



## Correlación entre niveles de ferritina sérica y unidades de transfusión recibidas por pacientes con anemias hereditarias hemolíticas en el estado de Zulia, Venezuela (Correlations between ferritin levels and transfusion units received by patients with hereditary hemolytic anemia in the state of Zulia, Venezuela)

Ana Gregoria Ruiz Medina<sup>1</sup> ✉, Olga Briceño<sup>1</sup>, Melvis Arteaga-Vizcaíno<sup>2</sup>, María Eugenia Vizcaíno<sup>3</sup>, Zaida Plumacher<sup>4</sup>, Jesús Quintero<sup>2,5</sup>, Maczy González<sup>1</sup>, Maribel Quintero<sup>1</sup>, José Urdaneta<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Morfofisiopatología, Escuela de Bioanálisis, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. <sup>3</sup>Servicio de Hematología, Hospital Dr. Adolfo Pons, Maracaibo, Estado Zulia. <sup>4</sup>Instituto Hematológico de Occidente-Banco de Sangre del Estado Zulia. <sup>5</sup>Hospital Universitario de Maracaibo, Estado Zulia

[ARTÍCULO ORIGINAL]

Recibido: 9 de Septiembre de 2013. Aceptado: 25 de Marzo de 2014.

### Resumen

La hipertransfusión es un tratamiento comúnmente utilizadas en pacientes con anemias hemolíticas hereditarias (AHH), como la anemia de células falciformes (ACS) y/o beta talasemia ( $\beta$ T). Las concentraciones de ferritina sérica son constantemente monitoreadas en estos pacientes para detectar rápidamente la presencia de sobrecarga de hierro. El objetivo del estudio fue determinar si hubo correlación entre los valores de ferritina sérica y el número de unidades de transfusión de concentrado eritrocitario suministradas a los pacientes con ACS y  $\beta$ T mayor o intermedia durante un año. Se realizó un estudio prospectivo de 39 pacientes, 22 fueron diagnosticados de ACS y 17 con  $\beta$ T, en edades comprendidas entre los 4 y 82 años. Estos pacientes fueron tratados en el "Instituto Hematológico de Occidente -Banco de Sangre del Estado Zulia y el Hospital Universitario de Maracaibo-Venezuela". Ferritina sérica se determinó por el método de quimioluminiscencia. La media y la desviación estándar de ferritina fueron  $915,4 \pm 567,8$  ng/ml para los pacientes con ACS y  $3.338 \pm 874,6$  para  $\beta$ T ( $p: 0.0001$ ). Las unidades de concentrado eritrocitario transfundidas fueron  $6 \pm 2,3$  y  $21 \pm 7,5$  respectivamente ( $p: 0.0001$ ). Hubo correlación estadísticamente significativa entre el número de unidades de concentrado eritrocitario transfundidas y los valores de ferritina sérica en el grupo de ACS ( $r=0,832$ ,  $p=0,0001$ ) y el grupo  $\beta$ T ( $r=0,491$ ,  $p=0,045$ ). Los resultados del presente estudio sugieren una estrecha correlación entre las concentraciones de ferritina sérica y las unidades de concentrado eritrocitario transfundidas en los pacientes con ACS pero no en los pacientes con  $\beta$ T

### Palabras clave

Ferritina sérica, unidades de transfusión, anemia de células falciformes, beta talasemia

### Abstract

Blood transfusions are a commonly used treatment or patients with hereditary hemolytic anemias, such as: sickle cell anemia (SCA) and / or beta thalassemia ( $\beta$ T). Ferritin levels are constantly monitored in these patients for early detection of iron overload. The aim study was to determine whether or not there was a correlation between serum ferritin values and the number of units of packed erythrocyte transfused in patients with SCA and  $\beta$ T major or intermedia for a year. A prospective study was performed with 39 patients, 22 were diagnosed with SCA and 17 were diagnosed with  $\beta$ T. Their ages ranked between 4 to 82 years of age. These patients were treated at the "Instituto Hematológico de Occidente-Banco de Sangre Estado Zulia and Hospital Universitario de Maracaibo-Venezuela". Serum ferritin was determined by a chemiluminescence method. The mean and standard deviation for ferritin values were  $915.4 \pm 567.8$  ng / ml for patients with SCA and  $3,338 \pm 874.6$  for  $\beta$ T ( $p: 0.0001$ ). The units of packed-red blood cells transfused were  $6 \pm 2.3$  and  $21 \pm 7.5$ , respectively ( $p = 0.0001$ ). There was a statistically significant correlation between the number of packed-red blood cell units transfused and the ferritin values in the SCA group ( $r = 0.832$ ,  $p = 0.0001$ ), and the  $\beta$ T group ( $r = 0.491$ ,  $p = 0.045$ ). The results of this study suggest a strong correlation between serum ferritin concentrations and erythrocyte concentrate units transfused in patients with SCA but not in patients with  $\beta$ T

### Keywords

Serum ferritin, transfusion units, sickle cell anemia, beta Thalassemia.

## Introducción

Los pacientes con Anemia Hemolítica Hereditaria (AHH) se caracterizan por la destrucción acelerada de eritrocitos que conduce a la aparición de anemia, pudiendo requerir de un régimen de transfusiones a lo largo de toda su vida (1). De todas estas patologías, la ACS y la Talasemia son las de mayor importancia en el mundo por su alta frecuencia y morbimortalidad (2) y debido a la diversidad de población de Venezuela, estos desordenes genéticos también se encuentran en este país (3).

En Venezuela la presencia de la ACS y la Talasemia están íntimamente ligadas a la colonización, así tenemos que la mayoría de la población venezolana es un híbrido de indígenas, colonos españoles y esclavos africanos, pero con la posterior contribución de inmigrantes italianos, españoles y portugueses (3). Con la llegada de los africanos se introdujo en el país la ACS (4), mientras los españoles e italianos aportaron la Talasemia (3).

Se ha observado las mayores frecuencias de ACS en poblaciones costeras, produciéndose una abrupta disminución en las poblaciones localizadas en la cordillera de los Andes. En efecto, en investigaciones nacionales se ha reportado: Distrito Federal 2,4%; Estado Carabobo 2,6%; Estado Zulia 3,5%, Estado Falcón: Punto Fijo 5,1% y Curimagua 3,4%; Aragua 3,3%, Sucre 2,6%(5). Con respecto a Talasemia de 80.400 individuos provenientes de estudios poblacionales realizados en diferentes regiones del país durante 20 años, la  $\beta T$  fue diagnosticada en un 14,2%, no existiendo estadísticas para cada región (3).

En un principio, las transfusiones con concentrados eritrocitarios en pacientes con AHH se utilizaron para corregir las bajas cifras de hemoglobina, pero luego se enfatizó su empleo en el tratamiento y prevención de algunas complicaciones de estas enfermedades (crisis vasooclusivas, sequestro esplénico, síndrome torácico agudo, riesgo aumentado de accidentes cerebrovasculares, etc.) (6,7). Hoy día la terapia transfusional tiene sus indicaciones precisas y se conocen diversas modalidades.

Entre las modalidades de terapia transfusional que reciben los pacientes con AHH se incluye el régimen clásico o de transfusión a demanda el cual solo se cumple cuando la hemoglobina desciende por debajo de un determinado nivel (<70-80 g/l), mientras que en el régimen de hipertransfusión se administran tantas transfusiones como sean necesarias, para evitar que la hemoglobina descienda por debajo de 100 g/l. Esta cifra es importante, ya que la reducción de

eritropoyesis supone una drástica disminución de la absorción de hierro intestinal. Una variante de la hipertransfusión es la llamada "supertransfusión", en la cual el hematocrito debe mantenerse siempre por encima del 35% (Hb >120 g/l). Un programa de supertransfusión o hipertransfusión requiere, en general, la transfusión de 2-3 concentrados de hematíes cada 2-4 semanas (8).

Entre los beneficios que se pretenden alcanzar con la administración de componentes sanguíneos se conocen el incremento del hematocrito y con ello, aumento de la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos y reducción de la eritropoyesis; la dilución y remoción de las células con hemoglobina anormal y en consecuencia, la disminución de la viscosidad y la mejoría del flujo sanguíneo (5).

Sin embargo, las transfusiones sanguíneas frecuentes tienen numerosos efectos adversos entre los que se destaca la sobrecarga de hierro que ocurre por la incapacidad que tiene el organismo de eliminar el hierro acumulado, debido a que una porción del hierro transfusional satura la transferrina y el resto, que no se une a esta proteína, circula en el plasma y es tomado por las células del parénquima hepático (especialmente) y depositado como ferritina y hemosiderina (2,5), trayendo como consecuencia el daño en órganos vitales. Las complicaciones más frecuentes de este cuadro clínico son cirrosis hepática, diabetes mellitus, artritis, hipogonadismo e insuficiencia cardiaca congestiva (6).

El estudio conocido como "Registro de pacientes en América Latina con Hemosiderosis transfusional" (RELATH) en el cual participaron nueve países (Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Panamá, Perú, Trinidad y Tobago y Venezuela), mostró que los pacientes con anemia que recibían transfusiones frecuentes y que presentaron valores elevados de hierro fueron aquellos con diagnóstico de ACS (44%), Talasemia (17%), Anemia Aplásica (14%) y Síndromes Mielodisplásicos (7%) (6).

Se asume que transfundir una cantidad igual o mayor de 120 ml/kg-peso de concentrado eritrocitario produce sobrecarga (9). Esta sobrecarga puede detectarse después de las primeras 10-20 transfusiones, lo que ocurre aproximadamente cerca de los 3 años después de iniciadas las transfusiones (10).

En investigaciones realizadas por el Consejo Superior de Deporte de España ponderan que una unidad de concentrado de hematíes contiene unos 250 mg de hierro y después de múltiples transfusiones, la

sobrecarga de hierro del organismo puede llegar a ser de hasta 100 g, acumulándose en el corazón, el hígado y otros órganos (11).

Para establecer el diagnóstico de sobrecarga de hierro es necesario conocer la concentración de este metal en diferentes órganos y evaluar el funcionamiento del corazón, hígado y glándulas endocrinas. La medición bioquímica cuantitativa del hierro no hemínico en biopsias hepáticas constituye el método más exacto y directo para evaluar la magnitud de la sobrecarga de hierro, así como para guiar el tratamiento. Dentro de las mediciones indirectas, usualmente el empleo de dos o más parámetros proporciona una buena aproximación de la cantidad total de hierro acumulada. El hierro en suero se encuentra siempre elevado y la saturación completa de la transferrina se correlaciona con los niveles de ferritina (12).

Por otro lado, se conoce que los pacientes con ACS o  $\beta$ T que reciben hemotransfusión frecuente, tienen un mayor riesgo de presentar varias condiciones que afectan la relación de ferritina y reservas de hierro, especialmente infecciones crónicas y agudas, respuesta inflamatoria a los infartos de la microvasculatura, enfermedad hepática y anemia hemolítica crónica con hiperplasia eritroide. No obstante lo anterior, las mediciones seriadas de ferritina sérica siguen siendo un método confiable y sencillo para evaluar la tendencia a la sobrecarga de hierro y la eficacia de la terapia de quelación (12,13). La ferritina se considera elevada por encima de 200  $\mu$ g/l para mujeres premenopáusicas y mayor de 300  $\mu$ g/L para hombres y mujeres posmenopáusicas (14).

El objetivo de este trabajo fue correlacionar el número de unidades de concentrados de eritrocitos transfundidos durante un año de estudio y el valor de ferritina sérica encontrado en pacientes con ACS y  $\beta$ T mayor o intermedia, atendidos en la consulta externa de Hematología del Instituto Hematológico de Occidente-Banco de Sangre del Estado Zulia y Hospital Universitario de Maracaibo – Venezuela.

## **Materiales y Métodos**

**Selección de pacientes:** se estudiaron 39 pacientes con edades comprendidas entre 4 y 82 años, atendidos en la consulta externa de Hematología del Instituto Hematológico de Occidente-Banco de Sangre del Estado Zulia y Hospital Universitario de Maracaibo-Venezuela, durante el año 2011, con diagnóstico de AHH, 22 con ACS y 17 con  $\beta$ T. Todos los individuos habían sido politransfundidos con concentrados

eritocitarios con un volumen aproximado de 300 ml por unidad.

Los criterios de inclusión que se consideraron para la ejecución de la investigación consistieron en concentraciones de ferritina en suero superiores a 200  $\mu$ g/l para mujeres premenopáusicas o mayor de 300  $\mu$ g/l para hombres y mujeres posmenopáusicas (14), valores aceptados universalmente para el diagnóstico de sobrecarga de hierro. Así mismo, para descartar sobrecarga de hierro por otras patologías frecuentes, el paciente no debía presentar hepatitis B y/o C, hipertensión arterial, enfermedades endocrino-metabólicas, ni tener abuso de alcohol (más de 60 g/día) (15).

Se recolectó información de la historia médica del paciente durante el año de estudio, en cuanto a las unidades de transfusión recibidas, el tipo de concentrado sanguíneo administrado (confirmado con el registro de transfusiones realizados en las Instituciones participantes en esta investigación). De igual manera, se investigó la ingesta de quelantes de hierro, mediante interrogatorio del paciente en la consulta y registros en su historia. Para este estudio se obtuvo el consentimiento por escrito del paciente o representante y de las Instituciones participantes, así como con la colaboración del médico tratante siguiendo las normas de ética establecidas para trabajos de investigación en humanos, por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la declaración de Helsinki ratificada por la 59th Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Seúl, Corea, Octubre, 2008 (16).

**Obtención y análisis de las muestras de suero:** a cada sujeto, en estado estacionario, con un período de ayuno de 12 horas, se le realizó una extracción por punción venosa en antebrazo derecho, de 6 ml de sangre que se dispensaron en un tubo sin anticoagulante, estéril, libre de hierro, para obtención de suero y luego se procedió a la determinación de hierro sérico, Capacidad Total de Fijación del Hierro con la transferrina (CTFH) y porcentaje de Saturación de la Transferrina (%ST), por el método colorimétrico (17) en un autoanalizador de química sanguínea marca System Vitros 2500 (Ortho-Clinical Diagnostics de Jhonson&Jhonson, USA). La ferritina sérica se realizó por el método de quimioluminiscencia (18) con el equipo de SIEMENS (reactivo: immune/immunity 1000 Ferritin systems). Los valores referenciales utilizados fueron para el hierro sérico de 50-160  $\mu$ g/dl, para el CTFH de 250-400  $\mu$ g/dl, para el %ST de 20-45% y para la ferritina sérica de 15-300 ng/ml (19).

Este procedimiento se realizó en tres o más oportunidades, previo a la transfusión sanguínea, con

la finalidad de corroborar que estos valores se mantuvieran por encima de los estipulados para el estudio.

**Análisis estadísticos:** los resultados se expresaron en valores absolutos, rango y media ± desviación estándar. La normalidad de los datos se estimó con la pruebas de Shapiro-Wilk y para comparar las medias entre las variables se utilizó la prueba de U de Mann-Whitney(20). El coeficiente de Spearman fue empleado para establecer la correlación entre las unidades de concentrado eritrocitario transfundidas y ferritina sérica en los grupos estudiados. Se consideró como 95% el índice de confiabilidad estadística (p <0.05). Para ello, se empleó la versión 17.0 del paquete estadístico SPSS (SPSS Inc. Chicago, Illinois, Estados Unidos).

