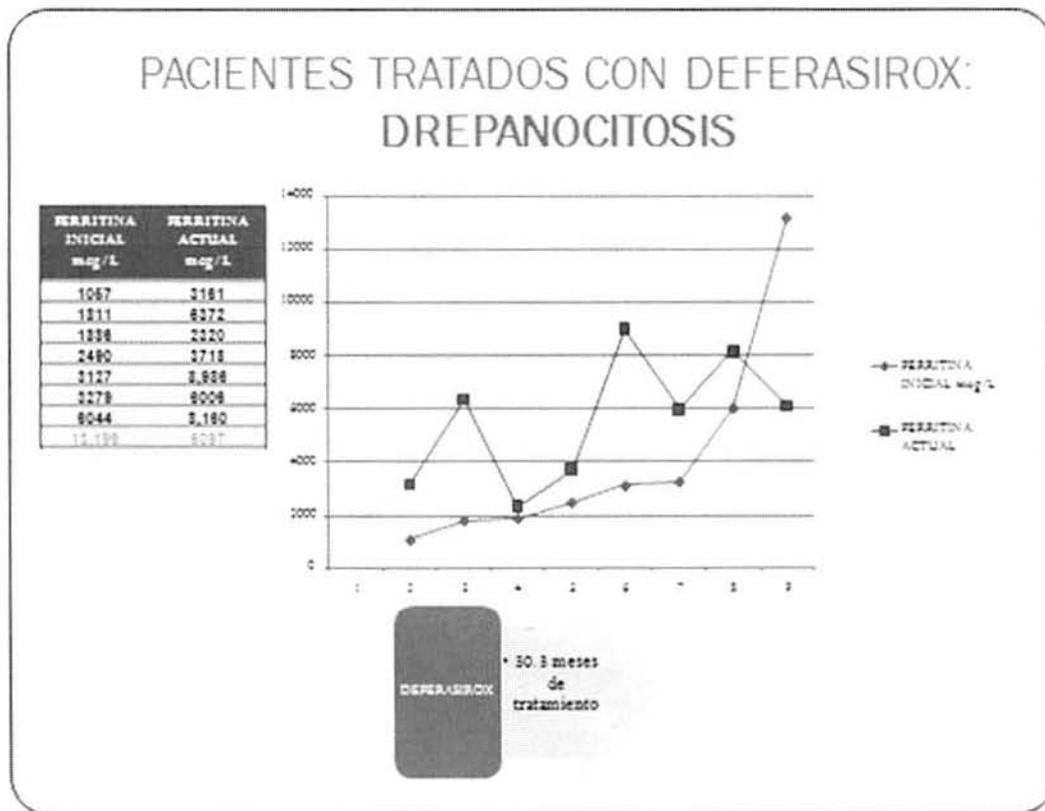
CASOS OTRAS ANEMIAS



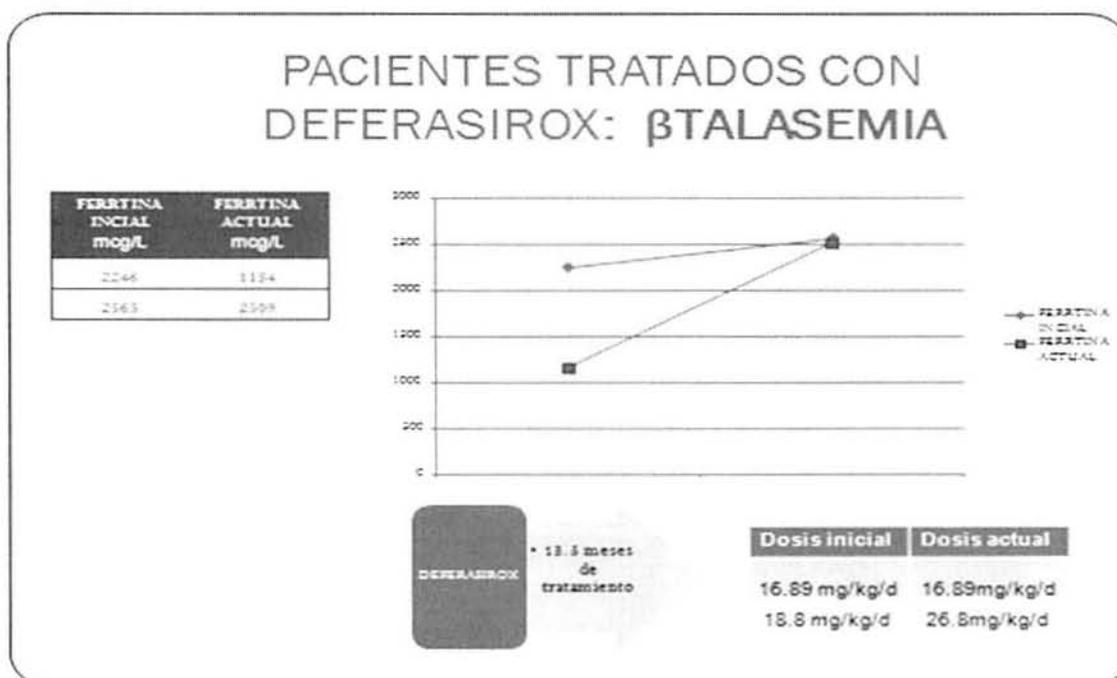
Gráfica 5. Valores basales de ferritina al diagnóstico de sobrecarga de hierro.



