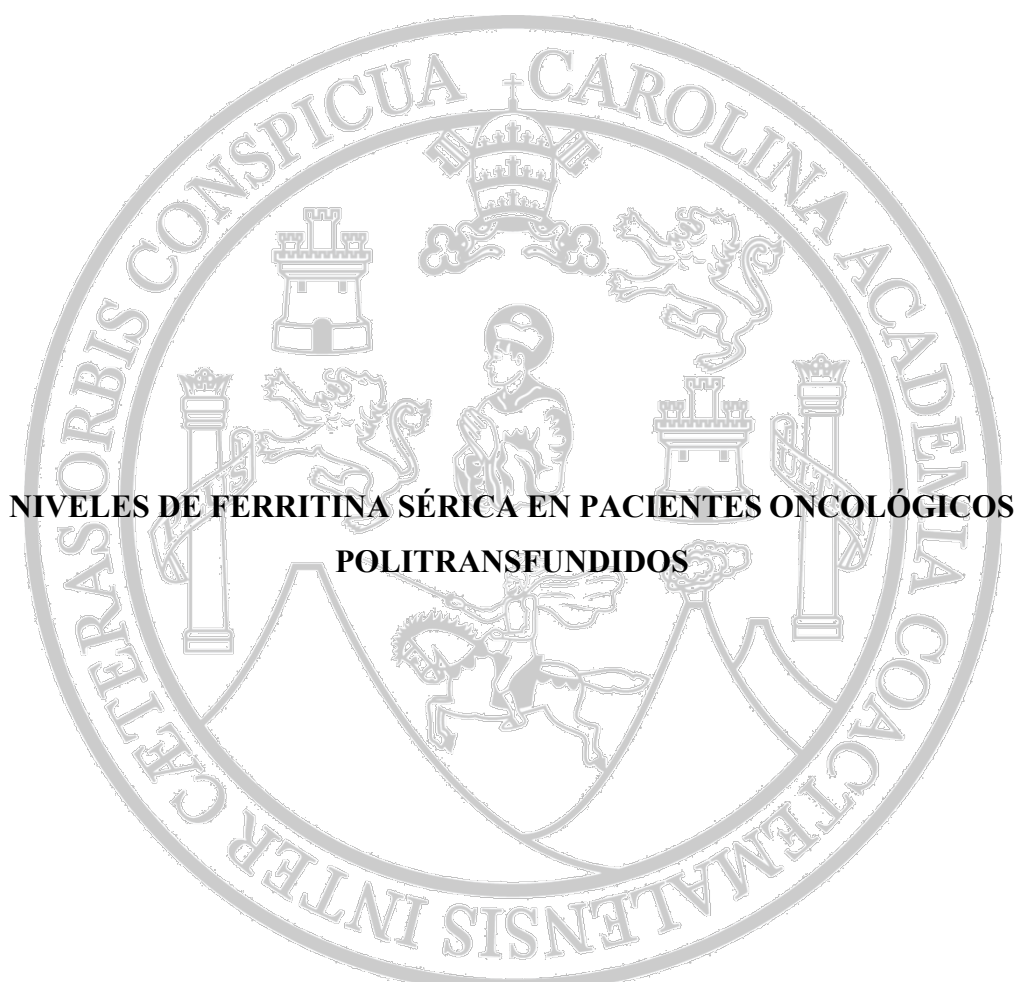


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**HÉCTOR JOSÉ CIFUENTES MENDOZA
LUISA MARÍA SÁNCHEZ BARRONDO
OSMAR JOSUE GAMBOA CRUZ**

QUÍMICOS BIÓLOGOS

GUATEMALA, JUNIO 2021

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**NIVELES DE FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS
POLITRANSFUNDIDOS**

SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN

PRESENTADO POR

HÉCTOR JOSÉ CIFUENTES MENDOZA

LUISA MARÍA SÁNCHEZ BARRONDO

OSMAR JOSUE GAMBOA CRUZ

PARA OPTAR AL TÍTULO DE

QUÍMICOS BIÓLOGOS

GUATEMALA, JUNIO 2021

ÍNDICE

I.	RESUMEN	1
II.	AMBITO DE LA INVESTIGACIÓN	3
III.	ANTECEDENTES	4
A.	Hierro	4
1.	Generalidades	4
2.	Función	4
3.	Fuentes	5
4.	Absorción	5
5.	Transporte	6
6.	Almacenamiento y excreción	6
7.	Homeostasia	7
8.	Monitoreo	8
B.	Sobrecarga de hierro	8
C.	Transfusiones sanguíneas	9
1.	Sobrecarga de hierro de origen transfusional	10
2.	Efectos de la sobrecarga de hierro	11
D.	Ferritina sérica	12
E.	Tratamiento	14
IV.	JUSTIFICACIÓN	16
V.	OBJETIVOS	17
VI.	HIPÓTESIS	18
VII.	MATERIALES Y MÉTODOS	19
A.	UNIVERSO	19
B.	Muestra	19
C.	Recursos	19
D.	Métodos	21
E.	Diseño del estudio	24

VIII. RESULTADOS	25
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
X. CONCLUSIONES	32
XI. RECOMENDACIONES	33
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
IV. ANEXO	40

I. RESUMEN

La sobrecarga de hierro es una de las complicaciones de las transfusiones sanguíneas, provocando a largo plazo consecuencias en el sistema cardíaco y sistema renal, entre otros. Las reservas de hierro en el organismo están principalmente en forma de ferritina la cual es una molécula fijadora de hierro y media su almacenamiento, siendo de esta manera un marcador útil para determinar el aumento en las reservas o depósitos del mismo (Rosa, Colimodio, Grabow y Burdet, 2016).

El objetivo principal de este estudio fue determinar si existe una relación entre la elevación de la concentración de ferritina sérica en pacientes oncológicos que hayan sido sometidos a múltiples transfusiones sanguíneas de células empacadas mediante un estudio de casos y controles y establecer su relación con manifestaciones a nivel renal y cardiovascular.

Se evaluaron 36 pacientes oncológicos de un banco de sangre privado, de los cuales 14 fueron catalogados como casos (tres o más transfusiones sanguíneas de células empacadas) y 22 catalogados como controles (menos de dos transfusiones sanguíneas de células empacadas). A ambos grupos se les cuantificaron los valores de ferritina sérica utilizando un inmunoensayo con reacción quimioluminiscente para la cuantificación de esta y posterior se procedió al análisis estadístico de datos.

Al comparar los resultados de niveles de ferritina y el número de transfusiones sanguíneas recibidas, no se logró establecer la relación entre valores elevados de ferritina sérica y la politransfusión (valor $p=0.1240$). Pero si se observaron valores superiores al rango de referencia (mujeres 4.63-204.00 ng/mL; hombres 21.81 a 274.66 ng/mL. Lo que refleja que, en el grupo de estudio, la ferritina al ser un reactante de fase aguda no puede ser utilizado como un marcador aislado de sobrecarga de hierro en el monitoreo de los pacientes trasfundidos y los niveles de hierro; por ello, es necesario determinar el estado del metabolismo del hierro mediante un panel ferrocínético completo y si fuera necesario, el empleo de quelantes para evitar daños hepáticos o renales.

Con los datos recolectados no se logró establecer una asociación entre las unidades trasfundidas y el riesgo de padecer alteraciones cardíacas, hepáticas y renales; por lo que se recomienda el empleo de marcadores específicos, tales como aspartato aminotransferasa, alanino transferasa y fosfatasa alcalina como pruebas de función hepático; niveles séricos de creatina para el monitoreo renal y pruebas de péptidos natriuréticos como predictor de función cardíaca.

II. AMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

Guatemala actualmente es un país de ingresos bajos y medianos, con algunos de los indicadores de salud más pobres del mundo, incluyendo una alta incidencia de cáncer (Hurtado de Mendoza et al., 2020). De manera general, los pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer (quimioterapia o radioterapia) requieren la administración de múltiples transfusiones para mantener una concentración de hemoglobina adecuada.

Sin embargo, las transfusiones, conllevan el riesgo de provocar una sobrecarga de hierro debido a que se sobrepasa la capacidad fisiológica de depuración, lo que provoca su acumulación en órganos sólidos, principalmente en el hígado. Este órgano se satura dando lugar también a acumulación de hierro en el corazón, sistema nervioso central (SNC) y sistema endocrino, provocando graves consecuencias como cirrosis hepática, diabetes mellitus, artritis e insuficiencia cardiaca congestiva (Gregoria, et al., 2014).

Actualmente no se cuenta con un seguimiento de los pacientes oncológicos politransfundidos en Guatemala y por lo tanto se planteó este estudio con el apoyo de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, específicamente el departamento de Citohistología, a través de la Unidad de Inmunología y Hematología (UDIHEMA) para establecer una relación entre estos factores y de esta manera recomendar la implementación de programas integrales de vigilancia para establecer un tratamiento temprano de quelación de hierro cuando se estime necesario.

III. ANTECEDENTES

A. Hierro

1. Generalidades

El hierro es un nutriente esencial para el metabolismo energético celular, la respiración anaeróbica, la función inmune adecuada, y la síntesis de la hemoglobina y nucleótidos. Diariamente se absorben de 1 a 2 mg/dL de hierro de la dieta. En el adulto, la cantidad total de hierro en el organismo es de 3 a 4 g, de los cuales, el 65% está presente en el grupo hemo de la hemoglobina contenida en los eritrocitos, un 25% en los órganos de depósito (hígado, macrófagos del sistema retículo endotelial y médula ósea) y el 10% restante en la mioglobina, en los citocromos, y en las enzimas peroxidasa y catalasa (Conde, de las Cuevas y Conde, 2017).

