



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO - @†-cu@ #@V



CENTRO MÉDICO NACIONAL

“20 DE NOVIEMBRE”

I S S S T E

Prevalencia de la sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.

Tesis de posgrado para obtener el título de médico

Especialista en: HEMATOLOGÍA PEDIATRICA

Presenta:

Dr. Alejandro Osvaldo Amador Pérez.

Asesor de tesis y Asesor Metodológico:

Dra. Nancy Carolina Reyes Zepeda

Ciudad de México

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís

Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN “20 de Noviembre”

Dra. Nancy Carolina Reyes Zepeda

Profesor titular del curso

Dra. Nancy Carolina Reyes Zepeda

Asesor del trabajo de tesis y Asesor Metodológico

Dr. Alejandro Osvaldo Amador Pérez

Médico residente

ÍNDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	5
Planteamiento del problema.....	14
Hipótesis.....	15
Objetivos.....	16
Análisis Estadístico.....	17
Consentimiento Informado.....	19
Resultados.....	21
Discusión.....	25
Conclusiones.....	28

RESUMEN.

El hierro es un mineral requerido para la síntesis de DNA, transporte de oxígeno y es esencial en la participación de numerosas reacciones enzimáticas, 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 – 250mg de hierro por unidad, si no se da manejo para evitar la sobrecarga puede existir daño al 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. De acuerdo a la literatura hasta el 25% de los pacientes presentan sobrecarga de hierro al finalizar el tratamiento. Un porcentaje de pacientes serán candidatos a trasplante de medula 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 la edad pediátrica, para evitar toxicidad a largo plazo por sobrecarga de hierro o para mejorar el pronóstico en caso de trasplante de medula ósea.

RESULTADOS

Se incluyeron 144 pacientes a partir del 2006 y hasta junio de 2016. La mayoría con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, aunque se incluyeron pacientes con leucemia mieloide y leucemia bifenotípica. De 75 pacientes (52%) fue posible tomar los niveles de ferritina al diagnóstico, obteniendo un valor promedio de 1191.85 ± 2268.6 ng/ml. De éstos, 17 (22%) presentaban una ferritina por arriba del valor establecido de 1000 ng/ml para el diagnóstico de sobrecarga, sin haber sido transfundidos o haber recibido máximo dos concentrados eritrocitarios.

Tomando a la población completa (n=144) a 64 pacientes se les dio seguimiento en el primer semestre de iniciado su tratamiento de quimioterapia, con un promedio de ferritina sérica de 1387.88 ± 1134.6 ng/ml, de éstos 56% presentaron un nivel de ferritina por arriba de 1000 ng/ml.

A 52 pacientes se les tomó ferritina durante el segundo semestre de su tratamiento, con un promedio de ferritina de 1282 ± 1174.3 ng/ml. De éstos 23 (44%) presentaban ferritina por arriba de 1000 ng/ml. A 54 pacientes se les tomó ferritina durante el segundo año de seguimiento, promedio 1107.44 ± 1183 ng/ml. 18 (33%) con niveles de ferritina mayores a 1000 ng/ml. Por último, a 72 pacientes se les tomó ferritina durante la vigilancia, encontrando 26 (36%) con sobrecarga de hierro.

En cuanto al desarrollo de sobrecarga en algún momento del tratamiento de quimioterapia o en la vigilancia se comparó la prevalencia de ésta de acuerdo al sexo, edad, riesgo. No se encontraron diferencias en cuanto al promedio de ferritina de acuerdo al sexo durante el seguimiento, excepto en el segundo año, cuando las mujeres presentaron niveles más elevados de ferritina (1635 vs 820 $p= 0.041$).

SUMMARY

Iron is a mineral required for DNA synthesis and oxygen transport, is essential to the participation of numerous enzymatic reactions, however, it can be toxic, since it catalyzes the formation of free radicals. The human body has not a mechanism to excrete excess iron, red cell concentrates contain 200 - 250 mg iron per unit, if management is not given to prevent overloading, and iron can produced liver, endocrine organs and heart damage, to produce death for heart failure or arrhythmias. There is little literature in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia, where the disease itself and intensive chemotherapy make necessary frequent blood transfusions. According to the literature up to 25% of patients present with iron overload at the end of chemotherapy treatment. A percentage of patients will be candidates for bone marrow transplant, being described that iron overload worsens the prognosis. So it is necessary to establish preventive measures in patients with acute lymphoblastic leukemia, the most common cancer in children, to avoid long-term toxicity of iron overload or to improve prognosis in case of bone marrow transplant.

RESULTS

144 patients were enrolled from 2006 to June 2016. Most diagnosed with acute lymphoblastic leukemia, although included patients with myeloid leukemia and biphenotypic leukemia.

75 patients (52%) it was possible to take ferritin levels at diagnosis, obtaining an average value of 1191.85 ± 2268.6 ng/ml. Of these, 17 (22%) had ferritin above the set value of 1000 ng/mL, without being transfused or have received more than two red blood cell concentrates. Taking the entire population ($n = 144$), 64 patients were followed in the first half after initial chemotherapy treatment, with an average serum ferritin 1387.88 ± 1134.6 ng/mL, of these 56% had ferritin above 1000 ng/ml.

52 patients were taken ferritin in the second half of treatment, with an average ferritin 1282 ± 1174.3 ng/ml. Of these 23 (44%) had ferritin above 1000 ng/ml. 54 patients were taken ferritin during the second year of follow-up, mean ± 1107.44 1183. 18 ng/mL, 33% with ferritin levels

greater than 1000 $\eta\text{g/ml}$. Finally, 72 patients were taken during surveillance and found 26 (36%) with iron overload.

