

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



COMPORTAMIENTO DE FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES CON ANEMIAS CRÓNICAS HEREDITARIAS POLITRANSFUNDIDOS TRATADOS CON DEFERASIROX

MARÍA ALEJANDRA MEJICANOS GONZÁLEZ

Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Enero 2020



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.172.2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **María Alejandra Mejicanos González**

Registro Académico No.: **200410220**

No. de CUI : **1999368460101**

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **COMPORTAMIENTO DE FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES CON ANEMIAS CRÓNICAS HEREDITARIAS POLITRANSFUNDIDOS TRATADOS CON DEFERASIROX**

Que fue asesorado por: **Dra. Silvana Carolina Oliva Lara MSc.**

Y revisado por: **Dra. Ana Marilyn Ortíz Ruíz de Juárez**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la **ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2020**

Guatemala, 15 de noviembre de 2019


Dr. Alvaro Giovany Franco Santisteban MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. José Arnoldo Sáenz Morales MA.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/emxc

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Ciudad de Guatemala, 03 de septiembre de 2018

Doctor:

Fabio Arturo Recinos López, MSc

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Hospital General de Enfermedades

Instituto Guatemalteco de seguridad Social

Presente.

Respetable Dr. Recinos López, MSc.:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MARÍA ALEJANDRA MEJICANOS GONZÁLEZ** carné 200410220, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula "**COMPORTAMIENTO DE FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES CON ANEMIAS CRÓNICAS HEREDITARIAS POLITRANSFUNDIDOS TRATADOS CON DEFERASIROX**".

Luego de la asesoría, hago constar que la **Dra. María Alejandra Mejicanos González**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Silvana C. Oliva Lara

Hematología Pediátrica

Col. 14,308



Dra. Silvana Carolina Oliva Lara MSc.

Asesor(a) de Tesis

Ciudad de Guatemala, 03 de septiembre de 2018

Doctor:

Fabio Arturo Recinos López, MSc

Docente Responsable

Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría

Hospital General de Enfermedades

Instituto Guatemalteco de seguridad Social

Presente.

Respetable Dr. Recinos López, MSc.:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MARÍA ALEJANDRA MEJICANOS GONZÁLEZ** carné 200410220, de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula "**COMPORTAMIENTO DE FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES POLITRANSFUNDIDOS CON ANEMIAS CRÓNICAS HEREDITARIAS TRATADOS CON DEFERASIROX**".

Luego de la revisión, hago constar que la **Dra. Mejicanos González**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dra. Ana Marilyn Ortiz Ruiz
MÉDICO PEDIATRA
COL. No. 7.633

Dra. Ana Marilyn Ortiz Ruiz de Juárez MSc.
Revisora de Tesis



Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

A: **Dra. Silvana Carolina Oliva Lara, MSc.**
Asesor
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

De: **Dra. María Victoria Pimentel Moreno**
Unidad de Tesis

Fecha Recepción: 07 de septiembre 2018

Fecha de dictamen: 27 de noviembre 2018

Asunto: Revisión de Informe Examen Privado

MARÍA ALEJANDRA MEJICANOS GONZÁLEZ

**“COMPORTAMIENTO DE FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES CON ANEMIAS CRÓNICAS
HEREDITARIAS POLITRANSFUNDIDOS TRATADOS CON DEFERASIROX”**

Sugerencias de la Revisión: **Autorizar examen privado.**

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. María Victoria Pimentel Moreno, MSc.
Unidad de Investigación de Tesis
Escuela de Estudios de Postgrado



Cc. Archivo
MVPM/karin

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
2.1 Generalidades.	3
2.1.1 Hierro.	3
2.1.2 Funciones del hierro.	3
2.1.3 Metabolismo del Hierro.....	4
2.1.4 Absorción del Hierro.....	6
2.1.5 Transporte de Hierro.....	6
2.1.6 Depósito de Hierro.....	7
2.1.6.1 Ferritina.....	7
2.1.7 Excreción de Hierro	9
2.2 Alteración en el metabolismo del hierro	9
2.2.1 Sobrecarga de hierro.....	9
2.2.2 Sobrecarga de hierro no asociadas a hemocromatosis primaria	10
2.2.2.1 Transfusiones sanguíneas y sobrecarga de hierro	11
2.3 Modificación de la biodisponibilidad del hierro en sobrecarga	12
2.3.1 Quelantes de Hierro.....	12
2.3.1.1 Deferoxamina.....	12
2.3.1.2 Deferiprona.....	13
2.3.1.3 Deferasirox.....	14
III. OBJETIVOS.	15
3.1 General	15
3.2 Especificos	15
IV. MATERIAL Y METODOS	16
4.1 Tipo y diseño de investigación	16
4.2 Población y muestra	16
4.2.1 Población o universo	16
4.2.2 Marco muestral	16
4.2.3 Muestra.....	16
4.3 Unidad de Análisis.....	16

4.3.1	Unidad primaria de muestreo	16
4.3.2	Unidad de análisis.....	16
4.3.3	Unidad de Información	17
4.4	Selección de sujetos a estudio	17
4.4.1	Criterios de inclusión	17
4.4.2	Criterios de exclusión	17
4.5	Cuadro de operacionalización de variables.....	17
4.6	Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos	19
4.6.1	Técnica	19
4.6.2	Procedimientos	19
4.6.3	Instrumentos	19
4.7	Plan de procesamiento y análisis de datos.....	19
4.7.1	Plan de procesamiento.....	19
4.7.2	Plan de análisis.....	20
4.8	Alcances y límites de la investigación.....	20
4.8.1	Alcances	20
4.8.2	Límites	20
4.9	Aspectos éticos de la investigación	20
V.	RESULTADOS	21
VI.	DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS	27
6.1	Conclusiones	29
6.2	Recomendaciones	30
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
VIII.	ANEXOS	36
8.1	Anexo N° 1. Boleta de recolección de datos	36

INDICE DE TABLAS

• Tabla N° 1	21
• Tabla N° 2	21
• Tabla N° 3	22
• Tabla N° 4	22
• Tabla N° 5	23
• Tabla N° 6	23
• Tabla N° 7	25
• Tabla N° 8	37
• Tabla N° 9	38

INDICE DE GRÁFICAS

- Gráfica N° 1 24
- Gráfica N° 2 24
- Gráfica N° 3 26
- Gráfica N° 4 26

RESUMEN

Introducción: La sobrecarga de hierro es una complicación secundaria a la terapia transfusional en pacientes con anemias crónicas hereditarias, siendo el quelante de hierro el tratamiento ideal para dicha condición. Siendo los niveles de ferritina sérica un marcador indirecto de sobrecarga de hierro. **Objetivo:** Observar el comportamiento de ferritina sérica en pacientes con anemias crónicas hereditarias politransfundidos, que utilizaron Deferasirox como quelante de hierro. **Métodos:** Estudio observacional correlacional, ambispectivo, de corte longitudinal, realizado con 20 pacientes con seguimiento en consulta externa de Hematología pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante los años 2017 al 2018. **Resultados:** En la distribución de pacientes por sexo no hubo predominio con relación 1:1, el 70% de la población fue comprendida por niños menores de 10 años, con una media de 7.6 años. El 50% de pacientes presentó anemia de células falciformes y el 60% de la población requirió más de 25 transfusiones durante el tratamiento. El 85% (n=17) presentaron disminución de ferritina sérica a lo largo del estudio que se correlacionó con la dosis de quelante de hierro utilizada de 15 a 35 mg/kg/día; con lo que fue posible a los 18 meses suspender el tratamiento en un 20% (n=4) de los pacientes por tener niveles de ferritina sérica menor a 500 ng/dl. **Conclusiones:** Se correlacionó el descenso significativo de ferritina sérica con el uso de Deferasirox como quelante de hierro a dosis de 25 -35 mg/kg/día en el 85% de los pacientes luego de 18 meses de tratamiento, con una correlación lineal de Pearson con p menor a 0.05, estadísticamente significativa.

Palabras clave: Deferasirox, sobrecarga de hierro, anemia crónica, ferritina sérica, quelante de hierro.

I. INTRODUCCION

El hierro es un mineral vital para el ser humano que participa en múltiples procesos metabólicos, ya que se encuentra como componente de enzimas, de complejos moleculares, en la producción de energía oxidativa, en el transporte de oxígeno, la respiración mitocondrial y en la síntesis de ADN. ^(1, 2)

Un adulto promedio sano contiene un total de 3-4 gramos de hierro corporal (40-50 mg por kg de peso corporal), del cual aproximadamente un 50% se encuentra en forma de hemoglobina, 25% como reserva hepática (ferritina), y el resto está constituido por las mioglobinas y proteínas que contienen hierro en su estructura. ⁽¹⁾ Aunque en la dieta diaria se ingiere de 15 a 20mg de hierro, solo 1 a 2 mg se absorbe cada día del duodeno proximal. ⁽³⁾ El exceso de hierro se deposita intracelularmente como ferritina y hemosiderina en el sistema retículo endotelial del hígado, corazón, bazo y médula ósea. ⁽¹⁾ En los seres humanos, no existe un mecanismo eficiente para la eliminación de este micronutriente, por lo que una vez absorbido se reutiliza de forma bastante eficaz, de manera que la absorción está regulada por las demandas metabólicas. ⁽¹⁾

En pediatría, las anemias crónicas hereditarias, como la anemia drepanocítica y los síndromes talasémicos; y en menor grado la anemia aplásica, la aplasia pura de serie roja y los síndromes mielodisplásicos y diseritropoyéticos, cursan con requerimientos transfusionales elevados y consecuentemente con peligro potencial de desarrollar sobrecarga de hierro. ⁽⁴⁾

Los regímenes típicos de transfusión requieren la administración de 10 – 15 ml/kg de paquete de células rojas cada 3 a 5 semanas; cada mililitro de paquete de células rojas contiene aproximadamente 1 mg de hierro, y el humano no tiene la capacidad fisiológica de excretar este hierro, lo que explica el consecuente depósito excesivo del mismo. Tal sobrecarga ocurre progresivamente en pacientes con anemias crónicas, con requerimientos transfusionales constantes. ⁽⁵⁾ Los humanos normalmente absorben aproximadamente 1 a 2mg de hierro al día, cada unidad de paquete de glóbulos rojos contiene aproximadamente 200mg de hierro, por lo que cada transfusión puede llevar a una carga de hierro 100 veces mayor que la exposición normal al día. ^(3,6) La sobrecarga de hierro ocurre normalmente luego de 10 transfusiones de paquete globular. ⁽⁶⁾

El tratamiento transfusional con hematíes es fundamental para prolongar la supervivencia de pacientes con anemias crónicas. En estas enfermedades el soporte transfusional es parte de la terapéutica, sin embargo, la frecuencia con que es utilizado este tratamiento puede llevar a sobrecarga de hierro, debido a la incapacidad del cuerpo humano de depurar una cantidad alta de hierro de manera regular.