2. Función

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 (Pérez, Vittori, Pregi, Garbossa y Nesse, 2005). El hierro es un elemento necesario para la síntesis de la hemoglobina en los glóbulos rojos y en la síntesis de la mioglobina en las células musculares, así como para el funcionamiento de una serie de metaloenzimas vitales (Milman, 2012).

La capacidad del hierro de interconvertirse entre dos estados de oxidación, ferroso o hemo (Fe^{2+}) y férrico o no hemo (Fe^{3+}), le permite actuar en diversas reacciones, incluyendo aquellas que controlan el flujo de electrones a través de rutas bioenergéticas, síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) y el aporte de oxígeno a los tejidos. Sin embargo, esta propiedad oxidoreductora es la base de su toxicidad, ya que puede reaccionar con las especies reactivas del oxígeno (ROS) y provocar la peroxidación de proteínas, del ADN y de los lípidos de membrana (Forrellat, 2016).

3. Fuentes

El hierro hemínico o hemo, se encuentra regularmente en una dieta estándar entre 10 y 20%, mientras que el no hemo, se encuentra en proporciones de hasta 80 a 90%. A pesar de esto, el grupo hemínico alcanza más de 50% de absorción mientras que el hierro no hemo sólo del 1 a 10%. El hierro no hemo se adquiere de alimentos tanto de origen animal como vegetal, mientras que el hierro hemo se encuentra en alimentos de origen animal en forma de hemoglobina o mioglobina (Aguilera, 2009). La biodisponibilidad del hierro no hemínico varía alrededor de 3% en presencia de factores dietéticos promotores, cuando existen reservas adecuadas de hierro (500 mg) (Tostado, Benítez, Pinzón, Bautista y Ramírez, 2015).

Entre las fuentes de hierro vía parenteral se encuentran las transfusiones sanguíneas y preparados disponibles comerciales como hierro dextrano, hierro sacarosa y hierro carboximaltosa (Madrazo, García, Rodríguez y Rafecas, 2009).

4. Absorción

El hierro puede ser absorbido a lo largo de todo el intestino, principalmente a nivel del duodeno y el yeyuno. La fracción de hierro absorbida es generalmente baja en comparación con la cantidad ingerida, puede oscilar entre el 5 y el 35%; y se ve afectada por varios factores, entre los cuales se encuentran: cantidad y tipo de hierro presente en los alimentos ingeridos, estado de los depósitos corporales, actividad eritropoyética, factores luminales e intraluminales, entre otros (Forellat, Gautier y Fernández, 2000; Rodak, 2005).

El Fe^{3+} o no hemínico debe ser reducido a Fe^{2+} o hemo por acción del ácido clorhídrico del estómago para atravesar la membrana de la mucosa intestinal. Algunas sustancias como el ácido ascórbico, ciertos aminoácidos y azúcares pueden formar quelatos de hierro de bajo peso molecular, que facilitan su absorción a nivel intestinal (Forellat, et al., 2000). Por el contrario, una dieta con alta fuente de calcio, taninos o fitatos pueden disminuir su absorción (Aguilera, 2009).

El Fe^{3+} es reducido a Fe^{2+} por el citocromo B duodenal (DCYTB, por sus siglas en

ingles), para su posterior unión al borde en cepillo en el enterocito, para de esta manera ser transportado al interior por medio del transportador de metales divalentes (DMT1, por sus siglas en inglés) (Forrellat, 2016). El hierro hemo es absorbido por una proteína de la membrana apical, la proteína transportadora de hemo (HCP1, por sus siglas en inglés) (Chiappe, 2017) (Anexo 1).

En el interior del enterocito, la molécula hemo es degradada por la Hemo-oxigenasa 1, 2 o 3 (HO-1, HO-2 y HO-3), liberando el hierro. Una vez dentro de la célula, es almacenado en forma de ferritina celular, o transportado directamente a la cara opuesta de la célula mucosa. El Fe^{2+} es liberado a la circulación portal a través de la ferroportina, un exportador celular basolateral, paso en el cual se requiere de la hefastina, una oxidasa multicobre homóloga a la ceruloplasmina, que oxida el Fe^{2+} a Fe^{3+} para ser unido y transportado por la apotransferrina. El hierro que excede la capacidad de transporte intracelular es depositado como ferritina, de la cual, una parte puede ser posteriormente liberada a la circulación (Forrellat, 2016).

5. Transporte

La concentración de hierro en plasma de individuos adultos sanos oscila alrededor de 12.5 a 31.5 μ moles/L (Anexo 2). En su mayoría se encuentra unido a la transferrina y en una pequeña proporción a albúmina o a proteínas de bajo peso molecular. La transferrina es una glicoproteína que puede unir de manera reversible dos átomos de Fe^{3+} , y de esta manera ser internalizada por las células de los distintos tejidos mediante endocitosis a través del receptor para transferrina. Una bomba de protones acidifica el contenido vesicular, facilitando la liberación de los átomos de hierro, que atraviesan la membrana vesicular en su forma ferrosa, por intervención de DMT1. El complejo transferrina-receptor regresa a la superficie celular, donde las moléculas de transferrina quedan libres en circulación para su reutilización (Pérez, et al., 2005; Sermini, Acevedo y Arredondo, 2017).

6. Almacenamiento y excreción

Existen dos formas de almacenamiento de hierro: la forma movilizable en el citosol de macrófagos como ferritina, y la fracción insoluble posterior a la degradación de la ferritina en los lisosomas como hemosiderina. Los macrófagos son células capaces de almacenar el hierro proveniente de eritrocitos senescentes, células apoptóticas, plasma y bacterias (Erramouspe, 2012; García, Eandi, Feliú y Musso, 2010).

Alrededor de 1 mg de hierro se pierde diariamente en las heces y en la descamación de células de la piel. Los enterocitos tienen una vida corta (dos días), lo que garantiza que el hierro no transferido al plasma se deposite en la corriente fecal. En mujeres, se pierde en promedio 1 mg adicional de hierro diariamente durante el periodo menstrual. El ser humano no tiene un mecanismo fisiológico para la eliminación activa del exceso de hierro, por tanto, la cantidad total almacenada en el cuerpo está regulada principalmente por la tasa de absorción (Shander, Cappellini & Goodnough, 2009).

7. Homeostasia

La homeostasia del hierro es regulada a nivel sistémico y celular. A nivel sistémico implica un control en la absorción intestinal, eritropoyesis, un reciclaje eficiente del hierro procedente de los hematíes senescentes y el control del almacenamiento por los hepatocitos y macrófagos. La hepcidina es una hormona que actúa en la homeostasia de este elemento, inhibiendo la salida del hierro de la célula al fijarse a la ferroportina e inducir su internalización en la célula y su posterior degradación lisosomal; ayudando a la retención del hierro en el epitelio intestinal, disminuyendo su absorción, y su recirculación en los macrófagos y hepatocitos (González, Núñez, González e Insunza, 2012; Páez, Cioccia y Hevia, 2014).

A nivel celular se involucra el sistema de proteínas reguladoras del hierro (IRP, por sus siglas en inglés). Estas proteínas pueden unirse a estructuras en forma de lazo llamadas elementos de respuesta al hierro (IRE, por sus siglas en inglés) de manera específica ubicado en el extremo 5' del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de las proteínas involucradas en el transporte y almacenamiento. La propiedad de unirse a los IRE, de estas proteínas está

regulada por la concentración del hierro del citosol, a través de un mecanismo postranscripcional. Las IRP poseen dos conformaciones según contengan hierro o no: en ausencia de hierro la apo-IRP tiene una conformación abierta en la que expone su punto de unión al IRE del ARNm; mientras que, la presencia del hierro origina la holo-IRP, que tiene una conformación cerrada con un clúster en la que no se expone el anterior punto de unión (Surribas, 2005).

8. Monitoreo

Entre los biomarcadores del metabolismo de hierro se encuentran: el hematocrito, la hemoglobina, el volumen corpuscular medio y la concentración de hemoglobina corpuscular media (anexo 2) (Sermini, et al., 2017).

Para la caracterización de las reservas de hierro, herramienta útil para el diagnóstico y tratamiento de la sobrecarga de hierro se utilizan marcadores séricos como ferritina, hierro sérico, capacidad de unión a hierro, saturación de transferrina y hierro no unido a transferrina. Las formas invasivas incluyen biopsia, dispositivo superconductor de interferencia cuántica, entre otros (Wood, 2007).

B. Sobrecarga de hierro

En condiciones fisiológicas la cantidad de hierro en el organismo es dependiente de su absorción; sin embargo, la sobrecarga de hierro puede deberse a enfermedades genéticas o a condiciones adquiridas. El mecanismo de homeostasia por la sobrecarga de hierro implica una regulación negativa de la expresión del receptor para transferrina en células hepáticas y de otros órganos por el aumento de saturación de la transferrina sérica. Por otra parte, el excedente de hierro que circula en la forma de complejos de bajo peso molecular induce el aumento de la captación de hierro por macrófagos. En respuesta a la sobrecarga de hierro, el hígado secreta hepcidina para disminuir la exportación de hierro desde el enterocito hacia el plasma (Pérez, et al., 2005).