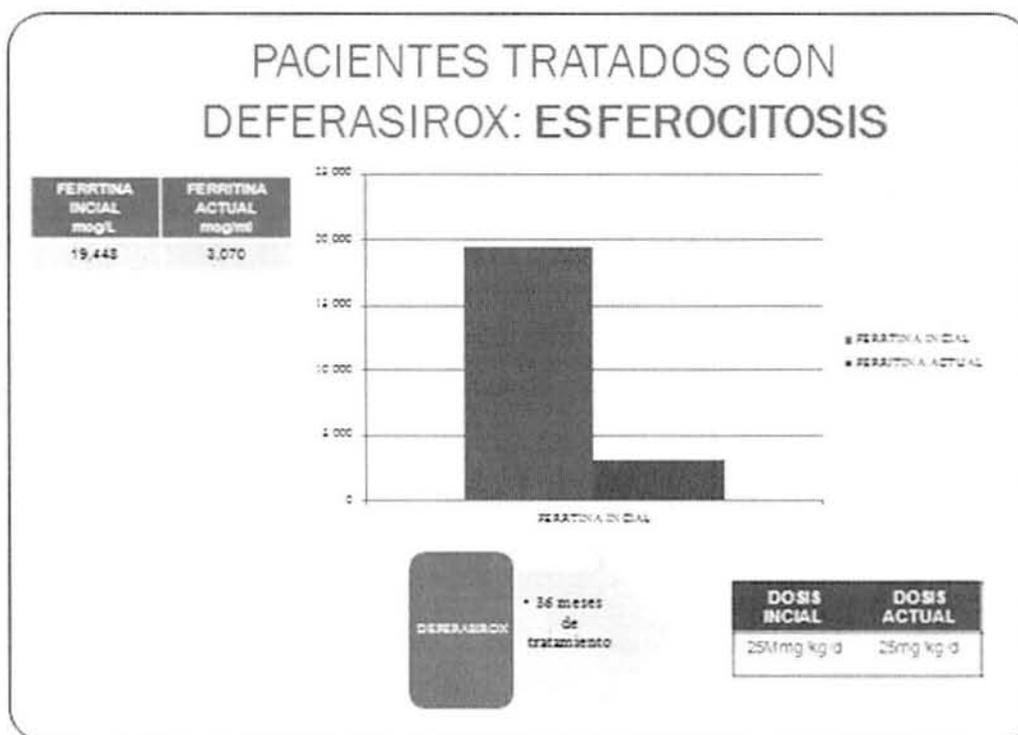
Gráfica 6. Comparación de niveles de ferritina desde el periodo inicial al actual en pacientes tratados con deferasirox con diagnóstico de drepanocitosis.