El tratamiento de la sobrecarga de hierro es con medicamentos quelantes. Está indicado cuando las concentraciones de ferritina son superiores a 1,000 ng/ml. Dentro del grupo de los quelantes de hierro está la deferoxamina y el deferasirox; con deferoxamina, por vía subcutánea, la aplicación es complicada y se refiere intolerancia frecuente. El deferasirox por su parte se administra por vía oral, es de gran eficacia, seguridad y tolerabilidad. ⁽⁶⁾

Se realizó un estudio observacional, ambispectivo, longitudinal, en paciente de ambos sexos en menores de 15 años, con una muestra total de 20 pacientes atendidos en la consulta externa de Hematología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades, del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, diagnosticados con sobrecarga de hierro por alta tasa transfusional y tratados con Deferasirox como quelante de hierro. Dicho estudio se realizó de enero del 2017 a junio de 2018, esto a través de evaluación de expedientes clínicos y medición seriada de ferritina sérica en diferentes períodos durante el tratamiento. Se determinó que el 75% de los casos evaluados, presentaron disminución de ferritina sérica con el uso de deferasirox en pacientes con alta tasa transfusional debido a su patología de base; un 10% de los casos presentó aumento de ferritina sérica con respecto a la inicial que se correlacionó con el aumento de requerimientos transfusionales durante el estudio realizado. Y se documentó en el 5% de los casos (n= 1) la presencia de efectos adversos, que en dicho caso fue la presencia de alteración de transaminasas, la cual se resolvió luego del ajuste de dosis al peso del paciente. Por lo que se consideró que el uso de deferasirox en pacientes con anemias crónicas, que presentan altos requerimientos transfusionales, es una terapéutica adecuada para evitar posibles complicaciones derivadas de depósito de hierro.

Se realizó una correlación lineal utilizando correlación de Pearson entre el descenso de ferritina y la dosis de deferasirox utilizada al final del estudio de 0.535, por lo que se consideró existe una correlación significativa entre ambas variables, así como una significancia estadística (p) de 0.027 la cual lo hace estadísticamente significativo.

II. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades:

2.1.1 Hierro

El hierro es un mineral vital para el ser humano que participa en múltiples procesos metabólicos; metal de transición cuya función principal en el cuerpo humano es: unido a la hemoglobina, transportar oxígeno; además forma parte de sustancias como la mioglobina y las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Se encuentra implicado en procesos como la producción de energía oxidativa, el transporte de oxígeno, la respiración mitocondrial y la síntesis de ADN. (1, 7, 9).

El hierro en el organismo se encuentra formando parte de dos compartimientos: uno funcional, que incluye los diversos compuestos celulares que contienen o requieren hierro, y otro de depósito, el cual constituye la reserva corporal del metal. El transporte de hierro unido a la transferrina plasmática facilita el intercambio del metal entre ambos compartimientos, el exceso de hierro se deposita intracelularmente asociado a ferritina y hemosiderina, fundamentalmente en el sistema retículo endotelial del bazo, el hígado y la médula ósea. (1, 7, 9).

La concentración de hierro en el adulto promedio sano es de 3 – 4 gr de hierro corporal (40-50mg por kg de peso corporal), 50mg en el hombre y 38mg en la mujer, del cual aproximadamente un 50% se encuentra en forma de hemoglobina, 25% como reserva hepática unido a la ferritina y el resto constituido por mioglobinas y proteínas que contienen hierro en su estructura (1, 8, 9,10, 11). Puede diferenciarse en hierro *esencial o funcional* (hemoglobina, mioglobina, enzimas mitocondriales, citocromos, enzimas como catalasa y peroxidasa, etc.) y el hierro *no esencial o de almacenamiento*, que se encuentra unido a la ferritina del sistema retículo endotelial y los hepatocitos. (1,7,8,9)

2.1.2 Funciones del hierro

El hierro participa como cofactor en reacciones de óxido reducción, además de ser un componente esencial de las proteínas involucradas en el transporte de oxígeno, para la

regulación del crecimiento y la diferenciación celular. Su deficiencia reduce la cantidad de oxígeno liberado a las células, lo que produce fatiga, reduce el desempeño y disminuye la inmunidad (10, 11)

La hemoglobina es una proteína heme que contiene hierro, que posee la capacidad de combinarse de manera débil y reversible con el oxígeno. La hemoglobina se encarga de combinarse por diferencia de presiones con el oxígeno para transportarlo a todos los tejidos y recoger el dióxido de carbono. La mioglobina, otra proteína heme, sirve como reservorio de oxígeno en el músculo. Las enzimas que contienen hierro actúan en la cadena respiratoria en la transferencia de electrones y el depósito de energía a través de alternar la oxidación y reducción del hierro. Aunque estas enzimas vitales representan solo una pequeña parte de hierro, una caída en su concentración celular puede tener efectos muy variables. (12)

La ingesta de hierro es necesaria para el funcionamiento normal del sistema inmunológico, tanto la sobrecarga como la deficiencia resulta en cambios en su respuesta. El hierro es crítico en la función normal cerebral en todas las edades, participa en la función y síntesis de neurotransmisores y probablemente de mielina. Los efectos a largo plazo de la anemia por deficiencia de hierro temprana en niños pueden ser latentes por años. Se ha demostrado que los niños con deficiencia de hierro tienen un menor desempeño escolar, en la competencia sensorio- motora, la atención, el aprendizaje y la memoria. (12)

2.1.3 Metabolismo del hierro

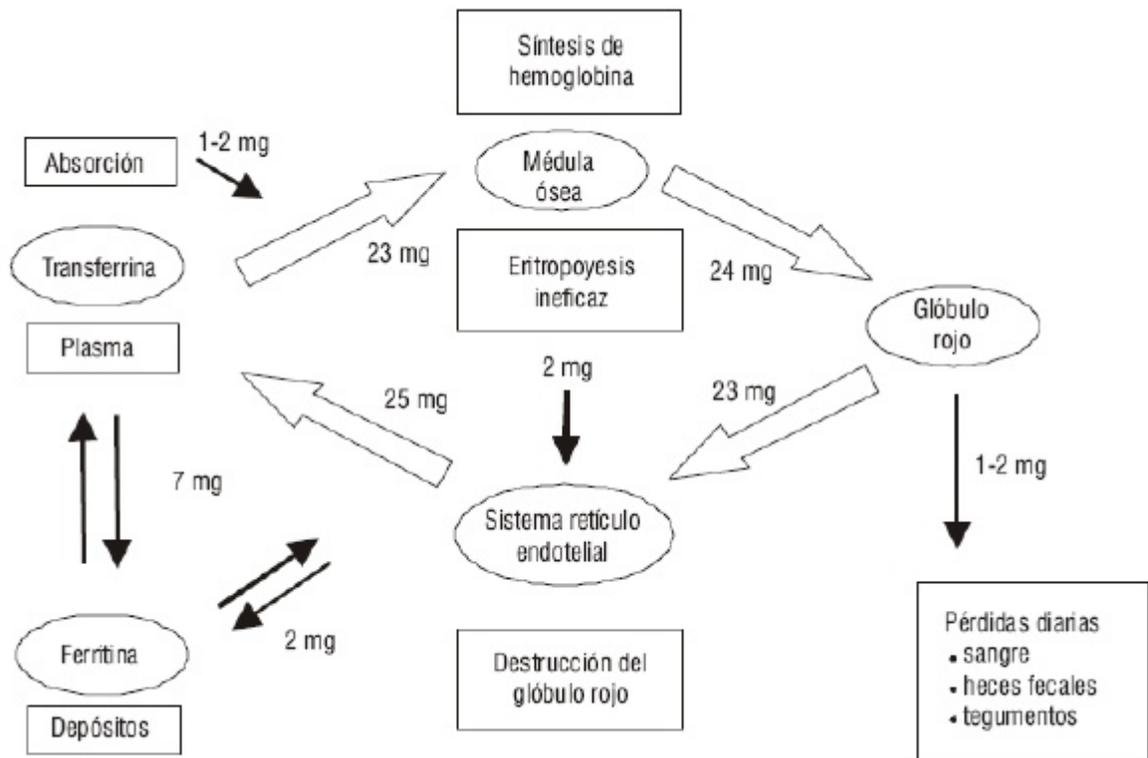
El organismo humano, una vez completado su desarrollo corporal y la masa eritrocitaria propia del adulto, tiende a mantener la cantidad total de hierro constante, en continua recirculación interna, pero con un intercambio mínimo del metal con su entorno. Este circuito interno de flujo de hierro en los tejidos se le denomina *circuito metabólico del Hierro*; al Hierro que sale de este circuito al exterior y por tanto ya no es reutilizable se le denomina *pérdidas*, y al captado del entorno para reponer las pérdidas, *ingresos*. En el adulto, los ingresos deben equilibrar exactamente las pérdidas; en el organismo en crecimiento (niños), los ingresos deben cubrir las pérdidas más la importante cantidad de hierro necesaria para la dotación enzimática ferro-dependiente de los nuevos tejidos y la expansión del órgano eritroide (*gasto interno*). Recíprocamente, en situaciones de aumento en las pérdidas, los ingresos deben incrementarse proporcionalmente; la causa más común de aumento de pérdidas es debido a

pérdida de hierro contenido en la hemoglobina por extravasación de hematíes (hemorragias).