Una de las mayores causas de esta condición es la hemocromatosis, la cual es una enfermedad de origen genético, que provoca un incremento del almacenamiento de hierro. Entre otras causas se encuentran: la anemia sideroblástica, talasemia mayor, transfusiones sanguíneas frecuentes, hepatopatías crónicas, esteatohepatitis no alcohólica, porfiria cutánea tardía, aceruloplasminemia, atransferremia congénita, tirosinemia hereditaria, síndrome cerebrohepatorrenal (síndrome de Zellweber), hemodiálisis crónica, sobrecarga dietética, sobrecarga parenteral, cortocircuito portocava, entre otras patologías (Toxqui, et al., 2010).

C. Transfusiones sanguíneas

La transfusión sanguínea es un procedimiento médico terapéutico que significa la transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un donante a un receptor. La indicación de una transfusión sanguínea se debe guiar según los síntomas y los niveles de hemoglobina del paciente. La estrategia restrictiva que determina la indicación transfusional está basada en dos principios: niveles de hemoglobina inferior a 8 g/dL y/o la presencia de signos de descompensación hemodinámica (OMS, 2019).

Aproximadamente del 60 al 80% de los pacientes oncológicos presentan anemia sintomática y, del 80 al 90% de ellos requieren transfusiones sanguíneas como terapia de apoyo (Shenoy, Vallumsetla, Rachmilewitz, Verma & Ginzburg, 2014). En el caso de pacientes oncológicos se recomienda mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dL en aquellos sometidos a radioterapia y, entre 8 y 10 g/dL en los pacientes sometidos a quimioterapia (Pardo, Linares y Torres, 2016).

Las transfusiones sanguíneas representan para un paciente efectos colaterales y riesgos que suelen ser divididos en reacciones transfusionales hemolíticas y no hemolíticas. Entre las no hemolíticas se mencionan: sensibilización, reacción alérgica, enfermedades transmisibles, contaminación bacteriana, enfermedad injerto vs. huésped, reacción febril, microagregados, complicaciones metabólicas, acidosis y sobrecarga de hierro (Forrellat, 2018; Mille-Loera, 2006). La transfusión de sangre y sus derivados equivale a un trasplante celular, causando reacciones inmunitarias y profundizando la inmunodepresión en el paciente

oncológico.

1. Sobrecarga de hierro de origen transfusional

Aunque no es frecuente, las múltiples transfusiones pueden provocar una sobrecarga de hierro, dado que cada unidad transfusional contiene entre 200 a 250 mg de hierro (Molina, Herrero y Villalobos, 2017; López, 2017). Esto ocurre aproximadamente, después de 50 unidades transfundidas en un adulto de talla promedio (Contreras y Martínez, 2015); sin embargo, se puede investigar después de un historial de más de tres transfusiones (López y Álvarez, 2011).

El hierro extrínseco transfusional al saturar la transferrina disponible puede llevar a la formación de “hierro no unido a transferrina” (HNUT) en el plasma (Cano, López y Piedras, 2009). Posteriormente, las células empacadas transfundidas, son fagocitadas por los macrófagos, dando lugar a depósitos de hierro en el sistema reticuloendotelial, que provienen de la degradación de la hemoglobina. El depósito continúa a nivel de hepatocitos y células parenquimatosas (Chiappe, 2017). La vida media de los glóbulos rojos en una unidad empacada disminuye durante las primeras 24 horas posteriores a la transfusión, hasta un 75%; de tal manera que el 25% de la unidad transfundida, entrega una carga masiva de hierro de forma aguda al sistema fagocítico mononuclear (Hod, et al., 2010).

El mecanismo exacto de daño en tejidos y muerte celular por sobrecarga de hierro es desconocido, pero es posible que se deba a la inducción de la formación de radicales libres por los complejos de hierro que pueden causar daño oxidativo y afectar lípidos, proteínas y moléculas de ADN. Probablemente, el efecto sobre los lípidos juega el principal papel del daño oxidativo mediado por hierro. El resultado final es la descomposición de moléculas de lípidos, con el concomitante efecto en la integridad de los organelos que puede llevar a la muerte celular. Otro efecto de los radicales libres es la producción aumentada del factor transformante de crecimiento β -1 (TGF- β 1), que conduce a una síntesis aumentada de colágeno y a la producción de fibrosis (Lindsey & Olin, 2007; Ruiz, et al., 2013).

Estudios anteriores indican que los pacientes que sufren síndromes mielodisplásicos, que en promedio son transfundidos con cuatro unidades de células empacadas al mes, acumulan aproximadamente 9.6 g de hierro por año. Durante un período de 2 años, se acumulan aproximadamente 20 g de hierro; con lo cual se sobrepasa el almacenamiento total de hierro en el cuerpo, que en condiciones normales inferior a 4 g (Lyle & Hirose, 2018). Otro estudio realizado en pacientes pediátricos con leucemia indicó que una cuarta parte de los pacientes con terapia transfusional cursaron con sobrecarga de hierro al final del tratamiento (Kuttath, et al., 2018).

2. Efectos de la sobrecarga de hierro

La sobrecarga de hierro puede provocar una grave morbilidad y mortalidad temprana si no es recibido un tratamiento; sin embargo, no se reporta en la literatura síntomas inmediatos de esta condición (Abetz, Baladi, Jones & Rofail, 2006). Entre las enfermedades asociadas a esta condición se mencionan: hepatopatías, disfunciones endócrinas, diabetes mellitus e hipogonadismo hipogonadotrófico; pigmentación en la piel y enfermedades cardíacas. De las anteriores, la cardiomiopatía suele ser la más frecuente en este tipo de sobrecarga de hierro (López, 2009).

En el hígado, la sobrecarga de hierro causa la inflamación y rotura de las membranas mitocondriales en los hepatocitos, lo que lleva a la muerte celular. Las principales secuelas del exceso de hierro son la fibrosis/cirrosis y el carcinoma hepatocelular. En pacientes que reciben transfusiones regulares, la fibrosis puede ocurrir dos años después de la primera transfusión, y la cirrosis, en la primera década si no se elimina el exceso de hierro (Shander, et al., 2009).

En el corazón, el hierro es tóxico para los cardiomiocitos. La forma más común de lesión hemosiderótica en el corazón es la miocardiopatía congestiva, y la sobrecarga de este elemento se asocia con un aumento del riesgo relativo de deterioro de la función ventricular (Shander, et al., 2009).

El riesgo de infección también puede aumentar en pacientes con sobrecarga de hierro. Los mecanismos descritos principalmente en pacientes con síndromes mielodisplásicos son los siguientes: el efecto directo del hierro libre en el crecimiento de bacterias y hongos; y una alteración en la resistencia natural a la infección, a través de mecanismos complejos que incluyen la inhibición del interferón gamma (IFN- γ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 12 (IL-12), formación de óxido nítrico y deterioro de las funciones de los macrófagos, neutrófilos y células T (Toma, Fenaux, Dreyfus & Cordonnier, 2012).

D. Ferritina sérica

La ferritina es una proteína que media el almacenamiento y depósito de hierro. Tiene un peso molecular de 440 kDa. Estructuralmente está compuesta por una fracción proteica, la apoferritina, y una fracción metálica, que está constituida por un núcleo de hierro, con 2500 iones. Tiene dos subunidades, una subunidad ácida tipo H (pesada) y una L (ligera) (Flores, Aguilar, García y Silva, 2015). La subunidad L predomina en los tejidos de almacenamiento de hierro, como el hígado y bazo. La subunidad H, posee una actividad peroxidasa, necesaria para la captación del hierro, por lo cual, se expresa mayoritariamente en órganos en los que sucede una rápida captación y liberación de este metal, tales como, el corazón, el páncreas y el riñón (Carrillo, et al., 2015).

Los átomos de hierro se acumulan en un núcleo de hidroxifosfato férrico, para lo que se precisa la oxidación previa del ión ferroso, proceso catalizado por las cadenas H de la ferritina. Cada molécula de ferritina puede almacenar 4500 átomos de hierro. El acúmulo de ferritina en la célula no es visible con el microscopio de luz, pero cuando su nivel aumenta se transforma en hemosiderina, compuesto insoluble, de mayor peso molecular y visible tras la tinción con azul de Prusia (Alonso, et al., 2002).

La ferritina en su forma sérica es secretada principalmente desde el hígado y los linfocitos. Su síntesis está regulada en respuesta a la reserva de hierro lábil. Sin embargo, la síntesis de ferritina está mediada por citoquinas en distintos niveles, por el estrés oxidativo, la respuesta hormonal (tiroidea), factores de crecimiento, segundos mensajeros e hipoxia

(Esper, et al, 2015).

La ferritina sérica se descubrió en la década de 1930 y se desarrolló como una prueba clínica en la década de 1970 (Wang, Knovich, Coffman, Torti & Torti, 2010). Actualmente, se utiliza ampliamente como marcador para monitorizar la sobrecarga de hierro; ya que es una herramienta de bajo costo y alta eficiencia. Existe una relación directa entre la ferritinemia y la ferritina celular, de forma que cada mg/L de ferritina sérica corresponde, aproximadamente, a 10 mg de hierro celular. Se considera que existe un riesgo de afectación cardíaca con valores de ferritina por encima de 2500 mg/L (Alústiza, Barrera, Guisasola y Ugarte, 2017; López y Álvarez, 2011).

