



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

**CORRELACIÓN CLÍNICA DE FERRITINA Y  
DAÑO MULTISISTÉMICO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN HEMATOLOGIA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:**

**Dra. Adriana Denicia Guevara**

**TUTORES:**

**Dra. Ana Itamar González Ávila**

**Dr. Santos Abel Bello González**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO**  
**FEDERICO GÓMEZ**  
Instituto Nacional de Salud

**MÉXICO, D. F.**

**Agosto 2007**



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.



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

**CORRELACIÓN CLÍNICA DE FERRITINA Y  
DAÑO MULTISISTÉMICO**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA:**

**Dra. Adriana Denicia Guevara**

**TUTORES:**

**Dra. Ana Itamar González Ávila**

**Firma: \_\_\_\_\_**

**Dr. Santos Abel Bello González**

**Firma: \_\_\_\_\_**



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO**  
**FEDERICO GÓMEZ**  
Instituto Nacional de Salud

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitirme llegar a este mundo

A los autores de todo lo que soy Roberto y Genoveva, sin ellos nada de esto sería posible

A mis hermanos Lalo y Beto ya que sin importar la distancia siempre están conmigo

A mi sobrino Betito, mi pequeño gigante

A mi primo Ale por su apoyo incondicional

A mis amigos y amigas por compartir su vida conmigo

A mis Maestros Dra. Itamar y Dr. Bello por enseñarme la esencia de la Hematología Pediátrica

## INDICE

TITULO	PÁGINA
I. ANTECEDENTES.....	1
II. JUSTIFICACION.....	8
III.OBJETIVO.....	8
IV.METODOLOGIA.....	8
V.RESULTADOS.....	12
VI.DISCUSION.....	14
VII.CONCLUSIONES.....	17
VIII.ANEXOS.....	18
IX.REFERENCIAS.....	19

## I. ANTECEDENTES

### METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un elemento de fundamental importancia en los sistemas biológicos por su papel en las vías del metabolismo energético que tienen relación con los mecanismos oxidativos celulares. El hierro es esencial para la síntesis de hemoglobina en las células eritroides de la médula ósea; su ausencia determina eritropoyesis deficiente de hierro y como consecuencia anemia microcítica hipocrómica.

El contenido total de hierro en el organismo puede valorarse determinando los niveles de ferritina sérica, la saturación de transferrina y el hierro hemoglobínico. El hierro orgánico se encuentra en equilibrio dinámico, entre las moléculas de almacenamiento que son la ferritina y la hemosiderina y las de transporte, que incluyen la transferrina plasmática y la mobilferrina intracelular. El hierro incorporado a las moléculas funcionales como la hemoglobina y las enzimas férricas, se encuentra transitoriamente fijo y sólo se recicla cuando la célula completa su ciclo vital y es fagocitada por los macrófagos.

Fisiológicamente el hierro llega al organismo a través de los alimentos, principalmente los alimentos sólidos que contienen hierro; la dieta promedio contiene 15mg de hierro de los cuales pueden absorberse hasta 15% lo cual es suficiente para mantener un balance de hierro adecuado a largo plazo, principalmente por la acción de los mecanismos reguladores del almacenamiento del hierro (1). El hierro heme está más fácilmente biodisponible, ya que el hierro inorgánico solo es captado en el tracto digestivo en forma de ion ferroso, el cual es fijado por las mucinas que lo solubilizan y lo hacen accesible a las integrinas de la superficie celular, las que lo internalizan en un mecanismo en el que intervienen las flavinas (2).

Las células que absorben el hierro se encuentran principalmente en la primera porción del duodeno. No existe mecanismo de excreción específica para el hierro, el organismo sólo pierde el hierro contenido en las células de descamación de los epitelios de rápido recambio; la pérdida diaria promedio es de 0.9mg/día en el varón adulto.

Fisiológicamente es necesario mantener el hierro en forma reducida esto es, en forma de ion ferroso; este último es altamente inestable en presencia de oxígeno ante el cual se oxida rápidamente a ion férrico. Solo cuando el ion ferroso está unido electrovalente a un sistema de quelación similar al del grupo heme, puede existir el hierro en forma reducida en presencia del oxígeno.

El hierro está distribuido en el organismo en un compartimiento que comprende los glóbulos rojos circulantes, las enzimas tisulares y los precursores eritroides, pero existe también una poza plasmática y una poza de almacenamiento la cual incluye una fracción lábil, fácilmente movilizable.

En el plasma la proteína transportadora del hierro es la transferrina, aún cuando existen otras proteínas férricas como la ferritina, en la leche la lactoferrina y en la clara de huevo la conalbúmina. El hierro de los almacenes se encuentra ligado a la ferritina y a la hemosiderina. La mayor parte del hierro del organismo existe como hemoglobina en la masa de eritrocitos circulantes o se encuentra almacenado como ferritina o hemosiderina en el tejido retículo endotelial o los órganos parenquimatosos.

El balance de hierro a largo plazo está determinado por la capacidad de absorción en contraposición con los requerimientos y las pérdidas excretoras. El estrecho margen entre la cantidad de hierro disponible para su absorción y los requerimientos en los lactantes y en el adulto femenino, es la base de la elevada prevalencia de la deficiencia de hierro en todo el mundo.

Algunas patologías hematológicas como las anemias hemolíticas hereditarias; ya sea por defecto en la síntesis de cadenas de hemoglobina, alteraciones en la membrana eritrocitaria, deficiencias enzimáticas, eritropoyesis ineficaz, requieren para su tratamiento de sostén transfusión de concentrado eritrocitario frecuentes lo cual condiciona sobrecarga de hierro.