(11)

La ingesta de hierro se realiza por el aparato digestivo a través del mecanismo de absorción intestinal del Fe presente en los alimentos. El balance entre ingresos y pérdidas en el organismo se regula exclusivamente a nivel de la absorción, ya que el ser humano carece de mecanismos de excreción del Fe. (11, 12, 13)

Tres son los principales factores que afectan al equilibrio y al metabolismo del hierro: la ingesta, los depósitos y la pérdida. Los determinantes de la ingesta son la cantidad y la biodisponibilidad de hierro en la dieta y la capacidad para absorberlo. La característica inusual del metabolismo del hierro es que su absorción en el tracto gastrointestinal es el mecanismo regulador primario del equilibrio. La cantidad de hierro absorbido de los alimentos varía entre <1% y>50%. El porcentaje absorbido depende del tipo de alimento y de interacción entre este y los mecanismos reguladores ubicados en la mucosa intestinal que reflejan la necesidad fisiológica del hierro del organismo. (10,11)



Esquema No 1. Ciclo del hierro en el hombre (12)

2.1.4 Absorción del hierro

Aunque en la dieta diaria se ingiere de 15 a 20mg de hierro, solo 1 a 2 mg se absorbe cada día del duodeno proximal. ⁽²⁾ El exceso de hierro se deposita intracelularmente como ferritina y hemosiderina en el sistema retículo endotelial del hígado, bazo y médula ósea. Una pequeña cantidad de hierro se pierde por la orina y el sudor. Un promedio de 0,5 a 2mg diarios se eliminan a través de pérdidas sanguíneas, secreciones intestinales y de la continua exfoliación de células epiteliales. Hemorragia secundaria a otras causas también puede aumentar la pérdida de hierro. ⁽²⁾ En humanos, no existe un mecanismo eficiente para la eliminación de este micronutriente, una vez absorbido se reutiliza de forma bastante eficaz, de forma que la absorción está regulada por las demandas metabólicas. ^(1, 11, 12, 13)

2.1.5 Transporte del hierro

La sangre constituye el medio de transporte del Hierro (Fe) que circula unido a una proteína del plasma, la transferrina (Tf), que constituye el principal vehículo de ese metal. La Tf es una proteína 80.000 DA de peso molecular y configuración bilobulada, capaz de fijar un átomo de Fe en forma oxidada (Fe³⁺) en cada lóbulo, de forma que la molécula de Tf puede circular en forma diférrica, con 2 átomos de Fe, monoférrica, con un átomo de Fe o como apotransferrina, con ninguno, es decir, con 100%, 50% o 0% de saturación". La vida media normal de la molécula de transferrina es de 8 a 10 días, aunque el hierro que transporta tiene un ciclo más rápido, con un recambio de 60 a 90 minutos como promedio. ^(12,13)

La Tf sólo puede ligar los átomos de hierro cuando éstos se encuentran en forma de ion férrico (Fe³⁺); en contraste, para atravesar las membranas celulares precisa encontrarse en forma ferrosa (Fe²⁺). De esta manera, el paso de Fe desde cualquier tipo de célula a la Tf, vía común del transporte de Fe, requiere un proceso de vital importancia que consiste en la oxidación de Fe²⁺ a Fe³⁺ en la superficie de la membrana celular. El proceso está catalizado por una de dos proteínas, que actúan por tanto como ferrioxidasas, la *ceruloplasmina* o la *hefestina*, proteínas que contienen cobre y tienen un 50% de homología; la ceruloplasmina predomina en la mayoría de los tejidos excepto en la célula intestinal, donde le hace la hefestina. ^(12,13)

La transferrina (Tf) es el vehículo principal de intercambio y transporte del Fe. La mayoría de los tejidos pueden ceder o captar Fe de la Tf según las necesidades o el momento del ciclo celular. Los *ingresos* de Fe al organismo procedente de la absorción intestinal lo hacen

pasando al plasma por medio de la Tf. El hígado y muchos otros tejidos pueden ceder a o captar Fe de la Tf. La eritrona y los macrófagos del sistema reticuloendotelial son excepciones en este sentido. La eritrona lo capta ávidamente de la Tf, y no lo cede a la Tf, mientras que, por el contrario, los macrófagos encargados de la hemólisis derivan la totalidad del Fe de la destrucción y reciclaje del Fe contenido en los hematíes seniles, y poco o nada de la Tf. Los macrófagos, retornan el Fe que han procesado a la Tf plasmática. (12,13)

La eritrona consume más del 80% del Fe movilizado diariamente por la Tf en el ciclo metabólico interno del Fe (*iron turn over* o “recambio de Fe”), que, en condiciones basales es de alrededor de 30 mg/día, de los que 20-25 son tomados por la eritrona. La eritrona constituye así el principal consumidor de Fe (*gasto* interno). (12,13)

Del total de hierro transportado por la transferrina, entre el 70 y el 90 % es captado por las células eritropoyéticas y el resto es captado por los tejidos para la síntesis de citocromos, mioglobina, peroxidasas y otras enzimas y proteínas que lo requieren como cofactor. (13,14)

2.1.6 Depósito de hierro

El exceso de hierro se deposita intracelularmente como ferritina y hemosiderina, fundamentalmente en el sistema retículo endotelial del bazo, el hígado y la médula ósea. (1, 12, 13) Cada molécula de ferritina puede contener hasta 4 500 átomos de hierro, aunque normalmente tiene alrededor de 2 500, almacenados como cristales de hidróxido fosfato férrico [(FeOOH)₈ · FeO · PO₃H₂] (12, 13).

2.1.6.1 Ferritina

La ferritina es una proteína de almacenamiento tisular de hierro con un peso molecular superior a 440,000 Dalton. Se compone de una capa proteica (apoferritina), constituida por 24 subunidades, y un núcleo férrico con aproximadamente 2,500 iones de hierro, en las isoformas básicas. Su estructura se caracteriza por dos subunidades distintas, la subunidad ácida del tipo H (heavy) y la ligeramente básica del tipo L (light). Las últimas son causales del depósito de hierro a largo plazo y aparecen principalmente en el hígado, el bazo y la médula ósea. La ferritina, además de fijar y almacenar el hierro de una forma biológicamente disponible para

procesos celulares vitales, protege a las proteínas, lípidos y al ADN de la toxicidad de este elemento metálico. (14, 15).

La función fundamental de la ferritina es garantizar el depósito intracelular de hierro para su posterior utilización en la síntesis de las proteínas y enzimas. Este proceso implica la unión del hierro dentro de los canales de la cubierta proteica, seguido por la entrada y formación de un núcleo de hierro en el centro de la molécula. Una vez formado un pequeño núcleo de hierro sobre su superficie, puede ocurrir la oxidación de los restantes átomos del metal a medida que se incorporan. (15) La concentración plasmática de ferritina, se correlaciona positivamente con la magnitud de las reservas totales de hierro corporal, en ausencia de inflamación. (16)

La ferritina también juega un papel importante en otras condiciones como la inflamatoria, neurodegenerativa y en enfermedades malignas. La cantidad de ferritina citoplasmática es regulada por la transcripción de ARNm de ferritina H y L en respuesta a una reserva intracelular de hierro “quelable” o “lábil”. Además del hierro, la síntesis de ferritina es regulada por citoquinas en distintos niveles durante el desarrollo, diferenciación y proliferación celular, así como en la inflamación. La expresión de la ferritina también está regulada por el estrés oxidativo, la respuesta hormonal (hormona tiroidea), factores de crecimiento, segundos mensajeros, hipoxia-isquemia e hiperoxia. (12,14, 15)

Los valores normales de ferritina dependen de diversos factores, como el género, la edad y la raza. (12, 16) La ferritina tiende a presentar una concentración más elevada en varones, en raza negra, y se incrementa con la edad. No obstante, suelen aceptarse como valores normales entre 30 y 300 mg/L en hombres y entre 15 y 200 mg/L en mujeres. (12)

La hiperferritinemia se asocia con varias condiciones inflamatorias, tales como sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), el síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO), síndrome de activación de macrófagos, entre otros. (12,13, 14, 17) Por lo tanto, la ferritina es considerada un reactante de fase aguda, que se define como proteínas que, en presencia de inflamación, elevan su concentración en sangre 25% como mínimo. En los pacientes críticos, la hiperferritinemia se asocia con la gravedad de la enfermedad subyacente. Los niveles demasiado altos de ferritina (> 3,000 mg/L) se asocian con mayor mortalidad de una manera exponencial. (12,13, 14)

La H-ferritina tiene efectos inmunomoduladores importantes, además de ser una proteína de fase aguda durante la infección sistémica posterior a su activación por sistema inmunitario innato; la ferritina retrasa y modula la producción de anticuerpos por los linfocitos B, disminuye la fagocitosis y regula la granulo monocitopoyesis. (12,13, 15)

2.1.7 Excreción de hierro

La capacidad de excreción de hierro del organismo es muy limitada. Las pérdidas diarias de hierro son de 0,9-1,5 mg/día (0,013 mg/kg/día) en los hombres adultos. De éstos, 0,35 mg se pierden en la materia fecal, 0,10 mg a través de la mucosa intestinal (ferritina), 0,20 mg en la bilis, 0,08 mg por vía urinaria y 0,20 mg por descamación cutánea. Las mujeres en edad fértil están expuestas a una depleción adicional de hierro a través de las pérdidas menstruales que incrementan los niveles de excreción diarios a 1,6 mg/día como mínimo. Los cambios en los depósitos de hierro del organismo provocan variaciones limitadas en la excreción de hierro, que van desde 0,5 mg/día en la deficiencia de hierro a 1,5 mg/día en individuos con sobrecarga de hierro. Aunque hay pocos estudios en lactantes y niños, se plantea que en éstos las pérdidas gastrointestinales pueden ser mayores que en los adultos. Algunos investigadores plantean que las pérdidas promedio son de aproximadamente 2 mg/día en los lactantes y de 5 mg/día en los niños de 6 a 11 años de edad. (3, 12, 13, 14)

La inexistencia en el ser humano de un sistema capaz de eliminar el exceso de este micronutriente facilita su acumulación, una vez absorbido se reutiliza de forma bastante eficaz, ya que la absorción está regulada por las demandas metabólicas, pero al haber un exceso de hierro, se acumula y con ello la lesión de tejidos vitales, principalmente corazón, páncreas e hígado. (1, 18, 19, 20)

2.2 Alteración en el metabolismo del hierro

2.2.1 Sobrecarga de hierro

El hierro es un nutriente esencial para el ser humano, un exceso en el organismo implica una amenaza para células y tejidos. En condiciones fisiológicas, la cantidad total de hierro en el organismo es dependiente de la absorción de dicho elemento y en ella intervienen mecanismos

genéticamente regulados. En numerosas enfermedades, genéticas o adquiridas, se puede producir acumulación del micronutriente. (1, 12, 13, 14, 19, 20, 21)

La hemocromatosis se puede definir como una enfermedad donde hay un incremento de almacenes de hierro, causando cambios patológicos. Hay dos tipos de hemocromatosis: idiopática primaria (o hereditaria) y secundaria. En base a las alteraciones clínicas y genéticas, según la *Online Mendelian Inheritance in Man Database* (OMIM), se han identificado 4 tipos de hemocromatosis hereditarias (HH), siendo el tipo I la más frecuente y el tipo II la más grave.

(1, 17)

A medida que transcurre el tiempo y aumenta la sobrecarga férrica, los pacientes con hemocromatosis pasan por las siguientes fases:

- “Fase genética”, con predisposición a la enfermedad, pero sin anomalía bioquímica, ni histológica, ni manifestaciones clínicas.
- “Fases de sobrecarga férrica asintomática”, con acumulación de hierro (depósito férrico 2-5 g) y sin síntomas.
- “Fases de sobrecarga férrica con síntomas precoces”, con acumulación de hierro y síntomas como astenia, letargia, artralgia.
- “Fases de sobrecarga férrica con lesión orgánica”, en que destaca especialmente la cirrosis hepática.

En etapas avanzadas es posible observar la tríada clásica descrita desde sus primeras definiciones que contempla cirrosis hepática, hiperpigmentación cutánea y diabetes. También se pueden observar síntomas menos frecuentes e inespecíficos como dolor abdominal, debilidad, letargia y pérdida de peso. El cuadro clínico puede incluir, además, manifestaciones dependientes de diversos órganos y sistemas, según el grado de daño producido por el depósito de hierro. (1, 19)

2.2.2 Sobrecarga de hierro no asociadas a hemocromatosis primaria

Existe sobrecarga de hierro por otras causas diferentes a hemocromatosis.

Entre las principales causas se pueden mencionar: (1)

- Anemia sideroblástica y ciertas anemias hemolíticas.
- Talasemia mayor.
- Transfusiones sanguíneas frecuentes.
- Causas “médicas” (iatrogénicas) como administración de dextrano ferroso para el tratamiento de algunas anemias.
- Hepatopatías crónicas: alcohólica, asociada a virus C.
- Esteatohepatitis no alcohólica.
- Porfiria cutánea tardía.
- Aceruloplasminemia.
- Atransferremia congénita: rara anemia hipocrómica microcítica.
- Tirosinemia hereditaria.
- Síndrome cerebrohepatorrenal (síndrome de Zellweber).
- Hemodiálisis crónica.
- Sobrecarga dietética.
- Sobrecarga parenteral.
- Cortocircuito portocava.
- Siderosis en algunos subsaharianos y afroamericanos.

2.2.2.1 Transfusiones sanguíneas y sobrecarga de hierro

Tratamientos prolongados de transfusión de células rojas efectivamente previene muchas complicaciones en pacientes con anemia de células falciformes, así como en pacientes con anemia congénita crónica o adquirida refractaria incluyendo talasemia, anemia de Diamond-Blackfan, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, anemia aplásica y otros desordenes. En Estados Unidos alrededor de 10,000 a 20,000 pacientes con estos desordenes reciben repetidas transfusiones como parte de su tratamiento. ⁽¹⁹⁾

La sobrecarga de hierro tanto congénita, hemocromatosis hereditaria, como adquirida, fruto de repetidas transfusiones de sangre en pacientes anémicos, es muy tóxica para el organismo, fundamentalmente para corazón, hígado y sistema endocrino. Los pacientes anémicos que requieren un gran número de transfusiones a lo largo de su vida, tales como talasemia mayor, anemia de células falciformes, síndromes mielodisplásicos o diferentes subtipos de anemias congénitas, desarrollan una sobrecarga de hierro que determina una mayor morbilidad y mortalidad. ^(4, 20)

En el contexto de la hematología son bien conocidas las distintas variedades de anemias crónicas y síndromes mielodisplásicos, las asociadas con eritropoyesis ineficaz y todas las que requieren un régimen transfusional constantes. Los pacientes con SMD presentan una supervivencia menor en relación con los no transfundidos. Los regímenes típicos de transfusión requieren la administración de 10 – 15 ml/kg de paquete de células rojas cada 3 a 5 semanas, cada mililitro de paquete de células rojas contiene, aproximadamente, 1 mg de hierro, que explica el consecuente depósito excesivo de mismo. (5, 18, 20).

Los pacientes que requieren más de 20-30 unidades de sangre tienen la posibilidad de desarrollar una hemocromatosis secundaria, sobrecarga que aumenta proporcionalmente al número de transfusiones recibidas. Tal sobrecarga se acumula progresivamente en pacientes con anemia crónica resistente, quienes requieren aporte de células rojas. Por lo tanto, en el manejo transfusional de estos pacientes, hay que tener en mente la potencial toxicidad del hierro, con graves consecuencias clínicas que interfieren con la vida de los pacientes. (5, 18, 20)

2.3 Modificación de la biodisponibilidad del hierro en sobrecarga

La quelación es el tratamiento por el cual se elimina suficiente cantidad de hierro para prevenir daño a órganos endocrinos, hígado y corazón por una sobrecarga de hierro. Los quelantes se dan principalmente por vía parenteral. (1, 4)

2.3.1 Quelantes de hierro

2.3.1.1 Deferoxamina

Es un ácido trihidroxámico producido naturalmente por *Streptomyces pilosus* que tiene una gran afinidad por el hierro, al que se une en una relación de 1:1, para formar un complejo hexadentado de hierro. La deferoxamina es pobremente absorbida por el tracto digestivo y tiene una vida media muy corta (20 min), por lo que debe administrarse por vía parenteral. Su eficacia para reducir el daño orgánico inducido por la sobrecarga de hierro se demostró desde la década de los años setenta, utilizando como modelo a los pacientes talasémicos. (4, 19)

Los resultados mostraron que su administración por un período de 52 a 83 meses reducía significativamente el riesgo hepático de fibrosis por acumulación de hierro, y disminuía la

incidencia de insuficiencia cardiaca al revertir los cuadros asociados como la arritmia. Para la vía de administración subcutánea se recomiendan 20-40 mg/kg/día en infusión continua de 10-12 horas, de preferencia nocturna, con bomba de infusión, durante cinco días a la semana, hasta lograr niveles de ferritina sérica ≤ 500 mg/L. (4)

Igualmente, para la vía intravenosa se utiliza 20-40 mg/kg/día, disueltos en 1,000 mL de solución glucosada al 5%, administrada durante 12-14 horas en infusión continua. Debido a que requiere hospitalización, se recomienda 1-2 días cada 3-4 semanas y las siguientes indicaciones: disminuir rápidamente la sobrecarga de hierro previo al trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, posterior a la transfusión de concentrado eritrocitario y previo al inicio de quelante oral. No se recomienda la administración intramuscular por su baja acción quelante. (4, 19) Como efectos colaterales se pueden presentar reacciones locales en el sitio de aplicación, así como oftálmicas, auditivas y óseas. Existen reportes sobre la toxicidad pulmonar aguda con hipoxemia y fibrosis intersticial en pacientes que han sido tratados a largo plazo con dosis altas de este quelante. (4)

2.3.1.2 Deferiprona

Fue el primer desarrollo de un quelante oral. Se trata de un quelante bidentado en el que tres moléculas del mismo se unen por cada molécula de hierro. Se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones pico en 45-60 min. Su vida media plasmática ha sido estimada en 91.1 min y se inactiva en el hígado por glucouridación, lo que induce la excreción de hierro casi exclusivamente en la orina y sólo una pequeña parte en heces. La dosis usual es de 75 mg/kg/día. (4)

Existen pocos estudios que comparan a la deferiprona con la deferoxamina. Un trabajo multicéntrico, prospectivo y aleatorizado en 144 pacientes talasémicos con valores basales de ferritina sérica de hasta 3 000 mg/L recibieron deferiprona a 75 mg/kg/día en tres tomas, o bien, deferoxamina en dosis de 50 mg/kg/día, subcutánea a lo largo de 12 horas, cinco días a la semana por un año. No se registraron diferencias significativas en la tasa de reducción promedio de ferritina sérica: 222 μ g/L y 232 μ g/L para deferiprona y deferoxamina, respectivamente. También se ha reportado que deferoxamina es inferior a deferiprona en función de la protección cardiovascular. Los efectos adversos más comunes de la deferiprona consisten en cambios de color en la orina y molestias a nivel gastrointestinal (náusea, vómito,

dolor abdominal) que suelen ser controlables. La agranulocitosis es el efecto adverso más severo, pero se desconoce el mecanismo que la desencadena; su incidencia es baja y remite al discontinuar el tratamiento. (4)

2.3.1.3 Deferasirox

Es el quelante de más reciente desarrollo, diseñado con un modelo molecular que forma parte de la familia conocida como bi-hidroxi-fenil-triazoles. Se une al hierro en una relación de 2:1, se absorbe rápidamente, alcanza niveles plasmáticos pico en 1-3 horas, es altamente selectivo para este mineral, sin afectar los niveles de zinc y cobre, y la excreción del hierro es por heces. Su vida media en plasma es de 11-19 horas y se puede prolongar empleando dosis altas. Se ha demostrado que con dosis de 10-40 mg/kg se puede conseguir una tasa de excreción de hierro de 0.3 mg/kg/día, la cual puede ser suficiente para mantener el equilibrio férrico en pacientes bajo terapia transfusional. (4, 19)

Este fármaco posee una potencia comparable a la deferoxamina, es seguro y de fácil administración por vía oral. Para una mejor absorción debe tomarse 30 minutos antes del desayuno, disuelto en jugo de manzana o naranja, evitando mezclarlo con utensilios. Entre los efectos adversos se presentan cefalea, erupción cutánea, efectos gastrointestinales como náusea, vómito y dolor abdominal que no requieren o raras veces necesitan ajuste de dosis. Su utilización requiere el control periódico de la función renal y hepática y la valoración oftalmológica y auditiva anual con potenciales evocados. (4, 19)

Es importante identificar altos requerimientos de transfusiones en el paciente, el momento en que se presenta la sobrecarga de hierro e iniciar oportunamente el tratamiento de quelación. Posteriormente, es necesario el control estricto y la vigilancia de la respuesta al tratamiento, la identificación de los efectos no deseados de las drogas quelantes y el momento en que se debe discontinuar éstas al tener niveles de ferritina sérica <500 µg/L. En el paciente que ha llegado al equilibrio de hierro, pero que requiere continuar con la administración de concentrado eritrocitario periódicamente, deberá realizarse una monitorización de la ferritina sérica trimestralmente y evaluar el uso de quelantes de hierro si los requerimientos transfusionales son ≥ 120 ml/kg/día. (4, 19)

III. OBJETIVOS

3.1 General:

- 3.1.1 Observar el comportamiento de la ferritina sérica en pacientes con anemias crónicas hereditarias politransfundidos, luego del uso de terapia quelante con Deferasirox.

3.2 Específicos:

- 3.2.1 Caracterizar según edad, sexo y diagnóstico de anemias crónicas hereditarias.
- 3.2.2 Establecer el número de transfusiones requeridas en pacientes con anemias crónicas hereditarias.
- 3.2.3 Cuantificar los niveles de ferritina sérica previa a la terapia con Deferasirox y a los 6, 12 y 18 meses post tratamiento quelante.
- 3.2.4 Calcular dosis acumulada de hierro elemental transfundido.
- 3.2.5 Describir la dosis de Deferasirox utilizada.
- 3.2.6 Describir efectos adversos del tratamiento.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo y diseño de investigación.

Estudio relacional ambispectivo longitudinal.

4.2 Población y muestra.

4.2.1 Población o universo.

Pacientes en seguimiento por anemia crónica, en tratamiento con Deferasirox por sobrecarga de hierro, que asistieron a la consulta externa de Hematología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.2.2 Marco muestral.

Pacientes que asistieron a la Consulta Externa de Hematología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.2.3 Muestra.

Derivado del número de pacientes, con sobrecarga de hierro y tratamiento con quelante de hierro, se tomó a la población total de pacientes con tratamiento con Deferasirox en seguimiento en Consulta Externa de Hematología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.3 Unidad de Análisis:

4.3.1 Unidad primaria de muestreo.

Pacientes con anemias crónicas en tratamiento con Deferasirox que asistieron a la consulta externa de Hematología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.3.2 Unidad de Análisis.

Medición de ferritina sérica en pacientes pediátricos que recibieron terapia con Deferasirox, con seguimiento en la consulta externa de Hematología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.3.3 Unidad de Información.

Registros médicos de pacientes con anemias crónicas y tratados con Deferasirox que asistieron a la consulta externa de Hematología Pediátrica del Hospital General de Enfermedades del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.

4.4 Selección de los sujetos a estudio:

4.4.1 Criterios de inclusión.

- Pacientes de ambos sexos con anemia crónica y terapia transfusional con paquete globular
- Con uso de Deferasirox como terapia quelante de hierro.
- Con elevación de niveles de ferritina sérica mayor a 300 ng/ml
- Edad entre 0 y 15 años.
- Expedientes clínicos completos.

4.4.2 Criterios de exclusión.

- Pacientes que no cuentan con niveles de ferritina en sus registros médicos.
- Pacientes que no toleran terapia con Deferasirox.
- Pacientes que suspenden el tratamiento con Deferasirox por más de 1 mes.
- Pacientes con procesos inflamatorios crónicos.
- Pacientes con diagnóstico de trastornos del metabolismo del hierro hereditarios.

4.5 Operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Instrumento
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Edad documentada: tiempo en años que ha vivido el niño documentada por hoja de admisión.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Peso	Medida de la masa corporal.	Valor de peso corporal expresado en kilogramos.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Condición orgánica del niño (masculino o femenino) proporcionado por la madre, padre o encargado.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos

Ferritina sérica	Proteína de almacenamiento tisular de hierro elemental.	Valor obtenido de ferritina sérica expresada en ng/ml al inicio del estudio, a los 6 meses y 12 meses de tratamiento.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Diferencia entre ferritina inicial y ferritina final	Proteína de almacenamiento tisular de hierro elemental.	Valor obtenido de la resta de ferritina sérica al inicio del estudio y al final del mismo expresada en ng/ml	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Dosis total de hierro elemental administrado	Hierro administrado por vía intravenosa durante transfusión Intravenosa	Gramos de hierro elemental por cada mililitro de paquete globular administrado hasta la evaluación del expediente clínico en base a cc/kg de peso utilizado	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Numero Transfusional	Transferencia de sangre u otro componente hemático de un donante a un receptor	Número de transfusiones recibidas, documentadas al momento de la evaluación del expediente clínico.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Diagnóstico / enfermedad	Alteración leve o grave del funcionamiento normal de un organismo o alguna de sus partes debido a causa interna o externa.	Anemia crónica que amerita terapia transfusional, documentada en el expediente clínico.	Cualitativa	Nominal	Boleta de recolección de datos.
Anemia crónica	Reducción de concentración de hemoglobina en sangre periférica por debajo de los niveles normales para determinada edad y sexo de manera crónica	Gramos de hemoglobina por decilitro (g/dl) obtenido en hemograma.	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos
Deferasirox	Quelante de hierro oral, perteneciente a la familia bihidrofenil-triazol.	Dosis de medicamento administrado por vía oral a cada paciente	Cuantitativa	Razón	Boleta de recolección de datos

		al día en mg por kilogramo de peso.			
--	--	-------------------------------------	--	--	--

4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos

4.6.1 Técnica.

Se utilizó una boleta de recolección de datos para el registro de las variables a estudio que consistieron en: edad, peso y sexo del paciente, niveles séricos de ferritina, anemia crónica documentada y número de transfusiones administradas. Datos tomados del expediente clínico de cada paciente.

4.6.2 Procedimiento.

Se evaluaron los expedientes de pacientes con anemias crónicas que contaban con terapia quelante de hierro con Deferasirox, a los cuales se les hizo medición de ferritina sérica seriada durante el tratamiento, en 3 ocasiones, con 6 meses de diferencia; al inicio del estudio y a los 6, 12 y 18 meses post tratamiento. Las pruebas serológicas fueron solicitadas en la Consulta Externa de Hematología, de donde se refirió al paciente a laboratorio clínico, para toma de muestra en días programados por la misma entidad y los resultados fueron consultados en el expediente clínico del paciente.

4.6.3 Instrumentos.

El instrumento utilizado en el estudio fue la boleta de recolección de datos, la cual fue debidamente llena con datos obtenidos de los expedientes clínicos de los pacientes a estudio, registro y resultados de ferritina sérica obtenidos en laboratorio clínico de la institución.

4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos.

4.7.1 Plan de procesamiento.

Se procesaron los datos obtenidos en la boleta de recolección de datos del expediente clínico del paciente, en donde se incluyeron datos generales del paciente, la medición de ferritina sérica al momento del estudio registradas en el expediente clínico, así como la cantidad y dosis utilizada en las diferentes transfusiones requeridas por nuestros pacientes de forma acumulada al momento del estudio. Con los datos de las diferentes

variables se efectuó una base de datos en tablas de Microsoft Excel para correlacionar la eficacia del uso de deferasirox como quelante de hierro

4.7.2 Plan de análisis.

Los datos obtenidos fueron recolectados en una base de datos, los cuales fueron tabulados y digitalizados en Microsoft Excel, utilizando el software estadístico SPSS para la correlación de Pearson; donde se correlacionó el descenso de niveles de ferritina en pacientes con uso de quelantes de hierro como lo es el Deferasirox, relacionado en conjunto con la tasa de transfusión de paquete globular de cada uno de los pacientes; se presentaron las variables categóricas en frecuencia y porcentaje.

4.8 Alcances y límites de la investigación:

4.8.1 Alcances.

La investigación logró correlacionar el descenso en la medición de ferritina sérica de los pacientes con sobrecarga de hierro y que actualmente cuentan con terapia quelante de hierro con deferasirox, que se identificó y documentó con pruebas serológicas, de bajo costo, accesibles y mínimamente invasivas para minimiza la sobrecarga de hierro y complicaciones de esta.

4.8.2 Límites.

El presente estudio se limitó a la población pediátrica atendida en la clínica de Hematología pediátrica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social de Guatemala IGSS.

4.9 Aspectos éticos de la investigación.

Por el tipo de estudio que se realizó no se utilizó consentimiento informado en los pacientes que participan en el estudio a realizarse ya que la investigación conlleva un riesgo categoría II (riesgo mínimo) en el que se utilizó únicamente datos de los expedientes clínicos de cada uno de los miembros a estudio, así como la necesidad de medición de ferritina sérica programada en 4 ocasiones documentadas en el expediente clínico y evaluados en el período que comprende el estudio.

V. RESULTADOS

Tabla N° 1

Distribución por edad y género

Edad	Masculino		Femenino		Total	%
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
0 a 5 años	2	20	5	50	7	35
6 a 10 años	5	50	2	20	7	35
> 10 años	3	30	3	30	6	30
Total	10	50	10	50	20	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla N° 2

Diagnóstico causal de anemia cónica.

Diagnóstico causal	Frecuencia	Porcentaje
Anemia de células falciformes	8	40
Anemia aplásica	2	10
Aplasia pura de serie roja	2	10
Anemia hemolítica autoinmune	2	10
Doble heterocigoto Hemoglobina S y talasemia	2	10
Talasemia intermedia	1	5
Talasemia mayor	1	5
Dismielopoyesis	1	5
Anemia perniciosa	1	5
Total	20	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla N° 3

Número transfusional requerido

Número de transfusiones	Frecuencia	Porcentaje
1 a 25 unidades	7	35
26 a 50 unidades	5	25
51 a 75 unidades	5	25
Más de 76 unidades	3	15
Total	20	100

Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla N° 4

Nivel de ferritina sérica con uso de Deferasirox

Ferritina sérica ng/ml	Inicial •	6 meses*	12 meses**	18 Meses***
1 – 500 ng/ml	1	0	3	4
501 – 1000 ng/ml	5	7	6	5
1001 – 1500 ng/ml	3	2	1	1
1501 – 2000 ng/ml	4	4	0	7
2001 – 2500 ng/ml	1	4	7	3
2501 – 3000 ng/ml	1	0	0	0
3001 – 3500 ng/ml	1	0	1	0
3501 – 4000 ng/ml	0	1	1	0
4001 – 4500 ng/ml	0	0	0	0
4501 – 5000 ng/ml	0	1	0	0
5001 – 5500 ng/ml	0	0	0	0
5501 – 6000 ng/ml	1	0	0	0
6001 – 6500 ng/ml	0	0	0	0
6501 – 7000 ng/ml	1	0	0	0
7001 – 7500 ng/ml	2	1	0	0
7501 – 8000 ng/ml	0	0	0	0
8001 – 8500 ng/ml	0	0	1	0
8501 – 9000 ng/ml	0	0	0	0

Fuente: Boleta de recolección de datos.

• Los valores de ferritina sérica obtenidos al inicio del estudio comprenden: Valor mínimo en 362ng/ml, valor máximo 7,117.6ng/ml y media de 2,507.88.

* Los valores de ferritina sérica obtenidos a los 6 meses de iniciado tratamiento quelante comprende: Valor mínimo de 567.5, valor máximo de 7.467.2 y media de 1,964.35.

** Los valores de ferritina sérica obtenidos a los 12 meses de iniciado tratamiento quelante comprende: Valor mínimo de 91.6, valor máximo de 8,475.1 y media de 1,994.28.

*** Los valores de ferritina sérica obtenidos a los 18 meses de iniciado tratamiento quelante comprenden: Valor mínimo de 91.6, valor máximo de 2,168 y media de 1,194.22.

Tabla Nº 5

Cantidad de hierro transfusional acumulado.

Hierro transfusional acumulado						
Hierro acumulado	Masculino		Femenino		Total	%
	Frecuencia	%	Frecuencia	%		
1 a 5,000 mg	3	30	5	50	8	40
5,001 a 10,000mg	0	0	1	10	1	5
10,001 a 15,000mg	2	20	1	10	3	15
15,001 a 20,000mg	4	40	2	20	6	30
> 20,001	1	10	1	10	2	10
Total	10	50	10	50	20	100

Fuente: Boleta de recolección de datos.