### Resultados

Las características de los pacientes con AHH se observan en la Tabla 1. Del total de 39 pacientes estudiados, 22 tenían diagnóstico de ACS y 17 de βT. La media y la desviación estándar de la edad fue de 26 ±18,9 años (rango: 4–82 años) y 56,4 (22/39) fueron del sexo masculino. No hubo diferencia significativa en relación a la edad y el sexo, entre el grupo de ACS y βT. En cuanto al número de transfusiones de concentrado eritrocitario durante el año de estudio se encontró diferencia significativa (p: 0.0001) entre la media del grupo de ACS (6±2,3) y la de los βT (21±7,5). Con respecto, a la administración de agentes quelantes, 46,4% de los pacientes con AHH, cumplían tratamiento, (50% de los pacientes con AF y 47,1% de los pacientes con βT).

En la Tabla 2 se muestran los parámetros de hierro de los pacientes estudiados. La media ± desviación estándar para el hierro sérico, CTFH, % ST y ferritina sérica fue de 171,4 ± 72,2 µg/dl; 249,2 ± 59,5 µg/dl; 65 ± 20,2 % y 1.971,4 ± 1.407,7 ng/ml, respectivamente. Se encontraron valores más altos para CTFH y más bajos para %ST en el grupo de ACS en relación al grupo de βT (p: 0.001 y 0.0001) respectivamente. Los valores de ferritina de los pacientes con βT fueron más elevados con respecto a los de ACS, con una diferencia estadísticamente significativa (p: 0.0001).

La Tabla 3 muestra la correlación entre la concentración de ferritina sérica y el número de unidades de transfusión, en pacientes con ACS y βT. Se puede observar significación estadística entre estos dos parámetros para todos los pacientes con AHH (r: 0.917, p: 0.0001) como en los grupos de ACS (r: 0.832, p: 0.0001) y βT (r: 0.491, p: 0.045).

### Discusión

La literatura existente acerca de la epidemiología de la sobrecarga de hierro en pacientes con AHH en América Latina, es escasa. Debido a esta situación, se inició el estudio conocido como RELATH (6) en el cual participaron nueve países (Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador, México, Panamá, Perú, Trinidad y Tobago y Venezuela), y cuyos resultados preliminares obtenidos de 236 pacientes con anemia que recibían transfusiones frecuentes y que presentaron valores elevados de hierro, se distribuyeron según el diagnóstico de la siguiente manera: ACS (44%), Talasemia (17%), Anemia Aplásica

**Tabla 1.** Características generales de los pacientes con anemia hemolítica hereditaria estudiados.

Diagnóstico	Características				
	Edad (años)	Sexo		Transfusiones (durante un año)	Quelación
		F	M		
M±DS Rango	%	%	M±DS Rango	%	
Anemia hemolítica hereditaria (39)	26 ± 18,9 4-82	43,6 (17)	56,4 (22)	12,4 ± 9 2-34	48,7 (19)
Anemia falciforme (22)	29,7 ± 21,3	36,4 (8)	63,6 (14)	*6 ± 2,3	50 (11)
Beta talasemia (17)	21,3 ± 14,6 5-48	52,9 (9)	47,1 (8)	*21 ± 7,5 10-34	47,1 (8)

M±DS: Media ± desviación estándar. F: Femenino. M: Masculino. Uds: Unidades. Los números entre paréntesis representan los casos. \*p: 0.0001

(14%) y Síndromes Mielodisplásicos (7%). Como puede notarse el 61% corresponde a ACS y Talasemia.

Los sujetos con  $\beta$ T y ACS comienzan la terapia de transfusión a tempranas edades por diferentes razones, pero en última instancia, el curso de la terapia es crónica (7), siendo el mayor riesgo la sobrecarga de hierro y/o hemosiderosis. La validación de un método de medición de hierro en pacientes con múltiples transfusiones es esencial para optimizar la quelación terapéutica, el control del hierro de carga y evitar la toxicidad quelante. Tradicionalmente, esto se consigue utilizando la medición de la concentración de ferritina sérica como método estándar de evaluación de la cantidad total de hierro en el organismo (21).

En este trabajo se estudiaron 39 pacientes con diagnóstico de AHH con sobrecarga de hierro, 22 con ACS y 17 con  $\beta$ T mayor o intermedia, atendidos en la consulta de Hematología de 2 centros asistenciales con gran flujo de pacientes, durante el año 2011 en la ciudad de Maracaibo, Estado Zulia-Venezuela. Esta población es comparable con la obtenida en el estudio RELATH (6), debido a que sólo se seleccionó a una ciudad de un país de los 9 participantes en este estudio, aunque el número de pacientes evidentemente es menor. Es importante destacar, que los pacientes con esta patología en nuestra región, no tienen registros precisos del número de unidades de glóbulos rojos transfundidos y los exámenes realizados, porque según la conveniencia del paciente, acude a cualquier hospital de la zona urbana para ser tratado, problema que podría resolverse si se contara con un sistema de información común para los servicios de Hematología y Hemoterapia (19). Otra manera más expedita de solventar este inconveniente

podría ser que el paciente obtenga una copia de su historia clínica (puede ser electrónica) para fácil acceso al médico.

De igual manera, el promedio de la edad cronológica en los individuos que participaron en el estudio RELATH fue de  $29,0 \pm 20,4$  años, predominando el sexo femenino con 54% y la media de las unidades de glóbulos rojos transfundidas fue de  $12,0 \pm 8,8$  unidades (6), cifras muy similares a las obtenidas en el presente estudio. En este sentido, se ha descrito que las transfusiones con concentrados eritrocitarios en un volumen  $\geq 120$  ml/kg de peso pueden ocasionar sobrecarga de hierro (9) y que esta puede detectarse después de las primeras 10 a 20 transfusiones, lo que ocurre cerca de los 3 años de iniciar el tratamiento con hemoderivados (10), por lo que dada la edad, número y volumen de unidades transfundidas de nuestros pacientes, estos tenían riesgo de presentar sobrecarga de hierro.

En esta investigación no se encontró diferencia significativa en cuanto al número de pacientes, edad cronológica y distribución por sexo, según la AHH presente, considerándolos grupos homogéneos; pero si hubo diferencia ( $p < 0.0001$ ) entre el número de unidades de glóbulos rojos transfundidas en el año de estudio en pacientes con  $\beta$ T con respecto a los individuos con ACS. Esto es debido a la necesidad de compensar la anemia severa que experimentan los pacientes con  $\beta$ T, por la alta tasa de eritropoyesis ineficaz, requiriendo un mayor número de unidades de eritrocitos de forma programada, mientras que en la ACS, las transfusiones son episódicas sobre una base crónica; dependiendo menos de los concentraciones de hemoglobina y está

**Tabla 2.** Parámetros de hierro de los pacientes con Anemia falciforme y Beta talasemia estudiados.

Diagnóstico	Parámetros de hierro			
	Hierro sérico	CTFH	ST	Ferritina
	$\mu\text{g/dl}$ VR: 50-160	$\mu\text{g/dl}$ VR:250-400	% VR:20-45	ng/ml VR:15-300
Anemia hemolítica hereditaria (39)	$171,4 \pm 72,2$ 37-340	$249,2 \pm 59,5$ 155- 417	$65 \pm 20,2$ 25-98	$1.971,4 \pm 1.407,7$ 383-4.999
Anemia falciforme (22)	$153,7 \pm 76,6$ 37-340	** $264,9 \pm 52,5$ 177-417	$51 \pm 14,2$ 25-75	$915,4 \pm 567,8$ 383-2.421
Beta talasemia (17)	$194,3 \pm 60,7$ 86 – 300	$228,8 \pm 63,3$ 155-403	* $83 \pm 9,1$ 67-98	* $3.338,1 \pm 874,6$ 2.180-4.999

Los resultados se expresan en media  $\pm$  desviación estándar y en rango. **CTFH.** Capacidad Total de Fijación del Hierro con la Transferrina. **ST:** Saturación de la transferrina. \*  $p$ : 0.0001: Diferencia entre anemia falciforme y beta talasemia, \*\*  $p$ : 0.01: Diferencia entre anemia falciforme y beta talasemia. **VR:** valor referencial

más relacionado con la ocurrencia de complicaciones agudas (crisis vasooclusivas, secuestro esplénico, síndrome torácico agudo, riesgo aumentado de accidentes cerebrovasculares, etc.) (6,7,19).

La sobrecarga de hierro se sospecha teniendo en cuenta parámetros bioquímicos como: hierro sérico o sideremia, que no tiene valor por sí solo, pero es necesario para determinar el %ST, que corresponde al cociente entre el hierro sérico y la CTFH; este %ST debe realizarse en ayunas, y está influenciado por variaciones circadianas y enfermedades inflamatorias. La CTFH es una forma de medir la transferrina, que se incrementa a medida que el hierro sérico y el %ST disminuyen. Por último, ferritina sérica, es un buen indicador de las reservas totales de hierro en el organismo, sin embargo, no es específico, ya que, se comporta como un reactante de fase aguda y se eleva en muchas enfermedades hepáticas y extrahepáticas (17).

En el presente estudio se encontraron concentraciones de hierro sérico, %ST y ferritina sérica elevados, mientras que los de CTFH estuvieron disminuidos, en todos los grupos estudiados, lo que sugiere que existe sobrecarga de hierro en estos pacientes en estado estacionario. Al respecto, un estudio sobre la morbilidad y mortalidad relacionada con la sobrecarga de hierro en ACS (19) sugirió que ante una historia de transfusión de 50 o más unidades de glóbulos rojos en un año (210 g de hierro, aproximadamente), un valor de ferritina en suero de 1.500 ng/ml o más en estado estacionario en 3 ocasiones separadas (con la documentación de un valor de ferritina elevada durante al menos un episodio doloroso), y un %ST mayor de 50, es compatible con un diagnóstico de sobrecarga de hierro y debería iniciarse la terapia de quelación inmediatamente, supervisada hasta que el nivel de

ferritina sérica disminuya a menos de 500 ng/ml en estado estacionario en al menos dos ocasiones distintas.

Al establecer diferencia entre las medias de ACS y  $\beta$ T se obtuvieron valores más altos de %ST y ferritina, y más bajos del CTFH en los pacientes con  $\beta$ T, lo cual está relacionado con la mayor cantidad de unidades de eritrocitos transfundidas en el año de estudio en estos pacientes, como se planteó anteriormente. Es necesario resaltar que los patrones bioquímicos de hierro encontrados, son los esperados para este tipo de paciente sometido a un régimen de transfusión crónico (19).

En la presente investigación, se observó una alta correlación entre las unidades de concentrado eritrocitario transfundidas y ferritina sérica en los pacientes con ACS pero no en los individuos con  $\beta$ T. Estos resultados concuerdan con lo reportado por Inati y col. (22), quienes estudiaron 52 pacientes con ACS en estado estacionario con valores de ferritina sérica menor de 1.500 ng/ml (en la mayoría de los pacientes), y presentaron una correlación fuertemente positiva entre las concentraciones de ferritina y la tasa de transfusión (TR), esta última definida como el número de unidades transfundidas durante toda la vida dividido entre el número de años que recibieron transfusiones. Además, estos mismos autores encontraron buena correlación de sus resultados con la concentración de hierro hepático obtenida por resonancia magnética, procedimiento diagnóstico que no pudo ser realizado en los pacientes enrolados en nuestro estudio. Sin embargo, Adamkiewicz y col (23) no encontraron correlación significativa entre los valores de ferritina (>1.500 ng/ml) y la TR (17±7 unidades transfundidas por año) en pacientes con ACS.

La baja correlación estadística encontrada en el presente trabajo entre la ferritina sérica y las

**Tabla 3.** Correlación entre la concentración de ferritina sérica y numero de Unidades de transfusión recibidas en un año de estudio en pacientes con Anemia falciforme y Beta talasemia.

Diagnóstico	Unidades de transfusión recibidas (durante un año)	FERRITINA ng/ml VR:15-300	Coefficiente de correlación	p
Anemia hemolítica hereditaria (39)	12 ± 9,35 2-34	1.971,4 ± 1.407,7 383-4.999	0,917	0.0001
Anemia falciforme (22)	6 ± 2,3 2-11	915,4 ± 567,8 383-2.421	0,832	0.0001
Beta talasemia (17)	21 ± 7,5 10-34	3.338 ± 874,6 2.180-4.999	0,491	0.045

Los resultados se expresan en media ± desviación estándar y en rango. Los números entre paréntesis representan los casos. VR: Valor referencial

unidades de concentrado eritrocitario transfundidas en el año de estudio en los pacientes con  $\beta T$  ( $r=0,491$ ), se debe a que en este grupo un número importante de pacientes presentaban concentraciones de ferritina sérica muy altas con un número de unidades transfundidas durante el año de estudio mucho menor de lo obtenido en otros pacientes con la misma patología. En ACS se correlacionan similar número de unidades de concentrado eritrocitario transfundidas con la concentración de ferritina sérica encontrada (en la mayoría de los pacientes).

Este resultado hace necesario considerar que desde el punto de vista fisiopatológico, el incremento de las concentraciones de ferritina sérica en  $\beta T$ , no sólo se debe al hierro proveniente de la hemólisis de las unidades transfundidas, sino también a una significativa eritropoyesis ineficaz, hecho que probablemente altera la correlación entre las variables estudiadas. Mientras que los sujetos con ACS presentan menor tasa de eritropoyesis ineficaz asociado a una mayor recurrencia de procesos inflamatorios crónicos, lo que puede ayudar a restringir el hierro dentro del sistema fagocítico mononuclear y favorecer la correlación entre las unidades de concentrado eritrocitario transfundidas y la concentración de ferritina sérica en este tipo de anemia hemolítica (6,7).

Por otra parte, Koren y col. (24), midieron el hierro no unido a la transferrina (HNUT) y el hierro plasmático lábil (HPL), en pacientes con ACS y  $\beta T$  y mientras que ningún paciente con ACS presentó HNUT, 17 de 43 con  $\beta T$  resultaron positivos para esta prueba. Además, en 4 pacientes con  $\beta T$  y 1 de ACS se encontró HPL. Estos resultados permiten concluir que pacientes con ACS, aun cuando son politransfundidos, presentan un comportamiento diferente a los pacientes con  $\beta T$  y estos últimos son los que tienen mayor riesgo de desarrollar sobrecarga de hierro

A pesar de no observarse una buena correlación estadística entre las unidades de concentrado globular transfundidas en el año y la concentración de ferritina sérica en  $\beta T$ , estos dos parámetros se encontraron muy elevados con respecto a ACS ( $p: 0,0001$ ; tabla 1 y 2), lo cual concuerdan con lo reportado por Vichinsky y col(25) acerca de que la lesión de órganos y muerte relacionada con la sobrecarga de hierro son comunes en los pacientes hipertransfundidos con  $\beta T$ , no siendo así en ACS. También Telfer y col(26) reportan una asociación significativa entre el incremento de los depósitos de hierro y la falla cardíaca o muerte en  $\beta$  talasemia, lo que hace los valores encontrados de  $\beta T$ ,

un hallazgo importante en el estudio clínico del paciente.