As the development of overhead sometime chemotherapy or in monitoring the prevalence of this according to sex, age, risk compared. No differences in the average ferritin according to sex during follow-up, except in the second year, were found when women had higher levels of ferritin (1635 vs 820 $\eta\text{g/ml}$ $p = 0.041$).

INTRODUCCION.

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. Entre el 19 al 25 % de todos los tumores en menores de 15 y 19 años, respectivamente, son LLA. La supervivencia de los pacientes con LLA se ha incrementado notablemente en las últimas décadas, pasando de una supervivencia de menos del 10% en los años sesenta a presentar, con los tratamientos actuales, una supervivencia libre de enfermedad superior al 80% en la mayoría de los casos. Las publicaciones más recientes sitúan la supervivencia global a 5 años de los pacientes con LLA en un 91% ^(1,2). A pesar de estos excelentes resultados, todavía un pequeño grupo de pacientes, en torno al 10-20%, fracasan en el tratamiento. Para estos pacientes, son necesarias nuevas estrategias que nos permitan conocer y seleccionar aquellos con mayor riesgo de recaída ⁽²⁾.

Uno de los aspectos que más preocupan en la actualidad es la toxicidad de los tratamientos a largo plazo de los supervivientes de LLA.

La LLA constituye el 25% de los tumores y el 75% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad ⁽³⁾. En cuanto al sexo, la LLA predomina ligeramente en los varones, sobre todo en la edad puberal. Las diferencias geográficas son notables en esta enfermedad; mientras que, en los países menos desarrollados, como el Norte de África y Oriente Medio, predominan los linfomas y la LLA de estirpe T, en los países industrializados la LLA de estirpe B es, con diferencia, la más frecuente de las hemopatías malignas^(4,5). Este hecho se ha relacionado con la mayor facilidad para la exposición a determinados agentes medioambientales “leucemógenos” en los países industrializados. En los países con poblaciones heterogéneas, se ha observado una mayor incidencia de LLA en la raza blanca.

FISIOPATOLOGIA

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en la transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LLA, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfoide. Estos precursores linfoides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna ^(4,5).

En más del 75% de las LLA de pacientes pediátricos, se pueden detectar anomalías genéticas primarias. Los modelos experimentales nos han permitido conocer que, para que se desarrolle una leucemia, son necesarias varias alteraciones genéticas. Los estudios de Mullinghan han identificado una media de 6 alteraciones en las copias de DNA en los casos de LLA infantil ⁽⁶⁾. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las leucemias agudas. Esta afirmación está basada en: 1) existe una estrecha asociación de las LLA y algunas translocaciones cromosómicas; 2) la frecuencia de leucemia aguda es mayor en los familiares de pacientes con leucemia aguda y 3) determinadas enfermedades genéticas cursan con mayor incidencia de leucemias (síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Síndrome de Bloom, Anemia de Fanconi, etc.)^(5,6).

Entre los factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de una leucemia, destaca la exposición a las radiaciones ionizantes. El aumento de incidencia de leucemia entre los supervivientes de Hiroshima y Nagasaki se relacionó con la proximidad a la explosión. Existe controversia sobre si los campos electromagnéticos (teléfonos móviles, torres de alta tensión, etc.) incrementan o no el riesgo de leucemia. De momento, los estudios realizados no han encontrado una clara asociación.

La exposición a diferentes productos químicos, como el benceno, se ha asociado a LMA en el adulto. También, la quimioterapia, utilizada para el tratamiento de distintos tumores, puede tener efecto leucemógeno (por ejemplo, los agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II). En el estudio de la LLA, en los menores de un año se ha encontrado la asociación con el reordenamiento del gen MLL, alteración que también se ha observado con alta frecuencia en aquellas leucemias agudas secundarias a la exposición a agentes inhibidores de la topoisomerasa II. A partir de esta observación, se ha desarrollado la hipótesis de que sustancias en la dieta o en el ambiente, así como medicamentos que inhiban las topoisomerasas y la capacidad reducida del feto o de la madre de eliminar estas sustancias podrían aumentar el riesgo de desarrollar leucemia aguda en el lactante⁽⁵⁾.

Se ha dado mucha importancia al papel de los virus en el estudio de la etiología de las leucemias. Esto es debido a que la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales. Hasta el momento, el virus de Epstein-Barr en la LLA-L3 y los HTLV I y II en algunos casos de leucemias del adulto, han sido los únicos con una clara asociación.

CLASIFICACIÓN

a) MORFOLÓGICA

Se han realizado múltiples clasificaciones morfológicas de las LLA. Solo una, la realizada por el grupo de trabajo Francés-Americano-Británico (FAB), tiene una aceptación universal, aunque en la actualidad se utiliza poco.

b) INMUNOBIOLOGICA

La aparición de los anticuerpos monoclonales y las mejoras en las técnicas de citometría de flujo y de reacción en cadena de la polimerasa han permitido clasificar a la LLA en distintos tipos según el estadio madurativo de los linfoblastos. Esta clasificación es la más utilizada en la actualidad y tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas.

c) CITOGENÉTICA

Los avances de las técnicas y conocimientos de la biología molecular de los últimos años han permitido identificar casi el 100% de las anomalías citogenéticas de las células leucémicas. Estas pueden afectar al número total de cromosomas o a su estructura. Se ha comprobado que la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. En la actualidad, sabemos que esto, probablemente es debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y por ello son más sensibles a este fármaco. De todas las anomalías cromosómicas estructurales, las translocaciones son las más frecuentes ⁽⁶⁾.

d) CLÍNICA

La presentación clínica de los pacientes con LLA refleja la infiltración de la médula ósea por parte de los blastos y la extensión extramedular de la enfermedad. Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia medular: anemia (palidez, astenia), trombocitopenia (equimosis, petequias) y neutropenia (fiebre).

Raras veces la LLA se presenta con pancitopenia severa. En este caso, siempre debemos realizar el diagnóstico diferencial con la aplasia de médula ósea.

El 65% de los pacientes con LLA presentan algún grado de hepatoesplenomegalia, que suele ser asintomática. La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede ser de días e incluso meses. La anorexia es frecuente, pero no la pérdida de peso significativa. A veces, como consecuencia de la infiltración de la médula ósea, se presenta dolor en huesos largos y artralgias que pueden confundirse con enfermedades reumatológicas (hasta el 25% de los pacientes que debutan con LLA presentan dolor osteoarticular).^(4,5)

DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes que se diagnostican con LLA, lo primero que se realiza y que confirma las sospechas es un hemograma. En él se puede encontrar leucocitosis a expensas de linfoblastos en un 50% de los casos aproximadamente, anemia en el 80% y trombocitopenia (con menos de $100 \times 10^9/L$ plaquetas) en el 75% de los casos.

En la extensión de la sangre periférica al microscopio, se suelen observar los linfoblastos (aunque no en el 100% de los casos). El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre se debe realizar mediante el análisis morfológico, molecular y citogenética del aspirado de la médula ósea (MO). Nunca se debe iniciar tratamiento sin haber obtenido una muestra de MO. La presencia de al menos un 25% de blastos en la MO confirmará el diagnóstico. El subtipo de LLA se definirá con los estudios morfológicos, de biología molecular y citogenéticos de dicho aspirado. Se realizará examen del líquido cefalorraquídeo siempre en toda leucemia al diagnóstico, para descartar la afectación inicial del sistema nervioso central.

Una radiografía de tórax inicial permitirá conocer la existencia de una masa mediastínica. Otros estudios que se deben realizar al diagnóstico son: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento que incluye fármacos cardiotóxicos), bioquímica sanguínea.

LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas.

Si el paciente presenta fiebre, se deben obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado ⁽⁵⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la LLA debe incluir enfermedades no neoplásicas, como: la artritis crónica juvenil, la mononucleosis infecciosa (presencia de linfocitos activados), la púrpura trombocitopénica idiopática, anemia aplásica, linfocitosis secundaria a una infección aguda viral, síndrome hipereosinófilico, etc. También, otros tumores de la edad pediátrica. Es el caso del neuroblastoma, retinoblastoma o del rhabdomiocoma, que por sus localizaciones, podrían sugerir infiltración leucémica ⁽⁵⁾.

TRATAMIENTO

En 1948, el pediatra americano Sidney Farber publicó sus primeros estudios en los que demostró que la aminopterina (análogo del ácido fólico) podía inducir remisiones en pacientes con LLA. En la actualidad, más del 80% de los niños con LLA se curan de su enfermedad. La tendencia actual es realizar un tratamiento adaptado al riesgo de cada paciente recientemente diagnosticado de LLA; es decir, se va a administrar un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico y se tratará de disminuir la toxicidad en el paciente de riesgo estándar. Para ello, debemos clasificar a los pacientes en grupos de riesgo ⁽⁸⁾.

FACTORES PRONÓSTICOS

Actualmente, el factor pronóstico más importante de la LLA es la respuesta precoz al tratamiento, cuantificado por la enfermedad mínima residual (EMR).

La respuesta precoz al tratamiento refleja las características genéticas de los linfoblastos, las características farmacodinámicas y farmacogenéticas del paciente y el efecto de la quimioterapia sobre las células leucémicas.

Los pacientes con una edad inferior a un año continúan teniendo un pronóstico claramente peor que el resto de los pacientes. Algunas anomalías cromosómicas, como la t (9:22) o la t (4:11) presentaban muy mal pronóstico. Actualmente, tras la adición a la quimioterapia de los inhibidores de la tirosinasa, como el imatinib, el pronóstico de los pacientes con LLA Phi+ t (9; 22) ha mejorado espectacularmente, dejando de ser, en el momento actual, una indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los pacientes que tras las primeras 4-6 semanas que dura la inducción no presentan remisión completa, tienen una alta tasa de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida⁽⁹⁻¹¹⁾.

GRUPOS DE RIESGO

Atendiendo a los factores pronósticos, los pacientes se dividen en cuatro apartados (12):

- Bajo riesgo: LLA de estirpe celular B, edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiperdiploidia (trisomías 4, 10 y/o 17). Los pacientes que cumplen todos estos criterios tienen un pronóstico excelente.
- Riesgo estándar: las mismas características que el grupo de bajo riesgo pero sin presentar las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).
- Alto riesgo: Pacientes que no cumplen con alguna de las características del grupo de riesgo bajo y pacientes con LLA de estirpe T.
- Pacientes de muy alto riesgo: Este grupo lo constituyen un reducido número de pacientes, constituido principalmente por los enfermos que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia,

no alcanzando la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de EMR elevadas durante el tratamiento o con hipodiploidía.

Lactantes: la leucemia en el lactante (niños menores de un año), por su peor pronóstico, se considera un grupo de riesgo aparte. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el mayor estudio multicéntrico realizado (INTERFANT 99) son del 46,4% y 53,8%, respectivamente, a los 5 años. El trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha demostrado como una buena alternativa terapéutica en la leucemia del lactante, sobre todo en aquellos pacientes de máximo riesgo (menores de 6 meses, con reordenamiento MLL y/o con hiperleucocitosis el diagnóstico) ^(13,14).