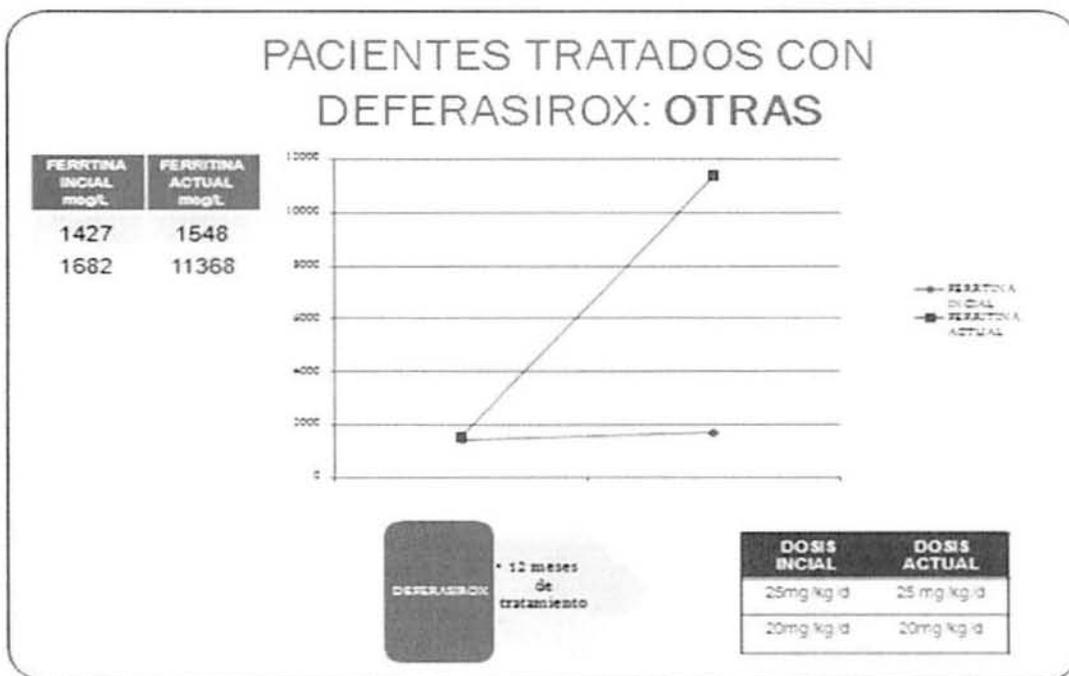
Gráfica 7. Comparación de niveles de ferritina desde el periodo inicial al actual en pacientes tratados con deferasirox con diagnóstico de β talasemia.



Gráfica 8. Comparación de niveles de ferritina desde el periodo inicial al actual en pacientes tratados con deferasirox con diagnóstico de esferocitosis.



Gráfica 9. Comparación de niveles de ferritina desde el periodo inicial al actual en pacientes tratados con deferasirox con diagnóstico de otras anemias (anemia aplasia pura de serie roja, síndrome mielodisplásico, anemia hemolítica no microesferocítica).



Cuadro 1. Comparativo de dosis utilizada de deferasirox en pacientes con diagnóstico de drepanocitosis del periodo basal a dosis al momento del estudio.

DOSIS DEFERASIROX: DREPANOCITOSIS	
DOSIS INICIAL Mg/kg/día	DOSIS AL MOMENTO DEL ESTUDIO
12mg/kg	27.2 mg/kg
29mg/kg	29mg/kg
23.5mg/kg	30.6mg/kg
18mg/kg	18mg/kg
22.7/kg	28.4mg/kg
16.6/kg	16.6mg/kg
14mg/kg	17.2mg/kg
24.4/kg	24.4mg/kg