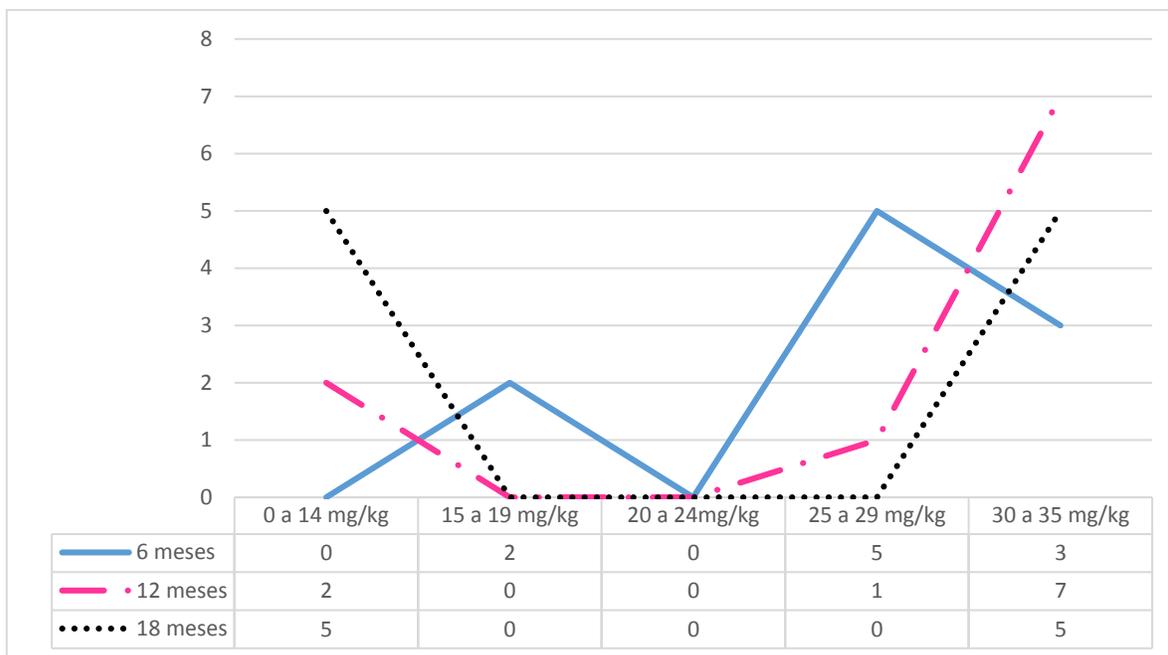
Tabla Nº 6

Dosis de deferasirox

Deferasirox	6 meses		12 meses		18 meses	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0 a 14 mg/kg	0	0	6	30	7	35
15 a 19 mg/kg	1	5	0	0	0	0
20 a 24mg/kg	4	20	3	15	3	25
25 a 29 mg/kg	8	40	2	20	2	20
30 a 35 mg/kg	7	35	9	45	8	40
Total	20	100	20	100	20	100

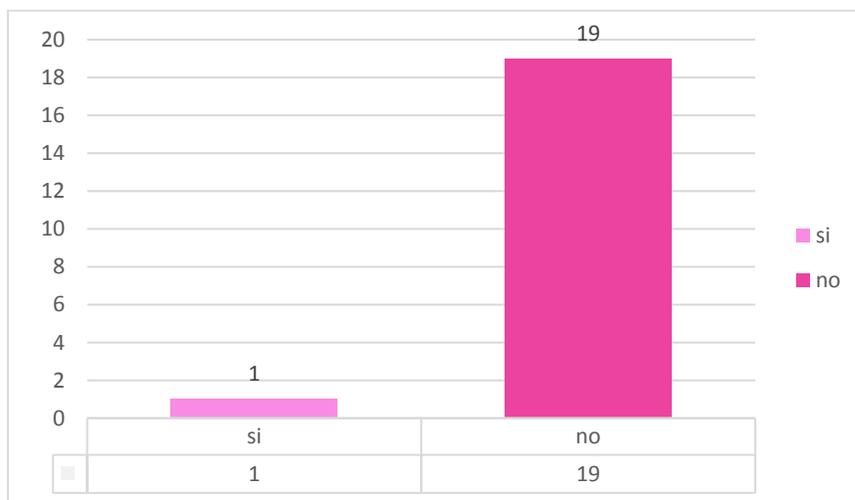
Fuente: Boleta de recolección de datos

Gráfica N° 1
Dosis de deferasirox



Fuente: Tabla N° 6.

Gráfica N° 2
Reacciones adversas



Fuente: Boleta de recolección de datos

Tabla N° 7

Correlación de descenso de ferritina sérica post tratamiento quelante con Deferasirox.

N° paciente	Ferritina inicial	Ferritina final	Descenso de ferritina	Dosis Deferasirox
1	7113.7	1674.6	5439.1	30
2	879.3	91.6	787.7	30
3	2820	1770	1050	30
4	5854.8	2168	3686.8	35
5	7117.6	1746.1	5371.5	35
6	1139.6	242.8	896.8	25
7	6889.6	1547	5342.6	30
8	1575	500	1075	28
9	3140	2111.8	1028.2	30
10	740.9	599	141.9	25
11	1279.3	1586	-306.7 *	22
12	649.9	588.3	61.6	25
13	2176.9	806.8	1370.1	35
14	1820.2	1159.4	660.8	20
15	1777.2	1650	127.2	20
16	1843	1578	265	37
17	895	856	39	20
18	1180.6	276	904.6	20
19	362	869	-507 **	20
20	903	2064	-1161 ***	39

Fuente: Boleta de recolección de datos

- Pacientes en quienes se evidencia aumento de ferritina sérica en comparación a la medición inicial. Tomando en cuenta que la ferritina a nivel sérico también es un reactante de fase aguda. En estos pacientes, se correlaciono la cantidad de transfusiones que tuvieron a partir de la toma inicial previa al tratamiento con deferasirox.

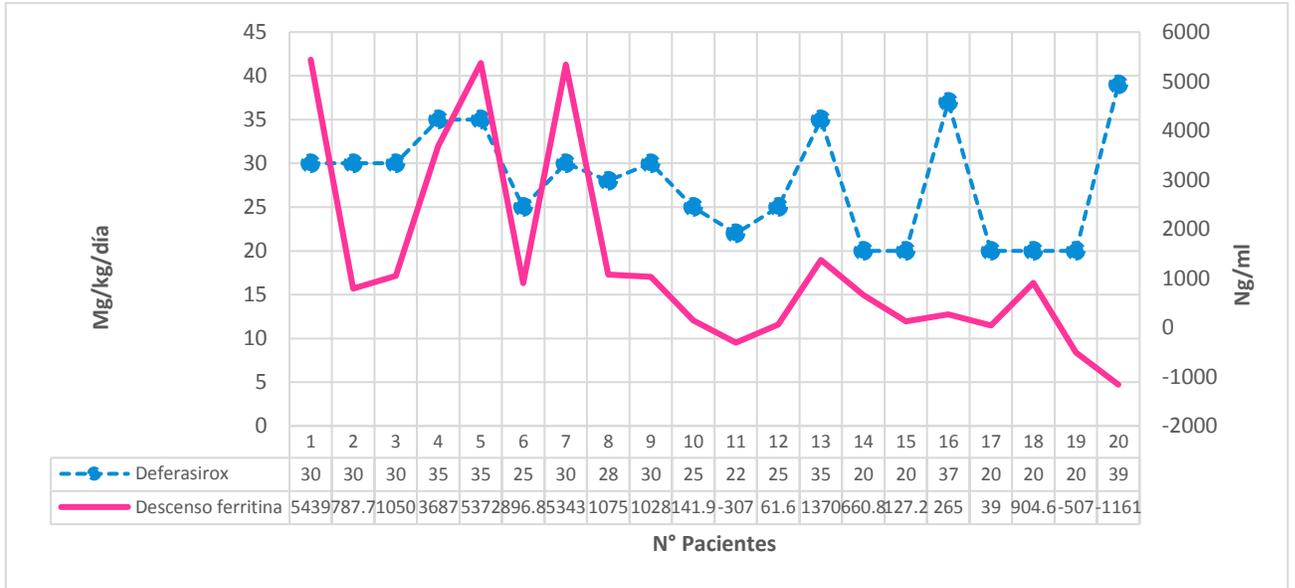
*Paciente con 22 transfusiones durante el estudio, la mitad de las transfusiones previas al estudio.

**Paciente con 6 transfusiones durante el estudio, paciente de reciente diagnóstico.

***Paciente con 23 transfusiones durante el estudio, el doble de las transfusiones previas al estudio.

Gráfica N° 3

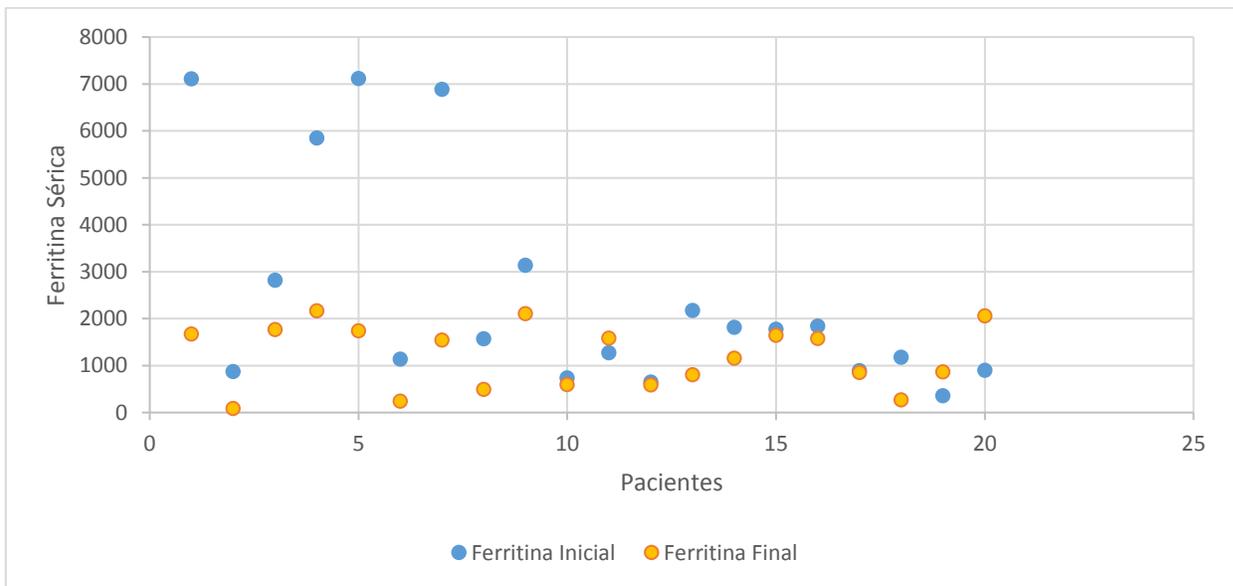
Descenso de ferritina sérica relacionada a dosis de Deferasirox



Fuente: Tabla N° 7.