Los valores de referencia varían según el sexo y la edad. Sin embargo, al tratarse de una proteína de fase aguda, también debe evaluarse la historia clínica del paciente, para descartar elevaciones no ligadas a la sideremia, sino a procesos inflamatorios (Erramouspe, 2012). Está descrito que, en enfermedades con actividad neoplásica, la ferritina aumenta por redistribución de las reservas de hierro, requerimientos mayores de las células malignas, incremento en la síntesis de eritropoyetina, mayor expresión de receptores de transferrina y mayor absorción de hierro (López y Álvarez, 2011). Un paciente oncológico debe mantener los niveles de ferritina por encima de 100 ng/mL (Molina, et al., 2017). Un estudio realizado en pacientes con síndrome mielodisplásico reveló que aquellos individuos con niveles de ferritina sérica menores a 500 ng/mL sobreviven más tiempo que aquellos con niveles mayores al valor antes indicado (118.8 vs. 10.2 meses, $p = 0.002$) (Shenoy, et al., 2014).

La ferritina tiene un valor pronóstico relacionado a enfermedades cardiovasculares. Estudios anteriores han demostrado que existe una mortalidad relacionada a cardiopatías, superior al 80% en 15 años. Se encontró que en pacientes con talasemia (enfermedad que requiere frecuentes transfusiones), el 67% se encontraba con niveles de ferritina superior a los 2500 ng/mL, lo cual significa una importante sobrecarga de hierro. Sin embargo, el valor predictivo de la ferritina está limitado en pacientes que cursan con cuadros de inflamación y deficiencia de vitamina C (Wood, 2007).

Los métodos para la determinación de ferritina sérica son: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés), quimioluminiscencia, electroquimioluminiscencia e inmunoturbidimetría (Erramouspe, 2012).

E. Tratamiento

El tratamiento de elección son los quelantes de hierro, agentes que promueven un balance negativo de hierro al unirse y permitir la excreción de hierro en una forma no tóxica (Adams & Bird, 2013). Los quelantes deben tener como propiedades ideales: actividad oral, capacidad para eliminar el hierro del hígado, miocardio y otros tejidos, no toxicidad hacia los riñones y la médula ósea y, acceso limitado al SNC. Entre algunos de los agentes quelantes conocidos se encuentran: la deferoxamina, deferiprona y deferasirox (Lindsey & Olin, 2007; Toxqui, et al., 2010).

Actualmente, se recomienda el uso de quelantes cuando la ferritina alcanza niveles mayores de 2500 ng/mL. El deferasirox y deferiprona son tratamientos quelantes que se administran por vía oral (Fernández, 2016); por otro lado, la deferoxamina es administrada vía subcutánea o intravenosa (Wood, 2007).

Debido a las limitaciones de la deferoxamina (administración parenteral y la mala adherencia del paciente) y la deferiprona (posibilidad de agranulocitosis), el deferasirox se ha considerado una opción de primera línea. Los estudios comparativos entre deferasirox y deferiprona también han indicado una mejor reducción de la ferritina sérica con deferasirox, y se ha sugerido que la deferiprona puede ser más apropiada para los pacientes con una baja carga de hierro o en quienes no se tolera el deferasirox (Cermak, et al., 2013).

Existen varios estudios realizados en pacientes con síndromes mielodisplásicos que indican diferencia significativa ($p < 0.003$) en la supervivencia media de pacientes que reciben tratamiento con quelantes vs. quienes no reciben ningún tratamiento quelante (160 meses frente a 40.1 meses, respectivamente) (Leitch, 2007). Otro estudio relacionado indicó una supervivencia media de 124 meses frente a 53 meses en el grupo que recibió quelantes y

el grupo que no los recibió, respectivamente ($p < 0.0003$) (Rose, et al., 2010).

Los quelantes de hierro también se han propuesto durante varios años como una terapia anticancerígena alternativa, que además inducen eficazmente la detención del crecimiento celular y la apoptosis en células cancerosas *in vitro* e *in vivo* (Callens, et al., 2010). Este tratamiento se asocia también con una mejoría en la hematopoyesis de pacientes dependientes de transfusiones (Bojan et al., 2017).

Posterior al tratamiento con agentes quelantes de hierro, es necesario realizar controles estrictos. Así como, llevar a cabo la vigilancia de la respuesta al tratamiento, con la detección de los efectos no deseados e, identificación del momento en el cual se debe discontinuar estos medicamentos, lo cual sucede cuando los niveles de ferritina sérica son menores a 500 $\mu\text{g/L}$. 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 $\geq 120 \text{ mL/Kg-peso/día}$ (Ruiz, et al., 2013).

La literatura existente demuestra diferencia de opinión con respecto a lo que sucede con el hierro acumulado a lo largo del tiempo. Algunos estudios informan que los niveles elevados de ferritina sérica eventualmente disminuyen en casi todos los pacientes sin ningún tratamiento de eliminación de hierro en tres años (sin administración de transfusiones sanguíneas), probablemente debido al consumo de hierro con el crecimiento. En contraste, muchos otros investigadores han demostrado que la sobrecarga de hierro persistió en un número significativo de pacientes tres años posterior al tratamiento, incluso si no se administran más transfusiones (Kuttath, et al., 2018).

IV. JUSTIFICACIÓN

En Guatemala la morbilidad por enfermedades no transmisibles está representada por enfermedades cardiovasculares, metabólicas, cáncer e insuficiencia renal crónica. Aquellos pacientes que padecen de cáncer son quienes suelen requerir un mayor número de transfusiones, debido a la alta prevalencia de anemia, cirugías asociadas frecuentemente a pérdidas hemáticas importantes, entre otras afecciones.

La transfusión sanguínea representa para el paciente riesgos de sensibilización, reacciones alérgicas, enfermedades transmisibles y sobre carga de hierro. Este último riesgo, aparte de ser infra diagnosticado, es el menos estudiado. Investigaciones anteriores han indicado el riesgo a nivel renal y cardiovascular que se puede manifestar por sobrecarga de hierro, aumentando de esta manera las cifras de mortalidad para los pacientes oncológicos.

En Guatemala no se han realizado estudios de sobrecarga de hierro y actualmente no se lleva a cabo un seguimiento de los pacientes politransfundidos (aquellos a quienes se les ha administrado tres o más unidades de células empacadas por año) en relación a lo anterior expuesto, por lo tanto, se planteó este estudio de casos y controles, el cual tuvo como objetivo, el determinar si existe relación entre los niveles elevados de ferritina sérica en pacientes oncológicos y las múltiples transfusiones sanguíneas de células empacadas que reciben.

V. OBJETIVOS

A. Objetivo general

Determinar si existe relación entre los niveles elevados de ferritina sérica y las politransfusiones en pacientes oncológicos que acuden a un banco de sangre privado.

B. Objetivos específicos

- Relacionar la cantidad de unidades transfundidas con los niveles séricos de ferritina.
- Identificar el riesgo de padecer alteraciones renales, cardiovasculares y hepáticas en pacientes oncológicos politransfundidos con niveles elevados de ferritina.

VI. HIPÓTESIS

Los pacientes oncológicos con más de tres transfusiones de células empacadas presentan valores elevados de ferritina sérica, lo que indica una sobrecarga de hierro post transfusional

VII. MATERIALES Y MÉTODOS

A. UNIVERSO

Pacientes que asisten a banco de sangre privado de la Ciudad de Guatemala.

B. Muestra

Catorce pacientes oncológicos transfundidos con tres unidades o más de células empacadas y veintidós pacientes oncológicos transfundidos con menos de tres unidades de células empacadas.

1. Criterios de inclusión

Pacientes de ambos sexos, mayores a 18 años que asisten a banco privado de la Ciudad de Guatemala y acepten participar en el estudio.

2. Criterios de exclusión

- Pacientes que cursen con tratamiento por anemia ferropénica.
- Pacientes que cursen con infección viral o bacteriana.
- Pacientes diagnosticados con hemocromatosis, anemia sideroblástica o talasemia mayor.

C. Recursos

1. Recursos Humanos

a. Seminaristas

- Héctor José Cifuentes Mendoza
- Luisa María Sánchez Barrondo
- Osmar Josué Gamboa Cruz

b. Asesoras

- M.A Isabel Cristina Gaitán Fernández
- M.A Keila Mariana Guerrero Gutiérrez

2. Recursos Institucionales

- Banco de sangre privado de la Ciudad de Guatemala
- Unidad de Inmunología y Hematología (UDIHEMA), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.