El principal factor que se asocia con una mayor supervivencia de pacientes con transfusiones crónicas es el cumplimiento de la quelación de manera efectiva. Así tenemos que en  $\beta T$ , se ha reportado que los pacientes deben mantener una media de ferritina sérica de 1.500 ng/ml, para recibir tratamiento con quelantes de hierro, seguido del monitoreo cercano de la función de órganos y medición de la concentración de hierro hepático (21, 26). En ACS, Drasar y col (27) sugieren que una combinación de ferritina sérica  $>1.000$  ng/ml con un total de 20 o más unidades de eritrocitos transfundidas durante toda la vida, son criterios para iniciar las investigaciones de la sobrecarga de hierro o el comienzo de la terapia de quelación. Así mismo, la Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas (SEHOP-2010) en su guía de práctica clínica sobre enfermedades de células falciformes (28), recomienda iniciar quelación cuando la ferritina sea  $>1.000$  ng/ml en al menos dos determinaciones, en situación basal.

La terapia de quelación se observó en 46,2% de los casos estudiados resultado que coincide con el 40% señalado en el estudio RELATH (6). Esta baja frecuencia de quelación obedece a la carencia de información o descuido del paciente o sus familiares y/o a la falta de disponibilidad del fármaco tanto en el Instituto Venezolano de Seguro Social (IVSS) como en el mercado. Es de vital importancia brindar educación a los pacientes con respecto a la importancia de la continuidad del tratamiento quelante, asistencia a los controles y discontinuar estos medicamentos sólo cuando el médico lo indique (7, 21) y realizar futuras investigaciones con un diseño longitudinal para determinar la afectación de los parámetros bioquímicos de hierro en estos pacientes sometidos a este tipo de terapia.

Entre las limitaciones de este trabajo destaca un número pequeño de pacientes enrolados en el estudio, que podría ser explicada por la baja frecuencia de esta patología en la región donde se llevó a cabo esta investigación. Por otro lado, no todos los pacientes con AHH reunían los criterios para que pudieran ser incorporados, tales como: Hipertransfusión, estado estacionario, con registro confiable 3 o más mediciones de ferritina sérica pre-transfusionales y de unidades de transfusión de concentrado eritrocitario en el año de estudio. Así mismo, para descartar sobrecarga de hierro por otras patologías frecuentes, el paciente no debía presentar hepatitis B y/o C, hipertensión arterial, enfermedades endocrino-metabólicas, ni tener abuso de alcohol (más

de 60 g/día) (15). Todos estos factores contribuyeron a trabajar con un gran número de individuos.

Otros factores a tomar en cuenta es la falta de comparación con otros métodos de evaluación de sobrecarga de hierro, tales como la biopsia hepática, método directo que no está influenciado por otros factores, pero es de difícil ejecución, debido a su naturaleza invasiva; y la resonancia magnética que es un método indirecto, no invasivo pero de alto costo, especialmente para nuestros pacientes que en su mayoría son de escasos recursos económicos.

En resumen, el registro confiable y preciso del número de unidades transfundidas, los valores de ferritina a largo plazo y cumplimiento o no de tratamiento quelante, pueden ser utilizados para evaluar una probable toxicidad por sobrecarga de hierro en los pacientes con AHH politransfundidos. El

uso de la biopsia hepática y resonancia magnética (entre otros métodos), pueden ser empleados como estudios complementarios si se considera necesario, siempre y cuando esté al alcance del paciente. Es recomendable continuar el protocolo de estudio por un periodo más prolongado, incrementando el número de pacientes con AHH, tanto de ACS como  $\beta T$ , con la finalidad de lograr con una mayor muestra que permitan una mejor interpretación de estos resultados

### Agradecimiento

Esta investigación fue financiada con recursos aportados por el Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CONDES) de la Universidad del Zulia (Proyecto N° CC-0354-07) y del laboratorio Novartis

### Referencias

1. Turgeon ML. Hematología clínica. Teoría y procedimiento, Bogotá, D.C:Editorial Manual Moderno (Colombia),Ltda, 2006: 165-99.
2. Porter JB. Concepts and goals in the management of transfusional iron overload. *Am J Hematol.* 2007; 82: 1136-39. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Arends A, Chacín M, Bravo Urkiola M, Guevara JM, Velásquez D, García G, Alvarez M, Castillo O. Hemoglobinopatías en Venezuela. *Interciencia* 2007; 32: 516-21. [[Google Scholar](#)]
4. Salazar-Lugo R. La hemoglobina S en la población Venezolana. *Invest Clín* 2004; 45: 175-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Ruiz A, Briceño O, Arteaga-Vizcaíno M, Plumacher Z, González M, Quintero M. Anemia hemolítica hereditaria y sobrecarga de hierro *Revista Vitae* 2013; 53: 1-8. [[Google Scholar](#)]
6. Araújo A. Fundação Hemope. V Simposio Brasileiro Doença Falciforme e outras hemoglobinopatías. Encontro Panamericano para doença falciforme. OPAS/OMS, Recife-Brasil. [Documento en línea] 2009. [citado 06-07-13]. Disponible en [www.cehmob.org.br/simposio/pdf](http://www.cehmob.org.br/simposio/pdf).
7. Fung EB, Harmatz P, Milet M, Ballas SK, De Castro L, Hagar W, Owen W, Olivieri N, Smith-Whitley K, Darbari D, Wang W, Vichinsky E; Multi-Center Study of Iron Overload Research Group. Morbidity and mortality in chronically transfused subjects with thalassemia and sickle cell disease: A report from the multi-center study of iron overload. *Am. J. Hematol* 2007; 82: 255-65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Malcorra JJ. Hemoglobinopatías y Talasemias. *BSCP Can Ped* 2001; 25: 265-77. [[Google Scholar](#)]
9. The Management of Sickle Cell Disease. U.S. Department of Health and Human Services. Division of Blood Disorders and Resources. NIH publication No. 04-2117. 2004. [[Google Scholar](#)]
10. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia [Internet]. 2nd Revised edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008: 5-7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Candelario Caceres A, Valdez Disla L, Guzmán Rosario L, De los Santos Villa A, Candelario Caceres A. Sobrecarga de hierro en niños (as) con accidentes cerebrovasculares por anemia falciforme y terapia transfusional en el hospital Dr. Robert Reid Cabral. *Rev Med Dom* 2011;72: 127-30. [[Google Scholar](#)]
12. Cano-Castellanos R, López-Santiago N, Piedras J. Sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2009; 66: 481-91. [[Google Scholar](#)]
13. Brittenham GM, Sheth S, Allen CJ, Farrell DE. Noninvasive method for quantitative assessment of transfusional iron overload in sickle cell disease. *Semin Hematol* 2001; 38 (suppl 1): 37-56. [[PubMed](#)]
14. Altés A, Ruiz MA, Castell C, Roure E, Tresserras R. Déficit y sobrecarga de hierro en la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 131-3. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, Briones J, Brunet S, Baiget M, Sierra J. Patients with biochemical iron overload: causes and characteristics of a cohort of 150 cases. *Ann Hematol* 2003; 82: 127-30. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Documento en línea] 2013 [citado 06-07-13]. Disponible en [http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c\\_es.pdf](http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf)



17. Rodak F Bernadette . Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas, 2 da Edición. Buenos Aires: Médica Panamericana 2004: 217-218.
18. García C, Martínez Maldonado I. Ventajas del método de quimioluminiscencia frente al de radioinmunoanálisis (RIA). *Visciento* 2009; 1: 60-8.
19. Ballas SK. iron overload is a determinant of morbidity and mortality in adult patients with sickle cell disease. *semin hematol* 2001;38 (1 Suppl): 30-6. [\[PubMed\]](#)
20. Levin R, Rubin D. Estadística para administración y economía, 7ma Edición. México: Pearson Educación 2004: 630-3.
21. Angulo I, Covas DT, Carneiro AA, Baffa O, Junior JE, Vilela G. Determination of iron-overload in thalassemia by hepatic MRI and ferritin. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2008; 30: 449-52.
22. Inati A, Musallam KM, Wood JC, Taher AT. Iron overload indices rise linearly with transfusion rate in patients with sickle cell disease. *Blood*. 2010;115: 2980-1; author reply 2981-2. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Adamkiewicz TV, Abboud MR, Paley C, Olivieri N, Kirby-Allen M, Vichinsky E, Casella JF, Alvarez OA, Barredo JC, Lee MT, Iyer RV, Kutlar A, McKie KM, McKie V, Odo N, Gee B, Kwiatkowski JL, Woods GM, Coates T, Wang W, Adams RJ. Serum ferritin level changes in children with sickle cell disease on chronic blood transfusion are nonlinear and are associated with iron load and liver injury. *Blood*. 2009; 114: 4632-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Koren A, Fink D, Admoni O, Tennenbaum-Rakover Y, Levin C. Non-transferrin-bound labile plasma iron and iron overload in sickle-cell disease: a comparative study between sickle-cell disease and beta-thalassemic patients. *Eur J Haematol*. 2010; 84: 72-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
25. Vichinsky E, Butensky E, Fung E, Hudes M, Theil E, Ferrell L, Williams R, Louie L, Lee PD, Harmatz P. Comparison of organ dysfunction in transfused patients with SCD or beta thalassemia. *Am J Hematol*. 2005;80: 70-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
26. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, Walker M, Hoffbrand AV, Wonke B. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. *Br J Haematol*. 2000; 110: 971-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
27. Drasar E, Vasavda N, Igbneweka N, Awogbade M, Allman M, Thein SL. Serum ferritin and total units transfused for assessing iron overload in adults with sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2012;157: 645-7 [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
28. Guía de práctica clínica sobre enfermedad de células falciformes pediátrica. Sociedad Española de Hematología y Oncología Pediátricas SEHOP-2010. [internet] 2010. [citado06-07-13]. Disponible en Web: [www.SEHOP.org](http://www.SEHOP.org) [\[Google Scholar\]](#)

**Como citar éste artículo:** Ruiz Medina AG, Briceño O, Arteaga-Vizcaíno M, Vizcaíno ME, Plumacher Z, Quintero J, González M, Quintero M, Urdaneta J. Correlacion entre niveles de ferritina serica y unidades de transfusion recibidas por pacientes con anemias hereditarias hemoliticas en el estado de Zulia, Venezuela. *Avan Biomed* 2014; 3: 16-24.