



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
No. De Registro 208.2014**

**CENTRO MEDICO NACIONAL.
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

**"USO DE DEFERASIROX PARA LA PROFILAXIS DE HEMOSIDEROSIS EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA "**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN
HEMATOLOGIA PEDIATRICA**

Realizada por:

DRA. LÉNICA ANAHÍ CHÁVEZ AGUILAR
Residente de Hematología Pediátrica

Asesor de tesis:

DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA

MEXICO, D.F.

FEBRERO 2015



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.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL
“CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

DR. JOSÉ DE DIEGO FLORES CHAPA
TITULAR DEL CURSO DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
“CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA
ASESOR DE TESIS
“CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

DRA. LÉNICA ANAHÍ CHÁVEZ AGUILAR
RESIDENTE DE HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
“CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi guía y mi fortaleza en los momentos de debilidad, por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad.

Gracias a mi familia por ser la fuerza interna para superarme, por sus risas y felicidad que fortalecen mi alma, en especial a mi madre por su amor incondicional e inagotable, por su educación llena de valores y sus consejos que me ayudan en el día a día, y ser mi mejor ejemplo de vida a seguir.

A mis queridos compañeros Kary y Erick, mis hermanitos de risas y tristeza, por su apoyo y paciencia en todo momento, por las enseñanzas y aprendizajes compartidos, por las horas de estudio, de comida y dispersión compartidos, por hacer de esta etapa toda una aventura que nunca olvidare.

Agradezco las enseñanzas a mis profesores (Dra. Nancy, Dra. Flores, Dr. Mar), por compartir sus conocimientos y su tiempo, a Laurita y Raquel por su amistad y confianza; al Dr. De Diego, por creer en mí desde un principio y brindarme la oportunidad de cumplir mi sueño.

A mis pacientitos y sus familiares, por que su paso por mi camino me enseñó mas de la vida, de la magia del amor incondicional, de la fuerza de una sonrisa, por ser ejemplo de valor y esperanza, por ser el motor de mis días.

*Con cariño
Leni*

INDICE

• Resumen	5
• Abstract	6
• Introducción	7
• Marco teórico	8
• Planteamiento del problema	24
• Justificación	25
• Objetivos	26
• Diseño	27
• Material y Métodos	28
Criterios de inclusión	28
Criterios de exclusión	28
Criterios de eliminación	28
Variables	29
Validación de datos	31
Consideraciones éticas	32
• Resultados	33
• Discusión	45
• Conclusiones	46
• Bibliografía	47
• Anexo1	49

RESUMEN.

Título. Uso de Deferasirox para la profilaxis de hemosiderosis en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda

Introducción.

El hierro es un mineral requerido para la síntesis de DNA, transporte de oxígeno y es esencial en la participación de numerosas reacciones enzimáticas (1), puede ser tóxico, ya que cataliza la formación de radicales libres. El cuerpo humano no tiene un mecanismo para excretar el exceso de hierro, los concentrados eritrocitarios contienen 200-250 mg de hierro por unidad, si no se da manejo para evitar la sobrecarga puede existir daño a hígado, órganos endocrinos y corazón, llegando a producir muerte por insuficiencia cardíaca o arritmias. Existe poca literatura en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda, donde la propia enfermedad y la quimioterapia intensiva hacen necesaria la transfusión sanguínea frecuente. Hasta el 25% de los pacientes presentan sobrecarga de hierro al finalizar tratamiento. Un porcentaje de pacientes serán candidatos a trasplante de médula ósea, estando descrito que la sobrecarga de hierro empeora el pronóstico. Por lo que es necesario establecer medidas profilácticas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, cáncer más frecuente en edad pediátrica, para evitar toxicidad a largo plazo por sobrecarga de hierro o para mejorar el pronóstico en caso trasplante de médula ósea.

Objetivo.

Establecer si la profilaxis con Deferasirox en pacientes con leucemia linfoblástica aguda es necesaria para disminuir la incidencia de hemosiderosis secundaria evaluada por los niveles de ferritina sérica.

Material y Métodos.

Estudio prospectivo, descriptivo y longitudinal. Se incluyeron pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda *de novo*, diagnosticados en el periodo de marzo de 2013 a julio de 2014 con función renal y hepática normal. Se realizó medición de ferritina sérica al diagnóstico, al término de la inducción a la remisión y a los 3 meses. Se utilizó solamente estadística descriptiva para establecimiento de frecuencias.

Resultados.

A los 3 meses posterior a la quimioterapia de inducción y consolidación, el 34.8% de los pacientes presentan elevación de la ferritina sérica mayor a 1000 ng/ml, pudiendo considerar a estos pacientes con sobrecarga de hierro y por tanto con necesidad de quelación de hierro con Deferasirox.

Existe una relación con la ferritina elevada al diagnóstico y la recaída temprana a médula ósea, sin embargo hace falta un mayor seguimiento de los valores séricos de ferritina en todos los pacientes.

ABSTRACT

Title.

Using Deferasirox for prophylaxis of hemosiderosis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia

Introduction.

Iron is a mineral required for DNA synthesis and oxygen transport is essential in numerous enzymatic reactions involving (1), can be toxic, and which catalyzes the formation of free radicals. The human body has a mechanism to excrete excess iron, erythrocyte concentrates contain 200-250 mg of iron per unit, if management is not given to prevent overcharging may be damage to liver, heart and endocrine organs, to produce death from heart failure or arrhythmias. There is little literature in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, where the disease itself and intensive chemotherapy frequent blood transfusion necessitate. Up to 25% of patients develop iron overload at the end of treatment. A percentage of patients will be candidates for bone marrow transplantation, being described that iron overload worsens the prognosis. So it is necessary to establish prophylactic measures in patients with acute lymphoblastic leukemia, the most common cancer in childhood, to avoid long-term toxicity of iron overload or to improve prognosis in case of bone marrow transplantation.

Objective.

Set whether prophylactic Deferasirox in patients with acute lymphoblastic leukemia is necessary to decrease the incidence of secondary hemosiderosis assessed by serum ferritin.

Material and Methods.

Prospective, descriptive, and longitudinal study. Patients with de novo acute lymphoblastic leukemia diagnosed in the period March 2013 to July 2014 with normal hepatic and renal function were included. Measurement of serum ferritin at diagnosis was conducted at the end of remission induction and 3 months. It was used only descriptive statistics for establishment of frequencies.

Results.

At 3 months post-induction and consolidation chemotherapy, 34.8% of patients have elevated serum ferritin greater than 1000 ng / ml, may be considered for these patients with iron overload and therefore in need of iron chelation with Deferasirox.

There is a relationship with elevated ferritin at diagnosis and early bone marrow relapse, however need closer monitoring of serum ferritin values in all patients.

INTRODUCCIÓN.

El hierro es un mineral requerido para la síntesis de DNA, transporte de oxígeno y respiración de toda célula viva y es esencial en la participación de numerosas reacciones enzimáticas (1). En condiciones normales, la absorción de hierro y la pérdida del mismo se equilibran en 1 mg/día. A pesar de la importancia vital del hierro, éste puede ser tóxico, ya que cataliza la formación de radicales libres. El cuerpo humano no tiene un mecanismo para excretar el exceso de hierro, por lo que la sobrecarga de hierro es una preocupación importante sobre todo en aquéllos pacientes con anemias congénitas y/o adquiridas para las cuales se necesitan transfusiones regulares. Los concentrados eritrocitarios contienen 200-250 mg de hierro por unidad, si no se da manejo para evitar la sobrecarga de hierro puede existir daño a órganos como el hígado, órganos endocrinos y lo más importante para el corazón, llegando a producir la muerte por insuficiencia cardíaca o arritmias. La mayoría de los estudios de terapia de quelación de hierro y la relación costo/beneficio se han realizado en pacientes con talasemia mayor y anemia drepanocítica, patologías donde el paciente requiere trasfusiones de manera constante (2), existiendo poca literatura en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, en quienes, la propia enfermedad, la aplicación de quimioterapia intensiva hacen necesaria la transfusión sanguínea. Existen guías de pacientes sobrevivientes del cáncer, donde se recomienda la medición de los niveles de ferritina a todos los pacientes que finalizan su manejo, ya que se ha descrito que hasta el 25% de los pacientes presentan sobrecarga de hierro. También se sabe que aproximadamente 30% de los pacientes con leucemia presentarán recaída, lo cual los hará candidatos a reiniciar manejo con quimioterapia intensiva, nuevamente con requerimientos transfusionales y un porcentaje serán candidatos a trasplante de médula ósea, ya está descrito en la literatura que pacientes con sobrecarga de hierro tienen peor pronóstico en el trasplante de médula ósea.

Con lo anterior es necesario establecer medidas profilácticas para evitar en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, cáncer más frecuente en la edad pediátrica, la sobrecarga de hierro ya sea para evitar toxicidad a largo plazo o para mejorar el pronóstico en el caso de pacientes que requieran trasplante de médula ósea.

MARCO TEÓRICO.

La hemocromatosis es una enfermedad en la que el aumento de almacenamiento de hierro causa cambios patológicos. Reconocido como un síndrome clínico distinto en el siglo XIX (1). Armand Trousseau describió el síndrome de la cirrosis hepática, fibrosis pancreática y la hiperpigmentación cutánea en 1865, pero no reconoció la participación de hierro en su patogénesis. Troisier, en su descripción "*diabète bronzé et cirrhose pigmentaire*", describe en detalle el hierro como pigmento reactivo en diversos tejidos. La tríada sindrómica de Troisier se convirtió en el *sine qua non* del diagnóstico de la hemocromatosis durante décadas. En 1889, von Recklinghausen informó sobre el uso de los métodos de Virchow y Perls para identificar el exceso de hierro en los tejidos obtenidos en la autopsia de las personas que tenían hemocromatosis. Siguiendo las teorías de Virchow, von Recklinghausen supone que el pigmento que contiene hierro se deriva de la sangre (debido a la hemorragia o hemólisis), en lugar de partir de la deposición primaria de hierro (2). Frank hace la designación de hemocromatosis para los pacientes que tenían, como resultado de los depósitos de hierro, cirrosis hepática, diabetes, bronceado de piel y enfermedad cardíaca. En la década de 1970 la definición cambió gradualmente, considerándose sobrecarga de hierro no solo a los pacientes con manifestaciones clínicas severas sino también a los pacientes con saturación de transferrina y ferritina sérica elevada (1).

Metabolismo del hierro

El hierro es un mineral requerido para la síntesis de DNA, transporte de oxígeno y respiración de toda célula viva. Tiene la habilidad de aceptar y donar electrones entre la forma ferrosa y férrica en los estados de oxidación y es esencial en la participación de numerosas reacciones enzimáticas. En los alimentos, el hierro se encuentra como hierro inorgánico (férrico y ferroso) y como heme (hierro unido a la protoporfirina IX). La dieta típica contiene 90% de hierro inorgánico y 10% de hierro hemo. El hierro heme tiene mayor biodisponibilidad y su absorción permanece constante, independientemente de la composición de la dieta. La absorción del hierro inorgánico depende de otros componentes, siendo mejorado por ácido ascórbico o inhibido por componentes como fitatos y polifenoles en cereales y plantas. El hierro es principalmente absorbido en el duodeno, el hierro no heme debe ser convertido a estado ferroso Fe^{2+} por la reductasa férrica duodenal para ser absorbido, éste es transportado dentro del enterocito a través de la membrana apical por el transportador metal divalente 1. El hierro almacenado en los enterocitos, puede ser desprendido a través de las heces, o puede ser transportado a través de la membrana basolateral hacia el plasma por la ferroportina, incrementándose esta actividad por la actividad de la ferroxidasa de la hefastina. El hierro liberado dentro de la circulación es ligado a la transferrina

y transportado a los sitios de uso de hierro, predominantemente en los precursores eritroides en la médula ósea (3). Cuando los eritrocitos se descomponen por el sistema reticuloendotelial, el hierro se libera del grupo hem y se almacena en el cuerpo (4). El hierro total almacenado es de 1 gr en hombres y 600 mg en mujeres aproximadamente. Cantidades sustanciales de hierro son encontradas en la mioglobina de los músculos y en mucho menor cantidad son encontradas en los citocromos y otras enzimas en todas las células del cuerpo. Cantidades más pequeñas de hierro están ligadas a la transferrina. Cada molécula de transferrina puede ligar 2 moléculas de hierro. Este hierro es constantemente movilizado y usado por los tejidos corporales, especialmente los glóbulos rojos de la médula ósea (3). El hierro se deposita en el cuerpo en forma de ferritina y hemosiderina predominantemente en los macrófagos del bazo, médula ósea e hígado (5; 3). La ferritina citoplasmática desempeña un papel clave en el metabolismo de hierro corporal a través de sus funciones duales de desintoxicación hierro y reserva de hierro. La degradación de los lisosomas ferritina se produce dentro de la membrana de los siderosomas encapsulados, y genera hemosiderina, que es una forma agregada y parcialmente desnaturalizado de ferritina citoplasmática (5). Células reticuloendoteliales (macrófagos en la médula ósea y el bazo, células de Kupffer en el hígado) y los hepatocitos son dos grandes áreas de almacenamiento de hierro en los seres humanos. Los macrófagos reciben su hierro de la fagocitosis de las células rojas de la sangre no viables o senescentes (5). El hemo se cataboliza por la hemo oxigenasa 1 y el hierro procesado se recicla o bien pasa rápidamente al plasma a través del exportador de hierro ferroportina, o se almacena en ferritina citoplasmática. La ferritina plasmática es un subproducto de la ferritina citoplasmática, glicosilada y secretada a través del aparato de Golgi. Dentro de los macrófagos, la expresión es inducida por la hemoferroportina en el nivel de la transcripción de genes y por el hierro en el nivel de traducción. Sin embargo, la expresión de ferroportina, y por lo tanto, la exportación de hierro, está regulada principalmente en la superficie de macrófagos. La hepcidina, es un pequeño péptido producido en el hígado, que bloquea el flujo celular mediante la unión a hierro y la inducción de la degradación a través de la internalización de la ferroportina; su síntesis está regulada por las reservas de hierro a través de vías de señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP), que se incrementa en la sobrecarga de hierro y es suprimida ante la deficiencia de hierro. Además, la producción de hepcidina se disminuye por la anemia e hipoxia. Estudios recientes han identificado un nuevo regulador fisiológico de la producción de hepcidina, matriptase-2, una serina proteasa transmembrana codificada por el gen TMPRSS6. Matriptase-2 parece ser un inhibidor fisiológico de la producción de hepcidina y las mutaciones en TMPRSS6 familiar son responsables de la anemia por deficiencia de hierro. La interacción hepcidina-ferroportina que tiene lugar en los enterocitos y macrófagos tiene un papel central en el metabolismo del hierro en los seres humanos, como moléculas reguladoras en el control de la homeostasis

del hierro en el cuerpo actúan principalmente mediante la modulación de esta interacción (5).

Almacenamiento del hierro

El contenido de hierro en el hombre en promedio es de 35 a 45 mg/kg, la mayor cantidad de hierro en el cuerpo se encuentra presente en las moléculas de hemoglobina de los glóbulos rojos, cada mililitro de ellos contiene alrededor de 1 mg de hierro. Hombres y mujeres tienen 2 y 1.5 gr de hierro eritrocitario respectivamente. En estados estables, los niveles de ferritina sérica son un buen reflejo de los almacenes corporales de hierro. La dieta usualmente proporciona 15 a 25 mg diarios de hierro, de los cuales 5 a 10% es absorbido (3). En condiciones normales el metabolismo es cuidadosamente regulado por la absorción de hierro y la pérdida (descamación celular pequeñas cantidades en la orina y la bilis) que se equilibran en 1 mg/día (6; 3; 4). La regulación del balance de hierro depende de numerosas proteínas clave (3). El grado de absorción es influenciado por numerosos factores, incluyendo las reservas de hierro corporales, el grado de actividad eritropoyética, la concentración de hemoglobina en la sangre, el contenido de oxígeno sanguíneo y citoquinas inflamatorias. El hierro depositado en las células del parénquima es extremadamente tóxico, ya que cataliza la formación de radicales libres, mientras que el hierro hepático es el indicador más fiable de la sobrecarga, la disfunción cardíaca es el efecto más letal de la toxicidad de hierro (5; 3).

Hemocromatosis secundaria

Las causas de sobrecarga de hierro incluyen las transfusiones de sangre repetidas, requeridas en el manejo de anemias crónicas, la eritropoyesis ineficaz que caracteriza a ciertas anemias y la mutación de varios genes que pueden disminuir la producción de hepcidina o provocar una resistencia a la hepcidina que incrementa la absorción de hierro (3). La ausencia de un sistema de excreción de hierro activo representa un problema importante en los pacientes que reciben transfusiones de glóbulos rojos regulares, ya que se produce inevitablemente la sobrecarga de hierro progresiva (5; 4). Desde la descripción de Troisier, se ha reconocido generalmente que el hígado es el principal órgano diana de la sobrecarga de hierro en la hemocromatosis (y muchos otros trastornos de sobrecarga de hierro). Bassett y colaboradores demostraron que las concentraciones hepáticas de hierro en la hemocromatosis están directamente relacionadas con la aparición de la cirrosis, que en pacientes con talasemia suelen ser nodular y presentarse tres o cuatro décadas en el curso de su enfermedad. Los hallazgos clínicos y patológicos incluyen hepatomegalia y esplenomegalia, ésta última debido al aumento de secuestro de eritrocitos en el bazo. La función hepática por lo general sigue siendo normal, o sólo una ligera deficiencia, en el

momento del diagnóstico (3; 4). Otras consecuencias de la sobrecarga de hierro incluyen disminución de la tolerancia a la glucosa o la diabetes mellitus manifiesta (4), una vez atribuida solamente a la sobrecarga de hierro de los islotes pancreáticos, ahora se asocia con la coincidente resistencia a la insulina y la herencia de genes diabetógenos y otros factores (2), puede haber otras deficiencias endocrinas que incluyen la deficiencia de hormonas del crecimiento, hormona luteinizante y folículo estimulante, que pueden llevar a falla en el crecimiento, hipogonadismo hipogonadotrófico con baja fertilidad como manifestación clínica, pigmentación de la piel y enfermedades cardíacas, como las arritmias cardíacas y la insuficiencia cardíaca (4; 7).

En diferentes patologías en las que existe una eritropoyesis ineficaz, con hemólisis intramedular, el estímulo hipóxico parece ser el que favorece la absorción constante de hierro a nivel intestinal (7). El espectro de anemias con sobrecarga de hierro comprende trastornos de la eritropoyesis tanto hereditarios como adquiridos (4). El hierro no es peligroso si se mantiene en la molécula de almacenamiento ferritina o unido a la proteína de transporte transferrina. Sin embargo, una vez que se superen las capacidades de almacenamiento y el transporte de estas moléculas, el hierro no unido a transferrina (NTBI) comienza a aparecer en el plasma sanguíneo. La parte redox-reactiva de NTBI, conocido como hierro plasmático lábil (LPI), se toma rápidamente en las células por endocitosis. Cuando la piscina intracelular de LPI se vuelve demasiado grande, que ya no puede eliminarse por mecanismos antioxidantes de la célula, sobreviene la formación de radicales (4), causando lesiones bioquímicas y microanatómicas discretas. Se han propuesto dos mecanismos principales (pero no mutuamente excluyentes) para describir la toxicidad inducida por sobrecarga de hierro en los niveles celular y subcelular. La hipótesis de la lesión oxidativa postula que la sobrecarga de hierro induce la formación de oxirradicales, por su capacidad para reaccionar con oxígeno molecular, con la transferencia de electrones a él para crear especies de oxígeno intermedios, que a su vez, en la presencia de hierro, causan otros radicales altamente reactivos que llegan a dañar lípidos, proteínas y ADN, así como mitocondrias hepáticas, retículo endoplásmico, membranas plasmáticas con inducción de daño celular que se convierte en última instancia, en disfunción de órganos (4; 2). La hipótesis de lesión lisosomal propone que la excesiva acumulación de hierro dentro de los lisosomas puede conducir a la fragilidad lisosomal, deterioro de la función lisosomal y la eventual lesión celular a través de la liberación de enzimas hidrolíticas y de hierro almacenado en el citoplasma (2).

Las manifestaciones clínicas de la hemocromatosis se presentan en aquellos pacientes que tienen la necesidad de transfusiones de sangre regulares y cuando no recibe tratamiento es responsable de la morbilidad y mortalidad de estos

pacientes (5), tales como los pacientes con talasemia mayor con una expectativa de vida de veinte años fallecen por insuficiencia cardiaca causada por acumulación de hierro en el miocardio (4).

La sangre transfundida contiene 200-250 mg de hierro por unidad, por cada mililitro de glóbulos rojos, se añade a la carga de hierro corporal, un miligramo de hierro (1; 6; 4). En países donde la talasemia es rara, la hemocromatosis secundaria afecta principalmente a adultos mayores con el diagnóstico de síndrome mielodisplásico, en estos casos y en los pacientes con talasemia mayor y otras anemias que se caracterizan por eritropoyesis ineficaz, se ha observado que hay un aumento de la resorción intestinal de hierro a pesar de la sobrecarga debido a la producción de GDF15 y posiblemente a otras proteínas (por ejemplo, TWSGI) de eritroblastos, que inhiben la síntesis de hepcidina activando la hiperabsorción de hierro a nivel de tracto gastrointestinal, lo que provoca su acumulación incluso antes de la primera transfusión (1; 6; 4). Las consecuencias clínicas de la sobrecarga de hierro transfusional en los adultos no talasémicos se había informado previamente por Schafer y compañeros de trabajo. Estos autores también informaron que la terapia de quelación del hierro con deferoxamina a largo plazo es eficaz no sólo en el retraso sino incluso en revertir el daño orgánico causado por la sobrecarga de hierro parenquimatoso (5). En contraste a los niños con anemia de células falciformes y talasemia, la prevalencia, el diagnóstico y el tratamiento de la sobrecarga de hierro, así como sus riesgos, en niños con cáncer no han sido bien descritos (8; 9), los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, pueden tener morbilidades significativas relacionadas con el tratamiento. Estudios limitados han demostrado la sobrecarga de hierro y disfunción de órganos en volúmenes de transfusión inferiores, en adultos sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas y quimioterapia intensiva (8). La etiología primaria de sobrecarga de hierro en pacientes con neoplasias hematológicas es el número de transfusiones durante la quimioterapia (10), en un estudio reportado en 2013, por Nottage y cols. realizado en St. Jude, en sobrevivientes de neoplasias malignas hematológicas, se observó que los pacientes con trasplante de células madre hematopoyéticas y los sobrevivientes de leucemia mieloide aguda tenían mayor carga transfusional que los receptores de terapia convencional y supervivientes de leucemia linfoblástica aguda, respectivamente; y que los sobrevivientes de 5-10 años tenían más probabilidades que los sobrevivientes de > 10 años de recibir más de 10 transfusiones, y aquellos con puntuaciones mayores en la intensidad de tratamiento evaluados por la versión 3 de Rating Scale y tratamiento en recientes décadas, tenían una carga transfusional superior (9). En otro estudio realizado en el Hospital Children's de los Angeles, demostró que el número de transfusiones, volúmenes de transfusión, y la carga de hierro proyectada se incrementaron significativamente en los pacientes con mayor intensidad del tratamiento; y que la edad más joven y más baja de hemoglobina al momento del

diagnóstico se asocia con una mayor carga de hierro (11), siendo esta cuantificable por la concentración sérica de ferritina, y asociada con reducción en la supervivencia global y/o incremento de la mortalidad sin recaída post trasplante de medula ósea (10). En efecto las diferentes complicaciones post trasplante han sido relacionadas con ferritinas pre trasplante elevadas, incluyendo incremento de la incidencia de enfermedad injerto contra huésped, complicaciones infecciosas y enfermedad venooclusiva (10).

Diagnóstico

El diagnóstico más eficaz es la saturación de transferrina sérica y niveles de ferritina (1). El aumento de la saturación de transferrina es una característica distintiva importante de la enfermedad. Si la saturación de transferrina es <40% es muy poco probable que el paciente tenga hemocromatosis (1). La ferritina sérica refleja el contenido total de hierro en el cuerpo aunque en realidad, sólo proporcionan una aproximación de la carga corporal (1).

Ferritina sérica

Evalúa los cambios en hierro en el cuerpo, aunque el nivel absoluto es una medida imprecisa de hierro corporal (1), sin embargo puede ser el único método disponible para evaluar la carga de hierro en los países en desarrollo (6). A pesar que la ferritina sérica se ha utilizado para decidir cuándo iniciar la terapia de quelación, ahora se sabe que es un indicador impreciso de hierro cardíaco o de la carga de hierro corporal total. La ferritina sérica también fluctúa en respuesta a la deficiencia de ascorbato, la inflamación y la función hepática anormal (1; 6). A pesar de estas reservas, hay una asociación, aunque débil, entre el nivel de ferritina sérica y el pronóstico en talasemia mayor (6). Es útil para el monitoreo cercano y frecuente del paciente para indicar cambios en la carga de hierro. Mediciones más precisas de las reservas de hierro se realizan a intervalos menos frecuentes (6). La mayoría de los estudios han encontrado una amplia gama de hierro en el hígado, en cualquier nivel de ferritina sérica determinada (1). La ferritina, una molécula de almacenamiento con morfología en forma de jaula, secuestra el hierro que no es necesario para el metabolismo actual. Almacenamiento de hierro en ferritina reduce o evita la generación de oxiradicales tóxicos por reacciones catalizadas por hierro libre. La mayoría de las células que pueden almacenar hierro en ferritina, hepatocitos y macrófagos están especialmente adaptados para esta función y pueden mantener el exceso de hierro como reserva para épocas de mayor necesidad de hierro, por lo que tienen un papel central en el buffering a de recambio interior de hierro (2). La mayor parte de ferritina es intracelular. Sus subunidades H- y L- están codificadas por el gen FTH1 (cromosoma 11q12-q13) y el gen FTL (cromosoma 19q13.3-13.4), respectivamente. En individuos sanos, el hierro ejerce la influencia reguladora más

fuerte en la síntesis de ferritina. La mayor parte de la síntesis de ferritina está mediada a través de la traducción de la proteína reguladora de hierro de unión al ARN (PIR) que se une al elemento respondedor de hierro (IRE), una estructura de tallo-bucle en la región 5'-no traducida en el ARNm de la ferritina. La ferritina se sintetiza principalmente en polisomas libres, y también en polisomas unidos a la membrana (15% en los hepatocitos). En consecuencia, los niveles de ferritina sérica (FS) son indicadores (aunque imperfectos) del grado de sobrecarga de hierro. La síntesis de ferritina también es estimulada por citoquinas (interleucina-1, interleucina-6, y factor de necrosis tumoral- α), por el estado de diferenciación celular, y por algunas hormonas. Una pequeña proporción de ferritina se secreta en el plasma, aunque se desconoce su función. En sujetos normales (y en los pacientes de sobrecarga de hierro sin daño a los tejidos), la mayoría de ferritina en el plasma o suero se produce por la secreción. La ingestión crónica de etanol estimula la síntesis hepática o la secreción de apoferritina. Niveles de ferritina sérica también se incrementan por la lesión de las células que normalmente contienen grandes cantidades de ferritina o apoferritina, por ejemplo, hepatocitos o miocardio. Algunas células neoplásicas producen y secretan grandes cantidades de apoferritina de forma autónoma, aunque hiperferritinemia por malignidad es asociado a la extensión de la invasión o metástasis de órganos. Por lo tanto, el tejido lesionado es la fuente predominante de ferritina sérica en la mayoría de los pacientes con daño hepatocelular, infarto de miocardio, inflamación, o malignidad. La ferritina es el componente principal de hemosiderina, un agregado de ferritina parcialmente degradada (incluyendo hidróxido férrico), lisosomas, y otro material. El hierro almacenado en la ferritina o hemosiderina se puede movilizar fácilmente cuando se aumentan los requerimientos metabólicos de hierro. Esta es la base de lograr el agotamiento de hierro a través de la terapia de flebotomía en la hemocromatosis. Los mecanismos exactos por los que el hierro se moviliza de la ferritina y hemosiderina en vivo no se han dilucidado. La ferritina disminuida en hierro se destruye en proteasomas. Los niveles de ferritina sérica de las personas sanas son relativamente constantes y hay poca o ninguna variación diurna. Esto son relativamente altos al nacer (> 300 ng/mL), pero en los primeros 6 meses de vida se alcanzan niveles similares a los de los adultos (10 a 200 ng /mL). Algunos niños y adolescentes por lo demás normales tienen niveles bajos ferritina sérica debido a las demandas de hierro de rápido crecimiento y desarrollo. En los hombres, los niveles de ferritina sérica se elevan lentamente y progresivamente con la edad. En muchas mujeres sanas en edad reproductiva, los niveles de ferritina sérica siguen siendo relativamente bajos, pero constantes. Después de la menopausia o histerectomía, los niveles se elevan lentamente a concentraciones similares a las de los hombres de la misma edad. La media de niveles de ferritina sérica son más altos en personas de origen asiático, nativos de África y de las islas del Pacífico que en los caucásicos aunado a las diferencias por sexo y edad, aunque no se conoce la base genética o fisiológica de estas diferencias. Niveles

subnormales de SF en ausencia de deficiencia de hierro son característicos de neuroferritinopatía. El déficit de ascorbato (vitamina C), o un error de laboratorio a veces causan niveles bajos falsos SF. Hay un aumento progresivo de las concentraciones de SF con incrementos de las reservas de hierro del cuerpo. Un aumento en la concentración de SF de 1000 ng/mL es equivalente a un aumento en el hierro de almacenamiento de 8 mg en personas que no tienen condiciones anormales que influyen en los niveles de SF. Por lo tanto, existe una correlación positiva de la concentración de SF y las reservas de hierro del cuerpo a través de los sujetos con deficiencia de hierro, la repleción de hierro normal, y la sobrecarga de hierro no complicada (2). La ferritina sérica es fundamentalmente producto del metabolismo normal en la mayoría de los sujetos con trastornos de sobrecarga de hierro primarios o secundarios. Un nivel bajo o normal de SF (<200 ng/mL en mujeres y <300 ng/mL en los hombres) indica que la sobrecarga de hierro no está presente, pero estos resultados no apoyan la conclusión de que esas personas nunca van a desarrollar una sobrecarga de hierro. En las personas con talasemia grave o hemoglobinopatía tratados con transfusión de eritrocitos crónica, los niveles de SF debido a la sobrecarga de hierro se elevan en proporción directa con el tiempo y la cantidad de transfusión de eritrocitos. Independientemente de la causa de la sobrecarga de hierro, se produce un exceso de hierro predominantemente en hemosiderina, no ferritina. Todas las personas con sobrecarga de hierro grave, independientemente de la causa, tienen hiperferritinemia severa debido a los efectos combinados del aumento de la secreción de ferritina y necrosis hepatocelular causado por la sobrecarga de hierro. Existen diferencias significativas entre la hemosiderina hepática de pacientes con talasemia y la hemocromatosis. Estas diferencias podrían desempeñar un papel en las velocidades relativas de la movilización de hierro en los dos trastornos, y en la toxicidad por depósito de hierro (2). Los niveles de ferritina en suero son de considerable valor en la predicción de la probabilidad de que un paciente dado tenga cirrosis: los pacientes con niveles de ferritina en suero de menos de 1000 ng/mL es poco probable que tenga cirrosis (1). Sin embargo en un estudio realizado en Hospital de la Universidad de Kinki, en Japón (12), se demostró, en pacientes con síndrome mielodisplásico y anemia aplásica, que en el momento de recibir un total de 20 unidades de glóbulos rojos, 90,8% y 66,2% de los pacientes evaluados tenían más de 500 y 1000 ng/mL de ferritina sérica, respectivamente, con una frecuencia de disfunción de órganos asociada con sobrecarga de hierro de 56,9% de todos los pacientes evaluados, de 37,8% de los pacientes con niveles de ferritina sérica de 500 a 999 ng/mL, y de 67,4% de los pacientes con niveles de ferritina sérica > 1000 ng/ml (12).