3. Recursos Físicos

a. Equipo

- ARCHITECT[®] i1000SR marca Abbott Laboratorios S.A
- Centrífuga de tubos
- Congelador para almacenamiento de muestras (-20°C)
- Micropipeta automática (20 a 200 µL)
- Micropipeta automática (200 a 1000 µL)
- Refrigeradora para almacenamiento de Reactivos (2 a 8°C)

b. Reactivos

- ARCHITECT[®] Ferritin 7k59-60 (Abbott[®])
- ARCHITECT[®] Ferritin Calibrators 7K59-01 (calibrador)
- ARCHITECT[®] Ferritin Controls 7K59-10 (control)
- Solución activadora ARCHITECT[®]
- Solución de lavado ARCHITECT[®]
- Solución preactivadora ARCHITECT[®]

c. Materiales de laboratorio

- Aguja 21 G 1 ½” y 23 G 1 ½”
- Alcohol etílico al 70%
- Algodón

- Bolsas para desechos comunes
- Bolsas para desechos bioinfecciosos
- Copas contenedoras de muestra
- Cubetas de reacción
- Curita
- Descarte de desechos punzocortantes
- Gradillas
- Guantes de látex
- Jeringas 5 mL
- Ligadura
- Pipetas Pasteur descartables
- Puntas amarillas para micropipetas de 20 a 200 μL
- Puntas azules para micropipetas de 200 a 1000 μL
- Tapones de protección para los reactivos (Septum)
- Tubos sin anticoagulante con gel separador
- Viales de 1.5 mL

D. Métodos

1. Selección de los pacientes

- Se solicitaron los expedientes médicos para seleccionar a los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión. Se consideraron casos aquellos pacientes oncológicos que recibieron tres o más unidades de células empacadas y como controles a los pacientes oncológicos que recibieron dos o menos transfusiones de células empacadas.
- Se invitaron a los pacientes a participar de forma voluntaria en el estudio y quienes aceptaron llenaron el consentimiento informado (Anexo 3).
- Se llenó la ficha epidemiológica de cada paciente (Anexo 4).

2. Obtención de la muestra

La toma de muestra se llevó a cabo en un banco de sangre privado, para lo cual se siguió el siguiente protocolo de venopunción:

- Se acomodó al paciente y se seleccionó el sitio de punción adecuado.
- Se colocó la ligadura.
- Se limpió el área con alcohol etílico al 70% y se realizó la punción manteniendo la aguja en un ángulo de 45 grados con la piel y con el bisel hacia arriba.
- Se extrajeron 5 mL de sangre.
- Se retiró la ligadura.
- Se colocó la sangre en tubos sin anticoagulante con gel separador.
- Se mezclaron los tubos por inversión.
- Se colocó una curita al paciente.

3. Centrifugación y separación de la muestra

- Se esperó la formación completa del coágulo dentro del tubo sin anticoagulante con gel separador.
- Se centrifugaron las muestras a 3500 rpm por 10 minutos.
- Con pipetas descartables, se separó el suero de las muestras y se colocó en los viales para muestra.
- Se almacenaron las muestras en congelación a -20 °C hasta su análisis.

4. Análisis de la muestra

Las muestras fueron procesadas en las instalaciones de banco de sangre privado con el ensayo ARCHITECT® Ferritin.

a. Principio

El ensayo ARCHITECT® Ferritin es un inmunoanálisis de dos pasos para determinar

la presencia de ferritina en suero. El ensayo combina la muestra y las micropartículas paramagnéticas recubiertas de un anticuerpo antiferritina. La ferritina presente en la muestra se une a las micropartículas recubiertas de antiferritina. Después del lavado, se añade el conjugado de antiferritina marcada con Acridinio para generar la mezcla de reacción. Las soluciones preactivadora y activadora se añaden a la mezcla de reacción después de otro ciclo de lavado. La reacción quimioluminiscente resultante se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación directamente proporcional entre la cantidad de ferritina presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico del ARCHITEC® iSystem.

b. Metodología

- Se prepararon los controles y calibradores ARCHITECT® Ferritin, invirtiendo delicadamente los frascos para mezclar su contenido. Posteriormente se dispensaron los volúmenes recomendados en las copas de reacción: 4 gotas para calibradores y 3 gotas para controles.
- Los calibradores se analizaron por duplicado y se verificó que los valores estuvieran en el rango de 0 a 1000 ng/mL para validar la curva de calibración.
- Se analizaron los controles por replicado único en cada corrida analítica.
 - Se cargó el equipo con las muestras (con un volumen mínimo de 70 y un máximo de 150 µL).
 - Se inició el ensayo y los resultados obtenidos de ferritina sérica reportando el resultado en ng/mL.
 - Las muestras con concentraciones de ferritina superiores a 2000.0 ng/mL que generaron una alerta tipo “> 2000” fueron diluidas con el procedimiento de dilución manual, haciendo diluciones seriadas log 10.

c. Validación e impresión de resultados

El ensayo ARCHITECT® Ferritin utiliza un método de cálculo de datos de ajuste a una curva logística de 4 parámetros (4PLC, X ponderado) para generar la curva de calibración. El resultado de las muestras fue validado por seminaristas y asesoras e impreso para el posterior análisis estadístico.

5. Análisis de resultados

Los datos obtenidos se procesaron con el programa EpiInfo 7.0 y el software estadístico Statistical Package for the Social Sciences SPSS 22.0. Se presentaron estadísticas descriptivas para las variables categóricas como grupo etario, sexo y tipo de cáncer. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución normal de los datos. Se aplicó la prueba *U de Mann-Whitney* para el análisis univariado no paramétrico y determinar las diferencias entre los grupos de casos y controles. Se estableció el valor $p < 0.05$ como el límite de significancia estadística.

E. Diseño del estudio

El presente estudio es de tipo observacional, transversal y descriptivo de casos y controles.

VIII. RESULTADOS

En este estudio se incluyeron 36 pacientes oncológicos que asistieron a un banco de sangre privado, con el objetivo de determinar la relación entre los niveles de ferritina y la politransfusión de tres o más unidades de células empacadas. Los datos demográficos se presentan en la Tabla 1, encontrando que la población mayoritaria corresponde al sexo femenino (89%). El grupo etario con mayor cantidad de pacientes fue el de 50-59 años con 13 pacientes. De los pacientes que conformaron la muestra 14 reportaban historial de haber recibido tres o más paquetes de células empacadas (politransfundidos), catalogados como casos y 22 clasificados como controles quienes recibieron dos o menos transfusiones.

Tabla 1. Caracterización demográfica de grupo de estudio

Descripción	Casos	Controles
	N ¹ (%) ²	N (%)
Grupo etario		
20-29	-	1 (3)
30-39	4 (11)	3 (8)
40-49	4 (11)	3 (8)
50-59	4 (11)	9 (25)
60-69	2(6)	4 (11)
≥70	-	2 (6)
<i>Total</i>	14 (100)	22 (100)
Sexo		
Hombres	1 (7)	3 (14)
Mujeres	13 (93)	19 (86)
<i>Total</i>	14 (100)	22 (100)

Fuente: Datos recopilados en la ficha epidemiológica

¹N: número de casos; ²o: porcentaje

Se determinaron los niveles de ferritina sérica mediante quimioluminiscencia, teniendo como resultado que 23 de los 36 pacientes incluidos en el estudio presentaron niveles altos de ferritina sérica (64%). Estos fueron clasificados en la Tabla 2 según el rango

de referencia descrito en el Anexo 2 y de forma general en el grupo de casos 8 pacientes (57%) tuvieron valores ferritina sérica elevada y 6 pacientes (43%) valores de ferritina sérica dentro del rango normal; del grupo control 15 pacientes (68%) tuvieron valores ferritina sérica elevada y 7 pacientes (32%) tuvieron valores de ferritina dentro del rango normal.

Tabla 2. Niveles de ferritina clasificado según el género.

Género	Controles	Casos
Femenino		
4.63-204 ng/mL	7 (32)	5 (36)
204-2000 ng/mL	9 (41)	7 (50)
Mayor de 2000ng/mL	3 (14)	1 (7)
Masculino		
21.8-274.66 ng/mL	-	1 (7)
274.66-2000 ng/mL	2 (9)	-
Mayor de 2000ng/mL	1 (4)	-
Total	22 (100)	14 (100)

Fuente: Datos experimentales

Con los datos descritos en la Tabla 2 se buscó establecer la relación entre los niveles elevados de este marcador sérico y la politransfusión de células empacadas. Como indica la Tabla 3, en grupo de estudio no se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p>0.05$). Posterior se aplicó la prueba de U de Mann-Whitney y como lo señala la Tabla 4 no hay diferencia en la distribución de las medias de los valores de ferritina entre los grupos de casos y controles.

Tabla 3. Grado de asociación entre niveles altos de ferritina sérica y recibir más de tres unidades de células empacadas.

Fuente: datos experimentales

Prueba	OR¹	Valor <i>p</i>	Intervalo de confianza (95%)
Nivel elevado de ferritina sérica vs. politransfusión	0.4286	0.1240	0.1090-1.6855

¹OR: Odds ratio

Fuente: Datos experimentales

Tabla 4. Comparación de medianas de los valores de ferritina sérica entre los grupos de casos y controles

Prueba	Valor <i>p</i>
U de Mann-Whitney	0.885

Fuente: datos experimentales

A través de la completación de una ficha clínica utilizando expedientes médicos se estableció que de los pacientes con ferritina elevada 3 (15%) presentaron alteraciones hepáticas como esteatosis, colelitiasis y ascitis; 13 (65%) alteraciones renales de las cuales la hidronefrosis fue el antecedente más frecuente y 7 (19%) presentaron alteraciones cardíacas, entre las que se mencionan cardiopatía, elongación aortica y hipertensión arterial. Como se demuestra en la Tabla 5 no existe relación entre manifestaciones hepáticas o renales y los niveles elevados de ferritina sérica ($p>0.05$).