Gráfica N° 4

Ferritina sérica antes y después de Deferasirox



Fuente: Tabla N° 7.

VI. DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS

El hierro es un nutriente esencial para el ser humano, sin embargo, un exceso en el organismo implica una amenaza para células y tejidos, que conlleva a acumulo del mismo con sobrecarga de dicho elemento. En pacientes con anemias crónicas, como lo son las anemias de células falciformes, talasemias, anemias hemolíticas, anemias aplásicas; tienen un alto requerimiento de terapia transfusional, esto debido a pérdida o destrucción sanguínea constante. La transfusión de paquete globular o concentrados hemáticos es una terapéutica necesaria en dichos pacientes que a largo plazo los hace propensos a desarrollar sobrecarga de hierro y por ende estar expuestos a sus complicaciones, como su depósito en hígado, páncreas, corazón, articulaciones e hipófisis. Es por ello, que se consideró de suma importancia el utilizar un tratamiento quelante de hierro para minimizar complicaciones derivadas del depósito de hierro y de esa manera mejorar la calidad de vida, gastos y estancia hospitalaria en dichos pacientes. La medición de ferritina sérica en nuestro medio es de gran utilidad ya que es una herramienta eficaz, de bajo costo, mínimamente invasiva como indicador de sobrecarga de hierro. (3,4,5)

En el presente estudio se evaluó, el comportamiento de la ferritina sérica en 20 pacientes con anemias crónicas con tratamiento con Deferasirox como quelante de hierro, en un lapso de 18 meses, encontrando que no hay predominio en cuanto a sexo, ya que ambos sexos se encuentran afectados con relación 1:1; la población estudiada está comprendida en un 70% (n= 14) por niños menores de 10 años de edad, con una moda de 10 años (n=4) en donde se evidencia que la media de edad en la población estudiada es de 7.6 años y una mediana de 8 años; si bien las anemias que requieren alta tasa transfusional se diagnostican desde los primeros años de vida, estos pacientes tienen seguimiento en esta institución hasta los 15 años de edad, con una edad promedio de 7.6 años, en el que se aumenta la sobrevida al utilizar terapia transfusional. Es importante mencionar que en la población estudiada la anemia de células falciformes comprende el 40% (n = 8) de todas las anemias crónicas hereditarias y un 10% (n= 2) con doble heterocigoto Hemoglobina S y talasemia que es una variedad de anemia de células falciformes, con lo que se puede concluir que el 50% (n= 10) presenta anemia de células falciformes. El resto de las anemias encontradas comprenden talasemias, aplasia pura de serie roja y anemia aplásica.

El 65% (n=13) de los pacientes requirieron más de 25 transfusiones como tratamiento, lo que los predispone a sobrecarga de hierro, se realizaron mediciones de ferritina sérica antes y

durante el tratamiento con Deferasirox como quelante de hierro, evidenciando que concentraciones iniciales en un 75% (n=15) presentaron valores menores a 3,000 ng/ml, y el 25% (n=5) presentaron valores entre 3,000 a 9,000 ng/ml; valores que nos indican la alta sobrecarga de hierro que se presenta; la ferritina sérica es un reactante de fase aguda de bajo costo, no invasivo que fue utilizado como indicador de sobrecarga de hierro.

Se evidenció que la acumulación de hierro transfusional secundario a la administración de paquete globular es alta, un 55% (n=11) de los pacientes presentó acumulación de hierro mayor a 10,000 mg; ya que, por cada ml de paquete globular administrado al paciente, se acumula 1.16mg de hierro, predisponiendo a sobrecarga de hierro por deficiencia en la eliminación de cantidades elevadas de dicho elemento, por lo que se consideró de suma importancia iniciar tratamiento quelante. Por lo que se inició tratamiento quelante de hierro en pacientes con factores de riesgo para presentar sobrecarga de dicho elemento, con dosis de 15 a 35mg/kg/día al inicio del estudio, encontrando en un 15% (n=3) de los pacientes luego de 12 meses de tratamiento, disminución de ferritina sérica por debajo de 300ng/ml por lo que se suspende tratamiento y en un 20% (n=4) luego de 18 meses de tratamiento una ferritina sérica menor a 500ng/ml, evidenciando la disminución de ferritina sérica como indicador de sobrecarga de hierro en pacientes tratados con Deferasirox.

Se evaluó la presencia de efectos adversos secundarios al uso de *Deferasirox*, documentando únicamente 1 caso en el cual el paciente presentó elevación de transaminasas, evidenciando en control posterior el descenso de éstas, por lo que solo se describe durante el tratamiento, es de hacer notar, que durante los 18 meses de tratamiento con quelante de hierro, ninguno de los pacientes presentó otra reacción adversa.

Por los datos obtenidos se correlacionó la dosis de deferasirox con el descenso de ferritina sérica, encontrando que en el 85% (n=17) de los pacientes, hubo un descenso de ferritina sérica con el uso de quelante de hierro a pesar de continuar con terapia transfusional constante sin embargo en el 15% (n=3) de los casos se evidencia un aumento de la ferritina, lo cual se correlaciona con el incremento de tasa transfusional requerida por dichos pacientes, así como considerar que la ferritina sérica es un reactante de fase aguda que puede llegar a elevarse secundario a algún proceso infeccioso; la cual se individualizó de acuerdo a la clínica y hallazgos en laboratorio de cada paciente, ya que no todas las anemias crónicas ameritan la misma cantidad de soporte transfusional. Es importante mencionar que un 15% (n=3) de los

pacientes tienen diagnóstico reciente de sobrecarga de hierro por lo que continúa bajo vigilancia y control de ferritina sérica.

En Latinoamérica se realizó un panel de expertos para el estudio de hemosiderosis transfusional (RELATH) que incluyó a 9 países latinoamericanos, en donde se estudió el uso de la ferritina sérica como indicador de sobrecarga de hierro, también se utilizó éste como indicador de efectividad del uso de tratamiento quelante en pacientes con sobrecarga de hierro e indicador de prevención de complicaciones relacionadas con el mismo (6).

Entre las limitaciones del estudio se encontró la cantidad de pacientes estudiados y tratados en la clínica de Hematología pediátrica con tratamiento con Deferasirox, que se puede explicar por la baja incidencia de anemias crónicas en seguimiento en la institución, cuando se llevó a cabo dicha investigación. Se realizó una correlación lineal utilizando correlación de Pearson entre el descenso de ferritina y la dosis de deferasirox utilizada al final del estudio de 0.535, por lo que se consideró existe una buena correlación. El valor de significancia estadística (p) de 0.027 está por debajo de la significancia establecida de 0.05, por lo cual se puede afirmar con una probabilidad de error del 2.7% que existe correlación inversa entre la administración de Deferasirox y los niveles de ferritina sérica obtenido luego del tratamiento. Se sugiere continuar estudios con mayor población para el seguimiento a largo plazo de dichos pacientes, con medición seriada de ferritina sérica a pacientes con requerimiento transfusional alto derivado de otras patologías y que pueden presentar sobrecarga de hierro y por ende complicaciones a largo plazo que comprometen la vida del paciente, así como el aumento del gasto institucional para el tratamiento de dichas complicaciones, estudiando comorbilidades asociadas, así como la presencia de complicaciones.

6.1 Conclusiones:

6.1.1 Dentro del estudio se encontró una relación según género 1:1, la población estudiada fue comprendida en un 70% (n= 14) por niños menores de 10 años, con una moda de 10 años (n=4) en donde se evidenció que la media de edad en la población estudiada es de 7.6 años; siendo la anemia de células falciformes el diagnóstico más frecuente en el grupo de anemias crónicas hereditarias.

- 6.1.2 El 65% de los pacientes (n=13) con anemia crónica ameritaron más de 25 transfusiones, con una media de 45.4 transfusiones y mediana de 48 transfusiones, lo que los predispone a los pacientes a sobrecarga de hierro y sus complicaciones.
- 6.1.3 Se documentó que previo al tratamiento con deferasirox el 75% de los pacientes (n=15), presentaron valores de ferritina sérica menores a 3,000 ng/ml, con un valor máximo de 7,117.6ng/ml y una media al inicio del tratamiento de 2,507.88; valores que descendieron teniendo como valor mínimo de ferritina a los 18 meses de instaurado el tratamiento, de 91.6ng/ml, un valor máximo de 2,168ng/ml y una media de 1,194.22, con lo que se puede concluir que el uso de quelante de hierro disminuyó los valores de ferritina, obteniendo al final del estudio valores de ferritina sérica por debajo de 3,000ng/ml en el 100% de los pacientes.
- 6.1.4 La dosis acumulada de hierro elemental fue de 10,472.6 mg en promedio y la dosis de deferasirox promedio utilizada fue de 15 a 35 mg /kg/día como tratamiento quelante de hierro.
- 6.1.5 La dosis utilizada para obtener un adecuado descenso de los valores de ferritina sérica en pacientes con sobrecarga de hierro fue de 25-35 mg/kg/día.
- 6.1.6 El único efecto adverso documentado fue la elevación reversible de transaminasas en un 5% (n= 1) de la población estudiada.

6.2 Recomendaciones:

- 6.2.1 Al Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, realizar un protocolo de tratamiento y seguimiento de pacientes con sobrecarga de hierro, el cual se requiere para el adecuado manejo de pacientes con anemias crónicas hereditarias dependientes de terapia transfusional constante (anemia de células falciformes, talasemia, anemia aplásica, etc.).
- 6.2.2 Continuar con el seguimiento y monitoreo de pacientes con tratamiento con deferasirox para determinar la presencia de efectos adversos asociados a uso de Deferasirox, como quelante de hierro.

- 6.2.3 Al servicio de Hematología pediátrica del Hospital General de Enfermedades, monitorizar la cantidad y frecuencia de administración de hemoderivados en pacientes con anemias crónicas para identificar de manera oportuna la sobrecarga de hierro.
- 6.2.4 A los estudiantes de la maestría de Pediatría, realizar estudios para valorar la efectividad del tratamiento con deferasirox a largo plazo en pacientes con sobrecarga de hierro.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Toxqui L, De Peiro A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muniz F, Vaquero M. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutr Hosp.* [en línea] 2010; [citado 10 Feb 2016]; 25 (3): 350-365. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v25n3/revision3.pdf>.
2. Kohgo Y, Ikuta K, Ohtake T, Torimoto Y, Kato J. Body iron metabolism and pathophysiology of iron overload. *Int J Hematol.* [en línea]. 2008; [citado 10 Feb 2016]; Jul 2; 88 (1):7–15. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/5258165_Body_iron_metabolism_pathophysiology_of_iron_overload.
3. Shander A, Sazama K. Clinical consequences of iron overload from chronic red blood cell transfusions, its diagnosis, and its management by chelation therapy. *Transfusion.* [en línea] 2010; [citado 16 Feb 2016]; 50: 1144–1155. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02551.x>
4. Cano-Castellano R, López N, Piedras J. Sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex.* [en línea], 2009; [citado 17 Feb 2016]; Nov - Dic; 66(6): 481-91. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v66n6/v66n6a2.pdf>
5. Ware HM, Kwiatkowski JL. Evaluation and treatment of transfusional iron overload in children. *Pediatr Clin North Am.* [en línea], 2013 [citado 17 Feb 2016]; Dec; 60(6): 1393 - 406. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2013.09.003>
6. Araújo A, Drelichman G, Cancado RD, Watman N, Magalhaes S, Duhalde M, et al. Management of transfusional iron overload in latin America: current outlook and expert panel recommendations. *Hematology.* [en línea], 2009; [citado 20 Mar 2016]; 14 (1): 22-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1179/102453309X385179>
7. López-Hernandez MA, Álvarez JL. Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. *Med Int Mex.* [en línea], 2011; [citado 20 Mar 2016]; 27(1):17-22 Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2011/mim111e.pdf>

8. Fuentes X, Castiñeiras MI, y Queraltó JM, editores. Hierro y hemoglobina, En: Bioquímica clínica y patología molecular II. Barcelona, España: Reverté; 1998. p. 763-8.
9. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza JC, Moro MA, Portolés A, editores. Sangre, En: Farmacología básica y clínica. Madrid, España: Médica Panamericana; 2009. p. 745-8.
10. Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro: Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. Acta Bioquim. Clin. Latinoam. [en línea], 2005; [citado 6 Abr 2016]; Sept; 39 (3). Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v39n3/v39n3a05.pdf>.
11. Pérez LJ, Tobón G. Compuestos para la suplementación oral: principios y avances VITAE. Revista de la facultad de Química Farmacéutica. [en línea], 2006; [citado 8 Abr 2016]; 13(1):85-95. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v13n1/v13n1a10.pdf>.
12. Forrellat M, Fernandez N. Metabolismo del hierro. Rev. Cubana Hematol. Inmunol. Hemoter. [en línea], 2000; [citado 8 Abr 2016]; 16(3):149-60. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v16n3/hih01300.pdf>.
13. Pintado T, Pérez I, Escudero A, Mayayo M. Fisiopatología del Metabolismo del Hierro. Medicine. [en línea], 2001; [citado 8 Abr 2016]; 8(51): 2669-2675. Disponible en: <http://www.medicineonline.es/es-fisiopatologia-del-metabolismo-del-hierro-articulo-S0304541201705069>.
14. Andrews N. Disorders of Iron Metabolism. N Engl J Med. [en línea], 1999; [citado 8 Abr 2016]; Dec; 341(26): 1986-1995 Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199912233412607>.
15. Carrillo R, Peña C, Zepeda AD, Meza JM, Maldonado RN, Meza CM, et al. Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave: conceptos actuales. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. [en línea], 2015; [citado 12 Abr 2016]; Jul-Sep; 29(3): 157-166. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medcri/ti-2015/ti153f.pdf>.
16. Ginebra, Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. Sistema de Información Nutricional sobre

- Vitaminas y Minerales. Ginebra, OMS. [en línea], 2011; [citado 12 Abr 2016]; (OMS/NMH/NHD/MNM/11.2). Disponible en: http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_es.pdf
17. Muñoz I, Reinoso FL, López A, Hernández F. Trastornos del metabolismo del hierro. *Medicine*. [en línea], 2008; [citado 16 Abr 2016]; 10(20):1318-25. Disponible en: <http://www.medicineonline.es/es-trastornos-del-metabolismo-del-hierro-articulo-S0304541212704717>
 18. Brittenham G. Iron-Chelating Therapy for Transfusional Iron Overload. *New England Journal of Medicine*. [en línea], 2011; [citado 16 Abr 2016]; Jan 13; 362(2): 146.156. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct1004810>.
 19. Villegas A. Nuevas perspectivas terapéuticas en la sobrecarga de hierro. *An Med Interna*. [en línea], 2006; [citado 02 May 2016]; 23: 511-512. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v23n11/editorial.pdf>.
 20. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li CK, Seymour JF, Elalfy M, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. *Haematologica*. [en línea], 2010; [citado 02 May 2016]; 95:557–66. Disponible en: <http://www.haematologica.org/content/95/4/557>.
 21. Brittenham G.M, Griffith P. M, Nienhuis A.W, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *New England Journal of Medicine*. [en línea], 1994; [citado 22 May 2016]; 331:567-573. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199409013310902?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dwww.ncbi.nlm.nih.gov
 22. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*. [en línea], 2002; [citado 22 May 2016]; 28:196-208. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12064916>
 23. Herbert V, Jayatileke E, Shaw S, Rosman AS, Giardina P, Grady RW, Bowman B, Gunter EW. Serum ferritin iron, a new test, measures human body iron stores unconfounded by

inflammation. *Stem Cells*. [en línea], 1997; [citado 27 May 2016]; 15:291-6. Disponible en: <https://stemcellsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/stem.150291>

24. Vichinsky E; Onyekwere O; Porter John et al. A randomised comparison of deferasirox versus deferoxamine for the treatment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *British Journal of Haematology*. [en línea], 2006; [citado 15 Jul 2016]; 136. 501-508. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2141.2006.06455.x>
25. Cappellini M. D; Cohen A; Piga A; et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), A once-daily oral iron chelator, in patients with α -thalassemia. *Blood*. [en línea], 2006; [citado 26 Ago 2016]; 107:3455-62. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/107/9/3455.full.html>.
26. Ruiz A, Briceño O, Arteaga Vizcaíno M, Plumacher Z, González M, Quintero M. Anemia hemolítica hereditaria y sobrecarga de hierro. *Revista Vitae*. [en línea], 2013; [citado 04 Sep 2016]; 53:1-8. Disponible en: file:///C:/Users/Mejis/Downloads/ArticuloAnemiaHemoliticaAnaRuizVITAE_4721.pdf.

VIII. ANEXOS

Anexo N° 1/ 8.1. Boleta de recolección de datos:

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

MAESTRIA EN PEDIATRIA

INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL

No. Boleta: _____

Comportamiento de ferritina sérica en pacientes politransfundidos con anemias crónicas hereditarias tratados con deferasirox.

Investigadora: Dra. María Alejandra Mejicanos González

Datos Generales

Fecha: _____

Nombre completo: _____

Edad: _____

Registro médico _____

Peso: _____

Sexo: (M) (F)

Fecha de Nacimiento: _____

Fecha de diagnóstico de sobrecarga de hierro _____

Diagnóstico: _____

Reacciones Adversas: Si No

Síntomas gastrointestinales Erupciones cutáneas Alteración transaminasas

Disminución de la audición Opacidad en cristalino Aumento de creatinina

	Inicial (Previo inicio deferasirox)	6 meses	12 meses	18 meses	Total
Ferritina (ng/ml)					
No. Transfusiones administradas					
Volumen transfusional acumulado (ml)					
Hierro transfusional total administrado					
Dosis deferasirox					

7 Cada ml de paquete globular equivale a 1.16mg de hierro.

Tabla Nº 8

Comportamiento de ferritina sérica en pacientes politransfundidos con anemias crónicas hereditarias tratados con deferasirox.			
Característica		Muestra n = 13	
		Número de Casos	%
DATOS GENERALES			
Edad	0 a 5 años	7	35.00%
	6 a 10 años	7	35.00%
	> 11 años	6	30.00%
Sexo	Masculino	10	50.00%
	Femenino	10	50.00%
Peso	0 a 9 Kg	3	15.00%
	10 a 19kg	5	25.00%
	20 a 29kg	6	30.00%
	> 30 kg	6	30.00%
Diagnóstico / Anemia crónica	Anemia células falciformes	8	40.00%
	Anemia aplásica	2	10.00%
	Aplasia pura de serie roja	2	10.00%
	Talasemia intermedia	1	5.00%
	Dismielopoyesis	1	5.00%
	Doble heterocigoto Hemoglobina S y talasemia	2	10.00%
	Talasemia mayor	1	5.00%
	Anemia hemolítica autoinmune	2	10.00%
	Anemia perniciosa	1	5.00%
DATOS DE LABORATORIO			
Nivel de ferritina sérica inicial	1 a 3,000 ng/ml	15	75.00%
	3,001 a 6,000 ng/ml	2	10.00%
	6,001 a 9,000 ng/ml	3	15.00%
	9,001 a 12,000 ng/ml	0	0.00%
	> 12,000 ng/ml	0	0.00%
Unidades transfusionales administradas	1 a 25	7	35.00%
	26 a 50	5	25.00%
	51 a 75	5	25.00%
	>76 unidades	3	15.00%
Hierro transfusional acumulado	1 a 5,000 mg	8	40.00%
	5,001 a 10,000 mg	1	5.00%
	10,001 a 15,000 mg	3	15.00%

	15,001 a 20,000 mg	6	30.00%
	> 21,000 mg	2	10.00%
Dosis de quelante de hierro a los 6 meses	0 a 14 mg/kg	0	0.00%
	15 a 19 mg/kg	1	5.00%
	20 a 24mg/kg	4	20.00%
	25 a 29 mg/kg	8	40.00%
	30 a 35 mg/kg	7	35.00%
Dosis de quelante de hierro a los 12 meses	0 a 14 mg/kg	6	30.00%
	15 a 19 mg/kg	0	0.00%
	20 a 24mg/kg	3	15.00%
	25 a 29 mg/kg	2	10.00%
	30 a 35 mg/kg	9	45.00%
Dosis de quelante de hierro a los 18 meses	0 a 14 mg/kg	8	40.00%
	15 a 19 mg/kg	0	0.00%
	20 a 24mg/kg	2	10.00%
	25 a 29 mg/kg	2	10.00%
	30 a 35 mg/kg	8	40.00%
Reacciones adversas	SI	1	5.00%
	No	19	95%
	Síntomas gastrointestinales	0	0.00%
	Erupciones cutáneas	0	0.00%
	Alteración transaminasas	1	100.00%
	Disminución de audición	0	0.00%
	Opacidad en cristalino	0	0.00%
	Aumento de creatinina	0	0.00%

Fuente: Boleta de recolección de datos.

Tabla N° 9
Correlación lineal

	Dosis final <i>Deferasirox</i>
Ferritina perdida	
Correlación estadística	0.535
Significancia estadística	P: 0.027*

*Significancia estadística <0.05 = estadísticamente significativo

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para producir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada "**COMPORTAMIENTO DE FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES CON ANEMIAS CRÓNICAS HEREDITARIAS POLITRANSFUNDIDOS TRATADOS CON DEFERASIROX**", para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.