TRATAMIENTO

Se recomienda que la evaluación inicial y el tratamiento posterior de los pacientes pediátricos y adolescentes con LLA se realicen en centros especializados de hematología infantil. Aunque, como hemos explicado, el tratamiento está dirigido a los distintos grupos de riesgo, en todos ellos comprende las fases de inducción, intensificación (consolidación), profilaxis al SNC y mantenimiento.

INDUCCIÓN

El objetivo de la inducción es erradicar más del 99% de las células leucémicas iniciales y restaurar una hematopoyesis normal. Un paciente está en remisión completa cuando no existe evidencia de leucemia ni en la exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. Los valores en sangre periférica deben ajustarse a los normales para la edad del paciente y la médula ósea debe tener una celularidad normal, con menos del 5% de blastos.

La remisión completa incluye también la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular. Aunque no se han observado diferencias significativas entre los distintos tratamientos de inducción de los diferentes protocolos internacionales, la administración de ciclofosfamida y el tratamiento intensificado con L - aspariginasa se consideran beneficiosos en el tratamiento de inducción de las LLA. Así mismo el tratamiento con imatinib (inhibidor de tirosincinasa) y los nuevos inhibidores, como el dasatinib o nilotinib, han aumentado la tasa de remisión en los pacientes con LLA con cromosoma Filadelfia positivo. Es por ello que, en los pacientes con LLA Phi positivo, se inicia tratamiento con imatinib desde el día 15 de la inducción.

INTENSIFICACIÓN (CONSOLIDACIÓN)

La fase de intensificación es la administración de un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción. El objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída. Los pacientes ingresan en el hospital durante periodos de 4-6 días para recibir los ciclos de quimioterapia. Posteriormente, se realiza una reinducción que consiste en la repetición del tratamiento de inducción con ligeras modificaciones a los tres meses de adquirir la remisión completa.

MANTENIMIENTO

Los pacientes con LLA requieren tratamientos de mantenimiento muy prolongados. Se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al analizar sus células con técnicas de biología molecular, nos encontramos con una enfermedad mínima residual positiva ⁽¹⁵⁾. Es por ello que los tratamientos de mantenimiento se mantienen al menos durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas.

El tratamiento estándar de mantenimiento consiste en la administración de mercaptopurina a diario y de metotrexato semanal, se pueden combinar con cursos cortos de esteroides y vincristina semanal. Los pacientes realizan el tratamiento de forma ambulatoria, acudiendo a sus revisiones cada 2-4 semanas y continuando con la profilaxis al sistema nervioso central por medio de la aplicación de metotrexate, citarabina y esteroide intratecal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La sobrevida de los pacientes pediátricos con LLA ha mejorado en las últimas décadas, en base a una mejor clasificación de riesgo de recaída, lo que lleva a una quimioterapia dirigida, siendo ésta de mayor intensidad en pacientes catalogados como de alto riesgo, mejores medicamentos y mejor tratamiento de soporte con transfusiones y antimicrobianos. La mayoría de los pacientes con LLA son sometidos a múltiples transfusiones, lo que a su vez puede generar sobrecarga de hierro. Algunos reportes en pacientes sobrevivientes de cáncer mencionan que hasta un 25% de los pacientes presentarán sobrecarga de hierro al terminar su tratamiento, sin embargo no tenemos reportes en México ni exclusivos de pacientes con LLA. De aquí que sea necesario conocer la prevalencia de la sobrecarga de hierro, la cual lleva a complicaciones agudas, por ejemplo hepatotoxicidad, con la necesidad de retrasar o suspender quimioterapia y llevando a un incremento en el riesgo de recaída y complicaciones crónicas, como las endocrinopatías, diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y hepática. Surgiendo la pregunta de investigación ¿Cuál es la prevalencia de sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos con LLA?

HIPÓTESIS.

La literatura menciona que un 25% de los pacientes pediátricos oncológicos presentan sobrecarga de hierro al finalizar su manejo de quimioterapia, por lo que, al ser nuestro estudio exclusivamente en pacientes con leucemia, la cual requiere tratamientos más intensivos y además esperando un mayor porcentaje de pacientes catalogados como de alto riesgo, por lo que la necesidad de transfusiones será mayor, esperamos que el 30-35% de los pacientes pediátricos con LLA desarrollarán sobrecarga de hierro medida por ferritina sérica, siendo ésta mayor a lo reportado en la literatura.

OBJETIVO GENERAL.

- Determinar la prevalencia de la sobrecarga de hierro en base al nivel de ferritina sérica en pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de LLA en diferentes fases de tratamiento o en suspensión electiva.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Conocer si existe una relación entre el riesgo de LLA y el desarrollo de sobrecarga de hierro
- Correlacionar el nivel de ferritina con el tiempo de tratamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para la descripción de la población, en variables cuantitativas de distribución normal se utilizarán promedio y desviación estándar o mediana y rango intercuartil si no tiene una distribución paramétrica. Se usarán porcentajes para variables cualitativas y establecer la prevalencia de sobrecarga de hierro de acuerdo a los niveles de ferritina sérica. Se realizarán curvas de Kaplan Meier para conocer si existe asociación entre la sobrevida de los pacientes y los niveles de ferritina. Para determinar si existe asociación entre el sexo, edad, riesgo y los niveles de ferritina se utilizará prueba de t de student en caso de distribución normal o Kruskal Wallis en distribución no paramétrica y variables cuantitativas y en variables cualitativas chi cuadrada. Para graficar el comportamiento de la ferritina se realizará un diagrama de dispersión.

ASPECTOS ÉTICOS.

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 de riesgo 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.

Las contribuciones del siguiente estudio tienen la finalidad de establecer la prevalencia de la sobrecarga de hierro secundaria a hemotransfusiones en pacientes con leucemia linfoblástica aguda, para incrementar la sobrevivida libre de comorbilidades asociadas. 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.

Se obtendrá el consentimiento informado de los padres de todos los pacientes con leucemia Linfoblástica aguda, quienes han sido sometidos a múltiples transfusiones con el fin de obtener muestras de ferritina y así determinar la utilización de quelante de hierro, aclarando que no se realizarán punciones extras, sino que se aprovechará la toma de estudios necesarios e indicados en forma previa por su médico para el tratamiento de su padecimiento de base, en este caso la leucemia.

CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD.

NOMBRE DEL ESTUDIO: *Prevalencia de la sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda.*

Lugar y fecha. JULIO 2016.

Estimado Señor: _____,

Se le invita a participar en el estudio arriba mencionado, que se desarrollará en el CMN "20 de Noviembre", cuyo objetivo será el de determinar la prevalencia de la sobrecarga de hierro en base al nivel de ferritina en pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de LLA en diferentes fases de tratamiento o en suspensión electiva. Lo anterior con la finalidad de conocer la prevalencia en la sobrecarga de hierro en una muestra de población mexicana pediátrica tratada para LLA, pues las comorbilidades crónicas son prevenibles al dar manejo y seguimiento, por lo que este estudio dará la pauta de futuras guías de detección y manejo de sobrecarga de hierro en pacientes con LLA.

Su participación en el estudio como padre o tutor, no conlleva a riesgos y consiste en permitir que a su hijo se le tome junto con el resto de estudios habituales 2ml de sangre para la determinación de ferritina sérica mediante punción en una vena del brazo de mi hijo (a) o del catéter reservorio con previa limpieza con torunda alcoholada e iodine, (no se requerirá una punción extra) cumpliendo con 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 posterior a la punción dolor, hematoma (moretón), sangrado o infección en la piel, siendo estas complicaciones muy raras y en caso de presentarse y requieran manejo se proporcionará el mismo.

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 (medicamento usado para disminuir los niveles de hierro) enfermedades asociadas y riesgo de muerte.

Los resultados se integrarán al expediente de mi hijo (a) y será su médico tratante quien decida vigilar los niveles de ferritina o iniciar manejo con quelante de hierro, del cual se me explicará en su momento, dosis, forma de administración, efectos adversos, tiempo de tratamiento.

Voluntariamente acepto que formaremos parte de dicha investigación y me queda claro que no recibiremos ningún tipo de pago por nuestra participación. Así mismo, sé que si decido no participar o dejar de participar, no se verán afectados nuestros derechos de la institución y continuaremos

recibiendo la atención médica correspondiente, quedando a cargo de su médico tratante el diagnóstico, la monitorización y manejo de la probable sobrecarga de hierro

PARTICIPACIÓN

Su participación es VOLUNTARIA, usted puede decidir libremente participar o no, esto no afectará su derecho para recibir atención médica en el CMN “20 de Noviembre”, si participa, puede retirarse del estudio en el momento en que lo desee sin que esto influya sobre el tratamiento habitual que le ofrece el hospital para su enfermedad de base.

MANEJO DE LA INFORMACION.

En la recolección de datos personales se siguen todos los principios que marca la ley (art. 6): Licitud, calidad, consentimiento, información, finalidad, lealtad, proporcionalidad y responsabilidad. Se han implementado las medidas de seguridad, técnicas, administrativas y físicas necesarias para proteger sus datos personales y evitar daño, pérdida, alteración, acceso o tratamiento no autorizado. Los resultados se integrarán al expediente de mi hijo (a) y será su médico tratante quien decida vigilar los niveles de ferritina o iniciar manejo con quelante de hierro, del cual se me explicará en su momento, dosis, forma de administración, efectos adversos, tiempo de tratamiento.

PARTICIPANTE.

Confirmando haber recibido información suficiente y clara sobre el estudio propuesto, doy mi autorización para ser incluido en este proyecto de investigación, reservándome el derecho de abandonarlo en cualquier momento si así lo decido.

Si procede: Así mismo manifiesto que se ha obtenido el ASENTIMIENTO del menor a mi custodia, para participar voluntariamente en el proyecto de investigación.

INVESTIGADOR O MÉDICO QUE INFORMA: DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA/DR.ALEJANDRO OSVALDO AMADOR PEREZ.

Le he explicado al Sr (a) _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación, así como los riesgos y beneficios que implica su participación. He dado respuesta a todas sus dudas, y le he preguntado si ha comprendido la información proporcionada, con la finalidad de que pueda decidir libremente participar o no en este estudio. Acepto que he leído, conozco y me apegó a la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos, que pondré el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación, por encima de cualquier otro objetivo.

INVESTIGADOR RESPONSABLE.

DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA.

Nombre y firma

RESULTADOS

Se incluyeron 144 pacientes a partir del 2006 y hasta junio de 2016. La mayoría con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, aunque se incluyeron pacientes con leucemia mieloide y leucemia bifenotípica. En la tabla I se describen las características demográficas de la población.

Característica	n=144
Edad (X±de)	7.56 ± 4.74
Sexo (%)	
Femenino	54
Diagnóstico (%)	
Leucemia linfoblástica aguda	96
Leucemia mieloide aguda	2.7
Leucemia bifenotípica	1.3
Riesgo (Sólo pacientes con LLA n=135) (%)	
Bajo riesgo	21
Riesgo Intermedio	8.8
Riesgo alto	58
Riesgo muy alto	12.2
Edad mayor a 10 años (%)	35

De 75 pacientes (52%) fue posible tomar los niveles de ferritina al diagnóstico, obteniendo un valor promedio 1191.85 ± 2268.6 ng/ml. De éstos, 17 (22%) presentaban una ferritina por arriba del valor establecido de 1000 ng/ml, sin haber sido transfundidos o haber recibido máximo dos concentrados eritrocitarios. De los 17 pacientes con sobrecarga de hierro basal a 13 se les dio seguimiento con ferritina sérica en los siguientes tres a cuatro meses, encontrando que 8 elevaron todavía más sus valores basales de ferritina, 3 los disminuyeron y 2 los bajaron pero todavía en rango de sobrecarga de hierro. De los 58 pacientes sin sobrecarga basal, a 29 se les tomó ferritina en los siguientes tres a cuatro meses encontrando que 18 (62%) incrementaron sus niveles de ferritina por arriba de 1000 ng/ml, 5 los elevaron sin alcanzar niveles de sobrecarga y 6 los disminuyeron.

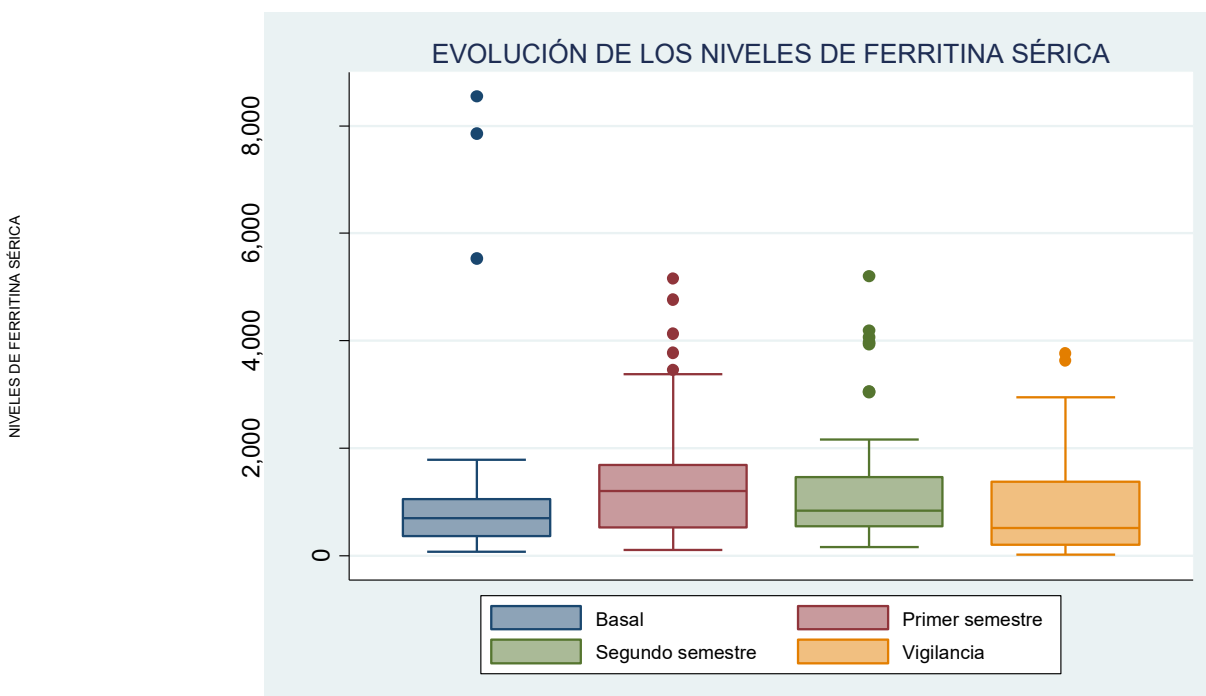
Tomando a la población completa (n=144) a 64 pacientes se les dio seguimiento en el primer semestre de iniciado su tratamiento de quimioterapia, con un promedio de ferritina sérica de 1387.88 ± 1134.6 $\eta\text{g/ml}$, de éstos 56% presentaron ferritinas por arriba de 1000 $\eta\text{g/ml}$.

Se continuó el seguimiento y a 52 pacientes se les tomó ferritina durante el segundo semestre de su tratamiento, con un promedio de ferritina de 1282 ± 1174.3 $\eta\text{g/ml}$. De éstos 23 (44%) presentaban ferritina por arriba de 1000 $\eta\text{g/ml}$.

A 54 pacientes se les tomó ferritina durante el segundo año de seguimiento, promedio 1107.44 ± 1183.18 (33%) con niveles de ferritina mayores a 1000 $\eta\text{g/ml}$.

Por último, a 72 pacientes se les tomó ferritina durante la vigilancia, encontrando 26 (36%) con sobrecarga de hierro.

En la gráfica I se muestra el desarrollo de los niveles de ferritina en toda la población durante su tratamiento y vigilancia.



En cuanto al desarrollo de sobrecarga en algún momento del tratamiento de quimioterapia o en la vigilancia se comparó la prevalencia de ésta de acuerdo al sexo, edad, riesgo. No se encontraron diferencias en cuanto al promedio de ferritina de acuerdo al sexo durante el seguimiento, excepto en el segundo año, cuando las mujeres presentaron niveles más elevados de ferritina (1635 vs 820 $p= 0.041$).

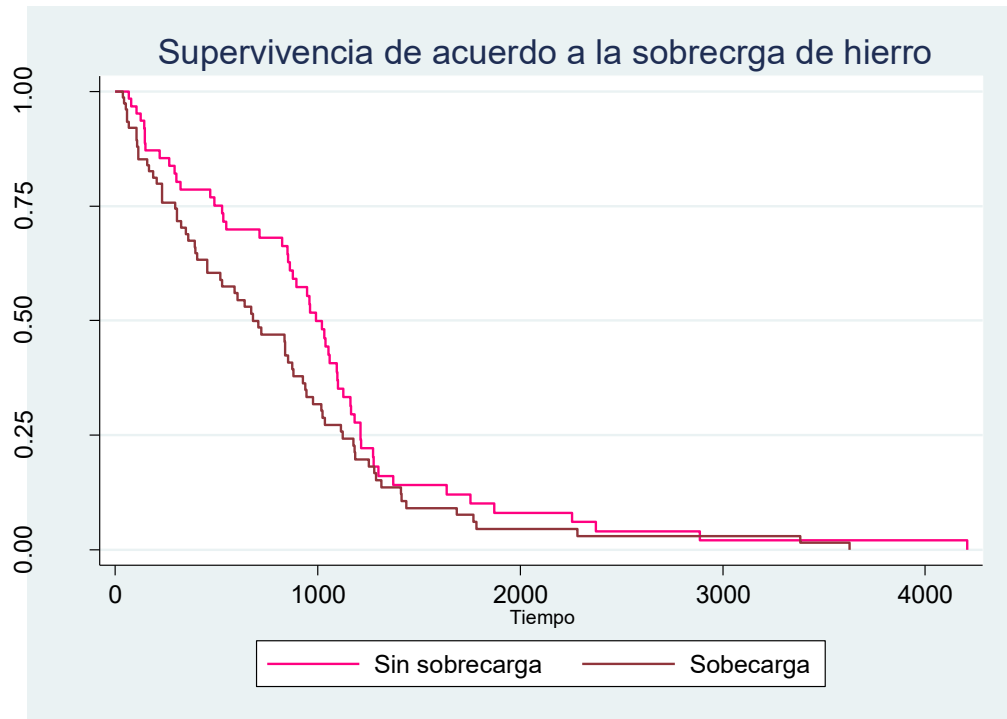
En la Tabla II. Se muestra el desarrollo de sobrecarga de acuerdo a los diferentes factores.

	Sobrecarga	Sin sobrecarga	p*
Sexo (%)			
Mujeres	52	48	0.72
Hombres	57	43	
Riesgo (%)			
Bajo	51	49	0.423
Intermedio	75	25	
Alto	56	44	
Muy alto	46	54	
Edad (%)			
Mayor 10	27	73	0.002
Menor 10	45	55	

**Chi cuadrada*

De acuerdo a la evolución de los pacientes, el 20% presentó recaída de la leucemia, no se encontraron diferencias en cuanto al porcentaje de pacientes que desarrollaron sobrecarga de hierro entre los que presentaron y los que no una recaída. ($p=0.103$).

En la gráfica II se muestra la supervivencia de todo el grupo de pacientes divididos por el desarrollo o no de sobrecarga de hierro, sin encontrar diferencias.



Gráfica II. Supervivencia global de los pacientes de acuerdo al desarrollo de sobrecarga

DISCUSION

En este estudio la población difiere en algunos aspectos de lo referido en la literatura, encontramos un mayor porcentaje de sexo femenino, cuando lo referido es predominio del sexo masculino, la mayoría de los pacientes tenían el diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, aunque se incluyeron pocos pacientes con leucemia mieloide y leucemia bifenotípica, lo que no incluye en los resultados, sin embargo no fue posible realizar análisis estadístico ni asociaciones por el tipo de leucemia, la edad promedio fue de 7.4 años, lo que varía de la literatura, donde la mayor parte de los pacientes se diagnostican entre 4 a 6 años, otro punto a destacar es el hecho de que más del 50% de nuestra población se catalogó como riesgo alto o muy alto, principalmente por la edad, 35% son pacientes mayores a 10 años y a la carga tumoral al momento del diagnóstico, contrastando países como Estados Unidos y grupos europeos donde reportan alrededor del 30% de sus pacientes como riesgo alto, lo anterior nos lleva a uso de quimioterapia más intensiva y por tanto más tóxica y por tanto un mayor número de transfusiones, por lo que se espera una mayor prevalencia de sobrecarga de hierro.

Se encontró que al diagnóstico 22% de los paciente presentan elevación de los niveles de ferritina, sin correlacionarse con transfusiones previas, lo que puede explicarse como elevación por ser un reactante de fase aguda, procesos infecciosos y el mismo proceso neoplásico pueden elevar la ferritina, sin embargo no explica el por qué el 78% de los pacientes no elevó dicho reactante, por lo que otros factores como carga tumoral, infiltración, procesos hormonales, podrían estar implicados en la elevación de los niveles de ferritina, pregunta que va más allá del objetivo de este estudio, aunado al hecho de que sin tener manejo quelante algunos pacientes disminuyeron los niveles de ferritina y otros los elevaron.

En forma global, el promedio de ferritina se incrementó en forma paulatina durante las primeras fases del tratamiento de quimioterapia, lo que se explica con una quimioterapia intensiva, mayor

toxicidad y mayores requerimientos transfusionales, al pasar al tratamiento de mantenimiento donde la mayoría de los pacientes no requieren manejo transfusional se observa que los niveles séricos de ferritina disminuyen, sin embargo, como se ha mencionado en repetidas ocasiones, no existe un mecanismo natural de excreción del hierro del organismo, por lo que el hierro incorporado al cuerpo por medio de transfusiones no tiene una vía de salida que explique esa disminución en los niveles de ferritina, aquí se deben considerar las limitaciones de este estudio, no se tomó en cuenta el número de transfusiones de concentrado eritrocitario por paciente, ya que en estudios previos se ha demostrado que la relación no es 100% lineal, además de que la ferritina no es el mejor estudio para determinar si existe sobrecarga de hierro, siendo la resonancia magnética, la cual no se encuentra disponible, por lo menos en México. La literatura ha demostrado que la correlación de los niveles séricos de ferritina y la determinación de hierro por resonancia magnética en hígado y/o corazón no es 100%.

Al completar el tratamiento de quimioterapia encontramos que un 36% de los pacientes presentaban elevación de la ferritina sérica por encima del nivel establecido, como se esperaba, un valor mayor a lo encontrado en la literatura, pudiendo explicarse por lo comentado, en México tenemos un mayor porcentaje de pacientes catalogados como de riesgo alto quienes requieren quimioterapias más intensivas y por tanto con mayor toxicidad y requerimientos transfusionales. Aún queda pendiente establecer si estos pacientes requieren manejo quelante o los niveles pudieran disminuir sin requerir de este tipo de medicamentos, además se debe tomar en cuenta que un nivel de ferritina considerado como normal no descarta que no exista sobrecarga de hierro en órganos como corazón o hígado, por lo que, además de mediciones de ferritina a estos pacientes debe darse seguimiento con pruebas de funcionamiento hepático y ecocardiograma, ya que no sólo será el probable daño de la quimioterapia sino también del depósito de hierro.

Se observó que ni el sexo ni el riesgo de recaída se asociaron a niveles elevados de ferritina, sin embargo la edad por encima de 10 años si fue un factor estadísticamente significativo. Por lo tanto podríamos sugerir que se debe medir la ferritina sobre todo en pacientes mayores de 10 años durante el tratamiento y en la vigilancia, ya que las complicaciones asociadas a la sobrecarga de hierro se observan una o dos décadas después, por lo que será importante dar tratamiento quelante de hierro.

La sobrecarga de hierro puede establecerse en cualquier momento del tratamiento, se deben vigilar los niveles de ferritina, sobre todo en aquellos pacientes candidatos a trasplante de médula ósea o que por sus características pudieran requerirlo a mediano o corto plazo, ya que como se ha mencionado, la sobrecarga de hierro es un factor de mal pronóstico en dicho procedimiento y el tratamiento con quelante de hierro es eficaz pero requiere de alrededor de seis meses o más para poder establecer una quelación efectiva, tiempo del cual no se dispone en el caso de pacientes con LLA y trasplante de médula ósea.

La sobrecarga de hierro no se asoció a la recaída de la LLA ni a una mayor mortalidad, esto a un mediano plazo, es conocido que las complicaciones secundarias a la sobrecarga de hierro son a largo plazo, 10 a 20 años, de ahí la importancia de dar seguimiento y en su caso manejo adecuado.

Este es un estudio exploratorio, donde encontramos que un alto porcentaje de pacientes elevan los niveles séricos de ferritina, sin embargo esta elevación es multifactorial, por lo que faltan estudios para determinar qué otros factores participan en dicha elevación. Lo que sí es un hecho que alrededor de la tercera de pacientes al finalizar su tratamiento tendrán niveles elevados de ferritina, por lo que se debe hacer énfasis en el seguimiento de estos pacientes no sólo a nivel de complicaciones cardiacas, endocrinológicas, en el crecimiento etc. sino también incluir el desarrollo de sobrecarga de hierro y las complicaciones secundarias a ésta.

CONCLUSIONES.

Nuestra población tuvo un mayor porcentaje de mujeres y el promedio de edad de 7.4 años, lo que varía de la literatura, donde la mayor parte de los pacientes se diagnostican entre 4 a 6 años y son del sexo masculino, también es de recalcar que el 70% se clasificó como de riesgo alto y muy alto de recaída, cuando en países como Estados Unidos y grupos europeos reportan alrededor del 30%, lo que lleva a que nuestra población deba recibir esquemas de quimioterapia más intensivos, por tanto desarrollo de mayor toxicidad y con mayores requerimientos transfusionales, por lo tanto la probabilidad de desarrollar sobrecarga de hierro es mayor. Al ser nuestra población diferente, debemos estar preparados para que las secuelas a largo plazo de nuestros pacientes probablemente sean diferentes a lo descrito, tanto en la prevalencia de las mismas como en la severidad, así el caso de la sobrecarga de hierro, donde encontramos que tenemos una mayor prevalencia de la misma al finalizar el tratamiento de quimioterapia en pacientes con LLA.

El estándar de oro para determinar la sobrecarga es la biopsia hepática o la resonancia magnética, en estudios previos se encontró que la ferritina sérica no correlaciona al 100% con el hierro hepático ni con el cardíaco, sin embargo estos procedimientos y/o estudios no se encuentran disponibles en la mayoría de los centros en México, por lo que, aunque se puede considerar una limitante del estudio, éste podrá ser replicado en otros hospitales y se podrá dar seguimiento a pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de SH.

Son necesarios más estudios para conocer el comportamiento y mejor tratamiento de la sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos con LLA, por el momento debemos recalcar que es una complicación que se puede presentar desde el tratamiento, por lo que los médicos deben tener presente la sobrecarga de hierro e incluir los niveles de ferritina sérica en todo paciente con LLA, sobre todo, tomando en cuenta el hecho de que al dar el diagnóstico de sobrecarga de hierro existe un tratamiento eficaz, el cual, de darse de forma oportuna disminuye en forma importante complicaciones secundarias a nivel multiorgánico.