Tabla 5. Relación ferritina sérica elevada vs. las observaciones clínicas y sintomatológicas

Ferritina sérica elevada vs. Observaciones clínicas:	OR¹	Valor <i>p</i>	Intervalo de confianza (95%)
Enfermedades hepáticas	1.2353	0.4281	0.1804-8.4595
Enfermedades renales	0.5385	0.1957	0.1405-2.0634
Enfermedades cardíacas	0.8800	0.2354	0.1259-7.5160

Fuente: Datos experimentales

¹OR: Odds ratio

De los pacientes que participaron en este estudio se encontró que 5 (25%) presentaban metástasis, 8 (40%) recibieron tratamiento con radioterapia y 17 (85%) recibieron tratamiento con quimioterapia. En la Tabla 6 se resume que no existe relación entre los niveles elevados de ferritina sérica entre los tratamientos utilizados comúnmente en pacientes oncológicos (quimioterapia y radioterapia) o la metástasis que presentan algunos pacientes en la evolución de la enfermedad cursada.

Tabla 6. Relación ferritina sérica elevada vs. Tratamiento y metástasis

Ferritina sérica elevada vs.	OR¹	Valor <i>p</i>	Intervalo de confianza (95%)
Tratamiento y metástasis:			
Tratamiento con quimioterapia	2.5758	0.1405	0.5098-13.0142
Tratamiento con radioterapia	0.5185	0.1793	0.1368-1.9658
Metástasis	0.5556	0.2238	0.1328-2.3247

Fuente: datos experimentales

¹OR: Odds ratio

IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La transfusión sanguínea es una práctica comúnmente utilizada en pacientes oncológicos, estableciendo su frecuencia según las cifras de hemoglobina o de hematocrito. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con transfusión simple a largo plazo necesitan terapia de quelación de hierro después de aproximadamente un año de transfusión, también la falta de adherencia al dicho medicamento puede dar como resultado una sobrecarga de hierro (Howard, 2016).

El objetivo de este estudio fue determinar si existe relación entre los niveles elevados de ferritina sérica y las politransfusiones en pacientes oncológicos que acuden a un banco de sangre privado; utilizando este marcador como indicador de sobrecarga de hierro. Para ello se incluyeron 36 pacientes oncológicos de un banco de sangre privado, 14 de ellos con un historial de haber sido transfundidos con tres o más unidades de células empacadas, los cuales fueron catalogados como casos, mientras que 22 recibieron dos o menos transfusiones de células empacadas y se clasificaron como controles (Tabla 1). De cada uno se obtuvo una muestra de suero en el que se determinó el nivel de ferritina a través de la metodología por quimioluminiscencia.

Los resultados obtenidos indican que 23 de los 36 (64%) pacientes incluidos presentaron niveles altos de ferritina sérica, lo que refleja que en el grupo de estudio de pacientes oncológico que se pueden encontrar alteraciones en la ferritina y que dicho efecto puede ser provocado por factores intrínsecos de inflamación en los pacientes con cáncer. Esto indica que la ferritina en este estudio no puede ser utilizada como único marcador crítico del almacenamiento y transporte de hierro, ya que además de ser parte del perfil ferrocínético es una proteína de fase aguda y se ha demostrado que se eleva en procesos patológicos como inmunosupresión, angiogénesis y proliferación. Estos datos coinciden con distintos estudios en los que se ha observado niveles altos de ferritina sérica en pacientes con cáncer colorectal, prostático, mamario, pulmonar, carcinoma hepatocelular, leucemia, linfoma y en los casos que ocurre metástasis (Lee, Song, Eo, 2017).

Con respecto a la clasificación de los casos y controles (Tabla 2) se observó que en el grupo de casos 8 pacientes (57%), mientras que, en el grupo control 15 pacientes (68%) tuvieron valores ferritina sérica elevada. Con estos datos no se encontró diferencia significativa (IC 95%: 0.1090-1.6855) ($p = 0.1240$) entre los niveles de ferritina sérica y la cantidad de transfusiones que los pacientes recibieron (Tabla 3). Se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, en la cual tampoco se encontró diferencia significativa ($p = 0.885$) en la distribución de las medias de los valores de ferritina entre los grupos de casos y controles (Tabla 4).

En estudios relacionados indican que a pesar que la medición de niveles de ferritina sérica es una medida indirecta de la carga de hierro corporal, es el método más utilizado por su facilidad de uso y bajo costo; anudado a esto recomiendan realizar otros estudios tales como el uso de imágenes de resonancia magnética para un mejor monitoreo de la sobrecarga de hierro (Wood, 2014). Al no realizar determinaciones para otros marcadores que permitan visualizar el metabolismo completo del hierro, se constituye una limitación de este estudio.

Así mismo, no se encontró una relación entre los valores de ferritina y los antecedentes clínicos o sintomatología presentados en la Tabla 5 los cuales fueron recolectados conforme al historial clínico del paciente. En el caso de alteraciones orgánicas (hepáticas, cardíacas y renales) es probable que la ausencia de relación sea verdadera, lo que permitiría descartar la politransfusión como causa de estas manifestaciones clínicas en particular (Edwards, et. al, 2018). Sin embargo, se deben utilizar marcadores específicos de tales daños para establecer dicha relación. La aspartato aminotransferasa, alanino transferasa y fosfatasa alcalina han sido recomendadas para el monitoreo de la función hepático, los niveles séricos de creatina para el monitoreo renal y las pruebas de péptidos natriureticos como predictor de función cardíaca en pacientes con sobrecarga de hierro (Murphy & Oudit, 2010; Rasool, et al., 2016 2).

En cuanto a la relación de tratamientos como quimioterapia y radioterapia resumidas en la Tabla 6, es posible que haya ocurrido un sesgo ya que tales procedimientos invasivos tienen una marcada influencia en los valores de ferritina; sin embargo, no pudo observarse

esta relación debido al pequeño tamaño de la muestra. El tamaño de muestra de este estudio para interpretar dichas relaciones puede conllevar a errores en los resultados finales e impide extrapolar conclusiones a otros grupos de estudio diferentes al del estudio actual (Thomas, Lee, 2018). Lo cual constituyó otra de las limitaciones de este estudio, por lo que es necesario realizar otros estudios para completar los datos de este trabajo.

Con respecto a la relación entre metástasis y niveles altos de ferritina, a pesar de no establecerla en este estudio como se resume en la Tabla 6 se recomienda un estudio con mayor análisis enfocado únicamente a estas dos variables, ya que se ha demostrado que en varios modelos de carcinogénesis y metástasis basados en reacciones de Fenton, que el hierro juega un papel muy importante en la progresión del cáncer promoviendo la agresividad de las células madre del cáncer, la migración celular y la angiogénesis (Brown, et al., 2020).

A pesar de no haber encontrado una relación directa entre los niveles de ferritina sérica y las transfusiones de células empacadas o manifestaciones clínicas hepáticas y renales, se resalta los niveles elevados de ferritina en varias muestras (64%), por lo que se recomienda el seguimiento de pacientes y realizar un perfil ferrocínético completo y tratamiento de quelación de hierro si fuera necesario.

Por lo anterior y tomando en cuenta los valores de ferritina séricos elevados tanto en casos como en controles se recomienda seguir lo descrito en el estudio de Araújo que indica se realice una medición basal de los niveles de ferritina sérica en el momento del diagnóstico y seguirse mensualmente hasta que se haya definido una tendencia y valorarse cada tres meses (Araújo, et al., 2009).

X. CONCLUSIONES

1. No existe diferencia significativa en los niveles de ferritina sérica entre los grupos de casos y controles incluidos en este estudio (valor p: 0.1240).
2. No hay relación entre los niveles elevados de ferritina sérica y los antecedentes clínico patológicos renales, hepáticos y cardíacos de los pacientes de este estudio.
3. La ferritina sérica en este estudio no puede utilizarse como único marcador para la sobrecarga y monitoreo del estado de hierro.

XI. RECOMENDACIONES

1. Hacer determinaciones basales de ferritina al momento de diagnóstico de cáncer, descartar antecedentes patológicos y realizar un seguimiento para comparar si hay alteraciones debidas a las transfusiones de células empacadas realizadas.
2. Utilizar un panel completo de perfil ferrocínético para monitorear el estado y sobrecarga de hierro y el monitoreo de su tratamiento.
3. Utilizar pruebas de laboratorio que monitoreen alteraciones renales, cardíacas y hepáticas que pueden ser provocadas por la sobrecarga de hierro post transfusional.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abetz, L., Baladi, J. F., Jones, P. & Rofail, D. (2006). The impact of iron overload and its treatment on quality of life: Results from a literature review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4, 1-6. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-73>
- Adams, R. & Bird, R. (2013). Safety and efficacy of deferasirox in the management of transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndrome and aplastic anaemia: A perspective review. *Therapeutic Advances in Hematology*, 4(2), 93-102. <https://doi.org/10.1177/2040620712472355>
- Aguilera, R. P. (2009). Metabolismo del hierro. *Revista Mexicana de Medicina Transfusional*, 2(1), 87-89.
- Alonso, J., Cánovas, A., De la Prieta, R., Pereira, T., Ruiz, C. y Aguirre, C. (2002). Conceptos generales sobre el metabolismo del hierro. *Gaceta Médica de Bilbao*, 99(2), 33-37. [https://doi.org/10.1016/S0304-4858\(02\)74392-8](https://doi.org/10.1016/S0304-4858(02)74392-8)
- Alústiza, J., Barrera, M., Guisasola, A. & Ugarte, A. (2017). Diagnosis and quantification of the iron overload through Magnetic resonance. *Radiologia*, 59(6), 487-495. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2017.07.003>
- Araújo, A., Drelichman, G., Cançado, R. D., Watman, N., Magalhães, S. M., Duhalde, M., Marfil, J., Feliú, A., Clementina, L., Linares Ballesteros, A., Di Stefano, M., & Latin American Experts Panel (2009). Management of transfusional iron overload in Latin America: current outlook and expert panel recommendations. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*, 14(1), 22–32. <https://doi.org/10.1179/102453309X385179>
- Bojan, A., Iancu, M., Zsoldos, I., Urian, L., Torok, T. & Parvu, A. (2017). Ferritin level changes and erythroid improvement in a group of adult politransfused patients treated with Deferasirox. *Medicine and Pharmacy Reports*, 91(3), 288-292. <https://doi.org/10.15386/cjmed-942>
- Brown, R., Richardson, K., Kabir, T., Trinder, D., Ganss, R., & Leedman, P. (2020). Altered Iron Metabolism and Impact in Cancer Biology, Metastasis, and Immunology. *Frontiers in oncology*, 10, 476. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00476>
- Callens, C., Dessen, P., Beaumont, C., Monteiro, R. C., Boissel, N., Wang, P. H. M., ...