**Sobrecarga de hierro.** Es el depósito crónico y excesivo de hierro en el organismo. Debido a una alteración en el equilibrio del hierro que ingresa y el que se excreta (3)

Esta sobrecarga se puede encontrar en múltiples patologías hereditarias o adquiridas. Estas enfermedades tienen como común denominador que los pacientes padecen de anemia crónica. Requiriendo transfusión de concentrados eritrocitarios, cabe mencionar que cada mililitro de glóbulos rojos contiene 1 mg de hierro. Sobrepasando con esto el control de los depósitos de hierro condicionando hemosiderosis secundaria. Cuando la anemia se acompaña de eritropoyesis inefectiva, se desencadena la absorción inapropiada del hierro en el tracto gastrointestinal por mecanismos aún no conocidos. De todas las patologías relacionadas la más común son las talasemias.

En la tabla 1 se muestran algunas de las enfermedades asociadas con hemocromatosis.

## Tabla 1.

### Algunas causas de hemosiderosis secundaria

#### A. Anemias hereditarias

1. Talasemias
2. Esferocitosis hereditaria
3. Deficiencia de glucosa 6 P deshidrogenasa
4. Anemia diseritropoyética
5. Deficiencia de piruvato cinasa
6. Anemia sideroblástica

#### B. Anemias adquiridas

1. Anemias diseritropoyéticas y sideroblásticas
2. Cualquier otra anemia que tenga requerimientos transfusionales elevados.

Los regímenes de hipertransfusión es una medida terapéutica indicada para pacientes con anemias hemolíticas hereditarias como las talasemias en las cuales se encuentra un defecto en la síntesis de las cadenas de hemoglobina; condicionando eritropoyesis extramedular con expansión del espacio intramedular; ensanchamiento del diploe de huesos planos, hepatomegalia y esplenomegalia. Para evitar estos efectos se busca con este tratamiento mantener niveles de Hb > 10mg/dl, muchos de estos pacientes requiriendo transfusión de concentrado eritrocitario cada 25 a 30 días en promedio.

En un estudio Británico se encontró en las autopsias de pacientes con talasemia, evidencia de depósito excesivo de hierro en hígado, páncreas, tiroides, paratiroides, glándulas adrenales en la zona glomerular, médula renal, corazón, médula ósea y bazo. Tanto el exceso de hierro parenquimatoso como el hierro libre ó no unido a transferrina continúan siendo la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con talasemia mayor (4). Paradójicamente la absorción intestinal de hierro en los pacientes talasemicos se encuentra aumentada.

Igualmente pacientes con anemia drepanocítica se ha demostrado por estudios de Adams y colaboradores que transfusiones frecuentes de glóbulos rojos previenen eventos vasoclusivos a nivel de SNC (5)

Con los regímenes de hipertransfusión se pretende así mismo disminuir la absorción de hierro sin embargo el depósito de hierro transfundido por glóbulos rojos senescentes se da en el sistema reticuloendotelial. Conforme el hierro se acumula en el organismo, los tejidos del individuo aceleran la producción de moléculas de apoferritina para almacenar el hierro en su forma no tóxica ya sea como ferritina o hemosiderina. La producción de apoferritina puede ser monitorizada por la medición de ferritina sérica. Los niveles de ferritina sérica correlacionan bien con los depósitos corporales totales de hierro.



Conforme los depósitos de hierro aumentan por transfusión y por absorción gastrointestinal, la transferrina llega a una saturación >90%. En paralelo el pool de hierro libre ó no unido a transferrina se incrementa. Esta fuente probablemente refleje la expansión ineficaz de los depósitos intracelulares y se piensa que este hierro libre es particularmente cardiotoxico (6)

El daño celular probablemente ocurre como resultado de la catálisis relacionada con el hierro dando paso a oxidación de los componentes de la membrana. El exceso de hierro produce peroxidación lipídica in vitro. Peroxidación de las membranas mitocondriales y de los microsomas del hepatocito se ha demostrado in vivo (7).

## **ALTERACIONES CARDIACAS**

Las principales causas de muerte en pacientes con talasemia mayor y otras anemias dependientes de transfusión son falla cardiaca ó arritmia. Cada unidad de sangre contiene 200 a 250mg de hierro y los depósitos de hierro normalmente solo son de 0.5 – 1.5g. El organismo no tiene un mecanismo fisiológico para excretar hierro por lo tanto transfusiones repetidas resultan en acumulación de hierro en el sistema reticuloendotelial y células parenquimatosas.

El mecanismo por el cual el hierro daña el miocardio ha sido estudiado in vitro por Link, Hershko y colaboradores. Clínicamente es difícil predecir en un estadio temprano que pacientes están particularmente en riesgo de morir por cardiomiopatía por sobrecarga de hierro. Varios estudios indirectos o no invasivos se han investigado incluyendo medir niveles de ferritina sérica, hierro, electrocardiograma, ecocardiograma, angiografía, los mejores valores pronósticos se han encontrado con la correlación de los niveles de ferritina sérica y el uso de resonancia magnética *T2 star* miocárdico el cual no es accesible en los pacientes de nuestro medio (8).

## **ALTERACIONES HEPATICAS**

El hierro hepático ha sido llamado el estándar de oro para determinar los depósitos corporales de hierro (9). Este ha sido medido por estudio de biopsias hepáticas, resonancia magnética y en algunos países desarrollados por un estudio de superconducción por interfase. Se ha encontrado que con valores >15 mg/g de peso seco se corre mayor riesgo de desarrollo de cirrosis hepática así como alteraciones cardiacas y endócrinas (10).

Como parte de la evolución de estos pacientes se presenta en la mayoría de los casos hepatomegalia así como depósitos de hemosiderina , esto a su vez dando

origen a fibrosis intralobular hepática. Los depósitos hepáticos correlacionan bien con el depósito corporal total de hierro, las enzimas hepáticas pueden ó no estar elevadas a pesar de la sobrecarga de hierro.

Las bilirrubinas en especial la indirecta se encuentran elevadas en la mayoría de los pacientes. El tratamiento quelante disminuye significativamente el daño hepático progresivo (11). Los valores de ferritina sérica han demostrado una correlación directa con los depósitos de hierro hepáticos.

## **ALTERACIONES ENDOCRINAS**

Estas alteraciones se presentan gradualmente teniendo sus máximas manifestaciones en la segunda década de la vida. Las podemos mencionar de la siguiente manera: retraso en el crecimiento corroborándose por edad ósea. Se ha encontrado disminución en la producción de hormona de crecimiento en algunos pacientes en otros disminución de somatomedina que es producida por el hígado en respuesta a la presencia de hormona de crecimiento (12).

Pubertad la cual se encuentra retardada en pacientes con sobrecarga de hierro. Generalmente se puede encontrar desarrollo mamario sin embargo la menarca esta frecuentemente retardada (13). Eventualmente algunas pacientes llegan a presentar amenorrea secundaria. En varones se han encontrado niveles bajos de testosterona. El origen a estas alteraciones se ha encontrado a nivel de las gonadotrofinas es decir en el eje hipotálamo-hipófisis. Se ha encontrado preservación de la producción y niveles adecuado de gonadotrofinas en pacientes bajo régimen de quelación (14).

En un estudio realizado en la Universidad de Therán se colectaron datos demográficos, antropométricos, historia clínica con antecedentes ginecológicos. Percentilas de peso y talla, de acuerdo a los diagramas del National Center for Health Statistics (NCHS). Así mismo se tomo en cuenta el estado de pubertad de acuerdo a las tablas de Tanner. Hipogonadismo se definió como ausencia de desarrollo mamario en niñas y ausencia de aumento del volumen testicular en niños (menor de 4ml) con orquídometro de Prader. Pubertad retardada se definió como más de 2 desviaciones estándar por debajo de la medio para cada sexo.

La amenorrea primaria se definió cuando ausencia de menstruación después de los 16 años ó ausencia de cambios mamarios a los 14 años. Amenorrea secundaria se definió como ausencia de esta por 6 meses después de la menarca. Se realizó medición de ferritina sérica como parámetro de los niveles de hierro sérico corporal. Se realizaron mediciones de otras hormonas como tiroides, hormonas tiroideas y paratiroidea. Resultados. Estatura corta en el 39.3% de los pacientes, hipogonadismo en el 22% de los niños y 12.2% de las niñas.

Hipoparatiroidismo e hipotiroidismo primario se encontró en 7.6% y 7.7% de los pacientes. Cerca del 13% de los pacientes tiene más de una alteración endócrina con una media de los niveles de ferritina sérica de 1678 +/- 955mcg/L (15).

## **ALTERACIONES PULMONARES**

La enfermedad pulmonar restrictiva es la alteración más frecuente en pacientes con sobrecarga de hierro, al presentar fibrosis intersticial pulmonar progresiva y finalmente hipertensión pulmonar (16).

Se han realizado pruebas de función pulmonar para detectar estas alteraciones en estos pacientes incluyendo espirometría, TAC de tórax encontrando en el 24.1% de los pacientes estudiados; atrapamiento de aire demostrado por prolongación del flujo espiratorio forzado. No se encontró correlación entre las alteraciones demostradas por espirometría y las alteraciones encontradas en tomografía (17).

En un estudio realizado en el Hospital Universitario de Hong Kong para determinar el compromiso respiratorio de pacientes con beta talasemia mayor para encontrar la relación entre el grado de compromiso respiratorio y los depósitos totales corporales de hierro; encontrando La alteración respiratoria más común observada en este estudio fue el compromiso en la difusión de oxígeno en el 34% de los pacientes. Se propuso nuevamente que la acumulación de hierro por transfusiones frecuentes es el mecanismo causante de este daño pulmonar (19).

## **DIAGNOSTICO**

La estimación de los depósitos de hierro se puede realizar por medio de la medición de ferritina sérica, la cual es imprecisa sin embargo se ha encontrado en diversos estudios correlación importante con la sobrecarga en hígado principalmente. Las guías de la Federación Internacional de talasemia recomiendan mantener los niveles séricos de ferritina por debajo de 1000mcg/L, sin embargo se ha observado que aún con niveles mucho menores se inicia el daño a diversos órganos y glándulas (20)

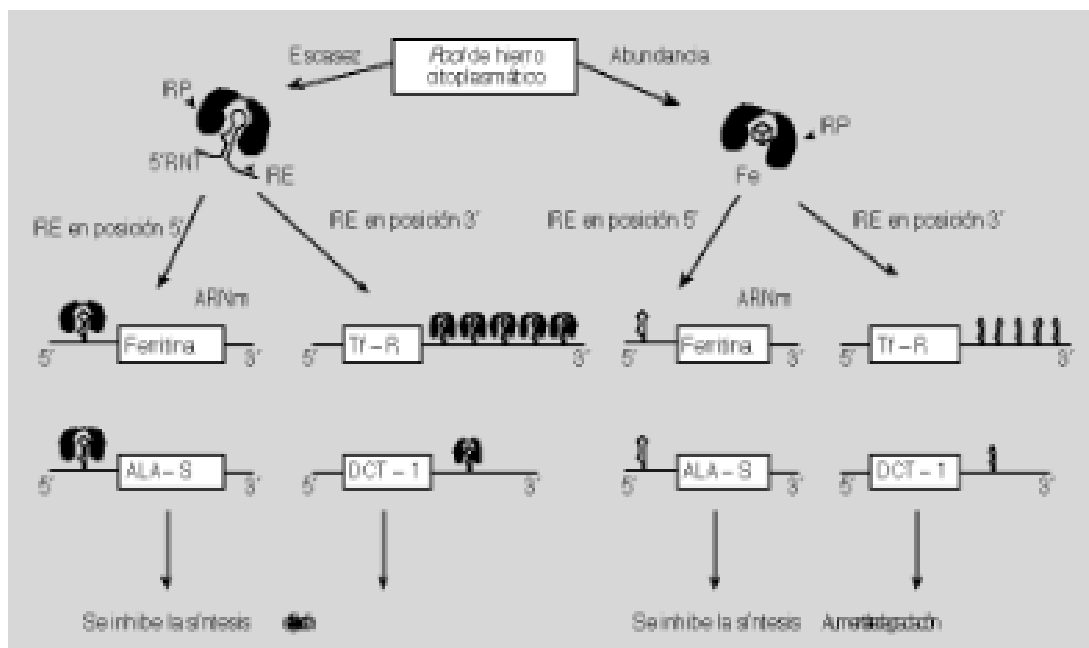
Es importante medir la cantidad de hierro en nuestros pacientes, así como vigilar la función de órganos vitales como corazón, hígado, glándulas endócrinas que son los órganos blanco de la sobrecarga de hierro. La detección temprana de la disfunción cardiaca es especialmente importante, debido a que la terapia quelante puede también producir daño miocárdico irreversible.

La ferritina es una proteína que sirve para almacenar hierro en el citoplasma (hasta 4500 átomos) de forma no tóxica. Está presente en todas las células del

organismo. Forma una estructura multimérica con 24 subunidades, unas de cadena pesada (H-ferritina, codificada en el cromosoma 11) y otras de cadena ligera (L-ferritina, codificada en el cromosoma 19). La función de la H-ferritina parece ser más activa en la captación y eliminación del hierro, mientras que la de la L-ferritina es más de almacenamiento. En sangre se encuentra exclusivamente L-ferritina, considerándose niveles elevados los que sobrepasan 300mcg/l en el varón y 200 en la mujer.

La síntesis de ferritina tienen una regulación transcripcional (paso del ADN al ARNm) donde actúan diferentes citocinas incrementándose sus niveles en infecciones, inflamaciones y neoplasias, independientemente de los niveles de hierro. Sin embargo, la regulación fundamental es a nivel traduccional (síntesis de proteína desde el ARNm) a través de unos elementos situados en la región 5' no traducida (que no se traducen a proteína) del ARNm llamados IRE iron responsive element; elemento que responde al hierro, mecanismo que así mismo se comparte con otras proteínas importantes en el metabolismo del hierro.

Esos IRE se unen a unas proteínas en el citoplasma, las IRP cuando las cifras de hierro están bajas. Esa unión tiene un efecto inhibitorio que se manifiesta de forma diferente según esté situado el IRE en posición 5' o 3'. En el caso de la ferritina, el IRE en posición 5', al unirse a las IRP, inhibe su síntesis. Las hormonas tiroideas actúan directamente a este nivel impidiendo la unión de las IRP al IRE de la L-ferritina y ello justifica la presencia de hiperferritinemia en el hipertiroidismo. (Cuadro 1)



Cuadro 1. Mecanismo de almacenamiento de ferritina

## **II. JUSTIFICACION**

En nuestro hospital el 5% de todas las consultas por anemia corresponden a causas hereditarias y/o congénitas de anemia, cuyo tratamiento constituye principalmente medidas de sostén entre ellas terapia transfusional, lo que conlleva comorbilidad de la sobrecarga de hierro, por lo anterior y dado que no existen datos epidemiológicos al respecto de esta complicación, diseñamos este estudio

## **III. OBJETIVOS**

Determinar los valores de ferritina y el grado de afección multisistémica en pacientes con anemias hemolíticas hereditarias o síndrome de falla medular

1.Determinar los valores de ferritina en pacientes con diagnóstico conocido de anemias hemolíticas hereditarias ó síndrome de falla medular

2.Identificar las principales alteraciones orgánicas en correlación con los valores de ferritina.

## **IV. MATERIAL Y METODOS**

Diseño.

Estudio observacional, transversal

Población.

Pacientes <18 años del HIM con seguimiento por la consulta de Hematología

Material

Base de datos del servicio de Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Resultados de ferritina enviados a laboratorio externo

Revisión de expedientes clínicos del archivo del HIMFG

Métodos

Se revisarán los expedientes de estos pacientes para obtener datos demográficos, antropométricos, historial transfusional

Exploración física completa

Interrogatorio dirigido a signos y síntomas

Se medirán diversas variables de laboratorio en suero de los pacientes estudiados por diferentes métodos; el empleado para la medición de la ferritina sérica es el radioinmunoensayo.

Análisis estadístico.

Se realizó un análisis bivariado con pruebas de Spearman, las variables categóricas por chi cuadrada.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con la utilización del sistema SPSS ver 15

## Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de anemias hemolíticas hereditarias (B-talasemia, microesferocitosis, anemia drepanocítica)
2. Dx. APSR, Sx.MDP
3. Dx. Anemia aplásica congénita o adquirida
4. Que tengan más de 10 transfusiones de concentrado eritrocitario en 1 año ó requerimientos transfusionales >15mlkgdo por mes y que cuenten con determinación de ferritina.

## Criterios de exclusión

1. Que no se tenga información completa sobre historial transfusional
2. Que no presenten requerimientos transfusionales elevados
3. Otra enfermedad Hematológica

## **DEFINICION DE VARIABLES**

Edad. Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la inclusión del estudio se recolecto la información de la madre ó el responsable del paciente. Variable cuantitativa continua meses cumplidos.

Sexo. Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer se determino según fenotipo durante la exploración física. Variable cualitativa nominal dicotómica.

Peso/Edad (P/E). Se definió como el Peso ideal esperado para una edad determinada de acuerdo a percentilas de la NCHS (National Center of health statistics) se obtiene mediante la obtención de la antropometría en la exploración física. Variable cuantitativa continua.

Talla/Edad (T/E). Se definió como Talla esperada para una edad determinada en una población; de acuerdo a percentilas de la NCHS. Se obtiene mediante la obtención de la antropometría en la exploración física. Variable cuantitativa continua.

Tanner. Valoración clínica de la maduración sexual clasificada en 5 estadios. Valorado por cada paciente mediante la última exploración física en el expediente clínico.

Número de transfusiones. Se definió como cantidad de transfusiones de glóbulos rojos en días diferentes a cada paciente. Se obtiene mediante la revisión de hojas de transfusión en el expediente clínico. Variable cuantitativa continua.

Quelación. Variable dicotómica. Se definió como el tratamiento con deferoxamina; para disminuir la sobrecarga de hierro en el organismo en pacientes con hemosiderosis secundaria.

Ferritina. Se definió como la proteína implicada en el almacenamiento y liberación controlada del hierro. Se considero elevada cuando se encontraron valores séricos mayores a 300ng/ml. Variable nominal cuantitativa.

Aminotransferasa de aspartato (AST) y Aminotransferasa de alanina (ALT) Variable nominal cuantitativa. Enzimas hepáticas, se definieron como anormales cuando se encontraron por encima de los valores establecidos para la edad

	<b>AST</b>	<b>ALT</b>
<b>RN/Lactante 0 a 24meses</b>	20 a 65U/l	<54 u/l
<b>Niño/adulto</b>	0 a 35U/l	1 a 30 U/l

Fosfatasa alcalina (FA). Variable nominal cuantitativa. Se definió como anormal al encontrarse elevada por encima de los valores establecidos para la edad.

	<b>FOSFATASA ALCALINA</b>
<b>2 a 10 años</b>	150 a 420U/l
<b>11 a 18 hombre</b>	100 a 320 U/l
<b>11 a 18 mujer</b>	100 a 390 U/l

Deshidrogenasa láctica (DHL). Variable nominal cuantitativa. Se definió como anormal al encontrarse elevada por encima de los valores establecidos para la edad.

	<b>DHL</b>
<b>0 a 28 días</b>	160 – 1500 u/L
<b>1 a 24 meses</b>	150 – 360 U/l
<b>Niño</b>	150 – 300 U/l
<b>Adulto</b>	0 – 220 U/l

Glucosa. Variable nominal cuantitativa. Se definió anormal cuando en condiciones de ayuno de mínimo 8 hrs se encontró con valores por arriba de 100g/dl.

Diabetes Mellitus secundaria. Condición patológica consecuencia de alguna otra alteración orgánica que se define como elevación de las cifras de glucosa en ayuno mayores a 100 mg/dl. Variable dicotómica.



Panhipopituitarismo. Condición patológica que se caracteriza por alteración en los niveles de todas las hormonas hipofisarias presentándose anormalmente bajos

Radiografía de tórax. Se consideró anormal cuando se encontraron alteraciones a nivel pulmonar o cardíaca para la edad

Electrocardiograma (EKG). Se consideró anormal cuando al interpretar se encontraron alteraciones con respecto a valores normales para la edad y sexo.

Ultrasonido abdominal (USG). Se consideró anormal cuando se encontraron datos de hepatomegalia o esplenomegalia.

Valoración Cardiológica, Audiológica y Oftalmológica. Realizada por Subespecialista correspondiente quien emite consideración diagnóstica

## V. RESULTADOS

Se estudiaron 28 pacientes de la consulta de Hematología Pediátrica del Hospital Infantil de México Federico Gómez se captaron a partir de agosto de 2006 a julio de 2007.

La población de estudio comprendió 17 pacientes del sexo femenino con un 60.7% y 11 pacientes del sexo masculino con un 39.2%.

La edad promedio de los pacientes es de 9.4 años al momento del estudio, con edades entre 2 meses y 18 años.

El diagnóstico más frecuente fue aplasia pura de serie roja en siete pacientes (25%), seguida por anemia aplásica y beta-talasemia con cinco pacientes respectivamente (17.9%).

Se les realizó una determinación de ferritina sérica procesada con el método de radioinmunoanálisis en un laboratorio externo y se correlaciono este valor con diversos parámetros de laboratorio y alteraciones de estudios de gabinete; datos obtenidos de la revisión del expediente clínico en el archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez obteniendo las siguientes observaciones.

El promedio de años transcurridos entre el inicio de las transfusiones a la medición de la ferritina sérica es de 6.4 años.

El paciente que presentó mayor sobrecarga de hierro por tener niveles de ferritina >8000ng/ml tiene diagnóstico de beta talasemia presentando principalmente elevación de enzimas hepáticas.

En nuestros pacientes el número de transfusiones promedio por año fue de 13. Los valores de ferritina de acuerdo al número de transfusiones fueron los siguientes. (Tabla 2)

Mediante el empleo de estadísticas descriptivas por la prueba de Shapiro- Wilk se obtuvieron los siguientes resultados.

En cuanto a los niveles de ferritina se obtuvo una mediana de 1507ng/ml con un mínimo de 511ng/ml y un máximo de 8160ng/ml, el promedio de transfusiones con esta mediana de ferritina es de 18.

En lo correspondiente a percentiles de peso para edad y peso para talla los cuales se emplearon como indicadores de retardo en el crecimiento, se observo que en los pacientes del estudio la media fue el percentil 25 con una desviación estándar de 30.5.

Mediante el estudio bivariado con la prueba de Spearman se correlacionaron los diferentes niveles de ferritina sérica y variables continuas como las pruebas de función hepática y otros laboratorios obteniendo los siguientes resultados. (Tabla 3)

La deshidrogenasa láctica se encontró anormalmente elevada en el 42% de los pacientes con una mediana de ferritina de 708ng/ml sin encontrarse cambios estadísticamente significativos.

La fosfatasa alcalina otra enzima hepática se encontró alterada solo en 2 pacientes del estudio esto es un 7.14% con un valor de ferritina de 4365ng/ml con este laboratorio la conclusión de la correlación, es que la fosfatasa alcalina no se afecta a valores mayores de ferritina sin embargo se pudo observar una tendencia positiva aunque no es estadísticamente significativa por la "n" tan pequeña de sujetos afectados.

En cuanto a la elevación anormal de la aspartato aminotransferasa la cuál se encontró alterada en el 53% de los pacientes se notó que a medida que incrementa la ferritina hay un incremento en esta enzima hepática con un valor de ferritina de promedio de 2348 ng/ml con una p 0.36.

La alanino aminotransferasa se encontró alterada en el 75% de los pacientes a valores de ferritina 2171 ng /ml.

Empleando regresiones logísticas con la prueba de K.Wallis sin ajustar, se analizaron las alteraciones encontradas en nuestros pacientes al mostrar valoraciones, cardiológica, audiológica y oftalmológica alteradas.

Se encontró que de nuestros 4 pacientes con reporte de valoración oftalmológica anormal al momento del estudio los niveles de ferritina promedio es de 4324 ng/ml

De los 3 pacientes con alteraciones audiológicas principalmente manifestadas por hipoacusia moderada se encontraron niveles de ferritina promedio de 5437 ng/ml.

De los 3 pacientes que mostraban alteraciones en la valoración cardiológica siendo en una de ellas muy grave con miocardiopatía dilatada, el nivel de ferritina promedio es de 6446 ng /ml.

## VI. DISCUSION.

Se incluyeron en el estudio un total de 28 pacientes con enfermedades hematológicas cuya fisiopatología es la eritropoyesis ineficaz y que tienen como principal manifestación clínica anemia crónica haciéndolos dependientes de transfusiones de glóbulos rojos para su tratamiento, sobrepasando con esto la capacidad del organismo para mantener un equilibrio en los depósitos de hierro; esto condicionando a su vez sobrecarga de hierro que conforme se incrementa origina daño a diversos órganos y sistemas (2).

De los pacientes estudiados predominó el sexo femenino con un 60.7%, el diagnóstico predominante en estos pacientes fue Aplasia pura de serie roja seguido por Beta-talasemia y anemia aplásica. Como esta descrito en la literatura el padecimiento en el que se suele encontrar mayor sobrecarga de hierro es la Beta-talasemia por estar indicado en estos pacientes el tratamiento con regímenes de hipertransfusión (3,4). Así mismo esta sobrecarga es la principal causa de mortalidad y morbilidad en estos niños.

Esta descrito en la literatura universal que en pacientes con requerimientos transfusionales elevados lo cuál es considerado a partir de 10 transfusiones anuales o requerimientos mayores de 15ml/kg/dosis por mes se presenta hemosiderosis secundaria con elevación progresiva de la ferritina sérica, indicador indirecto de sobrecarga de hierro en el organismo (1,16,21). En nuestros pacientes estudiados el promedio de transfusiones por año es de 13 con un valor de ferritina promedio por número de transfusión ejemplificado en la Tabla 1.

El valor de ferritina en nuestros pacientes mostro una mediana de 1507 ng/ml con un promedio de 18 transfusiones, no existe ningún estudio en México en el que se muestre a que numero definido de transfusiones se da el ascenso de ferritina sérica a valores >1000 ng/ml, valor que la literatura establece como ideal para iniciar la terapia de quelación de hierro en los niños, dado que es supuesto que a valores mayores a esta cifra se inicia el daño celular por peroxidación a diversos órganos y sistemas por depósito de hierro. (4,27)

Si bien estamos mencionando que con el promedio de 18 transfusiones ya podemos encontrar valores de ferritina de 1507 ng/ml en los niños estudiados, y tomamos en cuenta que el promedio de transfusiones por año puede llegar a ser de 13, podemos concluir que en un lapso no mayor a 2 años los pacientes con requerimientos transfusionales elevados iniciaran el daño a diversos órganos y sistemas y como se explicará más adelante el primer órgano dañado por depósito de hierro es el hígado; lo cual concuerda con lo escrito en la literatura universal (5,11).

Se realizó antropometría a los pacientes incluidos en el estudio tomando en cuenta principalmente datos para percentilar según las tablas de la NCHS Peso/edad y Talla/edad. Así como valoración de la maduración de los caracteres sexuales secundarios por medio de la escala de Tanner: Con el objeto de detectar retraso en el crecimiento, talla baja y pubertad retardada.

Debido a que se ha mencionado por diversos autores que los pacientes con enfermedades hematológicas que los condenan a padecer anemia crónica la cual cursa con hipoxia tisular generalizada; presentan talla baja y/o retardo en el crecimiento influenciada por este mecanismo. Otras causas comentadas en diversos estudios como el de la Universidad de Therán en 2003 incluyó 220 pacientes con diagnóstico de Beta-talasemia en los cuales se encontró alteraciones en la función de glándulas como la hipófisis por depósitos de hierro (13,14). Esta disfunción daba lugar a diversas endocrinopatías entre ellas baja producción de hormona de crecimiento.

En nuestro estudio los pacientes se encontraron en promedio en el percentil 25 peso y talla para la edad lo cual indica un ligero retraso en el crecimiento sin contar con un valor estadísticamente significativo. En cuanto al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios también coincidiendo con lo descrito los pacientes se encuentran con pubertad retardada descrita por el estadio de Tanner de acuerdo a la edad del paciente (15,24 ). En este estudio no fue posible realizar medición de hormona de crecimiento y otras hormonas importantes como hormonas tiroideas y paratohormona (16) para correlacionar de manera más completa los niveles de ferritina con estas alteraciones hormonales.

Al realizar la correlación de los niveles de ferritina (rango de 511 ng/ml a 8160 ng/ml) con los diversos parámetros de laboratorio incluyendo pruebas de función hepática, así como glucosa como indicador indirecto de diabetes mellitus secundaria la cual se presenta frecuentemente en pacientes con sobrecarga de hierro y es la principal causa de comorbilidad de estos. Como se demuestra en diversos estudios realizados por el grupo de estudios Europeo (16).

De nuestros pacientes 4 presentaron alteraciones en la glucosa sérica en ayuno; resultando 2 de ellos intolerancia a la glucosa manejada únicamente con dieta. Sin embargo en los pacientes restantes se estableció el diagnóstico de diabetes mellitus secundaria a hemosiderosis requiriendo tratamiento con insulina subcutánea.

Correlacionando los niveles de ferritina sérica con la enzima hepática AST la cual se encontró alterada en 53% de los pacientes con valores de ferritina desde 2348 ng/ml concuerda con estudios realizados en San Sebastián España (11,22,23). Los datos encontrados se presentan y describen en la Tabla 2.

En cuanto a las alteraciones encontradas en ALT la cual se elevó anormalmente en el 75% de los pacientes con niveles de ferritina desde 2171 ng/ml.

Los niños que tienen la ALT alterada tienen una concentración mayor de ferritina que los niños que no tienen la ALT alterada; a medida que incrementa la ferritina incrementan los valores de esta enzima, esta correlación es estadísticamente significativo p 0.317. Igualmente a lo referido en la literatura es la enzima hepática que más frecuentemente se encuentra afectada en los pacientes con sobrecarga de hierro (11, 22, 23).

En lo correspondiente a la DHL la encontramos alterada en el 42% de los niños estudiados con un valor tan bajo de 708ng/ml, podríamos concluir que esta enzima aunque no es exclusivamente de origen hepático si la podemos tomar en cuenta como una de las que se elevan de manera más temprana en estos niños. Aunque no tiene una importancia estadísticamente significativa. (7,18)

La FA se encontró alterada en un porcentaje mínimo de pacientes sin embargo por estudios estadísticos se encuentra con una tendencia positiva a incrementarse con niveles de ferritina en ascenso.

Se realizó en el mayor número de niños posible valoraciones por diversos servicios como son Cardiología, Audiología y Oftalmología. No se encontraron datos con significancia estadística debido a la muestra pequeña de pacientes sin embargo el daño por depósito a estos sistemas es inminente conforme se incrementan los niveles de ferritina (14,20)

## VII. CONCLUSION.

Con este estudio no es posible aseverar que las alteraciones encontradas en pruebas de función hepática, alteraciones endócrinas, cardíacas, audiológicas y oftalmológicas sean totalmente atribuibles a la sobrecarga de hierro, debido a que no se realizaron todos los estudios necesarios para descartar otras patologías que pudieran contribuir a estas alteraciones. Sin embargo se encuentran alteraciones constantes e importantes a diversos niveles de ferritina por lo cual continua teniendo una gran importancia el iniciar de manera temprana el control de pruebas de laboratorio y estudios de gabinete en niños expuestos a transfusiones de glóbulos rojos frecuentes debido a que la sobrecarga de hierro inicia el daño a diversos órganos a valores variables, el primer órgano afectado podemos concluir es el hígado sin embargo esta bien descrito y corroborado por nuestra experiencia que los pacientes pueden presentar daño orgánico múltiple como en 2 de nuestros pacientes incluidos en el estudio.

La primera paciente con diagnóstico de aplasia pura de serie roja la cual presentó cifras de ferritina  $>10,000$  ng/ml antes de iniciar el tratamiento quelante. Esta paciente presenta actualmente todas las complicaciones descritas por sobrecarga de hierro como son: daño hepático por elevación de enzimas hepáticas, panhipopituitarismo, miocardiopatía dilatada con limitación funcional II, depósitos de hierro en retina, hipoacusia bilateral moderada, daño pulmonar ligero.

El segundo paciente con diagnóstico de disqueratosis congénita y anemia aplásica quien cuenta con valores de ferritina  $> 5000$  presenta complicaciones por sobrecarga de hierro como elevación de enzimas hepáticas, diabetes mellitus secundaria, hipogonadismo, hipoacusia bilateral moderada.

Un porcentaje significativo de nuestros pacientes con sobrecarga de hierro reciben terapia quelante con deferoxamina logrando descenso importante en las cifras de ferritina y sin presentar efectos secundarios del medicamento.

Es importante hacer énfasis en iniciar de manera temprana la terapia quelante en pacientes con requerimientos transfusionales elevados así como realizar los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para monitorizar el daño a órganos y sistemas por sobrecarga de hierro. En nuestro Hospital el nivel socioeconómico bajo de nuestros pacientes hace prácticamente imposible la adquisición de terapia quelante por lo que es importante llamar la atención de autoridades correspondientes para proveer este tratamiento a los niños que lo requieren consiguiendo con esto disminuir la mortalidad y morbilidad de nuestros pacientes así como mejorando su calidad de vida.

## VIII. ANEXOS.

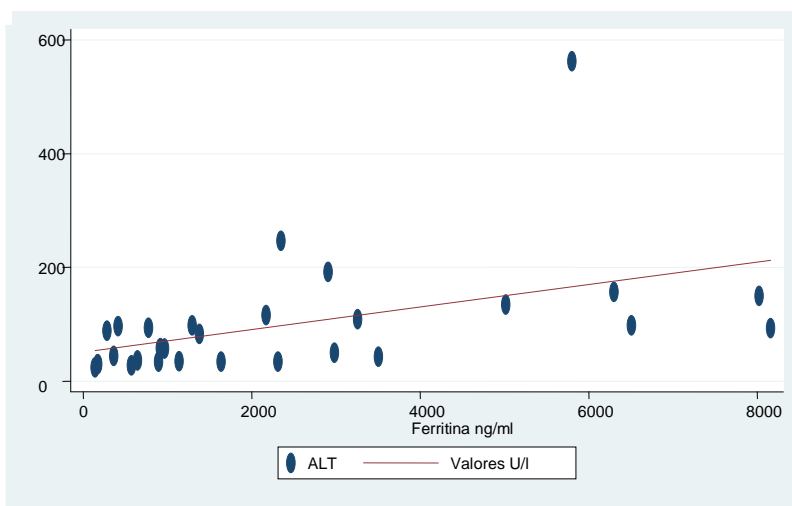
**Tabla 2.** Niveles de ferritina en relación al número de transfusiones de los pacientes

Transfusiones desde el Dx.	Ferritina 500 a 2500 ng/ml	Ferritina 2501 a 5000 ng/ml	Ferritina 5001 a 7500 ng/ml	Ferritina >7501 ng/ml
De 10 a 19 transfusiones	5	0	0	0
De 20 a 29 transfusiones	5	0	0	0
30 ó más trasfusiones	8	4	3	3
<b>Total</b>	18	4	3	3

**Tabla 3.** Niveles de ferritina comparados con pruebas de laboratorio

Variables	Ferritina 500-2500ng/ml N=18	Ferritina 2501-5000ng/ml N=4	Ferritina 5001-7500ng/ml N=3	Ferritina >7500 ng/ml N=3
<b>AST</b>	13	2	3	3
<b>ALT</b>	15	4	3	3
<b>DHL</b>	11	2	3	2
<b>FA</b>	1	0	1	1
<b>Glucosa</b>	0	1	1	2

**Gráfica 1.** Ferritina sérica vs ALT





## IX. REFERENCIAS

1. Finch C, Henter J, Goldberg M. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 2001; 84: 1697-702.
2. Marcel ME, Umbreit JN, Moore EG. Iron absorption and cellular uptake of iron. *Adv Exp Med Biol* 2002; 356: 69-79.
3. Wolman LJ: Transfusion therapy in Cooley's anemia Growth and health as related to long-range hemoglobin levels. A progress report. *Ann NY Acad Sci* 1999; 119-703.
4. Modell B: A guide to the management of thalassemia. Presented at the EMBO Conference on Thalassemia 1998.
5. Harmatz P, Butensky E, Quirolo K. Severity of iron overload in patients with sickle cells disease receiving chronic red blood cell transfusion therapy. *Blood* 2000; 96: 76-79.
6. Kaltwasser T, Werner E. Assessment of iron burden. *Baillieres Clin Haematol* 2001; 2:370.
7. Bacon BR, Park CH, Edwards W, et al. Hepatic mitochondrial oxidative metabolism in rats with chronic dietary iron overload. *Hepatology* 1995; 5:789.
8. Link G, Saada A, Pinson A, et al. Mitochondrial respiratory enzymes are a major target of iron toxicity in rat heart cells. *J Lab Clin Med* 2001; 131: 466-474.
9. Bird A, Jacobs P, Moores P. Congenital dyserythropoietic anemia presenting with haemosiderosis. *Acta Haematol* 1997; 78: 33-36.
10. Cazzola M, Barosi G, Bergamaschi G et al. Iron loading in congenital dyserythropoietic anemias and congenital sideroblastic anemias. *Br J Haematol* 2003; 54: 649-654.
11. Weintraub LR, Goral A, Bruck R, et al. Pathogenesis of hepatic fibrosis in experimental iron overload. *Br J Haematolog* 2003; 59: 321-29.
12. Saenger D, Schwartz E, Gottlieb RA, et al. Depressed serum somatomedin activity in beta-thalassemia. *J Pediatr* 2003; 141: 327-31.
13. Masala A, Melan T, Misra H, et al. Endocrine functioning in multi-transfused prepubertal patients with homozygous beta thalassemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 58: 667-70.
14. Vullo C, De sanctis V, Katz M, et al. Endocrine abnormalities in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2000; 612: 293-10.

15. Alireza A, Shamshirsaz, Poss KD, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine Disorders* 2003; 3: 4.
16. Alexandrides N, Georgopoulos N, Vile G, et al. Increased sensitivity to the inhibitory effect of excess iodide on thyroid function in patients with beta thalassemia major and iron overload and the subsequent development of hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2000; 143: 319-325.
17. Zakynthinos E, Vassilakopoulos T. Pulmonary hypertension, interstitial lung fibrosis, and lung iron deposition in thalassemia major. *Thorax* 2001; 56: 737-739.
18. Pek-Lan Khong, Godfrey C, Yamazaki I, et al. Beta thalassemia major thin-section CT features and correlation with pulmonary function and iron overload. *Radiology* 2004; 229: 507-515.
19. Li A, Chan D, Wong E, Ishizaka N, et al. Respiratory function in patients with thalassemia major relation with iron overload. *Arch Dis Child* 2002; 87: 328-330.
20. Beutler E, Hoffbrand V, Cook J. Iron Deficiency and overload. *American Society of Hematology* 2003; 78: 321-334.
21. Bird AR, Jacobs P, Moores P. Congenital dyserythropoietic anemia presenting with haemosiderosis. *Acta Haematol* 2003; 78: 33-36.
22. Angelucci E, Brittenham G, McLaren C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000; 343:327-31.
23. Gomori JM, Horev G, Tamary H, et al. Hepatic iron overload quantitative MR imaging. *Radiology* 2001; 179: 367-9.
24. Oertel K, Kamp G, Munson P. Multiple hormone deficiencies in children with hemochromatosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 76: 357-361.
25. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart etiology and clinical significance. *Am J Med*. 2000; 51: 209-13.
26. Barry M, Sherlock S. Measurement of liver-iron concentration in needle biopsy specimens. *Lancet*. 2002; 1:100-3.
27. Nathan D, Orkin S, Ginsburg M. *Hematology of Infancy and Childhood*. Sixth Edition. Philadelphia. 2003; 545-567.