Ya que la ferritina se eleva por presencia de estímulos inflamatorios, es ideal la determinación de niveles de reactantes de fase aguda para diferenciar la hiperferritinemia inducida por procesos inflamatorios, de la elevación por

hemocromatosis secundarias. De esta forma se puede realizar la determinación de la IL-6, es el principal mediador de la producción de reactantes de fase aguda, con elevación en todos los cuadros inflamatorios, tiene como efecto realineamiento de la síntesis proteica hepática a favor de las proteínas reactantes de fase aguda con disminución de la síntesis de albumina, prealbumina, proteína ligada al retinol y transferrina. La transferrina con una vida media de 8 días, depende de los cambios en el metabolismo del hierro, sobre todo en presencia de inflamación, que del aporte o carencia de sustrato. Existe correlación negativa entre los niveles de de transferrina y los de proteína C reactiva y de ferritina, siendo posible predecir la probabilidad de supervivencia a partir de este parámetro. Tras el descubrimiento por Tillett y Francis de la PCR, se desarrolló el concepto de respuesta de fase aguda. Las citocinas proinflamatorias, fundamentalmente la IL6 y la IL-1 inducen una rápida elevación de estas proteínas, pudiendo la PCR y el amiloide A incrementar hasta 100 veces sus valores basales. La PCR es muy sensible ante los cambios inflamatorios, apareciendo a las horas de la agresión y manteniéndose durante varios días. Es un marcador barato y fiable, ya que sus valores experimentan importantes elevaciones en los pacientes con SIRS, manteniéndose elevados en los pacientes que desarrollan disfunción multisistémica y normalizándose en los casos con buena respuesta terapéutica. Un descenso de más del 25% de la PCR en 24 hrs es indicador de la resolución del cuadro séptico, con una sensibilidad del 97%, una especificidad del 95% y un valor predictivo del 97%. La PCR interactúa con una fosforicolina y puede unirse a las células dañadas en el sitio de la inflamación (13). En las infecciones bacterianas sistémicas, las concentraciones de la PCR están muy elevadas, del orden de 100 mg/dL y pueden alcanzar 300 mg/L. Los valores umbrales varían con la edad. En el niño de 2 a 12 años, con un valor umbral de 22 mg/dL, la eficacia diagnóstica [(especificidad + sensibilidad)/2] se ha establecido en el 90% (17). Se ha observado que existe una asociación entre el nivel de PCR y el índice de masa corporal refleja probablemente la importancia del tejido adiposo como fuente de citoquinas o PCR (18). Estudios recientes aportan evidencias respecto a la relación entre la producción de PCR y el tejido adiposo. Calabro et al. mostraron que la PCR es producida en los adipocitos pero no en los preadipocitos bajo estímulo inflamatorio (lipopolisacáridos, TNF- α y resistina)(19).

a 3. Entidades asociadas con elevación de la proteína C reactiva¹⁸. 20

Normal o ligeramente elevada (<1 mg/dl)	Elevación moderada (1-10 mg/dl)	Elevación marcada (>10 mg/dl)
Ejercicio fuerte	Infarto de miocardio	Infección bacteriana aguda (80-85%)
Embarazo	Neoplasias	Trauma mayor
Gingivitis	Pancreatitis	Vasculitis sistémicas
Resfriado común	Infección de mucosas (bronquitis, cistitis)	
Convulsiones	La mayoría de enfermedades del tejido conectivo	
Depresión	Artritis reumatoide	
Resistencia a la insulina y diabetes		
Obesidad		
Polimorfismos genéticos		

Hierro hepático

Hierro hepático se ha descrito como el "estándar de oro" para la determinación de hierro corporal, predice con exactitud concentraciones totales de hierro del cuerpo (1; 6). Se puede medir químicamente después de la biopsia de hígado o de forma no invasiva por el dispositivo superconductor de interferencia cuántica (SQUID) o por formación de imágenes por resonancia magnética (1; 6). La biopsia hepática proporciona una medición directa de la concentración de hierro hepático, siendo cuantitativa, específica y sensible (6). Valores hierro hepático normales son de hasta 1,8 mg Fe/g de peso seco, con niveles de hasta 7 mg/g de peso seco observado en portadores de hemocromatosis genética sin efectos adversos aparentes (1; 6). Brittenham y cols. estudiaron 59 pacientes con talasemia mayor mayores de 7 años de edad, demostraron que concentraciones de hierro hepático mayor de 15 mg/g de peso seco, se asocia con un alto índice de riesgo de muerte por enfermedad cardíaca (1). Más recientemente, Angelucci y cols. han demostrado que este nivel también está asociado con la fibrosis hepática y la cirrosis (1; 6). Es probable que la concentración muy alta de hierro del hígado está asociada con una alta concentración plasmática de hierro no unido a transferrina (NTBI) debido a que el hígado es el órgano principal para la eliminación de hierro libre a partir de plasma, siendo este perjudicial para los órganos que también se ven afectados por la deposición de hierro (6). Para niveles de entre 7 y 15 mg/g, se ha cuestionado recientemente como un predictor de hierro cardiaco (6). En pacientes gravemente cargadas de hierro, el hierro no unido a la transferrina (NTBI) está presente en el plasma. Ocurre en el 80% de los pacientes con talasemia mayor y representa una especie altamente tóxica que causa sobrecarga de hierro tisular. NTBI se elimina mediante la administración de deferoxamina o DFP, pero vuelve a aparecer rápidamente (es decir, generalmente dentro de 1 hora de la interrupción del tratamiento con DFO intravenosa) a menos que se reduzca sustancialmente la carga de hierro del cuerpo (1).

Resonancia magnética

Es más accesible y ofrece la estimación no invasiva de la concentración de hierro hepático. La concentración de hierro provoca que el órgano oscurezca más rápidamente. $T2^*$ es el tiempo necesario para que el órgano pierda aproximadamente dos tercios de su señal y se mide en milisegundos (ms). $T2^*$ se acorta a medida que aumenta la concentración de hierro. Su recíproco, $1000/T2^*$, es conocido como $R2^*$, y se mide en unidades de segundos inversos (S⁻¹) (6). La mejora de la supervivencia en pacientes con TM en el Reino Unido se ha atribuido a la introducción de la RM cardíaca $T2^*$ como monitoreo para la intensificación de la quelación si está indicado, así como la disponibilidad del quelante de hierro por vía oral. La terapia con deferoxamina, elimina hierro del hígado más eficazmente que el hierro cardiaco. En ausencia de la terapia DFO, los pacientes pueden

desarrollar una TM cardiaca $T2^* > 20$ ms con concentraciones LIC en el rango de 1,2 a 9,0 mg/g de peso seco. Todos los pacientes deben tener medición de $T2^*$ cardiaca si existen síntomas de patología cardiaca (6).

Hierro cardíaco

La medición directa del hierro cardíaco mediante biopsia endomiocárdica de la aurícula derecha es inadecuado ya que el hierro se localiza principalmente en el miocardio de los ventrículos. El desarrollo de una medida indirecta, sensible y precisa de hierro cardíaco usando la técnica de MRI $T2^*$ ha proporcionado nuevos datos importantes. Un valor $T2^*$ menor de 20 ms se correlaciona con la presencia de disfunción cardíaca, detectado por ecocardiografía, monitoreo 24 horas, o la necesidad de terapia cardiaca. Es útil para el seguimiento de los cambios en el hierro cardíaco durante la terapia de quelación intensiva (1). La técnica ha sido validada recientemente como una medida real de hierro cardiaco, al ser correlacionado con la medición química en biopsias cardiacas postmortem. Un acortamiento de $T2^*$ miocárdico a 20 ms (lo que implica el aumento de hierro miocárdico encima de lo normal) se asocia con una mayor probabilidad de una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), mientras que los pacientes con valores de $T2^* > 20$ ms tiene una probabilidad muy baja de la disminución de LVEF. Los valores $T2^*$ de 10-20 ms indican una probabilidad del 10% de disminución de la FEVI, 8-10 ms una probabilidad de 18%, 6 ms de un 38% de probabilidad, y valores $T2^*$ de 4 ms una probabilidad del 70% de disminución LVEF. $T2^*$ cardiaca por lo tanto identifica a los pacientes en riesgo de una caída de la FEVI, cuyo tratamiento de quelación debe ser intensificado (6).

Estimación de hierro inducida por daño tisular

Es importante para evaluar la función del corazón, el hígado y las glándulas endocrinas, que son los órganos diana en la sobrecarga de hierro. La detección temprana de la disfunción cardíaca es especialmente importante, ya que la terapia de quelación debe ser instituida antes de que el daño cardíaco sea irreversible. Y una vez que el paciente ha iniciado la terapia de quelación, también será necesario supervisar los efectos secundarios potenciales de la quelación de hierro que se utiliza (1).

Tratamiento

Si no se trata la sobrecarga de hierro se desarrolla daño hepático, a órganos endocrinos, y al corazón, derivados de toxicidad de los radicales libres (6; 14; 15; 16). La sobrecarga de hierro por transfusión, según la evaluación de la ferritina sérica, se asoció a peor supervivencia en los pacientes que reciben transfusiones de glóbulos rojos regulares (5). La flebotomía es el tratamiento de elección para el tratamiento de la sobrecarga de hierro. Sin embargo, la terapia quelante de hierro

se puede utilizar si las flebotomías son imposibles, principalmente a causa de la anemia (15). El panel de expertos de la Sociedad Británica de Hematología llegó a la conclusión de que la quelación del hierro se debe considerar una vez que un paciente ha recibido 5 g de hierro (aproximadamente 25 unidades de glóbulos rojos), pero sólo en pacientes para los que es probable que la terapia de transfusión a largo plazo, tales como aquellos con anemia sideroblástica o el síndrome 5q-. Según las directrices británicas, deferoxamina 20 a 40 mg/kg se debe administrar por infusión subcutánea de 12 horas de 5 a 7 días a la semana. La deferoxamina debe emplearse antes del trasplante alogénico de células madre. Sea o no la prevención de la sobrecarga de hierro grave del parénquima por la terapia de quelación se traducirá en una menor morbilidad y mortalidad en los pacientes transfundidos regularmente (1). Datos de cohortes de pacientes con sobrecarga de hierro, dependientes o independientes de transfusión, demostraron que algunos meses de quelación de hierro es en efecto fiable para reducir la ferritina sérica a valores normales y/o menores de 1000 mg/dL (10), con prolongación de la supervivencia global (14). Cuando se inicia la terapia de quelación efectiva, la ferritina sérica disminuye más rápidamente que el hierro del cuerpo. Esto puede suceder en parte debido a la mejora de la función hepática y en parte porque la ferritina sérica puede reflejar hierro endotelial predominantemente reticular en lugar de hierro del parénquima en el hígado y otros órganos (1). El monitoreo de la terapia de quelación del hierro requiere: la estimación del contenido de hierro de diferentes órganos, y evaluación de la función del corazón, el hígado, riñón y las glándulas endocrinas, los órganos particularmente dañados por sobrecarga de hierro (1; 6). La mayoría de los estudios de terapia de quelación del hierro se han llevado a cabo en los pacientes de talasemia mayor que necesitan transfusiones. En el caso de "anemias congénitas" y "anemias adquiridas," la indicación exacta de quelación del hierro y la relación costo/beneficio es mucho menos bien establecida, tales como los pacientes con enfermedad de células falciformes (ECF), mielodisplasia (MDS) y otras anemias refractarias (6). En el caso de leucemias, si la sobrecarga de hierro pre trasplante es en efecto un predictor independiente del desarrollo subsecuente de complicaciones pos trasplante, entonces se deduce que reduciendo la sobrecarga de hierro pre trasplante puede disminuir el riesgo de mortalidad sin recaída, y/o otras complicaciones post trasplante (10).

Las directrices japonesas en síndromes mielodisplásicos y de la Federación Internacional de Talasemia, proponen 40 unidades de transfusión de glóbulos rojos y / o un nivel de ferritina sérica de 1.000 ng/ml (9; 1), si la evaluación de la concentración de hierro en el hígado mediante RM supera 80 μ mol/g (15), o si la concentración de hierro hepático es 7 mg Fe/g de peso seco (6) como un buen punto para iniciar la terapia de quelación del hierro, sin embargo hay estudios que sugieren que la sobrecarga de hierro y disfunción orgánica consiguiente pueden

ocurrir antes que esto (9; 1). En pacientes con leucemia, dada la corta duración típica entre la finalización de la quimioterapia primaria, la referencia y posterior inicio de trasplante en pacientes con neoplasias hematológicas, a menos que se considere el manejo de la sobrecarga de hierro desde el momento del diagnóstico y a lo largo del tratamiento de cada individuo, la probabilidad de que la quelación de hierro pre trasplante suficiente para que tenga repercusiones en resultados posteriores post trasplante es baja (10). Por lo que es importante definir la importancia de la profilaxis para quelación de hierro en pacientes con leucemia, con el objetivo de mejorar la sobrevida y disminuir las morbilidades y mortalidad asociada a la hemocromatosis secundaria.

Las estrategias de quelación de hierro incluyen agentes orales como deferasirox (Exjade, Novartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover, NJ), deferiprona (Ferriprox, Apotex Europe BV, Leiden, Países Bajos) y, para aquellos pacientes que no toleran o en los que la terapia oral es ineficaz, la administración parenteral de deferoxamina (Desferal, Novartis) (14). Deferoxamina es el estándar de oro de quelación del hierro, pero la administración parenteral y la carga de una bomba de infusión diaria obstaculicen el cumplimiento óptimo. Deferiprona es activo por vía oral, pero debe ser administrado tres veces al día. Tiene la ventaja de la eliminación de hierro tóxico de miocardio, pero la agranulocitosis (1%) puede limitar su uso. El deferasirox es activo por vía oral en una sola dosis diaria, es bien tolerado, pero su efecto cardiaco es limitado (15).

La quelación en niños debe tomar en cuenta las siguientes consideraciones especiales. Inicialmente en los niños se utiliza una dosis de deferoxamina de 20-30 mg/kg por día para evitar la toxicidad, con una dosis máxima de 40 mg/kg en niños cuyo crecimiento ha cesado. Es necesaria una estrecha vigilancia del crecimiento y desarrollo de los huesos si deferoxamina se inicia a la edad de 3 años. En los Estados Unidos (FDA), deferasirox también se puede utilizar para iniciar el tratamiento en niños menores a 2 años, comenzando con una dosis de 20 mg/kg. En Europa (Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos), el deferasirox sólo está aprobado como fármaco de segunda línea para los niños menores de 6 años. El cumplimiento en niños pequeños puede ser mejor con infusiones de deferoxamina que con deferasirox oral, pero la mayoría de los padres eligen deferasirox, con este no se ha reportado ningún efecto adverso en el crecimiento de los niños o sobre el desarrollo sexual de los adolescentes en los pacientes con talasemia mayor. Sin embargo, el seguimiento de la toxicidad renal en niños es particularmente importante. Los efectos secundarios con deferoxamina son más frecuentes en cargas bajas de hierro, mientras que los efectos secundarios para DFX y DFP parecen ser equivalentes en diferentes niveles de la carga de hierro (6). La terapia de mantenimiento se ajusta para prevenir el daño tisular debido a sobrecarga de hierro. Concentración de hierro

hepático de 15 mg/g de peso seco, ferritina sérica 2500 G/L o RM T2* cardiaco de 20 ms indican quelación inadecuada. Si la sobrecarga de hierro cardíaco está presente (T2* 20 ms), la remoción de hierro cardíaco se convierte en el objetivo principal del tratamiento (6).

Deferoxamina

Es un ácido trihidroxámico producido naturalmente por *Streptomyces pilosus*, con una gran afinidad por el hierro, al que se une con un índice de relación de 1:1, formando un complejo hexadentado de hierro (7; 1). Es absorbido en el tracto digestivo y con una vida media de 20 minutos (7). La terapia estándar es con 40 mg/kg infundidos por vía subcutánea durante un periodo de 8-12 horas en 5-7 noches cada semana usando una bomba de infusión de pilas. La terapia se inicia en niños después de haber dado 10-20 transfusiones o cuando los niveles de ferritina sérica alcanzan 1000 ng/mL. La vitamina C, 200 mg administrado por vía oral cuando se inicia la infusión, aumenta la excreción de hierro por orina (1). Presentado por primera vez en 1976 como tratamiento subcutáneo de talasemia mayor, ha mejorado significativamente la expectativa de vida en la enfermedad, Gabutti y Piga encontraron una sobrevida a los 30 años del 95%, en los pacientes cumplidores, en comparación con sólo el 12% de los pacientes no cumplidores. Modell y cols. informaron de que sólo el 50% de los pacientes con TM en el Reino Unido llegan a los 35 años, siendo el pobre resultado atribuible a la insuficiencia cardíaca debido a la pobre cumplimiento. Deferoxamina puede revertir cardiomiopatía inducida por hierro en algunos pero no todos los pacientes. La mejoría de la función ventricular es mas rápido que el aclaramiento de hierro cardíaco, que puede permanecer alta incluso después de 1 año. Estudios recientes muestran que el hierro hepático se elimina más rápidamente y a pesar de la sobrecarga de hierro severa inicialmente, pueden ser normales a los 6 meses. El aspecto mas importante de la terapia de quelación es la protección del corazón (1).

Deferasirox

Es el quelante del hierro más recientemente introducido. Se une al hierro en un índice de relación de 2:1, se trata de un fármaco diseñado con un modelo molecular que forma parte de la familia conocida como de los bihidrofenil-triazoles, se absorbe rápidamente y alcanza niveles plasmáticos pico en 1 a 3 hrs. La excreción del hierro es por las heces y es altamente selectivo para este mineral, sin afectar los niveles de zinc y cobre. Su vida media en el plasma es de 11 a 19 hrs. Con dosis de 20 a 40 mg/kg, ha demostrado una tasa de excreción de al menos 0.3 mg/kg/día, la cual puede ser suficiente para mantener el equilibrio férrico en pacientes bajo terapia de transfusiones (7). Un ensayo prospectivo Fase II evaluó la eficacia de deferasirox en pacientes transfundidos regularmente con

síndromes mielodisplásicos u otras anemias. Deferasirox ha sido aprobado por los EE.UU. Food and Drug Administration (FDA) para el "tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro causada por transfusiones de sangre en pacientes de 2 años de edad y mayores." Las indicaciones terapéuticas aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son más detalladas, y con respecto a los síndromes mielodisplásicos, la droga es "indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicada o es inadecuada". Como una droga oral, deferasirox es claramente más fácil para los pacientes, pero su eficacia y seguridad a largo plazo no se han definido (1). Tiene una larga vida media en el plasma, con unión de hierro libre no unido a transferrina, mantiene niveles terapéuticos durante un periodo de 24 horas proporcionando una cobertura de quelación durante este periodo. En un ensayo de fase 3 aleatorizado en 586 pacientes con talasemia mayor, deferasirox a una dosis de 30 mg/kg por día redujo significativamente LIC y ferritina sérica. La eficacia de las dosis DFX de 20 o 30 mg/kg por día fue comparable con la de 40 - 60 mg/kg por día de la DFO infundido 5 días/semana. Deferasirox también ha demostrado ser eficaz en la reducción de la carga de hierro en los pacientes que tenían una gran sobrecarga de hierro medida al inicio. Deferasirox ha demostrado eficacia dependiente de la dosis a largo plazo (5 años), tanto en pacientes adultos y pediátricos, y se asocia con una mejoría en la patología hepática relacionada con el hierro. Presenta una mayor satisfacción del paciente y adherencia a la terapia, y el aumento de tiempo disponible para las actividades normales en comparación con deferoxamina. Es eficaz en la eliminación de hierro del corazón en pacientes con una situación basal $T2^*$ 5-10 ms (grave) y $T2^*$ 10-20 ms (de leve a moderada carga de hierro). Entre 71 pacientes con diversos grados de siderosis cardiaca, demostrada por $T2^*$ cardiaca, mejoró significativamente de una media de 12,0 a 17,1 ms por encima de un periodo de 3 años. La FEVI en estos pacientes fue normal al inicio del estudio y no cambió. Otro estudio (US04) demostró que la monoterapia con deferasirox fue un eficaz quelante de hierro cardiaco en pacientes con insuficiencia renal leve y reservas de hierro hepática moderadas, pero estaba en el límite importante para la eliminación de hierro cardiaco en pacientes con carga de hierro hepática grave. Un pequeño número de pacientes han sido tratados con deferasirox dos veces al día, aparentemente aumentando la eficacia y tolerabilidad (6).

En general, deferasirox ha mostrado un perfil de seguridad favorable en dosis altas (30 mg/kg por día), y en pacientes que consiguieron los niveles de ferritina en suero 1000 ng/mL. Los eventos adversos más comunes atribuidos a la terapia deferasirox son trastornos gastrointestinales y erupción cutánea, cefalea, náusea, vómito y dolor abdominal. La diarrea es más común en los ancianos. También se han observado incrementos de la creatinina sérica y los niveles de enzimas

hepáticas de forma discreta y progresiva. El deferasirox puede causar insuficiencia renal y hepática, incluyendo insuficiencia y hemorragia gastrointestinal (6; 7).

Basados en el concepto de que para reducir la sobrecarga de hierro pre trasplante, es necesario el manejo de este a lo largo del ciclo de tratamiento pre trasplante, se tuvo como objetivo determinar la seguridad y eficacia del deferasirox en la prevención de la sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones durante la quimioterapia de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda, por medio de un estudio aleatorizado fase II. El deferasirox fue comenzado cuando la ferritina sérica incremento a mas de 500 ng/mL y continuada después de la independencia de transfusiones después de completar todos los ciclos de quimioterapia de inducción y consolidación. Debido a la preocupación con respecto a la tolerancia en pacientes con quimioterapia asociados a mucositis o enterocolitis, el deferasirox fue comenzado a dosis de 5-10 mg/kg via oral, esta dosis fue incrementada 2 veces a la semana a un máximo de 40 mg/kg si la ferritina sérica incrementaba en los estudios de hierro secuenciales (10)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El hierro es un mineral requerido para la síntesis de DNA, transporte de oxígeno y respiración de toda célula viva y es esencial en la participación de numerosas reacciones enzimáticas (1). En condiciones normales, la absorción de hierro y la pérdida del mismo se equilibran en 1 mg/día. A pesar de la importancia vital del hierro, éste puede ser tóxico, ya que cataliza la formación de radicales libres. El cuerpo humano no tiene un mecanismo para excretar el exceso de hierro, por lo que la sobrecarga de hierro es una preocupación importante sobre todo en aquéllos pacientes con anemias congénitas y/o adquiridas para las cuales se necesitan transfusiones regulares. Los concentrados eritrocitarios contienen 200-250 mg de hierro por unidad, si no se da manejo para evitar la sobrecarga de hierro puede existir daño a órganos como el hígado, órganos endocrinos y lo más importante para el corazón, llegando a producir la muerte por insuficiencia cardíaca o arritmias. La mayoría de los estudios de terapia de quelación de hierro y la relación costo/beneficio se han realizado en pacientes con talasemia mayor y anemia drepanocítica, patologías donde el paciente requiere transfusiones de manera constante (2), existiendo poca literatura en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, en quienes, la propia enfermedad, la aplicación de quimioterapia intensiva hacen necesaria la transfusión sanguínea. Existen guías de pacientes sobrevivientes del cáncer, donde se recomienda la medición de los niveles de ferritina a todos los pacientes que finalizan su manejo, ya que se ha descrito que hasta el 25% de los pacientes presentan sobrecarga de hierro. También se sabe que aproximadamente 30% de los pacientes con leucemia presentarán recaída, lo cual los hará candidatos a reiniciar manejo con quimioterapia intensiva, nuevamente con requerimientos trasfusionales y un porcentaje serán candidatos a trasplante de médula ósea, ya está descrito en la literatura que pacientes con sobrecarga de hierro tienen peor pronóstico en el trasplante de médula ósea.

Con lo anterior es necesario establecer medidas profilácticas para evitar en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, cáncer más frecuente en la edad pediátrica, la sobrecarga de hierro ya sea para evitar toxicidad a largo plazo o para mejorar el pronóstico en el caso de pacientes que requieran trasplante de médula ósea. Por lo anterior tenemos la siguiente pregunta de investigación:

¿La profilaxis con deferasirox en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda disminuye la incidencia de hemosiderosis secundaria?

JUSTIFICACIÓN

En nuestra institución se diagnostican anualmente en promedio 40 pacientes con leucemia aguda, el 80 a 90% son clasificados como leucemia linfoblástica, requiriendo manejo con quimioterapia intensiva de acuerdo a su riesgo de recaída, cabe recalcar que la mayoría de nuestros pacientes ya sea por edad o por carga tumoral son catalogados como de riesgo alto y muy alto, por lo que requieren regímenes de quimioterapia más intensivos, con mayor toxicidad y mayores requerimientos trasfusionales, llevándolos a una sobrecarga de hierro secundaria y por lo tanto a riesgo de complicaciones hepáticas, endocrinológicas y cardíacas, disminuyendo pronóstico de supervivencia. Un porcentaje requerirá trasplante de médula ósea, siendo importante mejorar sus condiciones generales, evitar la sobrecarga de hierro para mejorar su pronóstico. Por lo que es necesario evaluar la efectividad del uso profiláctico de un quelante de hierro para evitar las complicaciones ya mencionadas. El uso de deferasirox en población pediátrica está bien descrito, es un tratamiento efectivo para el manejo de la sobrecarga de hierro en niños con drepanocitosis o talasemia, sin embargo su uso en pacientes pediátricos con leucemias agudas no está estudiado. Como se mencionó previamente un mayor porcentaje sobreviven al cáncer, por lo que se deben cuidar las complicaciones y/o toxicidades a largo plazo, entre ellas la sobrecarga de hierro, asimismo en forma global un 30% de los pacientes presentarán algún tipo de recaída, requiriendo reiniciar manejo con quimioterapia y alrededor del 50% de estos pacientes serán candidatos trasplante de médula ósea, ya está descrito que los niveles elevados de ferritina previos al trasplante disminuyen la supervivencia e incrementan las complicaciones en forma independiente a otros factores. De aquí la importancia y la necesidad de estudiar la eficacia del deferasirox en pacientes con leucemia aguda al inicio del tratamiento con quimioterapia.

OBJETIVOS

GENERAL.

- Establecer si la profilaxis con deferasirox en paciente con leucemia linfoblástica aguda en el primer año de tratamiento disminuye la incidencia de hemosiderosis secundaria a transfusión de concentrados eritrocitarios evaluado por los niveles séricos de ferritina.

ESPECÍFICOS.

- Conocer la incidencia de hemosiderosis en pacientes con leucemia linfoblástica aguda
- Conocer la relación de hemosiderosis de acuerdo a la clasificación de riesgo de recaída del paciente
- Conocer el valor de la ferritina sérica basal en los pacientes con LLA y sus variaciones a los largo del tratamiento

DISEÑO

Se utiliza la siguiente forma para la comparación de dos proporciones:

$$n = \frac{\left[Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)}$$

Donde:

- n = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- $Z_{\alpha} = 0.05$ (error tipo I)
- $Z_{\alpha} = 80\%$ (poder)
- $p_1 = 25\%$ (proporción esperada de hemosiderosis de acuerdo a la literatura sin tratamiento)
- $p_2 = 5\%$ (proporción esperada de hemosiderosis con tratamiento)
- p = Media de las dos proporciones p_1 y p_2

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Se obtiene un total de 49 pacientes por grupo.

(De acuerdo a Lwanga SK. Lemeshow S. Sample Size determination in health studies. World Health Organization 1991)

MATERIAL Y MÉTODOS.

Pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda *de novo* ingresados en el periodo de marzo de 2013 a julio de 2014 que reciben quimioterapia sistémica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Se recabaran los datos demográficos de los pacientes en una base de datos de Excel (edad, sexo, estirpe de leucemia, riesgo, inmunofenotipo), así como los niveles de ferritina sérica medidos a lo largo del tratamiento.

Se tomaron muestras sanguíneas para procesamiento por técnica de inmunoensayo y obtención de niveles séricos basales de ferritina al diagnóstico, repitiéndose la medición al término de la quimioterapia de inducción a la remisión, y consolidación (etapas del tratamiento que conllevan mayor número de transfusiones). Se aleatorizarán los pacientes mediante el programa randomization.org para iniciar tratamiento quelante con Deferasirox al inicio de la quimioterapia de mantenimiento, a una dosis inicial de 10 mg/kg en una sola toma al día, todos los días por 3 meses continuos. En ambos grupos (el que recibe quelante y el que no lo recibe), al término de 3 meses, se solicitó nueva determinación de ferritina sérica. En caso de que la ferritina sérica a los 3 meses, continuara mayor de 1000 ng/mL, los pacientes sin tratamiento iniciarán tratamiento a las dosis arriba indicadas, o en caso de estar recibiendo Deferasirox, se elevará la dosis a 20 mg/kg/día.

Se realizará seguimiento con ferritina sérica cada 3 meses hasta que la ferritina sérica disminuya por debajo de 1000 ng/mL y el paciente ya no tenga requerimientos transfusionales o alguno de los desenlaces siguientes se presente: toxicidad o intolerancia relacionada a Deferasirox, término del tratamiento de quimioterapia, recaída de LLA, ingreso a protocolo de trasplante de médula ósea o muerte.

De acuerdo a los datos recolectados se generará una estadística que nos determinará los objetivos específicos.

Criterios de inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda *de novo* ingresados al servicio de Hematología pediátrica
- Función renal normal
- Enzimas hepáticas normales
- Edad mayor de 2 años y menor de 18 años
- Acepten participar en el estudio

Criterios de exclusión.

- Pacientes en quien se documente hemosiderosis congénita

Criterios de eliminación.

- Pacientes que no deseen continuar en el programa

- Pacientes que abandonen tratamiento
- Pacientes que hayan fallecido por causas no asociadas a hemosiderosis
- Pacientes que desarrollen toxicidad asociada al uso de deferasirox

Variables

Variables	Definición	Unidad de medida	Tipo de variable																																							
Edad	Número de años del paciente, contados a partir de la fecha nacimiento	Años	Numérica																																							
Sexo	Genero biológico	Masculino/femenino	Dicotómica																																							
Leucemia linfoblástica aguda	Enfermedad maligna clonal de la médula ósea en la cual los precursores linfoides inmaduros proliferan y reemplazan las células hematopoyéticas normales. El diagnóstico se hace con un conteo de blastos en medula ósea (MO) mayor del 20%.	Presente/ausente	Dicotómica																																							
Inmunofenotipo	Permite establecer con certeza si se trata de una leucemia aguda y la estirpe. Los marcadores para estirpe B son CD 19, CD 79a, CD 22, CD 10, cIgM, mIgM. Los marcadores de superficie para T son: CD3, CD 5, CD 2, CD1a, CD 7	Estirpe B Estirpe T	Dicotómica																																							
Riesgo de recaída	Existen factores intrínsecos al paciente y a la enfermedad que permiten tomar consideraciones para el régimen de tratamiento que se da al paciente: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Riesgo Bajo: <i>Deberá cumplir todas las características</i></td> <td>Requisito</td> </tr> <tr> <td>Edad</td> <td></td> <td>>1 año y < 6 años</td> </tr> <tr> <td>Infiltración SNC</td> <td></td> <td>Ausente</td> </tr> <tr> <td>Síndrome leucemia/linfoma*</td> <td></td> <td>Ausente</td> </tr> <tr> <td>Leucocitos</td> <td></td> <td>< 10,000/μL</td> </tr> <tr> <td>Inmunofenotipo</td> <td></td> <td>CALLA +</td> </tr> <tr> <td>Hiperdiploidía</td> <td></td> <td>≥50 cromosomas, trisomía 4,10,17</td> </tr> <tr> <td>Translocaciones</td> <td></td> <td>t(12;21)(p13;q28)</td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td colspan="2">Riesgo Intermedio: <i>Deberá cumplir todas las características</i></td> <td>Requisito</td> </tr> <tr> <td>Edad</td> <td></td> <td>>6 años y < 10 años</td> </tr> <tr> <td>Infiltración SNC</td> <td></td> <td>Ausente</td> </tr> <tr> <td>Síndrome leucemia/linfoma</td> <td></td> <td>Ausente</td> </tr> <tr> <td>Leucocitos</td> <td></td> <td>10,000 a</td> </tr> </table>	Riesgo Bajo: <i>Deberá cumplir todas las características</i>		Requisito	Edad		>1 año y < 6 años	Infiltración SNC		Ausente	Síndrome leucemia/linfoma*		Ausente	Leucocitos		< 10,000/μL	Inmunofenotipo		CALLA +	Hiperdiploidía		≥50 cromosomas, trisomía 4,10,17	Translocaciones		t(12;21)(p13;q28)	Riesgo Intermedio: <i>Deberá cumplir todas las características</i>		Requisito	Edad		>6 años y < 10 años	Infiltración SNC		Ausente	Síndrome leucemia/linfoma		Ausente	Leucocitos		10,000 a	Bajo Intermedio Alto Muy alto	Ordinal
Riesgo Bajo: <i>Deberá cumplir todas las características</i>		Requisito																																								
Edad		>1 año y < 6 años																																								
Infiltración SNC		Ausente																																								
Síndrome leucemia/linfoma*		Ausente																																								
Leucocitos		< 10,000/μL																																								
Inmunofenotipo		CALLA +																																								
Hiperdiploidía		≥50 cromosomas, trisomía 4,10,17																																								
Translocaciones		t(12;21)(p13;q28)																																								
Riesgo Intermedio: <i>Deberá cumplir todas las características</i>		Requisito																																								
Edad		>6 años y < 10 años																																								
Infiltración SNC		Ausente																																								
Síndrome leucemia/linfoma		Ausente																																								
Leucocitos		10,000 a																																								

	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>24,000/μL</td> </tr> <tr> <td>Inmunofenotipo</td> <td>CALLA +</td> </tr> <tr> <td>Hiperdiploidía</td> <td>trisomía 4,6,10,1 ó > 46 cromosomas</td> </tr> <tr> <td>Translocaciones</td> <td>t(12;21)(p13;q28)</td> </tr> </table>		24,000/ μ L	Inmunofenotipo	CALLA +	Hiperdiploidía	trisomía 4,6,10,1 ó > 46 cromosomas	Translocaciones	t(12;21)(p13;q28)										
	24,000/ μ L																		
Inmunofenotipo	CALLA +																		
Hiperdiploidía	trisomía 4,6,10,1 ó > 46 cromosomas																		
Translocaciones	t(12;21)(p13;q28)																		
	<table border="1"> <tr> <td>Riesgo Alto: <i>Al menos 1</i> característica</td> <td>Requisito</td> </tr> <tr> <td>Edad</td> <td>10 y 11 años</td> </tr> <tr> <td>Infiltración SNC</td> <td>Presente</td> </tr> <tr> <td>Síndrome leucemia/linfoma</td> <td>Presente</td> </tr> <tr> <td>Leucocitos</td> <td>25,000 a 49 000/μL</td> </tr> <tr> <td>Inmunofenotipo</td> <td>CALLA - ó T</td> </tr> <tr> <td>Hipodiploidía</td> <td><45 cromosomas</td> </tr> <tr> <td>Translocaciones</td> <td>t(1;19)(p23;q23)</td> </tr> </table>	Riesgo Alto: <i>Al menos 1</i> característica	Requisito	Edad	10 y 11 años	Infiltración SNC	Presente	Síndrome leucemia/linfoma	Presente	Leucocitos	25,000 a 49 000/ μ L	Inmunofenotipo	CALLA - ó T	Hipodiploidía	<45 cromosomas	Translocaciones	t(1;19)(p23;q23)		
Riesgo Alto: <i>Al menos 1</i> característica	Requisito																		
Edad	10 y 11 años																		
Infiltración SNC	Presente																		
Síndrome leucemia/linfoma	Presente																		
Leucocitos	25,000 a 49 000/ μ L																		
Inmunofenotipo	CALLA - ó T																		
Hipodiploidía	<45 cromosomas																		
Translocaciones	t(1;19)(p23;q23)																		
	<table border="1"> <tr> <td>Riesgo Muy Alto: <i>Al menos 1</i> Característica</td> <td>Requisito</td> </tr> <tr> <td>Edad</td> <td>>11 años</td> </tr> <tr> <td>Leucocitos</td> <td>>50,000/μL</td> </tr> <tr> <td>Translocaciones</td> <td>t(9;22)(p11;q34); t(4;11)(p21;q23)</td> </tr> </table>	Riesgo Muy Alto: <i>Al menos 1</i> Característica	Requisito	Edad	>11 años	Leucocitos	>50,000/ μ L	Translocaciones	t(9;22)(p11;q34); t(4;11)(p21;q23)										
Riesgo Muy Alto: <i>Al menos 1</i> Característica	Requisito																		
Edad	>11 años																		
Leucocitos	>50,000/ μ L																		
Translocaciones	t(9;22)(p11;q34); t(4;11)(p21;q23)																		
Ferritina sérica	Molécula de almacenamiento del hierro, refleja los depósitos de hierro corporal, útil para el monitoreo de la sobrecarga de hierro. La técnica de medición por inmunoensayo, donde una partícula recubierta con anti-ferritina (AFCP) se liga a las moléculas de ferritina (FER) de la muestra, formando agregados insolubles que causan turbidez, que se mide mediante rayos infrarrojos próximos y un detector. La velocidad de agregación de las partículas es directamente proporcional a la concentración de ferritina en la muestra.	mg/dL Normal Elevada	Continua																
	<p><u>Determinación basal:</u> al momento del diagnóstico, previo a soporte transfusional e inicio de quimioterapia</p> <p><u>Determinación control:</u> la tomada al término de la quimioterapia de inducción y consolidación</p> <p><u>Determinación seguimiento:</u> la tomada a los 3 meses y cada 3 meses, de iniciado el tratamiento con Deferasirox o de iniciada la quimioterapia de mantenimiento (para el grupo que no recibe Deferasirox)</p>	Riesgo bajo de hemosiderosis <500 ng/mL Riesgo intermedio de hemosiderosis 500-1000 ng/mL Riesgo alto de hemosiderosis >100 ng/mL (21)																	
Hemosiderosis secundaria	Acumulación patológica de hierro tisular secundaria a transfusión de concentrados eritrocitarios, definida por	Presente/ausente	Dicotómica																

	aumento de ferritina sérica mayor a 1000 ng/mL		
PCR	Proteína plasmática, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación (proteína de fase aguda). Normal o ligeramente elevada: <1 mg/dL Elevación moderada: 1-10 mg/dL Elevación marcada: >10 mg/Dl	mg/L	Numérica

Validación de datos

Para las variables demográficas se hará estadística descriptiva, con porcentajes y promedios con desviación estándar (o medianas y rango intercuartil) de acuerdo a su distribución. Para comparar estas variables se utilizará chi cuadrada en caso de porcentajes y t de student para promedios o suma de rangos en caso de distribución no paramétrica. Se compararán los niveles de ferritina tomados cada tres meses, comparándolos con t de student o suma de rangos de acuerdo a su distribución. Al final del estudio se compararán los niveles de ferritina comparándolos con t de student o suma de rangos de acuerdo a su distribución y el porcentaje de pacientes con hem siderosis en cada grupo y se comparará esta proporción por medio de chi cuadrada.

Los datos se procesaron en SPSS statics 20

Consideraciones éticas

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud en el artículo 17, se trata de una Investigación con riesgo mayor que el mínimo, la cual se realizara en población vulnerable, siendo los pacientes incluidos menores de edad, en apego a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a las normas de Investigación médica combinada con asistencia profesional (Investigación clínica) de la Declaración de Helsinki 2008

Se anexa carta de consentimiento informado, Anexo 1

Las contribuciones del presente estudio tienen la finalidad de establecer si es necesaria la profilaxis con quelante de hierro oral (Deferasirox) en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, para incrementar la sobrevida libre de comorbilidades asociadas al tratamiento. Los beneficios para los pacientes sometidos es disminuir la presencia de hemocromatosis secundaria, así como la detección oportuna de la misma antes de la aparición de disfunción orgánica secundaria a la acumulación de hierro tisular.

El riesgo de los pacientes sometidos al estudio es recibir quelante de hierro oral (Deferasirox), con la presentación de las reacciones secundarias al uso de este; con el beneficio de disminuir la comorbilidad asociada a la hemocromatosis secundaria a transfusión sanguínea

Se obtendrá el consentimiento informado de los padres de todos los pacientes con leucemia linfoblástica aguda, al momento del diagnóstico, con el fin de obtener muestras de ferritina sérica basal (previo al inicio de quimioterapia y soporte transfusional), control al término de la quimioterapia de inducción y consolidación, y de seguimiento cada 3 meses.

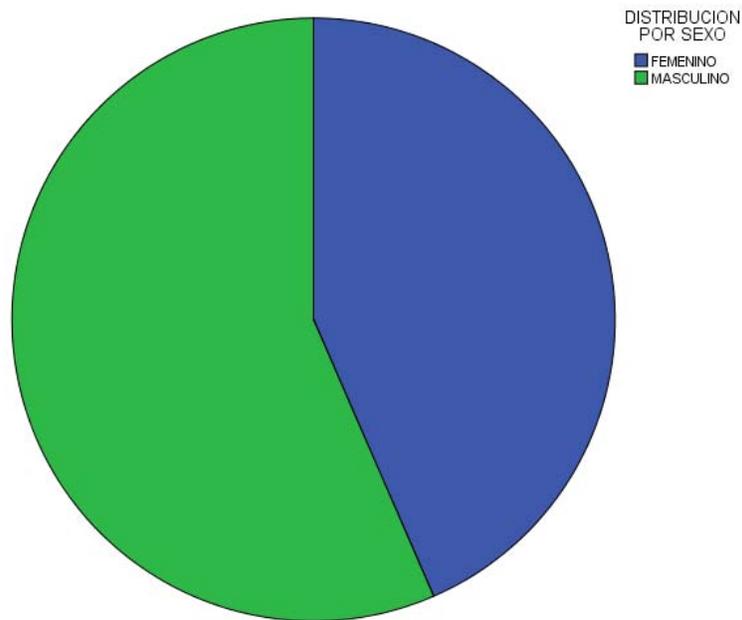
RESULTADOS

En un periodo de 18 meses que comprendió de marzo de 2013 a julio de 2014, se registraron todos los ingresos de primera vez con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda de novo, siendo en total 58 pacientes, de los cuales 46 pacientes se incluyeron en el estudio, con las siguientes características:

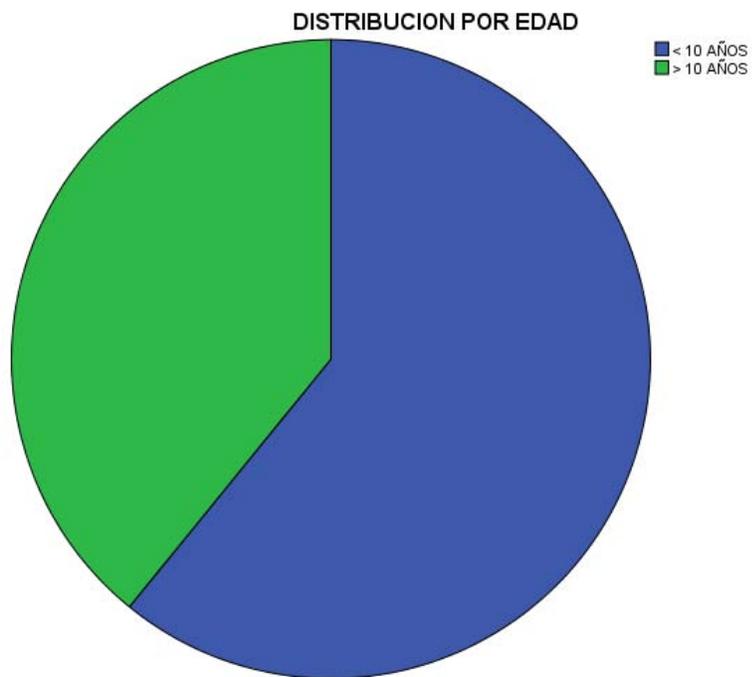
Tabla No. 1. Características de la población

	CARACTERISTICA	FRECUENCIA	%
SEXO	FEMENINO	20	43,5
	MASCULINO	26	56,5
GRUPO ETARIO	1 A 5 AÑOS	22	47,8
	6 A 9 AÑOS	6	13,0
	10 Y 11 AÑOS	3	6,5
	> 12 AÑOS	15	32,6
ORIGEN	DF	17	37,0
	FORANEO	29	63,0
IMUNOFENOTIPO	PRO B	3	6,5
	B COMUN	21	45,7
	PRE B	9	19,6
	T	2	4,3
TRASLOCACIONES	Negativas	42	91,3
	t(1;19)	2	4,3
	t(12;21)	1	2,2
	t(4;11)	1	2,2
RIESGO	BAJO	0	0
	INTERMEDIO	0	0
	ALTO	24	52,2
	MUY ALTO	22	47,8

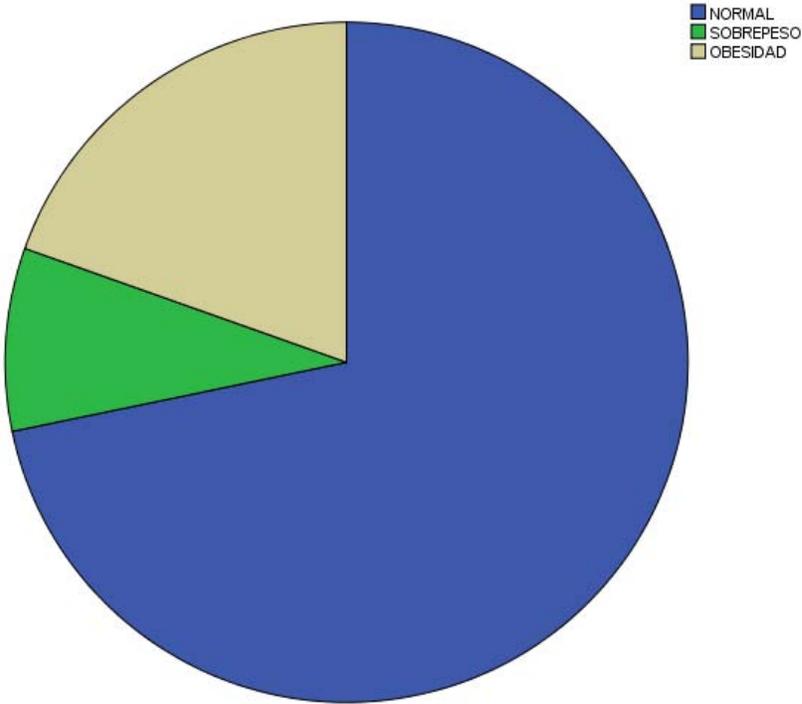
De acuerdo a esto, de los 46 pacientes incluidos, 20 son del sexo femenino (43.5%) y 26 del sexo masculino (56.5%), observándose ligero predominio en la población masculina.



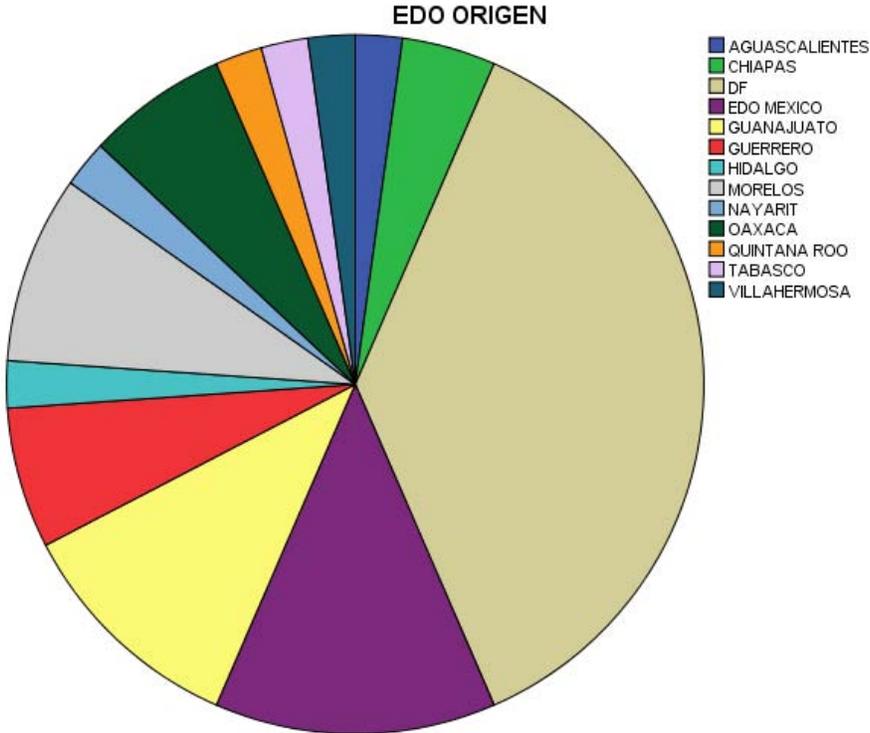
En cuanto a la distribución por grupo etario, se observa predominio en la población de menores de 10 años.



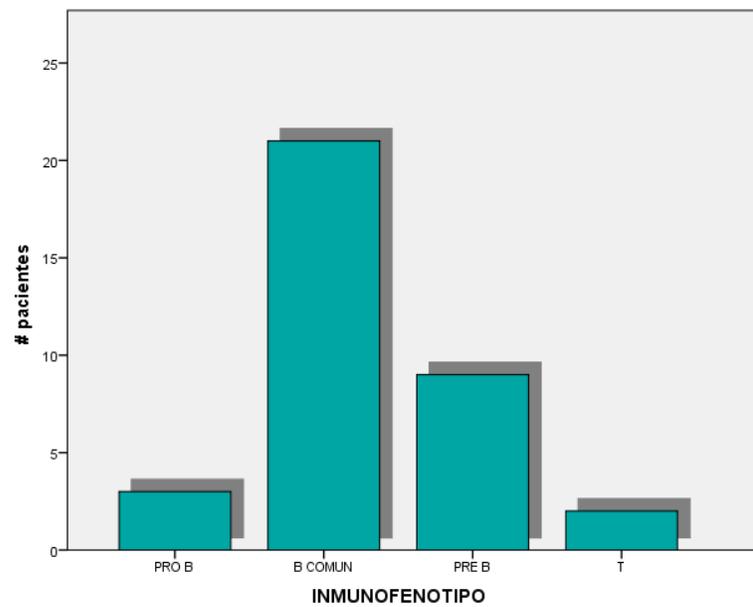
El 71.7% de los pacientes tiene un IMC adecuado para la edad, mientras que el 8.7 y el 19.6% presentan sobrepeso y obesidad respectivamente.



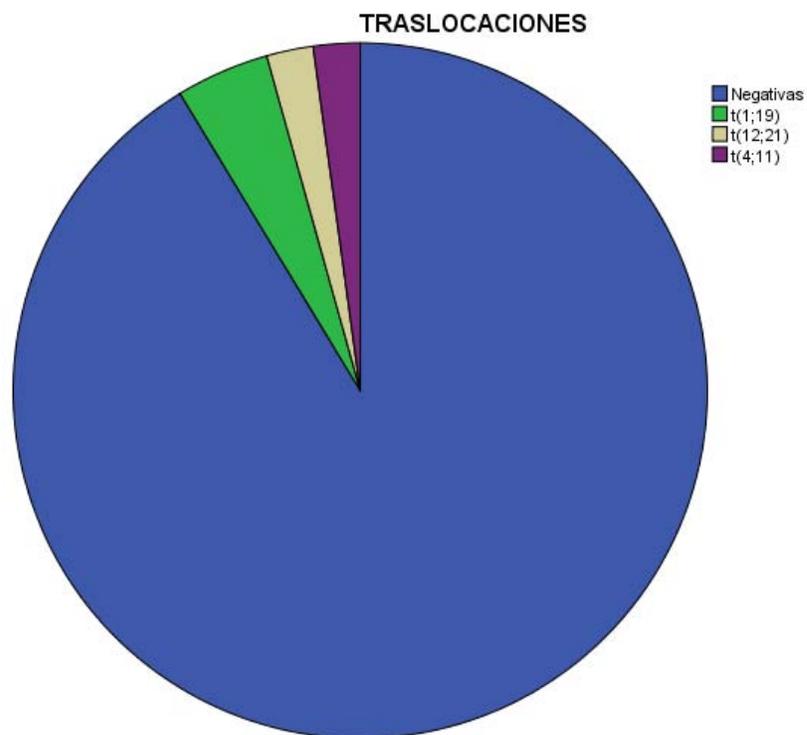
De acuerdo al sitio de origen, la población atendida predominantemente fue la del Distrito Federal con un 37%, seguida de la población del Estado de México (13%), Guanajuato (10.9%) y Morelos (8.7%).



Por inmunofenotipo existe un claro predominio de la estirpe B, siendo mas frecuente el definido como B común con un 45.7% de los pacientes



En la mayoría de los casos, las traslocaciones o reordenamientos cromosomicos fueron negativos, solo presentándose en 2 pacientes (4.3%) la traslocacion (1;19).



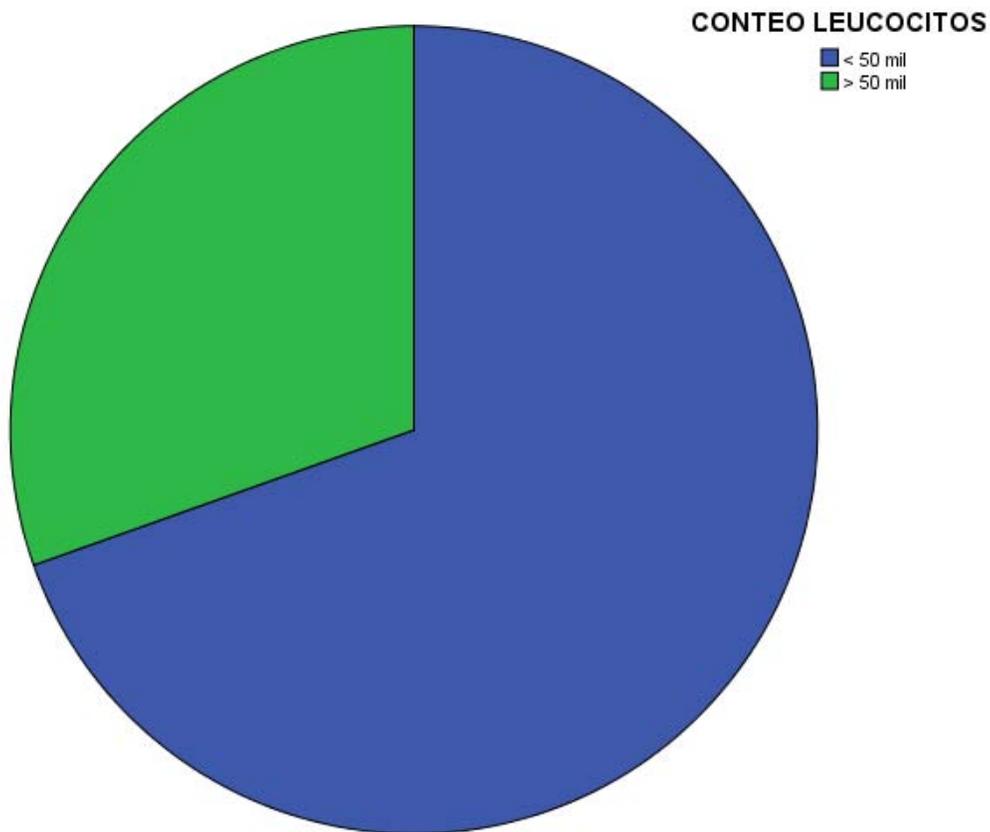
De acuerdo a los criterios de clasificación, la traslocación (12;21) debe estar presente para poder considerar un paciente de riesgo bajo o intermedio, los pacientes se catalogaron como de alto y muy alto riesgo, con 52.2 y 47.8% respectivamente.

PRESENTACIÓN CLÍNICA AL INGRESO

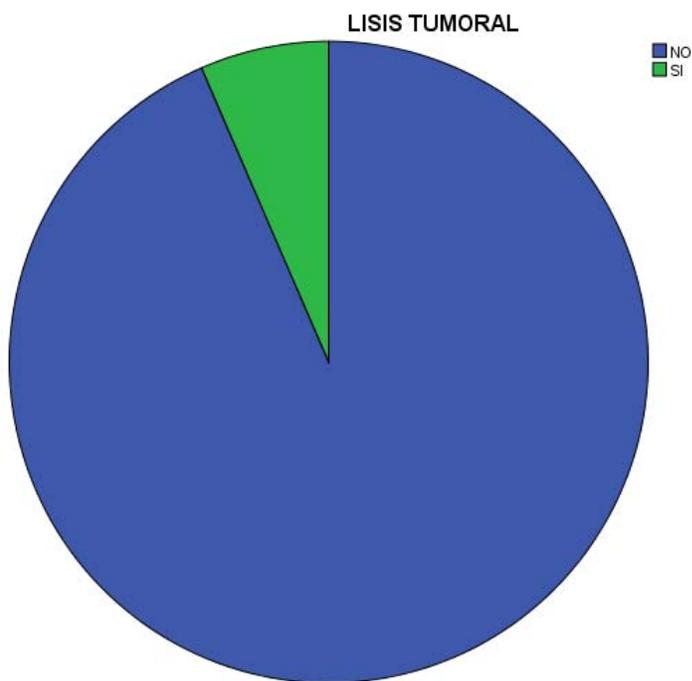
De los 43 pacientes incluidos, 32 (69.6%) presentaron mas de 50 mil leucocitos al diagnostico, 14 pacientes (30.4%) menos de 50 mil, con una media de 62701. La media para la Hb fue de 8.8, y de 74141 para las plaquetas.

Tabla

	LEUCOCITOS	NT	HB	PLAQ
Media	62,701	3896	8,8	74,141
Rango	471,590	89680	16,0	481,000
Mínimo	410	0	1,0	6,000
Máximo	472,000	89680	17,0	487,000

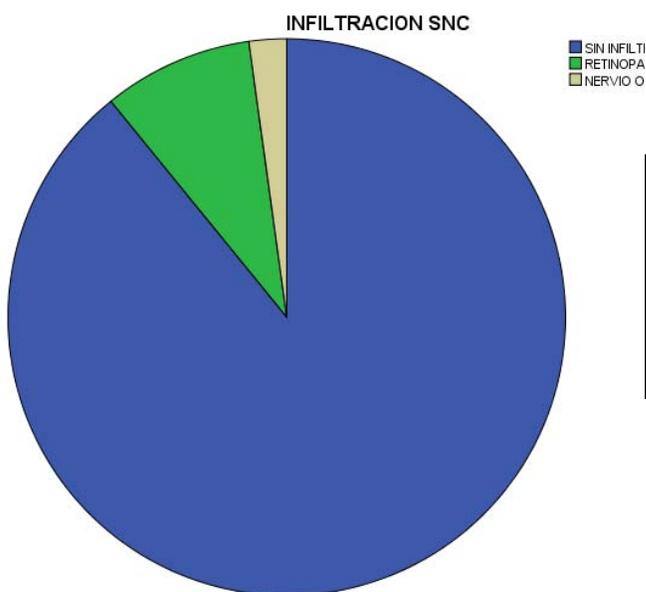


Solo el 3% de los pacientes, presento al ingreso datos de síndrome de lisis tumoral, caracterizado por al menos 2 de los siguientes criterios: hiperfosfatemia, hiperuricemia, hipercalemia o elevación de creatinina.



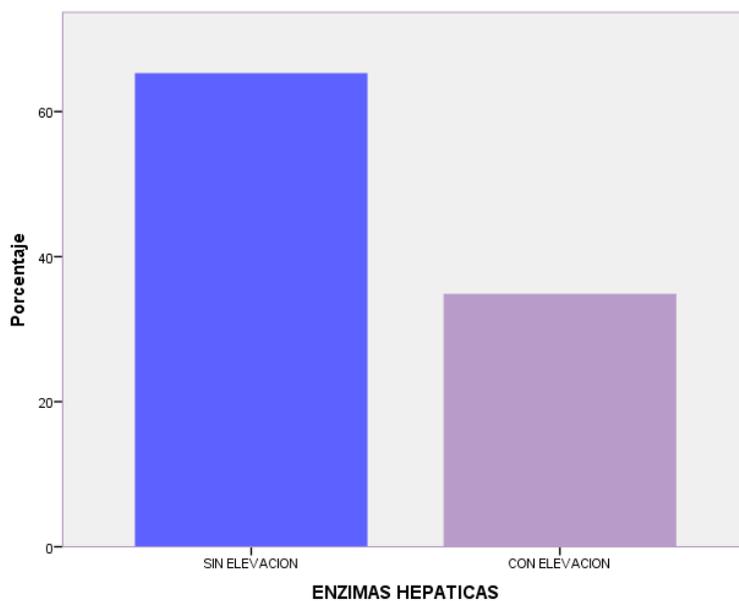
LISIS TUMORAL	Frecuencia	%
NO	43	93,5
SI	3	6,5
Total	46	100,0

Al momento del diagnóstico, 4 pacientes (8,7%) cursaban con retinopatía leucémica, mientras que solo 1 (2,2%) tenía infiltración a nervio óptico. El resto (89,1%) no presentaba infiltración.

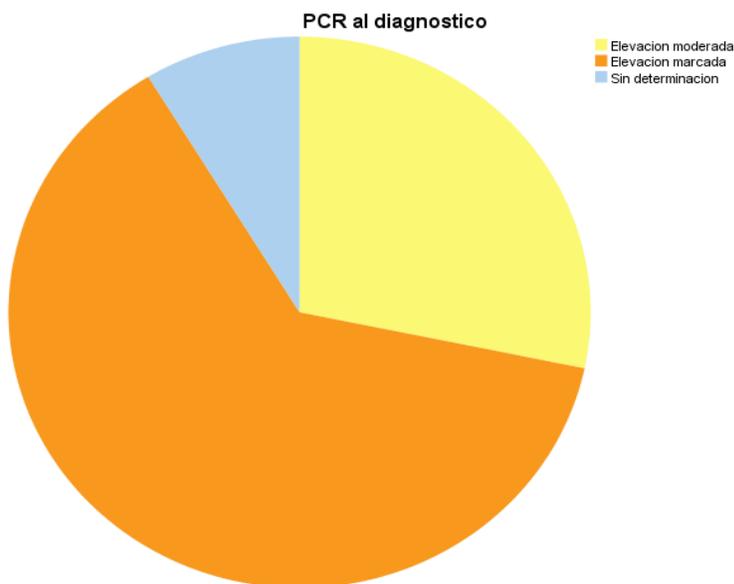


INFILTRACION SNC	Frecuencia	%
SIN INFILTRACION	41	89,1
RETINOPATIA	4	8,7
NERVIO OPTICO	1	2,2
Total	46	100,0

El 34.8% de los pacientes, presento elevación de enzimas hepáticas al momento del diagnostico.



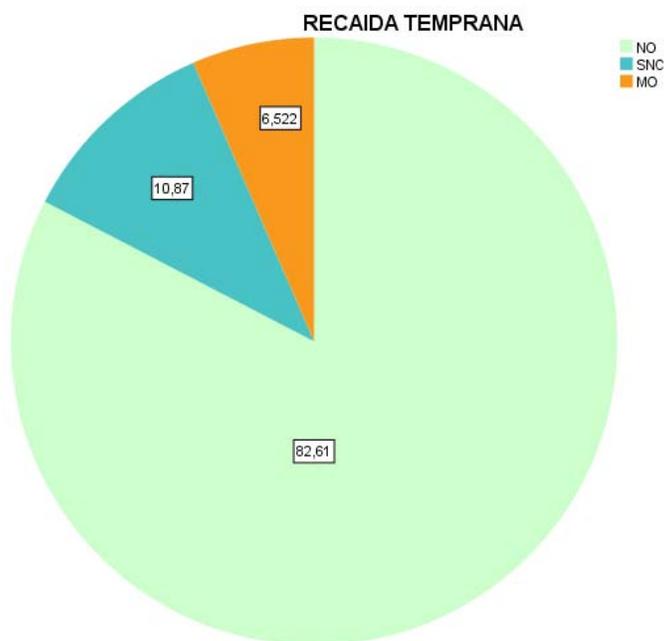
Existe una elevación moderada en procesos neoplásicos, presentándose en nuestro grupo en 28% (13 pacientes) y una elevación marcada en 63% reflejando procesos infecciosos; en 4 pacientes no existe registro al ingreso.



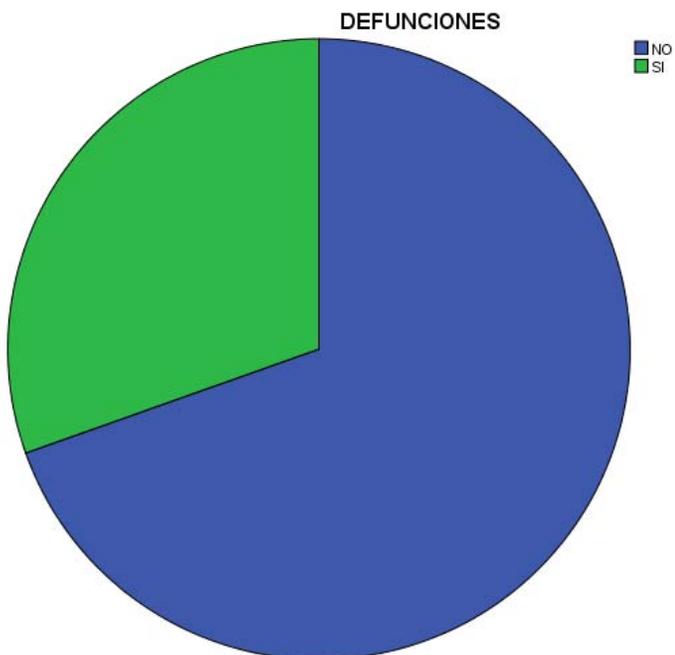
PCR AL DIAGNOSTICO	Frecuencia	%
Elevación moderada	13	28,3
Elevación marcada	29	63,0
Perdidos	4	8,7

EVOLUCIÓN CLÍNICA

En nuestro grupo, el 10.8% (5) presentaron recaída temprana a SNC, mientras que solo 3 pacientes (6.5%) la tuvieron a medula ósea.



En cuanto a la mortalidad, en el transcurso del estudio, de los 46 pacientes, 14 (30.4%) fallecieron.



COMPORTAMIENTO FERRITINA

La media de la ferritina al momento del diagnostico es de 1578 ng/ml, al mes de 1645 ng/ml y al 3er mes de 1851 ng/ml, observándose incremento progresivo en la media, siendo la mas elevada en el 3er mes.

Tabla

	FERRITINA BASAL	FERRITINA MES	FERRITINA 3ER MES
Media	1578,26	1645,15	1851,00
N	46	26	23
Mínimo	129	119	184
Máximo	16500	4766	5193

Si consideramos solo al grupo de pacientes donde se lograron al menos 3 mediciones, tenemos que

PXS CON 3 MEDICIONES	FERRITINA BASAL	FERRITINA MES	FERRITINA 3ER MES
Media	1663,82	1731,88	1435,12
N	17	17	17
Mínimo	184	359	184
Máximo	16500	4766	3970

En la distribución por grupo etario, se ve ligero incremento en la media en el grupo de 10 años con una media de 1502 ng/ml, mientras que en el grupo de mayores de 10 años es de 1695 ng/ml. En el sexo masculino la media es ligeramente mayor que en las mujeres, siendo de 1522 ng/ml y 1621 ng/ml respectivamente. En el grupo de pacientes con conteo leucocitario mayor de 50 mil, se observa una media de 1107 ng/ml, mientras que el grupo con menos de 50 mil leucocitos tiene un incremento en la media siendo de 1784 ng/ml; los pacientes con lisis tumoral fueron los que presentaron el mayor incremento en la ferritina, siendo la media de 3019 ng/ml, contra 1477 ng/ml del grupo sin lisis tumoral. En el grupo de pacientes con elevación moderada (1 a 9 mg/dL) de PCR, la media fue notablemente menor (759 ng/ml), que en el grupo con elevación (mayor a 10 mg/dL) reportándose de 2085 ng/ml, sobrepasando la media del grupo completo. Según el estado nutricional, se observa una marcada elevación de la media en el caso de los pacientes con sobrepeso.

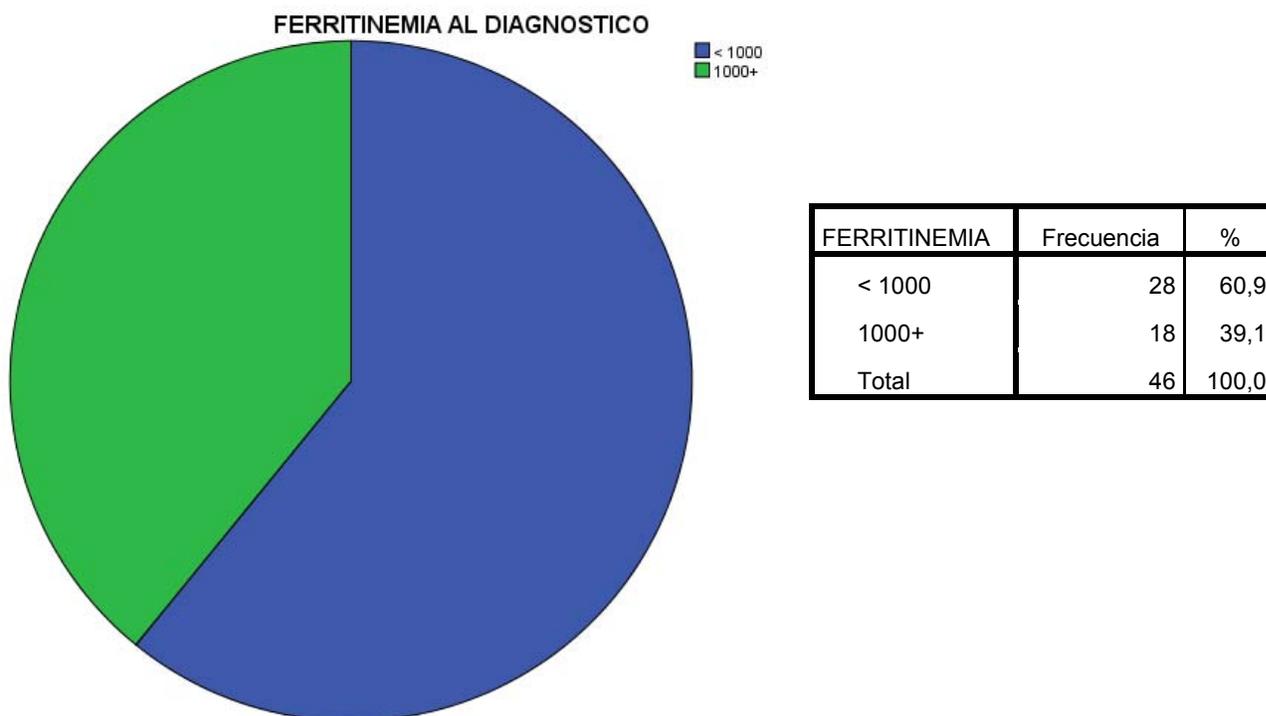
Tabla n

	Media	N
DISTRIBUCION POR EDAD		
< 10 años	1502,7	28
> 10 años	1695,6	18
DISTRIBUCION POR SEXO		
Femenino	1522,2	20
Masculino	1621,3	26
CONTEO LEUCOCITOS		
< 50 mil	1784,3	32
> 50 mil	1107,2	14
LISIS TUMORAL		
No	1477,7	43
Si	3019,0	3
PCR		
Elevación moderada	759,6	13
Elevación marcada	2085,7	29
ESTADO NUTRICIONAL		
Adecuado	1043,7	33
Sobrepeso	6059	4
Obesidad	1546,6	9
ENZIMAS HEPATICAS		
Sin elevación	935,50	30
Con elevación	2783,44	16

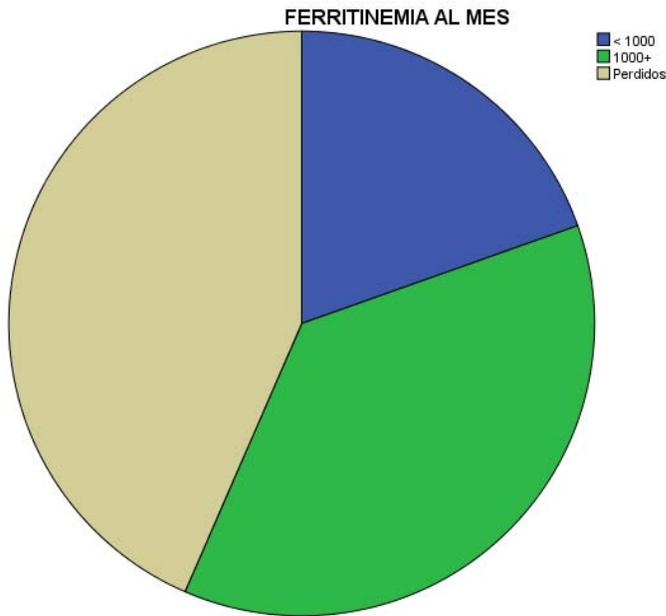
En cuanto a la evolución clínica, se observa un marcado incremento en los pacientes que presentaron recaída a medula ósea. Mientras que en aquellos que fallecieron también existe un ligero incremento.

PACIENTES CON RECAIDA		
NO	1580,76	38
SNC	766,20	5
MO	2900,00	3
DEFUNCIONES		
NO	1492,56	32
SI	1774,14	14

Considerando el punto de corte de 1000 ng/ml de ferritina sérica para sospecha de sobrecarga de hierro, tenemos que al momento del diagnostico solo 39.1% de los pacientes lo presenta

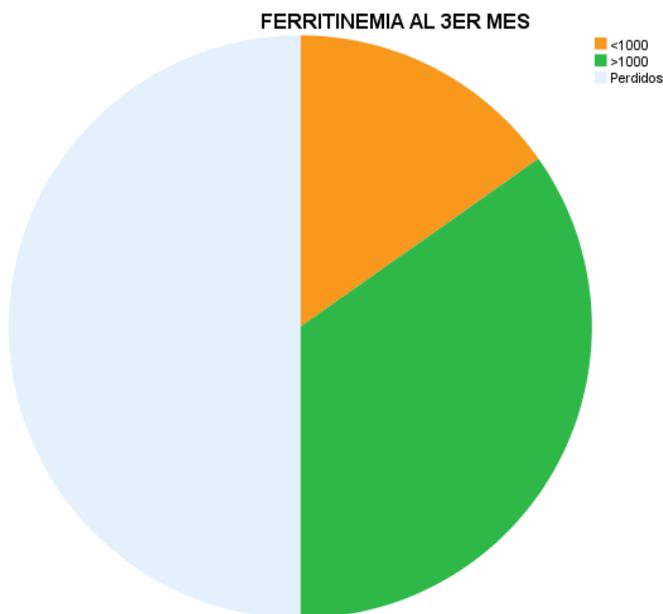


Al mes del diagnóstico, el 37% de los pacientes persiste aun con elevación de la ferritina, y solo el 19.6% tiene una ferritina menor a 1000 ng/ml. Cabe mencionar que en el 43.5% de los pacientes no se logro una segunda medición.



FERRITINEMIA AL MES	Frecuencia	%
< 1000	9	19,6
1000+	17	37,0
Perdidos	20	43,5

Al 3er mes del diagnóstico, al menos el 34% de los pacientes tiene sospecha de hemosiderosis, con una ferritina mayor de 1000 ng/ml.



FERRITINEMIA AL 3ER MES	Frecuencia	%
<1000	7	15,2
>1000	16	34,8
Perdidos	23	50,0

DISCUSIÓN

En el periodo de estudio, ingresaron 58 pacientes con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda, solo a 46 de ellos se les realizó medición de ferritina a su ingreso.

Tal como lo describe la literatura, existe predominio en el sexo masculino. Contrario a lo que se reporta en el “Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México” 2011 (22), el grupo etario más afectado fue el de 1 a 5 años, con predominio de inmunofenotipo B común, los reordenamientos cromosómicos son en su mayoría negativos. A pesar de esto, de acuerdo a la clasificación de riesgo, y ante la ausencia de traslocación (12;21), todos los pacientes entran en riesgo alto o muy alto secundario a la carga tumoral al momento del diagnosticándose, reflejándose con 69.6% de los pacientes con más de 50 mil leucocitos, contra 30.4% con menos de 50 mil leucocitos.

En literatura internacional, se describe una incidencia de síndrome de lisis tumoral de hasta 4.4% (23), reportándose en nuestro estudio de 6.5%. La afección del nervio óptico se considera de mal pronóstico, reportándose una frecuencia de 13 a 18% con infiltración de 1.4% (24); en nuestro estudio, todos los LCR iniciales fueron negativos para infiltración a SNC, sin embargo en la evaluación por oftalmología se reporta afección en el 8.7% de los pacientes, con infiltración en 2.2%.

La PCR es un reactante de fase aguda, con una sensibilidad de 90% en pacientes pediátricos, en el presente trabajo el 63% de los pacientes presentaban una elevación marcada para considerarlos con sospecha de proceso infeccioso.

Tal como se describe, las recaídas van del 15 al 20% de los casos (25), en nuestra institución se observa de 17.3%. En países de primer mundo, se describe una supervivencia de 95%, en países en vías de desarrollo se describe de 80% para el grupo de pacientes de bajo riesgo y de 70% para los considerados de alto riesgo (26).

En cuanto al objetivo del estudio, de forma inicial se pretendía un estudio prospectivo con aleatorización de los pacientes para conformar 2 grupos, los que si recibirían Deferasirox y los que no, sin embargo el cumplimiento al uso de Deferasirox se vio afectado por mortalidad temprana o toxicidad hepática relacionada a quimioterapia antes del inicio de tratamiento con Deferasirox, así como por incumplimiento por parte de los padres para administrar de forma continua el medicamento, por lo que solo se logró realizar un análisis descriptivo y retrospectivo del comportamiento de la ferritina.

Observándose en la ferritina basal una media de 1578 ng/ml, al mes de 1645 ng/ml y al 3er mes de 1851 ng/ml. Considerando que la ferritina basal (1ª medición) se ve afectada por la patología neoplásica y/o procesos infecciosos, al término de la inducción a la remisión (2ª medición), esta no debería estar afectada por procesos infecciosos ni por carga tumoral. La 3ª medición al término de la inducción y consolidación, que son los periodos donde existe mayor requerimiento transfusional, puede reflejar de forma más confiable la sospecha de sobrecarga de hierro. De esta forma tenemos que al diagnóstico, las medias de ferritina predominan en pacientes mayores de 10 años, sexo masculino, con sobrepeso y aquellos que hicieron síndrome de lisis tumoral, aquellos que tuvieron recaída a médula ósea y los que fallecieron. Al momento del diagnóstico la ferritina mayor de 1000 ng/ml se observó solo en el 39.1% de los pacientes, mientras que al 3er mes se observó en el 34.8% de los pacientes, con una media de 1851 ng/ml, por lo que se puede considerar que estos pacientes presentan sobrecarga de hierro.

CONCLUSIONES

- El 100% de los pacientes son considerados de alto riesgo por ausencia de traslocación (12;21).
- Al momento del diagnóstico la media de la ferritina fue de 1578 ng/ml que coincide con la elevada frecuencia de variables que pueden elevarla, como proceso infeccioso (PCR elevada), carga tumoral elevada (69.6% de pacientes con más de 50 mil leucocitos) y estado nutricional (sobrepeso y obesidad en 28.3%).
- A los 3 meses posterior a la quimioterapia de inducción y consolidación (etapas de mayor requerimiento transfusional), el 34.8% de los pacientes presentan elevación de la ferritina sérica mayor a 1000 ng/ml, pudiendo considerar a estos pacientes con sobrecarga de hierro y por tanto con necesidad de quelación de hierro con Deferasirox.
- Existe una relación con la ferritina elevada al diagnóstico y la recaída temprana a medula ósea, sin embargo hace falta un mayor seguimiento de los valores séricos de ferritina en todos los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Iron Deficiency and Overload*. Ernest Beutler, A. Victor Hoffbrand, and James D. Cook., American Society of Hematology, 2003.
2. *Handbook of iron overload disorders*. J. C. Barton, C. Q. Edwards, P. D. Phatak, R. S. Britton and B. R. Bacon. Cambridge University Press, 2010.
3. *Iron metabolism, iron overload, and the porphyrias*. Gordeuk, Alice D. Ma and Victor R., American Society of Hematology, 2010.
4. *The Treatment of Secondary Hemochromatosis*. Gattermann, Norbert., Deutsches Ärzteblatt International Dtsch Arztebl Int 2009; 106(30): págs. 499–504.
5. *Clinical Relevance of Anemia and Transfusion Iron Overload in Myelodysplastic Syndromes*. Mario Cazzola, Matteo G. Della Porta, and Luca Malcovati. 2008, American Society of Hematology, Hematology 2008 .
6. *How I treat transfusional iron overload*. A. Victor Hoffbrand, Ali Taher and Maria Domenica Cappellini., Blood, 1 November 2012, Volume 120, Number 18.
7. *Terapia de quelación del hierro*. Santiago, Norma López. S.L. : Asociacion Mexicana de Medicina Transfusional, Vol. 3, 2010.
8. *Transfusional Iron Overload In Acute Lymphoblastic Leukemia*. Blair, Armanda B. s.l. : ASPHO, 2009.
9. *Trends in transfusion burden among long-term survivors of childhood hematological malignancies*. Nottage K, Gurney JG, Smeltzer M, Castellanos M, Hudson MM, Hankins JS. 2013.
10. *A prospective phase II randomized study of deferasirox*. Glen A. Kennedy; Kirk L. Morris. 2013, British Journal Haematology, págs. 794-801.
11. *Association of projected transfusional iron burden with treatment intensity in childhood cancer survivors*. Kathleen S., Kiran Mudambi, Richard Sposto, Joy Frیده, Suzy Ghazarossian, David R. Freyer.: Pediatric Blood & Cancer, 2012.
12. *Relationship between red blood cell transfusion volume and posttransfusional iron overload in hematological diseases*. Ashida T., Kawano A, Yamada E, Ide D, Sugano C, Kato Y, Tsubakimoto Y, Ito S, Mine Y, Fujita M, Kanemitsu Y, Morishima Y, Morita Y, Tanaka H, Shimada T, Kawanishi K. 4, 2013, Vol. 54.
13. *Tratado de emergencias medicas*; Carrasco Jimenez, Maria Sol; de Paz Cruz, Jose Antonio.
14. *Iron overload in myelodysplastic syndromes: diagnosis and management*. 2-8,; Cancer Control, 2010, Vol. 1
15. *Iron chelating therapy in adults: How and when?* M, Ruivard,; Rev Med Interne, 2013, Vol. 34.
16. *Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy*. Aryeh Shander, Kathleen Sazama; American Association of Blood, mayo 2010, Vol. 50.

17. *Marcadores de inflamación en pediatría*; R. Couderc, R. Mary, F. Veinberg; Acta Bioquím Clín Latinoam 2004; 38 (4): 513-7
18. *El significado pronóstico de la elevación de la proteína C reactiva en la cardiopatía isquémica*; MEDICINA (Buenos Aires) 2000; 60: 239-242 (ISSN 0025-7680 239)
19. *Release of C-Reactive Protein in Response to Inflammatory Cytokines by Human Adipocytes: Linking Obesity to Vascular Inflammation*; Paolo Calabro y cols; Journal of the American College of Cardiology, Volume 46, Issue 6, 20 September 2005, Pages 1112–1113
20. *Laboratory evaluation of inflammation*; Ballou SP, Kushner I., Harris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB, Kelley's Textbook of Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 720-727.
21. *Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas*; Medicina Interna de México Volumen 27, núm. 1, enero-febrero 2011
22. Epidemiología niños cáncer SSA 2011
23. *Síndrome de lisis tumoral: un enfoque pediátrico*, Suarez, A.; Revista colombiana de Cancerología 2004;8(2):31-39
24. *Infiltración de ambos nervios ópticos en leucemia linfoblástica aguda, informe de un caso*, Arias C, B.; Acta Pediátrica de México 2012;33(5):236-238
25. *Tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recaída*, Makiya, M. Hematología, vol. 17, Numero extraordinario: 82-88, Octubre 2013.
26. *Protocolo de la atención para leucemia linfoblástica. Guía clínica y esquema de tratamiento*. Instituto Nacional de Salud Pública

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Investigador principal: DRA. NANCY REYES ZEPEDA / DRA. LENICA ANAHI CHAVEZ AGUILAR
Sede: DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGIA PEDIATRICA, COORDINACION DE PEDIATRIA,
CMN 20 DE NOVIEMBRE, ISSSTE. 52005003 ext 86854

Dr. Abel Archundia García. Presidente del Comité de Bioética. 52005003 ext 14629

Se me ha informado que los pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, son sometidos a múltiples transfusiones de sangre durante su tratamiento de quimioterapia (medicamentos que curan y detienen la enfermedad que padece su hijo), por lo que pueden acumular hierro en tejidos como hígado, corazón o páncreas, con la consecuente falla de estos órganos; por lo que el objetivo de este estudio es conocer si el uso de "EXJADE" (Deferasirox) es efectivo y por tanto necesario, para expulsar el hierro del cuerpo acumulado por las transfusiones de sangre.

Se me explico que mi participación como tutor, no conlleva riesgos, y consiste en permitir que a mi hijo se le tomen 2 ml de sangre (junto con el resto de estudios habituales para su tratamiento) para la determinación de Ferritina sérica, previo al inicio del primer ciclo de quimioterapia, al término del segundo ciclo de quimioterapia y posteriormente cada 3 meses durante año y medio; mediante punción de una vena del brazo de mi hijo(a), o del catéter reservorio, con previa limpieza con torunda alcoholada o Isodine, cumpliendo las normas de Seguridad y Calidad de atención del departamento de Laboratorio Central o del equipo de enfermería de Consulta externa de Hematología Pediátrica (según sea el caso), pudiendo presentar dolor, hematoma, sangrado o infección asociada a la punción.

De la misma forma se me informa, que al aceptar nuestra participación en el estudio, mi hijo(a) será sometido a un proceso de aleatorización (elección al azar) para recibir tratamiento preventivo con Deferasirox (quelante de hierro, medicamento que saca el hierro de los tejidos y lo elimina por las heces fecales) a dosis de 10 a 20 mg/kg, tomándolo 1 vez al día en ayuno con jugo de naranja (para mejorar absorción), 30 minutos previos a los alimentos, todos los días a la misma hora, por 3 meses consecutivos, siendo el medicamento soluble en agua, no interfiere con ninguno de los demás medicamentos de su quimioterapia; y que al tomarlo existe el riesgo de que mi hijo(a) presente reacciones secundarias como diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal, falla renal o hepática; por lo que mi hijo(a) será monitorizado en forma frecuente con estudios de función hepática y renal, en caso de presentar cualquier alteración o efecto adverso se dará manejo y se suspenderá el quelante de hierro de ser necesario. De la misma forma, cuando los niveles de hierro sean normales, el quelante se suspenderá de acuerdo a las condiciones clínicas y el manejo de transfusiones que este requiriendo.

En caso que mi hijo(a) no reciba tratamiento preventivo, estoy consciente de la posibilidad de que presente las complicaciones asociadas a la acumulación de hierro en sus órganos, sin embargo cada tres meses estaremos monitorizando los niveles de hierro y en caso de que se eleven se iniciara el manejo con quelante de hierro.

Entiendo que con este estudio conoceré de manera clara si mi hijo(a) presenta sobrecarga de hierro secundaria a las múltiples transfusiones realizadas durante su tratamiento; y que permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido, iniciando o no de forma preventiva el uso de quelantes de hierro para disminuir enfermedades asociadas y riesgo de muerte.

Voluntariamente acepto que formaremos parte de dicha investigación y me queda claro que no recibiremos ningún tipo de pago por nuestra participación. Así mismo, se que si decido no participar o dejar de participar, no se verán afectados nuestros derechos en la institución y continuaremos recibiendo la atención medica correspondiente, quedando a cargo de su médico tratante el diagnóstico, la monitorización y manejo acerca de la probable sobrecarga de hierro.

Los investigadores, la DRA. LENICA ANAHI CHAVEZ AGUILAR y la DRA. NANCY REYES ZEPEDA, se han comprometido a aclarar cualquier duda que les plantee, acerca del proyecto de investigación, para lo cual puedo localizarlas de Lunes a Viernes de 08:00 a 14:00 hrs. en el 5ª piso, 3ª sección del área de hospitalización del CMN "20 de Noviembre", ubicado en Av. Félix Cuevas # 540, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, CP 03100. Así también se comprometen a entregarme copia del presente documento.

Los investigadores nos han asegurado que no se nos identificara en la difusión de los resultados de esta investigación y que los datos relacionados con nuestra privacidad serán manejados en forma confidencial.

Nombre del proyecto: **Uso de Deferasirox para la profilaxis de hemosiderosis en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda**

Nombre del paciente

Nombre y firma del padre o tutor

Testigo 1. Nombre y firma

Parentesco: _____

Dirección: _____

Testigo 2. Nombre y firma

Parentesco: _____

Dirección: _____

DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA
INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. LENICA ANAHI CHAVEZ AGUILAR
INVESTIGADOR ASOCIADO

ASENTIMIENTO INFORMADO

Aplica si el paciente tiene 7 años o más _____ No aplica _____

Hola, en el tratamiento de tu enfermedad (leucemia), será necesario ponerte sangre, la cual contiene hierro, este se puede acumular en tu cuerpo, y puede llegar a dañar tu corazón o tu hígado; es por esto que deseo incluirte en un estudio, que consiste en medir la cantidad de hierro que se acumula en tu cuerpo, tomando una muestra de sangre al mismo tiempo que cuando se canaliza tu reservorio o cuando se te toman otros estudios, no te daremos piquetes extras; si quieres entrar al estudio, deberás tomar una pastilla disuelta en jugo de naranja, todos los días, a la misma hora y 30 minutos antes de cualquier alimento por al menos 3 meses, para sacar el hierro de tu cuerpo (que puede dañar tu corazón o tu hígado), junto con tus medicamentos de quimioterapia. Esto nos permitirá conocer si el medicamento funciona para evitar que el hierro se acumule en tu cuerpo. Cualquier molestia que tengas deberas decirlo a tus padres.

Yo _____ de _____ años, acepto ingresar al protocolo de estudio:
(aquí escribe tu nombre) (edad)

Uso de Deferasirox para la profilaxis de hemosiderosis en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.