- Asnafi, V. (2010). Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with differentiating agents in acute myeloid leukemia. *The Journal of Experimental Medicine*, 207(4), 731-750. <https://doi.org/10.1084/jem.20091488>
- Cano, R., López, N., y Piedras, J. (2009). Sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 66, 481-491.
- Carrillo, R., Peña, C., Adriana, Z., Meza, J., Maldonado, R., Meza, C., ... Carrillo, C. (2015). Ferritina y síndrome hiperferritinémico. Su impacto en el enfermo grave; conceptos actuales. *Medicina Critica y Terapia Intensiva*, XXIX(3), 157-166.
- Cermak, J., Jonasova, A., Vondrakova, J., Cervinek, L., Belohlavkova, P., & Neuirtova, R. (2013). A comparative study of deferasirox and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with myelodysplastic syndromes. *Leukemia Research*, 37(12), 1612-1615. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2013.07.021>
- Chiappe, G. (2017). Sobrecarga de hierro. *Hematología*, 21, 191-204.
- Conde, S., de las Cuevas, R., y Conde, E. (2017). Estado actual del metabolismo del hierro: implicaciones clínicas y terapéuticas. *Medicina Clínica*, 148(5), 218-224. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.10.047>
- Contreras, D., y Martínez, M. (2015). Medicina Transfusional En El Siglo Xxi. *Revista Médica ClínicaLas Condes*, 26(6), 726-743. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2015.11.002>
- Erramouspe, B. (2012). Determinación de Ferritina Sérica Determinación de Receptor soluble de transferrina. *Hematología*, 16(2), 122-123.
- Fernández, N. (2016). Síndromes mielodisplásicos: una mirada al último decenio Myelodysplastic syndromes: a look at the last decade, 32(4), 423-437.
- Flores, E., Aguilar, D., García, E., & Silva, R. (2015). Ferritin: A risk factor in ischemic heart disease? *Medicina Interna de Mexico*, 31(1), 57-63.
- Forellat, M., Gautier, H., y Fernández, N. (2000). Metabolismo del hierro. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 16(3), 149-160. [https://doi.org/10.1016/S1696-2818\(05\)74773-9](https://doi.org/10.1016/S1696-2818(05)74773-9)
- Forrellat, M. (2016). Regulación del metabolismo del hierro: dos sistemas, un mismo objetivo. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 32(1), 4-14.

- Forrellat, M. (2018). Sobrecarga de hierro: complicación frecuente del trasplante de progenitores hematopoyéticos. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, 34(4).
- García, N., Eandi, S., Feliú, A., y Musso, A. (2010). Conceptos actuales sobre fisiología y patología del hierro. *Hematología*, 14(2), 48-57.
- González, S., Núñez, J., González, B., y Insunza, A. (2012). Trastornos del metabolismo del hierro y anemia ferropénica. *Medicine*, 11(20), 1202-1211. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70471-7](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70471-7)
- Gregoria, A., Medina, R., Briceño, O., Arteaga-vizcaíno, M., Vizcaíno, M., y Plumacher, Z. (2014). Correlación entre niveles de ferritina sérica y unidades de transfusión recibidas por pacientes con anemias hereditarias hemolíticas en el estado de Zulia, Venezuela. *Avances En Biomedicina*, 3(1), 16-24.
- Hod, E., Zhang, N., Sokol, S., Wojczyk, B., Francis, R., Ansaldi, D., ... Spitalnik, S. (2010). Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*, 115(21), 4284-4292. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-10-245001>
- Howard J. (2016). Enfermedad de células falciformes: cuándo y cómo realizar una transfusión. *Hematología. Sociedad Americana de Hematología. Programa de educación*, 2016 (1), 625–631. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.625>
- Hurtado-de-Mendoza, A., Gómez-Trillos, S., Arana-Chicas, E., Cartujano-Barrera, F., Xinico Ajú, S. A., Braithwaite, D., ... Cupertino, A. P. (2020). Cancer Knowledge and Practices Among Indigenous Women in Guatemala. *JCO Global Oncology*, 6(Supplement_1), 62–62. <https://doi.org/10.1200/go.20.58000>
- Kruger, P. C., Leahy, M. F., & Olynyk, J. K. (2012). Assessing iron overload: Are we there yet? *Clinical Cancer Research*, 18(23), 6395-6397. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-2881>
- Kuttath, V., Rajeswari, B., Thankamony, P., Nair, A., Chellappan, G., Parukkutty, K., & Nair, M. (2018). Iron Overload in Children with Leukemia Receiving Multiple Blood Transfusions. *Indian Pediatrics*, 55(11), 962-965. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1418-x>
- Leitch, H. (2007). Improving clinical outcome in patients with myelodysplastic syndrome

and iron overload using iron chelation therapy. *Leukemia Research*, 31, S7-S9.

[https://doi.org/10.1016/S0145-2126\(07\)70460-5](https://doi.org/10.1016/S0145-2126(07)70460-5)

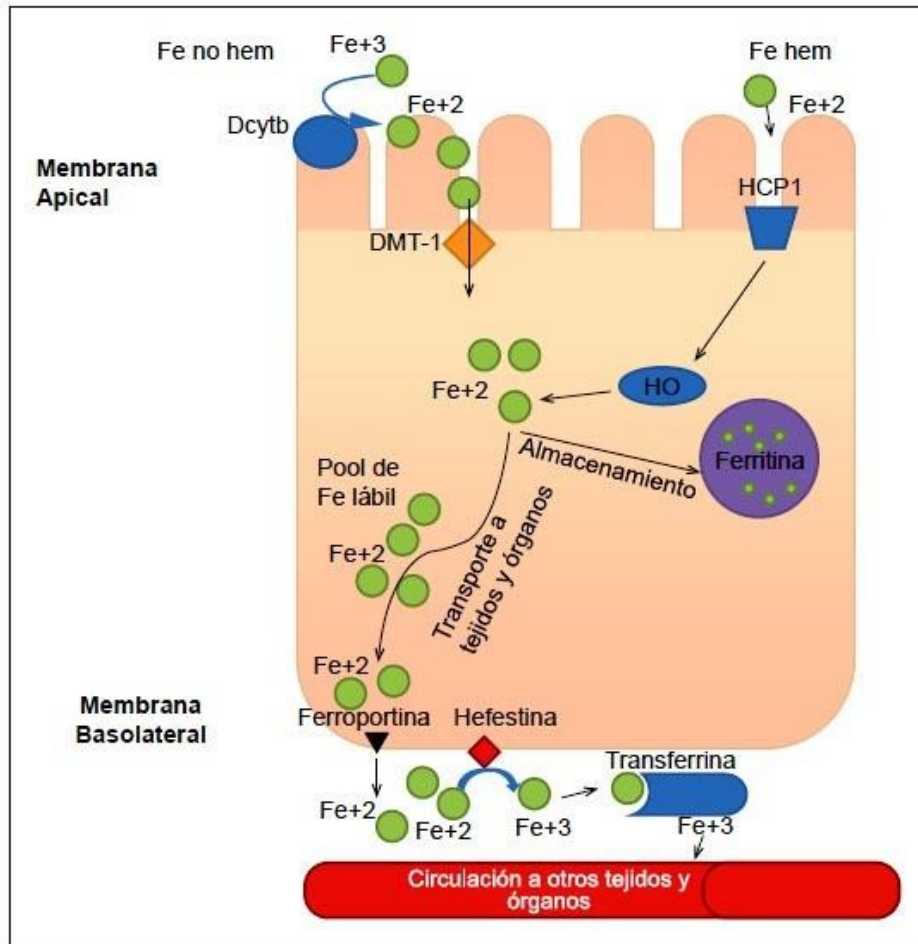
- Lindsey, W., & Olin, B. (2007). Deferasirox for Transfusion-Related Iron Overload: A Clinical Review. *Clinical Therapeutics*, 29(10), 2154-2166. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.10.015>
- López, M., y Alvarez, J. (2011). Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. *Medicina Interna de Mexico*, 27(1), 17-22.
- López, N. (2009). Indicaciones de terapia quelante de hierro. *Revista Mexicana de Medicina Transfusional*, 2(1), 75-78.
- Lyle, L., & Hirose, A. (2018). Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). *International Journal of Hematology*, 107(1), 55-63. <https://doi.org/10.1007/s12185-017-2367-1>
- Madrazo, Z., García, A., Rodríguez, L., y Rafecas, A. (2009). Hierro intravenoso. *Cirugía Española*, 86(4), 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2009.05.012>
- Mille-Loera, J. (2006). La transfusión sanguínea como factor pronóstico en el paciente con cáncer. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 29(1), 221-225.
- Milman, N. (2012). Fisiopatología e impacto de la deficiencia de hierro y la anemia en las mujeres gestantes y en los recién nacidos/infante. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 58, 293-312. <https://doi.org/10.1086/599198>
- Molina, R., Herrero, M., y Villalobos, M. (2017). Protocolo diagnóstico y terapéutico de la anemia en un paciente oncológico. *Medicine (Spain)*, 12(33), 1990-1994. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.04.023>
- Murphy, C., & Oudit, G. (2010). Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Journal of cardiac failure*, 16(11), 888-900. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2010.05.009>
- Páez, M., Cioccia, A., y Hevia, P. (2014). Papel de la hepcidina y la ferroportina en la regulación hormonal de la homeostasis del hierro. *Academia Biomédica Digital*, 59, 1-21. <https://doi.org/ISSN 1317-987X>
- Pardo, C., Linares, A., y Torres, M. (2016). Recomendaciones basadas en la evidencia de terapia transfusional en el paciente oncológico en pediatría. *Revista Colombiana de*

- Anestesiología*, 44(2), 151-160. <https://doi.org/10.1016/j.rca.2016.02.005>
- Pérez, G., Vittori, D., Pregi, N., Garbossa, G., y Nesse, A. (2005). Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 39(3), 301-314.
- Rabinovich, O. (2013). Hemovigilancia en pacientes politransfundidos. *Hematología XXI Congreso*, 17, 124-125.
- Rasool, M., Malik, A., Jabbar, U., Begum, I., Qazi, M. H., Asif, M., Naseer, M. I., Ansari, S. A., Jarullah, J., Haque, A., & Jamal, M. S. (2016). Effect of iron overload on renal functions and oxidative stress in beta thalassemia patients. *Saudi medical journal*, 37(11), 1239–1242. <https://doi.org/10.15537/smj.2016.11.16242>
- Rodak, B. (2005). *Hematología: fundamentos y aplicaciones clínicas* (5ta ed.). Uruguay: Editorial Panamericana.
- Rosa, C., Colimodio, D., Grabow, S., y Burdet, J. (2016). El dosaje de ferritina plasmática. *Hematología*, 20(1), 127-129.
- Rose, C., Brechignac, S., Vassilief, D., Pascal, L., Stamatoullas, A., Guerci, A., ... Fenaux, P. (2010). Does iron chelation therapy improve survival in regularly transfused lower risk MDS patients? A multicenter study by the GFM. *Leukemia Research*, 34(7), 864- 870. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2009.12.004>
- Ruiz, A., Briceño, O., Arteaga, M., Plumacher, Z., González, M., y Quintero, M. (2013). Anemia hemolítica hereditaria y sobrecarga de hierro. *VITAE Academia Biomédica Digital*, (2), 1-8. Retrieved from <http://www.bioline.org.br/abstract?id=val3002&lang=es>
- Sermini, C., Acevedo, M., & Arredondo, M. (2017). Biomarkers of metabolism and iron nutrition. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 34(4), 690-698. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3182>
- Shander, A., Cappellini, M., & Goodnough, L. (2009). Iron overload and toxicity: The hidden risk of multiple blood transfusions. *Vox Sanguinis*, 97(3), 185-197. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01207>.
- Shenoy, N., Vallumsetla, N., Rachmilewitz, E., Verma, A., & Ginzburg, Y. (2014). Impact of iron overload and potential benefit from iron chelation in low-risk myelodysplastic syndrome. *Blood*, 124(6), 873-881. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563221>

- Surribas, D. (2005). Proteínas relacionadas con el metabolismo del hierro. *Quimica Clinica*, 24(1), 5-40.
- Toma, A., Fenaux, P., Dreyfus, F., & Cordonnier, C. (2012). Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*, 97(10),1459-1470.
<https://doi.org/10.3324/haematol.2012.063420>
- Tostado, T., Benítez, I., Pinzón, A., Bautista, M., y Ramírez, J. (2015). Actualidades de las características del hierro y su uso en pediatría. *Acta Pediatrica de Mexico*, 36(3), 189-200.
- Toxqui, L., De Piero, A., Courtois, V., Bastida, S., Sánchez-Muniz, F., y Vaquero, M. (2010). Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular. *Nutricion Hospitalaria*, 25(3), 350-365.
<https://doi.org/10.3305/nh.2010.25.3.4583>
- Wang, W., Knovich, M., Coffman, L., Torti, F., & Torti, S. (2010). Serum ferritin: Past, present and future. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1800(8), 760-769. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011>
- Wood, J. (2007). Diagnosis and management of transfusion iron overload: The role of imaging. *American Journal of Hematology*, 82(S12), 1132-1135.
<https://doi.org/10.1002/ajh.21099>
- Wood J. (2014). Use of magnetic resonance imaging to monitor iron overload. *Hematology/oncology clinics of North America*, 28(4), 747–vii.
<https://doi.org/10.1016/j.hoc.2014.04.002>

IV. ANEXO

Anexo 1. Absorción del hierro en el enterocito



Fuente: Sermini, C., Acevedo, M., & Arredondo, M. (2017). Biomarkers of metabolism and Iron nutrition. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(4), 690-698. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3182>

Anexo 2. Biomarcadores del metabolismo del hierro

Parámetro	Valores normales
Ferritina sérica	Mujeres 4.63-204.00 ng/mL; Hombres 21.81 a 274.66 ng/mL
Hierro sérico	Rango de Referencia: 12.5-31.5 μmoles/L
Saturación de transferrina	Límite inferior normal: 6 meses a 6 años: 9% 7 a 12 años: 11% Adultos: 16%
Hepcidina	Rango de referencia Hombres: 29-254 μg/L Mujeres: 17-286 μg/L
Receptor para la transferrina	Rango de Referencia: 0.8-3.3 mg/dL

Fuente: Sermini, C., Acevedo, M., & Arredondo, M. (2017). Biomarkers of metabolism and iron nutrition. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(4), 690-698. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2017.344.3182>

Anexo 3. Consentimiento informado



Universidad de San Carlos de
Guatemala Facultad de Ciencias
Químicas y Farmacia Escuela de
Química Biológica

CONSENTIMIENTO INFORMADO NIVELES DE FERRITINA SÉRICA EN PACIENTES ONCOLÓGICOS POLITRANSFUNDIDOS

El presente estudio tiene como objetivo determinar los niveles de ferritina sérica en pacientes oncológicos politransfundidos; examen de laboratorio que se asocia con la sobrecarga de hierro. El presente estudio no conlleva ningún riesgo para su salud, ni tiene costo monetario. Se asegurará la confidencialidad de los datos proporcionados y los resultados de las pruebas de laboratorio realizadas. De igual manera se hace constar que, no se entregará compensación económica o tratamiento por parte de los investigadores y, que usted es libre de retirarse en cualquier momento.

. Durante su participación, se llenará una ficha epidemiológica con sus datos personales, posteriormente se le extraerán 5 mL de sangre (única toma de muestra) para realizar las pruebas de laboratorio correspondientes. Se hará una revisión de sus expedientes médicos, a partir de los cuales, se recabará información relacionada con antecedentes de enfermedad renal, hepática y cardiovascular. Cualquier duda o pregunta que surja durante el estudio se podrá consultar con los investigadores: Luisa María Sánchez Barrondo al número de teléfono 42140302, Osmar Josué Gamboa Cruz al 52833031 y Héctor José Cifuentes Mendoza al 42180384.

Por tanto, yo _____ me identifico con el No.
De DPI _____ certifico que he recibido la información concerniente
al estudio y decido participar de manera voluntaria en el mismo el día ___
_____ del mes de _____ del año _____,

Firma del participante

Anexo 4. Ficha epidemiológica



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia
Escuela de Química Biológica

SEMINARIO DE TESIS: “NIVELES DE FERRITINA SÉRICA EN
PACIENTES ONCOLÓGICOS POLITRANSFUNDIDOS”

FICHA EPIDEMIOLÓGICA	No. de ficha
Nombre	Edad (años)
Diagnóstico:	
Tiempo de evolución:	
Antecedentes médicos:	

Datos transfusionales

Número de transfusiones	
Tipo de sangre	
Observaciones	

Datos Clínicos - Sintomatología

Alteración hepática	Alteración cardíaca
Alteraciones del SNC	Alteraciones del sistema endocrino
Alteraciones musculares	Alteraciones gastrointestinales

Datos de laboratorio:

Eritrocitos	
VSE	
Leucocitos	
Hemoglobina	
Hematocrito	
Otros:	

Héctor José Cifuentes Mendoza

Seminarista

Luisa María Sánchez Barrondo

Seminarista

Osmar Josue Gamboa Cruz

Seminarista

M.A. Isabel Cristina Gaitán Fernández

Asesora

M.A. Keila Mariana Guerrero Gutiérrez

Asesora

M.Sc. Jorge Rodolfo Pérez Folgar

Revisor

M.Sc. Osberth Isaac Morales Esquivel

Director

Escuela de Química Biológica

M.A Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia