



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**FRECUENCIA DE SOBRECARGA DE HIERRO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA  
QUE HAN RECIBIDO TRANSFUSIONES DE CONCENTRADOS ERITROCITARIOS EN EL HOSPITAL DE  
PEDIATRÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA EN PEDIATRIA**

**PRESENTA:  
DRA. LAURA LIDIA GONZÁLEZ GARCÍA**

**TUTOR:  
DR. JORGE ALFONSO MARTÍN TREJO  
MÉDICO PEDIATRA Y HEMATÓLOGO ADSCRITO AL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI**

**MÉXICO, D.F. MARZO 2014**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**TÍTULO DE TESIS: “Frecuencia de sobrecarga de hierro en niños con leucemia linfoblástica aguda que han recibido transfusiones de concentrados eritrocitarios en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI”**

TESISTA: \_\_\_\_\_

Dra. Laura Lidia González García

Médico Residente de cuarto año de la especialidad en Pediatría Médica con sede en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional SXXI

ASESOR: \_\_\_\_\_

Dr. Jorge Alfonso Martín Trejo

Médico Pediatra y Hematólogo adscrito al Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional SXXI

COMITÉ DE EXAMEN:

PRESIDENTE: \_\_\_\_\_

Dra. Guadalupe Miranda Novales

SECRETARIO: \_\_\_\_\_

Dra. Carolina Sepúlveda Vildosola

VOCAL: \_\_\_\_\_

Dr. Mario Enrique Rendón Macías

VOCAL: \_\_\_\_\_

Dr. Jesús Bonilla Rojas

VOCAL: \_\_\_\_\_

# ÍNDICE

	PÁGINA
I. MARCO TEÓRICO	5
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
III. JUSTIFICACIÓN	12
IV. HIPÓTESIS	13
V. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN	14
VI. METODOLOGÍA	15
VII. ASPECTOS ÉTICOS	20
VIII. RECURSOS	21
IX. RESULTADOS	22
X. DISCUSIÓN	27
XI. CONCLUSIONES	29
XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
XIII. ANEXOS	33

## RESUMEN

### *Introducción:*

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia más común en niños y para su tratamiento se requiere del uso de quimioterapia, este tipo de pacientes requieren transfusiones de concentrados eritrocitarios que pueden ocasionar sobrecarga de hierro, y esto es importante debido a complicaciones como la hemosiderosis transfusional, que genera daño irreversible a distintos órganos.

### *Objetivo general:*

Investigar la frecuencia de sobrecarga de hierro en niños con LLA que han recibido transfusiones de concentrados eritrocitarios.

### *Objetivos particulares:*

Conocer los valores de ferritina sérica y el número de pacientes que tienen sobrecarga de hierro .

### *Material y método:*

*Lugar:* Hospital de Pediatría del centro Médico Nacional Siglo XXI (HP-CMN S XXI). Se incluyeron pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de certeza de LLA, incluidos en el protocolo LLA-HP 09 que hayan recibido al menos dos meses de tratamiento .

Se determinó el valor sérico de ferritina en una sola ocasión, en la que no cursara con proceso inflamatorio. Se consideró sobrecarga de hierro con ferritina mayor de 1000 ng/ml. Se investigó número de transfusiones realizadas, se realizó un análisis descriptivo de los pacientes, de la cantidad de pacientes con sobrecarga de hierro, el número de transfusiones que se otorgaron y de los valores de ferritina en estos pacientes.

### *Resultados*

El estudio se realizó en 2013 y 2014, los pacientes fueron incluidos desde del 2009 y hasta octubre del 2013. Se encontraron 103 pacientes que recibieron el protocolo LLA HP 09, fueron elegibles 59 para el presente estudio. No se excluyó ningún paciente. De los 59 pacientes incluidos, 28 fueron mujeres (47.5%) y 31 hombres (52.5%). La edad promedio fue de 7.29 años (Intervalo de 6 meses a 16 años).

De los pacientes con sobrecarga de hierro, la media de ferritina fue 722.01 ng/ml (31.7-5779). La media de transfusiones fue de 7.32 (2-22). La frecuencia de sobrecarga de hierro fue de 18.6%. La frecuencia de sobrecarga de hierro fue de 18.6%, lo que equivale a 11 pacientes. De estos pacientes, fueron cinco mujeres, seis hombres; con edades entre seis meses y 16 años, una mediana de 6.5 años; la fecha de los diagnósticos se encontraba entre 2009 y 2013, en cuanto a la estratificación por riesgo, seis pacientes se encontraban en riesgo normal, un paciente en riesgo intermedio y tres pacientes en riesgo alto; la morfología que presentaban estos pacientes, nueve pacientes se encontraban con diagnóstico de L1 y dos pacientes con L2; el inmunofenotipo que tenían era un paciente en T y diez pacientes pre b temprana; en cuanto a las transfusiones, la mediana fue de 7.5 transfusiones, con un intervalo (2 a 22), con una mediana de 6 transfusiones, todos con más de 10 transfusiones, el único con menos, tuvo cuatro y las características específicas de él; finalmente la ferritina de estos pacientes se encontraba con una media de 781.95ng/ml, un máximo de 5779 ng/ml y un mínimo de 1036 ng/ml.

### *Conclusiones*

La frecuencia de sobrecarga de hierro en niños con LLA en HP- CMN SXXI fue de 18.6%. A pesar de ser una muestra pequeña y no ser objetivo del estudio, se pudo relacionar, que más de 10 transfusiones de concentrado eritrocitario representa cifras de ferritina equivalentes a sobrecarga de hierro, esta información ya se ha informado en la literatura mundial. Una vez identificada la sobrecarga de hierro, en este grupo de pacientes es importante continuar con la valoración oportuna para detectar complicaciones y en su caso tratarlas.

## **TÍTULO DE LA INVESTIGACIÓN**

Frecuencia de sobrecarga de hierro en niños con leucemia linfoblástica aguda que han recibido transfusiones de concentrados eritrocitarios en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## MARCO TEÓRICO

Las leucemias son un grupo heterogéneo de padecimientos, que representan una expansión clonal y la detención en una etapa específica de la hematopoyesis normal mieloide o linfoide. (1)

En los últimos años ha habido un incremento en la incidencia de este padecimiento (2). La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia maligna más frecuente en la infancia. Fajardo y colaboradores informaron que en México la leucemia aguda ocupa el primer lugar y corresponde a 34.4% del total de neoplasias, de éstas la LLA es la más frecuente (83.3%). (5) La relación masculino- femenino fue de 1.2:1. El porcentaje de presentación por grupos de edad fue: menos de un año 3%, 1 a 10 años 74% (con un pico de incidencia entre los 2 a 5 años de 46%) y más de 10 años 24%. (4)

En los últimos años han existido avances notables en su tratamiento, con supervivencia libre de eventos a cinco años de 70–80% en México en pacientes tratados con quimioterapia múltiple efectiva combinada; sin embargo, existe un grupo de pacientes donde el resultado no es exitoso y mueren por actividad leucémica a pesar del uso sistemático de esquemas de tratamiento. (3)

La etiología precisa de la leucemia linfoblástica aguda se desconoce, sin embargo, la teoría predominante de la fisiopatología de la leucemia es que una única célula mutante progenitora hematopoyética, capaz de una autorrenovación indefinida, da lugar a mal diferenciados precursores hematopoyéticos. (6)

Clínicamente estos pacientes presentan síndromes febril, infeccioso, doloroso, hemorragiparo, anémico o infiltrativo, aisladamente o en combinación. La fiebre es el dato clínico más común y se encuentra en un 50 a 60% de los pacientes. La anemia, la cuenta anormal de leucocitos y trombocitopenia, se encuentra habitualmente al diagnóstico de leucemia y esto refleja el grado de reemplazo de médula ósea con linfoblastos. Más del 75% se presentan con anemia, que usualmente es normocítica normocrómica y está asociada a una cuenta baja a normal de reticulocitos. (6) En el caso de las leucemias, la anemia, clínicamente se comporta como una anemia crónica y la indicación de las transfusiones sanguíneas en este grupo de pacientes, usualmente es cuando esta es sintomática y habitualmente la hemoglobina es menor de 6 g/dl. (9) La Guía Mexicana para el uso clínico de la sangre, menciona dentro de sus criterios de transfusión de concentrados eritrocitarios, que en pacientes mayores de 4 meses con un hematocrito menor de 24% y se encuentren sometidos a quimioterapia y/o radioterapia deben ser transfundidos, con la

finalidad de mantener cifras de hemoglobina entre 8 y 10 g/dl, lo que permite continuar con su crecimiento y desarrollo. (10)

El diagnóstico debe realizarse con un aspirado de médula ósea, se acepta que se requiere más de 20% de blastos para establecer el diagnóstico certero de leucemia. (7)

El tratamiento de la leucemia es variado y depende del protocolo que se utilice en cada centro, y los medicamentos que pueden utilizarse tienen diversos efectos, la vía de administración, combinarlos y las fases del tratamiento dependen del tipo de leucemia y de la estratificación al diagnóstico, que el paciente reciba, todos, sin embargo al ser terapias mielosupresoras generan anemia, con incremento en la necesidad de transfusiones de concentrado eritrocitario.

La anemia en niños se define como la hemoglobina (Hb) 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media de concentración de Hb para una población normal del mismo sexo, edad y altitud, según la definición de la Organización Mundial de la Salud, las Naciones Unidas para la Infancia, y de la Universidad de Naciones Unidas. (8)

Los Concentrados de Glóbulos Rojos, se obtienen a partir de la donación de 1 U de sangre total de aproximadamente 400 ml a la cual se le ha extraído el plasma mediante centrifugación y contiene una concentración de hemoglobina no menor de 45 g o 70-80% de hematocrito por unidad, en un volumen de 200 y 300 ml, con hematocrito de 55 a 75%. Debe considerarse también que una unidad de glóbulos rojos aporta 250 mg de hierro. (11) En México las unidades de paquetes globulares contienen un volumen de entre 180 – 350 ml. La unidad puede ser almacenada en solución anticoagulante CPD-A1 (Citrato, fosfato, dextrosa, adenina) que permite mantener viables los hematíes durante 35 días almacenados entre +1 y +6°C; otras soluciones son CPDA-Manitol (Citrato, fosfato, dextrosa, adenina)(45 días) y CPD (Citrato, fosfato, dextrosa) (21 días), ACD (Citrato, fosfato, dextrosa) (21 días) y Heparina (48 horas). (12)

Las transfusiones sanguíneas no están exentas de efectos adversos o reacciones transfusionales, éstas se clasifican en reacciones agudas y tardías, y éstas a su vez en inmunitarias y no inmunitarias, dentro de estas últimas se describen las enfermedades infecciosas transmitidas por transfusión y la sobrecarga de hierro. (11) Actualmente se ha descrito que la hemocromatosis transfusional juega un papel importante en el desarrollo de enfermedad hepática crónica en niños con talasemia y con anemia drepanocítica, debido a que se transfunden con mucha frecuencia. (13)

La sobrecarga de hierro se define como un incremento de almacenamiento de hierro, independientemente de la presencia o ausencia de daño tisular. (15) Al no existir en el ser humano de un sistema capaz de eliminar el exceso de hierro facilita su acumulación y con ello la lesión de tejidos vitales (corazón, páncreas e hígado, principalmente) y conduce al desarrollo de daño en los órganos y el aumento de la morbi-mortalidad. (15)

Para comprender cómo es que el hierro se acumula, debemos saber que una vez que los eritrocitos llegan al final de su vida útil, son retirados de la circulación y transportados por macrófagos del sistema reticuloendotelial (RE), el cual rompe la hemoglobina de los eritrocitos ingeridos, así grandes cantidades de hierro se acumulan como grupos de hemosiderina en las células RE, cuando hay exceso de hierro, este llega al espacio extracelular y al plasma hasta que la capacidad de apotransferrina se satura, para posteriormente acumularse en los hepatocitos y otros parénquimas que conducen al desarrollo de daño orgánico. (16) En cuanto al daño se ha postulado ya desde hace varios años que la eficiencia del hierro ferroso para ceder electrones y la del hierro férrico para aceptarlos, es una característica fundamental para muchas reacciones bioquímicas del organismo, característica que lo convierte también en un peligro potencial, ya que fácilmente pueden formarse radicales libres nocivos, que promueven la oxidación de proteínas, peroxidación de lípidos de membrana y modificación de ácidos nucleicos; así que un incremento de éstos, que va más allá de la capacidad antioxidante del organismo, ocasiona estrés oxidativo acelerando la degeneración tisular. (18)

El reconocimiento de la sobrecarga de hierro es importante en los pacientes que sobreviven la leucemia linfoblástica aguda, debido a que se describe en la literatura demencia, ataxia cerebral, falla cardíaca y diabetes mellitus (16), incluso se conoce, que se desarrolla después de 10 a 20 transfusiones de concentrado eritrocitario y que incluso niños tan jóvenes como de 15 años pueden desarrollar una falla cardíaca secundaria. (17)

En cuanto a su estudio hay tres marcadores de hierro que pueden ser considerados: hierro sérico, saturación de transferrina y ferritina sérica. Hierro sérico no tiene valor en el diagnóstico de la sobrecarga de hierro, pero sigue siendo un índice obligatorio porque es necesario para la medición de la saturación de transferrina. En situaciones de sobrecarga de hierro, la saturación de la transferrina suele elevarse (> 50%) antes de los aumentos de ferritina en suero. La ferritina sérica aumenta en un número de situaciones de hierro no sobrecargado, incluyendo infecciones, agudas y crónicas, trastornos inflamatorios, necrosis hepatocelular, abuso de alcohol, entre otras; y esto es precisamente la debilidad de la medición de la ferritina como prueba diagnóstica para sobrecarga de hierro. En situaciones de sobrecarga de hierro la ferritina sérica es generalmente más alta que los límites normales superiores por sexo y edad (anexo 1) y se asocia con una alta

saturación de transferrina. En la hemocromatosis, concentraciones de ferritina por encima de 1000 ng /ml sugiere daño al hígado (fibrosis o cirrosis) y es indicativa de inicio de tratamiento. (16)

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. (17)

La saturación de transferrina se ha utilizado para detectar las fases tempranas y el desarrollo de hemocromatosis, la ferritina se ha utilizado como medida de sobrecarga de hierro en pacientes con enfermedades renales, talasemias y otras enfermedades malignas. Ya existen algunos estudios que han relacionado la concentración de ferritina sérica con el daño hepático, sin embargo han fallado en la demostración de las mismas solo al medir parámetros de laboratorio, de tal modo que el estándar de oro para el diagnóstico es la toma de biopsia con reporte histopatológico de la sobrecarga de hierro, teniendo como inconvenientes que la distribución de hierro es irregular y puede no encontrarse a pesar de tenerla, además que implica un procedimiento quirúrgico y anestésico con riesgos propios. (17)

Halonen y colaboradores publicaron en el 2003 un estudio donde se evaluó la sobrecarga de hierro hepático en pacientes que recibieron tratamiento para leucemia, en dicho trabajo se lograron determinar siderosis hepática por medio de histología, estimada a partir de muestras de biopsias hepáticas de 30 niños con edades entre 2.6 y 17.6 años; obteniendo que en 19 de 30 pacientes (63%), TIS (la puntuación total de hierro) en hígado fue > 15, lo que indica al menos la sobrecarga de hierro moderada. La ferritina sérica, hierro, transferrina y los niveles de saturación de hierro fueron más altos y más bajo nivel de transferrina en los pacientes con el contenido más alto de hierro hepático. TIS correlacionó significativamente más positivamente con la ferritina sérica ( $r = 0,899$ ), la transferrina saturación de hierro ( $r = 0,764$ ), y la cantidad de glóbulos rojos transfundidos ( $r = 0,783$ ). En tres (14%) de 22 pacientes, el nivel de ferritina sérica se mantuvo alta (> 1000 ng/mL). Concluyéndose que la ferritina parece ser el marcador serológico más útil para ello. (13)

El tratamiento de la sobrecarga de hierro es muy importante por las consecuencias que tiene sobre otros órganos, así que al tratarla el objetivo principal de la terapia es agotamiento de hierro para normalizar hierro corporal y para prevenir o reducir la disfunción orgánica.(19)

Hay diversos tratamientos ya propuestos a los largo de los años, como son flebotomía, eritrocitaféresis, quelación con deferoxamina o con deferasirox y todos tienen ventajas y desventajas unos sobre otros, así como efectos adversos. (19)

El tratamiento de la sobrecarga de hierro está indicado cuando las concentraciones de ferritina son superiores a 1,000 ng/mL, debido a las implicaciones que ya se ha mencionado. (20)

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más común en niños y para su tratamiento se requiere del uso de quimioterapia diversa de acuerdo a su estratificación y al protocolo utilizado para ello, este tipo de pacientes requieren transfusiones de concentrados eritrocitarios que pueden ocasionar sobrecarga de hierro, y este es un tema que recientemente ha generado el interés y es objeto de estudio y además existe escasa información al respecto, ya que pueden cursar con complicaciones secundarias a hemosiderosis y sufrir de importante morbilidad y mortalidad debido a la misma, por tal motivo es importante su estudio y en el caso de los niños su seguimiento a largo plazo, ya que finalmente los sobrevivientes de la leucemia, llegarán a ser adultos productivos y ese es precisamente el objetivo de la pediatría llevar al paciente durante esta etapa para que sea un adulto sano a nivel biopsicosocial.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones, actualmente es objeto de estudio debido a sus múltiples y graves complicaciones, que conlleva importante morbilidad y mortalidad, en los pacientes con LLA esta situación ha sido poco estudiada, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación

¿Cuál es la frecuencia de sobrecarga de hierro en niños con leucemia linfoblástica aguda que han recibido transfusiones de concentrados eritrocitarios en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## **JUSTIFICACIÓN**

La sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones, es un tema que actualmente es objeto de estudio en virtud de las graves complicaciones, en nuestro país no se ha descrito la frecuencia de la sobrecarga de hierro medida por ferritina, mucho menos en pacientes con leucemia o pediátricos, por lo que se considera un tema prioritario para realizar estudios debido al impacto que tendrá a futuro en estos niños.

## **HIPÓTESIS**

La frecuencia de sobrecarga de hierro en niños con leucemia linfoblástica aguda que han recibido concentrados eritrocitarios en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI será de al menos 14%, similar a lo reportado en estudios internacionales.

## **OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN**

### ***Objetivo general:***

1. Investigar cuál es la frecuencia de sobrecarga de hierro en niños con leucemia linfoblástica aguda que han recibido transfusiones sanguíneas de concentrados eritrocitarios.

### ***Objetivos particulares***

1. Conocer los valores de ferritina sérica, en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda que son pacientes del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI (HP-CMN S XXI)
2. Conocer el número de transfusiones de concentrado eritrocitario realizadas a niños con leucemia linfoblástica aguda en el HP-CMN S XXI.

## **METODOLOGÍA**

### ***Lugar de realización del estudio:***

- Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, que es una unidad de tercer nivel de atención que atiende a pacientes provenientes de los Hospitales Generales de Zona del sur del Distrito Federal y de estados del país principalmente Guerrero, Querétaro, Chiapas, Morelos.

### ***Tipo y diseño general del estudio***

- POR EL CONTROL DE LA MANIOBRA EXPERIMENTAL POR EL INVESTIGADOR:
  - Observacional
- POR LA CAPTACION DE LA INFORMACION:
  - Prolectivo
- POR LA MEDICION DEL FENOMENO EN EL TIEMPO:
  - Transversal.
- POR LA PRESENCIA DE UN GRUPO CONTROL:
  - Descriptivo
- POR LA DIRECCIÓN DEL ANÁLISIS:
  - Estudio transversal
- POR LA CEGUEDAD EN LA APLICACIÓN Y EVALUACION DE LAS MANIOBRAS:
  - Abierto.

### ***Universo de estudio:***

- Sujetos menores de 16 años de edad con diagnóstico de certeza de leucemia linfoblástica aguda, que están incluidos en el protocolo de tratamiento para la leucemia LLA-HP 09 que hayan recibido al menos dos meses de tratamiento con quimioterapia.

### ***Tamaño de de muestra:***

- Se incluyeron todos los pacientes en el protocolo LLA-HP 09 que recibieron al menos dos meses de tratamiento.

### ***Criterios de inclusión y exclusión***

- Inclusión

- Sujeto menor de 16 años que con diagnóstico de certeza de leucemia linfoblástica aguda, con aspirado de médula ósea, encontrado más de 20% de blastos, además de tener clasificación por inmunofenotipo, sin importar la estratificación por riesgo, que tengan al menos dos meses de tratamiento y que se encuentren en el protocolo HP 09.
  - Con antecedentes de transfusiones de concentrados eritrocitarios independientemente de la indicación.
  - Que cuenten con determinación de ferritina.
- Exclusión
- Pacientes con antecedente personal patológico documentado de enfermedad hepática crónica.
  - Pacientes que se encuentren con datos clínicos de infección, cirugía reciente (menor de 3 meses) o fiebre, en el momento de la determinación de ferritina.

	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
VARIABLES UNIVERSALES	Edad	Tiempo de vida de un sujeto desde el momento de su nacimiento.	Tiempo de vida del niño al momento de ingresarlo al estudio.	Cuantitativa Continua	Años y meses
	Sexo	Características genotípicas determinadas por la presencia de los cromosomas X e Y que le confieren al sujeto el que sea varón o hembra.	Características fenotípicas dadas por el genotipo y por las características sexuales primarias, que hacen al sujeto masculino o femenino.	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino
	Clasificación de leucemia por riesgo	Los pacientes con leucemia linfoblástica aguda se clasifican por riesgo, mismos que reciben tratamiento diferente de acuerdo a la siguiente clasificación. Bajo Estándar Alto	Protocolo HP-LLA09 los clasifica en:  RIESGO NORMAL  RIESGO INTERMEDIO.  RIESGO ALTO:  ANEXO 2	Cualitativa Nominal	Normal Intermedio Alto
	Clasificación de leucemia por morfología	L1 L2 L3  Anexo3	L1 L2 L3	Cualitativa Nominal	L1 L2 L3
	Clasificación de leucemia por inmunofenotipo	PRE B NULA PRE B TEMPRANA PRE B COMÚN PRE B TARDÍO PRE B B	PRE B NULA PRE B TEMPRANA PRE B COMÚN PRE B TARDÍO PRE B B	Cualitativa Nominal	PRE B NULA PRE B TEMPRANA PRE B COMÚN PRE B TARDÍO PRE B B
	Tiempo de evolución	Medida de tiempo que transcurre desde el diagnóstico de una enfermedad y el tiempo de tratamiento	Medida de tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la Leucemia linfoblástica aguda y el tiempo de tratamiento que ha tenido la misma.	Cuantitativa Continua	Meses.
	Quimioterapia	Tratamiento específico para cáncer	Fases del tratamiento de quimioterapia	cuantitativa	Inducción a la remisión Consolidación Intensificación Mantenimiento Vigilancia
VARIABLES DE INTERÉS	TRANSFUSIONES DE CONCENTRADOS ERITROCITARIOS	Es el procedimiento mediante cual se infunde por una vía intravenosa fracciones sanguíneas	El número de concentrados eritrocitarios administrados desde el diagnóstico de certeza hasta el momento de la evaluación.	Cuantitativa Discreta	Numero entero.
	FERRITINA SÉRICA	Compuesto de hierro-fósforo-proteína formado cuando el hierro hace complejo con la proteína apoferritina, es una modalidad de almacenamiento a corto plazo del hierro que se encuentra principalmente en la médula ósea, bazo e hígado	Forma de almacenamiento de hierro.	Cuantitativa Continua	ng/ml
	SOBRECARGA DE HIERRO	Incremento de almacenamiento de hierro, independientemente de la presencia o ausencia de daño tisular	Cifra de ferritina sérica mayor a 1000ng/ml	Cualitativa dicotómica	Si No

## **ANALISIS ESTADÍSTICO**

Una vez validada la base de datos se describió a la población por sus variables descriptoras con medidas de tendencia central de acuerdo a su distribución (medias con mínimos y máximos o medias y desviación estándar). De las variables de interés se documentó su distribución y variabilidad.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. El estudio se realizó en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, que es una unidad de tercer nivel de atención que atiende principalmente a pacientes provenientes de los Hospitales Generales de Zona del sur del Distrito Federal y de los estados de Guerrero, Querétaro, Chiapas, Morelos. Se identificó a los pacientes con diagnóstico de certeza de leucemia linfoblástica aguda que se incluyeron y reciben o recibieron como tratamiento el protocolo LLA-HP09, que inició en enero 2009 y se incluyeron pacientes que ingresaron hasta noviembre de 2013 y que hubieran tenido al menos dos meses de seguimiento y perfil de hierro en sus exámenes de seguimiento.
2. En caso de tener más de una determinación de ferritina sérica, se tomó la última realizada.
3. La medición de perfil de hierro se ha realizó en el laboratorio del CMN siglo XXI con el equipo y la técnica descrita en el anexo 5.
4. Los pacientes se captaron tanto en la consulta externa como en hospitalización, siempre y cuando cumplieran con los criterios de inclusión.
5. Se realizó la recolección de la información requerida en la hoja de concentración de datos elaborada *ex profeso* (anexo 6), dicha información fue tomada de los expedientes.
6. Se verificó en el expediente que al momento de la toma de muestra el paciente no se encontrara con datos clínicos de infección, cirugía reciente o fiebre.
7. La información se recolectó y se integró en una base de datos electrónica.
8. El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS 17, el cual incluyó un análisis descriptivo.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente proyecto de investigación no tiene riesgos, ya que es un estudio que requiere únicamente la toma de muestra de sangre venosa, la cual es escasa y que habitualmente se toma como parte del seguimiento en estos pacientes, estas fueron etiquetadas mediante un código para la identificación del paciente, este código será proporcionado por el grupo de investigación, con las iniciales del paciente así como el número consecutivo de la muestra tomada con el propósito de respetar la confidencialidad de los datos e identidad del paciente y respetar su individualidad.

Se estudió el fenómeno de sobrecarga de hierro en una población definida como vulnerable por su edad y dependencia social, económica y emocional. La justificación de llevar a efecto esta investigación en la población pediátrica es que el metabolismo del hierro no es igual que el de los adultos por lo que los resultados de estos últimos no se pueden extrapolar a la población infantil.

Las personas que participan en el proyecto tienen la preparación académica, la sensibilidad, honestidad y respeto por el paciente, declaran que no tienen conflicto de intereses ya que no son parte ni reciben remuneración por empresas relacionadas con el uso de transfusiones o tratamiento para la sobrecarga de hierro.

Los resultados que se obtuvieron de este estudio, de orientar hacia el diagnóstico de sobrecarga de hierro, obligan a los responsables del estudio a informar a los médicos tratantes de los pacientes de esta situación para que un grupo colegiado de hematólogos encargados del servicio del Hospital de Pediatría, determine si el paciente es candidato a recibir tratamiento para la misma, y se le informará a los padres del sujeto de esta situación.

Este estudio se realizó dentro de las normas establecidas en la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos consignados en el título IV en materia de investigación para la salud, en el artículo 17 del título segundo, donde se establece que el presente estudio es una investigación sin riesgo, ya que emplearon técnicas y métodos de investigación documental y no se tomó una muestra sanguínea ex profeso para sus fines. Toda la información fue colectada y resguardada de forma confidencial, generando un código de folios para cada uno de los pacientes, este código sólo podrá ser descifrado por la tesista. El presente protocolo de estudio se sometió a la evaluación del protocolo por el Comité Local de Investigación para su aprobación.

## **RECURSOS**

### ***Humanos.***

1. Tesista (residente de pediatría médica), y el tutor de tesis adscrito al servicio de hematología de la HP-CMN SXXI.
2. Personal de laboratorio del HP-CMN SXXI

### ***Físicos.***

1. Recursos físicos con los que se cuenta en el hospital para la atención integral de los niños
  - a. Laboratorio
  - b. Agujas
  - c. Medio electrónico para consultar resultados de laboratorio
2. La tesista dispuso de su propio equipo de computo para generar la base de datos y analizar los resultados
3. Hojas, lápices, plumas

### ***Financieros.***

1. Los recursos requeridos para la realización de este estudio (hojas, lápices, computadora, etc.) fueron cubiertos por los investigadores. Los recursos de laboratorio necesarios fueron sufragados por el hospital, ya que es un estudio que habitualmente se solicita en este tipo de pacientes, no se requirieron recursos extra para realizar el mismo.

## **RESULTADOS.**

El estudio se realizó entre 2013 y 2014, los pacientes fueron incluidos al protocolo de tratamiento y tuvieron vigilancia desde del 2009 y hasta octubre del 2013. Se encontraron 103 pacientes incluidos en el protocolo LLA-HP09, cumplieron criterios de inclusión y fueron incluidos 59 pacientes. No se excluyó ningún paciente. La edad promedio fue de 7.29 años (de 6 meses a 16 años). De los 59 pacientes incluidos, 28 fueron mujeres (47.5%) y 31 hombres (52.5%).

Todos tenían diagnóstico de certeza de LLA, encontrándose distribuidos por riesgo alto 12 pacientes (20.3%), intermedio 9 pacientes (15.3%) y normal 38 pacientes (64.4%), en cuanto a la morfología, se encontraron en L1 46 pacientes (78%) y en L2 13 pacientes (22%) y con respecto al inmunofenotipo se encontraron pre b temprana 54 pacientes (91.5%) y T Cinco pacientes (8.5%).

Con respecto a la fase de quimioterapia en la que se encontraban en primera consolidación 3 pacientes (5.1%), segunda consolidación un paciente (1.7%), tercera consolidación un paciente (1.7%), cuarta consolidación un paciente (1.7%), sexta consolidación dos pacientes (3.4%), intensificación cinco pacientes (8.5%), mantenimiento 25 pacientes (42.4%) y vigilancia 20 pacientes (33.9%).

La media de ferritina fue 722.01 ng/ml (31.7-5779). La media de transfusiones fue de 7.32 (2-22).

Tabla 1. Características de los pacientes

PROTOCOLO LLA-HP09			
SUJETOS INCLUIDOS			
GÉNERO	FEMENINO	28	47.50%
	MASCULINO	31	52.50%
EDAD (años)			
	MEDIA	7.29	Intervalo (0.5-16)
LEUCEMIA			
MORFOLOGIA			
	L1	46	78.00%
	L2	13	22.00%
	L3	0	
	T	5	8.46%
INMUNOFENOTIPO			
	PRE B TEMPRANA	54	91.5%
	T.	5	8.5%
RIESGO			
	NORMAL	38	64.40%
	INTERMEDIO	9	15.30%
	ALTO	12	20.30%
QUIMIOTERAPIA			
	CONSOLIDACION	9	15.25%
	INTENSIFICACIÓN	5	8.50%
	MANTENIMIENTO	25	42.40%
	VIGILANCIA	20	33.90%

La frecuencia de sobrecarga de hierro fue de 18.6%, lo que equivale a 11 pacientes. De estos pacientes, fueron cinco mujeres, seis hombres; con edades entre seis meses y 16 años, una mediana de 6.5 años; la fecha de los diagnósticos se encontraba entre 2009 y 2013, en cuanto a la estratificación por riesgo, seis pacientes se encontraban en riesgo normal, un paciente en riesgo intermedio y tres pacientes en riesgo alto; la morfología que presentaban estos pacientes, nueve pacientes se encontraban con diagnóstico de L1 y dos pacientes con L2; el inmunofenotipo que tenían era un paciente en T y diez pacientes pre b temprana; en cuanto a las transfusiones, la mediana fue de 7.5 transfusiones, con un intervalo (2 a 22), con una mediana de 6 transfusiones, todos con más de 10 transfusiones, el único con menos, tuvo cuatro y las características

específicas de él; finalmente la ferritina de estos pacientes se encontraba con una media de 781.95ng/ml, un máximo de 5779 ng/ml y un mínimo de 1036 ng/ml.

Tabla 2. Características de los pacientes con sobrecarga de hierro

PACIENTES CON SOBRECARGA		Número
GÉNERO	FEMENINO	5
	MASCULINO	6
EDAD (AÑOS)	EDAD PEDIATRICA	
	Intervalo 0.5-16	LACTANTES
Media 14.5	PREESCOLARES	0
	ESCOLARES	4
	ADOLESCENTES	6
RIESGO	NORMAL	6
	INTERMEDIO	2
	ALTO	3
MORFOLOGÍA	L1	9
	L2	2
INMUNOFENOTIPO	PRE B TEMPRANA	10
	T	1
TRANSFUSIONES	<5	1
	>10	10
FERRITINA ng/ml	MEDIA	781.95
	MAXIMO	5779
	MINIMO	1036

Tabla 3. Características de los pacientes con sobrecarga de hierro

PACIENTE	GÉNERO	EDAD (años)	MORFOLOGIA	INMUNOFENOTIPO	RIESGO	TRANSFUSIONES (número)	NIVELES DE FERRITINA (ng/ml)
1	Femenino	13	tempra pre b	L1	alto	20.00	5779.00
2	Femenino	16	tempra pre b	L1	alto	17.00	1851.00
3	Masculino	9	tempra pre b	I1	intermedio	18.00	1483.00
4	Femenino	0.5	tempra pre b	L1	alto	16.00	5779.00
5	Masculino	14	tempra pre b	L2	normal	15.00	1703.00
6	Femenino	6	tempra pre b	L1	normal	4.00	1166.00
7	Masculino	6	tempra pre b	L1	normal	11.00	1400.00
8	Masculino	14	tempra pre b	L1	normal	19.00	1171.00
9	Femenino	7	tempra pre b	L1	normal	22.00	2952.00
10	Masculino	10	tempra pre b	I2	normal	15.00	2902.00
11	Masculino	10	t	L1	intermedio	17.00	1036.00

## DISCUSIÓN

La media de ferritina fue 722.01 ng/ml (31.7-5779). La media de transfusiones fue de 7.32 (2-22). Para esta información no hay antecedentes reportados en la población estudiada, por lo que en este momento no se pueden hacer comentarios al respecto. La frecuencia de sobrecarga de hierro fue de 18.6%, este resultado es similar al informado por Halonen (13) en 2011, en población pediátrica, se reportó una frecuencia de 14%, este trabajo incluyó 30 pacientes con leucemia a los que se les realizó biopsia hepática en dicho trabajo se logró determinar siderosis hepática por medio de histología, estimada a partir de muestras de biopsias hepáticas de 30 niños con edades entre 2.6 y 17.6 años; obteniendo que en tres (14%) de 22 pacientes, el nivel de ferritina sérica se mantuvo alta (> 1000 ng /mL) y se correlacionó con los niveles de ferritina, de esta forma fue que se reportó la frecuencia de sobrecarga de hierro. En la presente investigación, el número de sujetos fue mayor aunque, el diagnóstico de sobrecarga de hierro sólo se hizo con niveles séricos de ferritina que fue del 18.6%, discretamente más alta., respecto a esta medición como se ha discutido en los antecedentes es el método diagnóstico actualmente aceptado para establecer el diagnóstico de sobrecarga de hierro.

López (21) en el 2011 publicó la sobrecarga de hierro en pacientes adultos con hemopatías que hubieran recibido más de 3 concentrados eritrocitarios, se incluyeron 54 pacientes, con al menos cinco enfermedades diferentes y encontraron un promedio de transfusiones de 12 (4- 43), con una media de ferritina de 1143ng/ml (107 ng/mL- 3810 ng/mL), con una frecuencia de sobrecarga de hierro de 54%. Concluyendo que la mayoría de los enfermos hematológicos que requerían apoyo transfusional con concentrado eritrocitario tuvieron concentraciones de ferritina superiores a 1,000 ng/mL y requerían quelación oportuna. En relación al trabajo actual, la media de transfusiones utilizadas fue menor y la frecuencia de sobrecarga de hierro también, sin embargo, la población estudiada es diferente y por supuesto el tiempo de tratamiento también, en el trabajo de López la evolución de la enfermedad con una media de 18 meses (1-84 meses). En nuestra investigación la mayoría de los pacientes se encontraban en los primeros tres años de tratamiento (64.5%), pero también la mayoría se encontraban ya sin quimioterapia intensiva (Periodo de mantenimiento o vigilancia 76.3%), lo que si es consistente es la sobrecarga de hierro relacionada con al menos 12 transfusiones.

Otro trabajo publicado por Cuesta en 2009, en el Hospital General Universitario de Valencia, España, informó acerca de la sobrecarga de hierro. El estudio fue realizado en 27 adultos entre 35 y 87 años, los cuales se habían transfundido no menos de 10 concentrados eritrocitarios en un periodo de 4 a 140 meses, y observaron un aumento de la ferritina sérica superior a 1000ng/ml, al recibir entre 15 y 25 unidades de concentrado eritrocitario, lo cual es similar a lo reportado en la

presente investigación, cuando se habla de transfusiones y sobrecarga de hierro, aunque la edad y las enfermedades de la población estudiada son diferentes. (22)

La mayor parte de trabajos que evalúan la sobrecarga de hierro y su relación con las transfusiones se ha hecho en pacientes con anemias hemolíticas (drepanocitosis y talasemias), en el 2003 se informó que existen 72 000 pacientes con estas enfermedades que han servido para investigar la sobrecarga de hierro, a partir de estos trabajos se ha considerado que una cifra de ferritina mayor de 1000 ng/ml es potencialmente cardioprotóxica en 15 años, y estas cifras se alcanzan tras 10 transfusiones de concentrados eritrocitarios, por lo tanto se han establecido ya estrategias para iniciar la quelación de manera oportuna ya que en la mayoría de los casos las transfusiones no pueden ser detenidas. (15)

Se ha considerado que por tratarse de una investigación retrolectiva probablemente no todas las transfusiones se hayan registrado de manera correcta en los expedientes a pesar de que la norma oficial mexicana y las guías de práctica clínica relacionadas con la transfusión humana son claras con respecto al registro, ya que se detectó que al menos dos transfusiones realizadas en el servicio de admisión continua no fueron registradas o las hojas de registro no fueron incluidas en los expedientes, es difícil cuantificar cuántos de estos eventos se presentaron, seguramente como resultado de este trabajo, parte del seguimiento de los pacientes con Leucemia deberá mejorar el registro de las transfusiones, para la presente investigación en los casos que se detectó este problema se interrogó a los padres quienes informaron de las transfusiones realizadas en admisión continua.

Definitivamente otra limitación para considerar a la ferritina como marcador de sobrecarga de hierro es que es un reactante de fase aguda de la inflamación, por lo tanto los niveles de esta proteína utilizada como marcador de sobrecarga de hierro puede estar elevada en procesos infecciosos o inflamatorios, esto se consideró al momento de tomar la muestra sanguínea o al recolectar la información, además de investigar mediante interrogatorio que no hubiera estado el sujeto en un periodo con inflamación o infección al momento de la toma de la muestra, probablemente una prueba que haría más certera esta condición y haría más dura la medición de la ferritina sería la medición de la proteína C reactiva como indicador de respuesta inflamatoria sistémica.

Al realizar esta investigación se ha detectado subregistro de las transfusiones y que no en todos los pacientes se buscó la sobrecarga de hierro como se esperaría desde el punto de vista asistencial, por lo que se deberán implementar estrategias para mejorar el registro, tener una detección oportuna, un tratamiento temprano y un punto que deberá evaluarse posteriormente será el seguimiento de esta sobrecarga de hierro, ya que al detenerse o disminuir las transfusiones por

la fase de tratamiento o la suspensión del mismo, el hierro depositado será utilizado disminuyendo, aunque se desconoce el porcentaje de hierro utilizable y el que permanecerá como sobrecarga que seguramente condicionará complicaciones.

Se requiere de nuevas investigaciones que evalúen la sobrecarga de hierro en la población pediátrica con LLA y otras investigaciones que evalúen los aspectos antes mencionados.

## **CONCLUSIONES**

Con la presente investigación se ha podido demostrar la sobrecarga de hierro en pacientes pediátricos con LLA en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI que han recibido transfusiones con concentrados eritrocitarios que representó 18.6% (11 sujetos), una población poco estudiada con esta complicación.

Esto es de vital importancia, ya que al detectar la sobrecarga de hierro debe de ser tratada con la finalidad de evitar daño orgánico sistémico, que en la mayor parte de los casos no es inmediato. Definitivamente el apoyo transfusional es un pilar fundamental en el tratamiento actual de la LLA y es una de las estrategias que ha llevado a la curación de esta enfermedad en el momento actual, alcanzando hasta 95% en protocolos internacionales publicados hasta el 2010, en nuestra población la tasa de supervivencia global en pacientes con LLA es del 80% en el protocolo evaluado de 1994 al 2004 (datos no publicados), el identificar la sobrecarga de hierro debe de ser tratada ya que los sobrevivientes de la leucemia llegarán a ser adultos productivos por lo tanto debe de intentarse que lleguen sin secuelas.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	AGO-DIC 2012	ENE-ABR 2013	ABR-NOV 2013	DIC 2013	ENE 2014	FEB 2014
Búsqueda de teoría	x	X	x	x	x	
Marco teórico	X					
Definición de metodología	X					
Presentación al comité de investigación		X				
Búsqueda de pacientes			X			
Recolección de datos.			X			
Generación de base de datos y análisis estadístico			X			
Generación de primer borrador de tesis			X	X		
Correcciones de tesis				X	X	X
Envío de documento final de tesis para ingresar a diplomación						X
Publicación de los resultados						X

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanzkowsky P: Leukemias. En: Lanzkowsky P, Ed: Manual of pediatric hematology and oncology. 5 Edición. San Diego: Elsevier, 2005: 518-527.
2. Bhatia S, Ross J, Greaves M, Robison L. Epidemiology and etiology. En: Pui C.H, Ed: Childhood leukemias. 2a Edición. Nueva York: Cambridge University Press, 1999. Capítulo 3: 38–49.
3. Mejía Aranguré J M: Incidencia de las leucemias agudas en niños de la ciudad de México, de 1982 a 1991. Salud pública México 2000; 42: 431-437.
4. Rodríguez L. Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el noreste de México. Revista Hematología México 2010; 11:78-81.
5. Fajardo Gutiérrez A: Cáncer en el niño. En: Fajardo Gutiérrez A, Epidemiología descriptiva. Ciudad de México: Cuéllar, 2002: 75-91.
6. Pui C.H, Crist W. Acute lymphoblastic leukemia. En: Pui C.H, Childhood leukemias. 2a Edición, Nueva York; Cambridge University Press, 1999: 14: 288-303.
7. Vardiman J., the 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114: 937-951.
8. Baker R, Greer F, y el committee on nutrition. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in Infants and young children (0 -3 Years of Age). Pediatrics 2010; 126: 1040.
9. Falcone M. Terapia transfusional en pacientes hematológicos. En: Di Pascuale S, Eds: Manual de medicina transfusional. Ciudad de México: Editorial Mc Graw-Hill, 2005: 11: 145-152.
10. Guía para el uso clínico de la sangre. Secretaría de Salud, Asociación Mexicana de Medicina Transfusional, A.C., Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología, A.C, Tercera edición enero 2007.
11. di Pascuale S. Efectos adversos de la transfusión de sangre y sus componentes, complicaciones de la terapia transfusional. En: di Pascuale S, Manual de medicina transfusional. Ciudad de México: Mc Graw-Hill, 2005: 57-90.

12. Norma Oficial Mexicana NOM-253-SSA1-2012, Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos.
13. Halonen P, Mattila J, Suominen P, Ruuska T, Salo M y Mäkiperna A. Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. *Pediatrics*, 2003; 11: 91 -96.
14. Mckenzie S. Anemia por defectos en la síntesis del hem. En: Mckenzie S, Hematología clínica. 2da edición. Ciudad de México: Manual Moderno 2000; 6: 145-175.
15. Beutler E, Hoffbrand V y Cook J. Iron deficiency and overload. *Hematology* 2003; 40-61.
16. Piperno A. Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica* 1998; 83:447-455
17. Vichinsky E. Oral iron chelators and the treatment of iron overload in pediatric patients with chronic anemia. *Pediatrics*. 2008; 121: 1253 -1256
18. Toxqui L, de Piero A, Courtois V, Bastida S, Sánchez-Muñiz J and Vaquero M. Deficiencia y sobrecarga de hierro; implicaciones en el estado oxidativo y la salud cardiovascular *Nutr Hosp*. 2010; 25:350-365
19. Adams P. y Barton J. How I treat hemochromatosis. *Blood*. 2010; 116:317-325
20. Vichinsky E. Oral iron chelators and the treatment of iron overload in pediatric patients with chronic anemia. *Pediatrics* 2008; 121: 1253 -125.
21. López-Hernández Ma, Álvarez Vera J L: Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. *Med Int Mex* 2011; 27: 17-22.
22. Cuesta Mirapeix Ma: Valoración de la sobrecarga de hierro transfusional en los pacientes hematooncológicos de nuestro hospital. En: 14 Congreso nacional de la asociación de enfermería hematológica. Valencia: Consorcio del hospital general universitario de Valencia, 2009: 44-46.

# ANEXOS

## Anexo 1

<http://www.irondisorders.org/tests-to-determine-iron-levels>

RANGOS NORMALES DE FERRITINA		
	HOMBRES	MUJERES
10-19 AÑOS	23-70NG/ML	6-40NG/ML
6-9 AÑOS		10-55 NG/ML
1-5 AÑOS		6-24NG/ML
7-12 MESES		60-80NG/ML
1-6 MESES		1-410NG/ML
1-30DIAS		6-400NG/ML

## **ANEXO 2**

Fuente: Protocolo LLA-HP 09

### **PROTOCOLO LLA-HP 09**

#### **RIESGO NORMAL:**

- 1.- Buena respuesta a la prednisona.
- 2.- Edad de 1 a 9 años.
- 3.- Leucocitos < a 20,000 / ml. (<20X1 a la 9/L).
- 4.- Estirpe no "T" o B.
- 5.- Ningún criterio de alto riesgo.

#### **RIESGO INTERMEDIO.**

- 1.- Edad < 1 o 6 años o mas.
- 2.- Leucocitos > a 20,000 y < 50000/ml
- 3.- Buena respuesta a la prednisona,
- 4.- Estirpe "T".
- 5.- Ningún criterio de alto riesgo.

#### **RIESGO ALTO:**

- 1.- Edad > de 10 años
- 2.- Pobre respuesta a la prednisona.
- 3.- Leucocitos > de 50,000 /ml.
- 4.- No respuesta al tratamiento de inducción el día 33 del ciclo.
- 5.- Translocación (9:22).
- 6.- Translocación (4:11)
- 7.- MLL (AF4)

### ANEXO 3

Bain BJ. Leukemia Diagnosis. A guide to the FAB Classification. Gower Medical Publishing, Londres 1990. 116pp.

Características citomorfológicas del linfoblasto según criterios del grupo Franco-Americano-Británico para LLA			
<b>Característica citológica</b>	<b>Tipo L1</b>	<b>Tipo L2</b>	<b>Tipo L3</b>
Tamaño	Pequeño	Grande	Grande
Cromatina	Homogénea	Heterogénea	Homogénea
Nucleolo	Regular 1 a 2	Grande 1 a 3	Prominente 1 a más
Citoplasma	Escaso	Moderado	Moderado-abundante
Basofilia	Discreta	Variable	Profunda
Vacuolas	Ausentes-escasas	Ausentes-escasas	Prominentes

## ANEXO 4

### Clasificación inmunofenotípica de BFM

ESTADIO DE DIFERENCIACIÓN	INMUNOFENOTIPO
PRE B NULA	HLA-DR,
PRE B TEMPRANA	HLA-DR, TDT, CD19, CD22, CD 24
PRE B COMÚN	HLA-DR, TDT, CD19 CD22, CD 24, CD10
PRE B TARDÍO	HLA-DR, TDT, CD19 CD22, CD 24, CD10 CD20
PRE B	HLA-DR, TDT, CD19 CD22, CD 24, CD10, CD20, IGC
B	HLA-DR, TDT, CD19, CD22, CD24, CD10, CD20 IGC IGS

## ANEXO 5

**Fuente:** Instructivo de laboratorio COBAS- Roche para analizar perfil de hierro.

### PERFIL DE HIERRO

#### 7A: Hierro.

Se analiza en el laboratorio COBAS®, por medio de un analizador Roche/Hitachi 912/ Modular P/Modular D: ACN 661.

El test es in vitro para la determinación cuantitativa de hierro en suero y plasma de humanos en analizadores automáticos Roche de química clínica.

El principio del test es colorimétrico. En un medio ácido, el hierro se libera e la transferrina, las muestras lipémicas se aclaran con detergente, el ascorbato reduce los iones de Fe<sup>3+</sup> liberados a iones Fe<sup>2+</sup>, que reaccionan entonces con FerroZine para formar un complejo cromático. La intensidad cromática es directamente proporcional a la concentración de hierro y puede medirse fotométricamente.

Los reactivos para las soluciones de trabajo son:

R1 Ácido cítrico 200mmol/L, tiourea 115mmol/L, detergente.

R2 Ascorbato sódico 150 mmol/L; FerroZine 6mmol/L, conservante.

Dentro de la obtención de muestra debe evitarse el uso de EDTA u oxalato porque proporciona valores reducidos y solo se utiliza suero o plasma centrifugado dentro del lapso de una hora.

La conservación y estabilidad sin abrir, a 2-8°C, hasta la fecha de caducidad indicada.

R1 y R2 abierto y refrigerado por 28 días y se deben proteger las muestras de la luz. La estabilidad hasta por 7 días es entre 15 y 25°, para 3 semanas entre 2 y 8°C y por varios años -15 a -25°C.

Material requerido (no suministrado)

Calibrador: C.I.a.s. (Calibrator for automated systems), Ref. 10759350 190

Controles: Precinorm U, p.ej. Ref. 10171743 122, o bien Precinorm U plus, Ref. 12149435 122;

Precipath U, p. ej. Ref. 10171778 122, o bien

Precipath U plus, Ref. 12149443 122,

PreciControl ClinChem Multi 1, Ref. 05117003 190, PreciControl ClinChem Multi 2, Ref. 05117216 190 NaCl al 0,9 %

SMS/Acid Wash o bien 0,2 N HCl para los analizadores Roche/Hitachi (excepto MODULAR D)

Equipo usual de laboratorio

Ejecución del test

Para un funcionamiento óptimo del test, observar las instrucciones de la presente metódica referentes al analizador empleado. Consultar el manual del operador del analizador en cuanto a las instrucciones específicas de ensayo.

Calibración

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente a un material de referencia primario.

S1: NaCl al 0,9 %

S2: C.f.a.s. (Calibrator for automated systems)

Frecuencia de calibraciones

Se recomienda una calibración a 2 puntos:

1. Tras cambiar de lote de reactivos según lo requiera el control de calidad

Control de calidad

Para el control de calidad, emplear el material de control indicado en la sección "Material requerido". Los intervalos y límites del control han de adaptarse a los requisitos individuales del laboratorio. Los valores deben situarse dentro de los límites establecidos. Cada laboratorio debería establecer mediciones correctivas en caso de obtener valores fuera del intervalo preestablecido.

Sírvase cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración del analito en cada muestra.

Factores de conversión:  $\mu\text{mol/L} \times 5,59 = \mu\text{g/dl}$   
 $\mu\text{mol/L} \times 0,0559 = \text{mg/L}$   
 $\mu\text{mol/dL} \times 0,179 = \mu\text{mol/L}$   
 $\mu\text{mol/dL} \times 0,010 = \text{mg/L}$

#### Limitaciones - Interferencias

Criterio: Recuperación dentro de  $\pm 10\%$  del valor inicial.

Ictericia" Sin interferencias significativas hasta un índice I de 60 (concentración de la bilirrubina conjugada y no conjugada:  $1026 \mu\text{mol/L}$  ó  $60 \text{ mg/dL}$ ).

Hemólisis: Sin interferencias significativas hasta un índice H de 80 (concentración de hemoglobina:  $50 \mu\text{mol/L}$  ó  $80 \text{ mg/dL}$ ). Las concentraciones elevadas de hemoglobina producen valores falsos positivos debido a la contaminación de la muestra con el hierro fijado a la hemoglobina.

Lipemia (Intralipid): Sin interferencia significativa hasta un índice L de 1.000. No existe una concordancia satisfactoria entre el índice L (correspondiente a la turbidez) y la concentración de triglicéridos.

Valores falsos reducidos pueden obtenerse para pacientes bajo tratamiento con suplementos férricos o fármacos fijadores de metales, ya que en estos casos el hierro fijado al fármaco puede no reaccionar satisfactoriamente en la presente prueba.

En presencia de altas concentraciones de ferritina  $> 1.200 \mu\text{mol/L}$  ya no puede presuponerse que el hierro sérico esté casi totalmente ligado a la transferrina. Por esto, tales resultados de hierro no pueden emplearse para calcular la capacidad total de fijación del hierro (TIBC) o la saturación porcentual de la transferrina (SAT en %).

En casos muy raros pueden obtenerse resultados falsos debidos a la gammapatía, particularmente del tipo IgM (macroglobulinemia de Waldenstroem).

Con fines diagnósticos, los resultados obtenidos con el test siempre deben evaluarse junto al historial del paciente, los exámenes clínicos y los resultados de otros análisis.

#### Límites e intervalos

##### *Intervalo de medición*

$0,90-179 \mu\text{mol/L}$  ( $5-1.000 \mu\text{g/dL}$ )

Determinar las muestras con concentraciones superiores a  $> 1.000 \mu\text{g/dL}$  por la función de repetición del ciclo. En analizadores sin función de repetición, las muestras con una concentración superior se diluyen manualmente con una solución de cloruro sódico al  $0,9\%$  o con agua destilada o desionizada (p.ej.  $1 + 1$ ). El resultado se multiplica por el factor de dilución correspondiente (p.ej.  $2$ ).

##### Analizador Roche/Hitachi 912

Determinar las muestras con concentraciones superiores por la función de repetición del ciclo. La dilución automática de las muestras por la función de repetición del ciclo es de  $1 : 2$ . Los resultados de las muestras diluidas por la función de repetición del ciclo se multiplican automáticamente por el factor  $2$ . Analizadores Roche/Hitachi MODULAR PIMODULAR D

Determinar las muestras con concentraciones superiores por la función de repetición del ciclo. La dilución automática de las muestras por la función de repetición del ciclo es de  $1 : 2,14$ . Los resultados de las muestras diluidas por la función de repetición del ciclo se multiplican automáticamente por el factor  $2,14$ .

##### *Límites inferiores de medición*

##### *Límite inferior de detección del test*

$0,90 \mu\text{mol/L}$  ( $5 \mu\text{g/dL}$ )

El límite inferior de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como el valor situado a tres desviaciones estándar por encima del estándar

bajo (estándar  $1 + 3 \text{ DE}$ , repetibilidad,  $n = 21$ ).

#### Valores teóricos

##### Suero-plasma

Adultos:  $5,83-34,5 \mu\text{mol/L}$ , ( $33-193 \mu\text{g/dL}$ )

La concentración de hierro en suero y plasma depende de la ingestión de hierro y está sujeta a variaciones circadianas.

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y, en caso necesario, establecer sus propios valores.

#### Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento obtenidos en los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

#### Precisión

La precisión ha sido determinada empleando muestras humanas y controles según un protocolo interno con repetibilidad\* (n = 21) Y precisión intermedia\*\* (5 alícuotas por serie, 1 serie por día, 21 días). Se han obtenido los siguientes resultados:

Muestra	Repetibilidad*			Precisión		
	VM μmol/L	CV μg/dL	CV %	VM μmol/L	CV μg/dL	CV %
Suero humano	9,31	52	1,2	8,23	46	1,8
Precinorm U	16,1	90	0,9	16,6	93	1,1
Precipath U	23,6	132	0,8	24,7	138	0,6

• repetibilidad = precisión intraserie

•• precisión intermedia = precisión total/precisión interensayo/precisión día a día

#### Comparación de métodos

Una comparación electuada entre la determinación de hierro realizada con los nuevos (y) y los anteriores (x) reactivos de Roche para la determinación del hierro en el analizador Roche/Hitachi 917 ha proporcionado la siguiente correlación (μg/dL):

Passing' Bablok"	Regresión lineal
$y = 0,985x + 1,92$	$Y = 0,975x + 2,59$
$T = 0,982$	$r = 0,999$

Cantidad de muestras medidas: 90

La concentración de las muestras se situó entre 2,15-74,3 μg/dL, (12-415 μg/dL).

## 7B: Ferritina

Se realiza en el laboratorio Cobas®, con un equipo Roche / Hitachi, con analizadores Elecsys 2010, Modular analytics E170, cobas e 411, cobas e 601

Uso inmunológico.

Test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa de la ferritina en suero y plasma humanos.

Este inmunoensayo "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) de electroquimioluminiscencia está concebido para ser utilizado en los inmunoanalizadores elecsys y cobas e.

Principio del test.

Técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

1ra incubación: 10µL de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal específico, antiferritina y un anticuerpo monoclonal específico antiferritina marcado con quelato de rutenio, forman un complejo sándwich.

2da incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

Reactivos y soluciones de trabajo.

M: Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente) 1 frasco 6.5ml: micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72mg/ml; conservante.

R1: Anticuerpos anti-ferritina- biotina (tapa gris), 1 frasco 10 ml. Anticuerpos biotinilados monoclonales antiferritina (ratón) 3 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.2, conservante.

R2: Anticuerpos antiferritina-Ru(bpy) (tapa negra), 1 frasco, 10 ml, anticuerpos monoclonales antiferritina (ratón) marcados con quelato de rutenio 6.0 mg/L; tampón fosfato 100mmol/L, pH 7.2; conservante.

Conservación y estabilidad.

Guardar a 2-8°C

Conservar en estuche de reactivos Elecsys Ferritin en posición vertical para garantizar la disponibilidad total de las micropartículas durante la mezcla automática antes del uso.

Estabilidad:

Sin abrir 2-8°C hasta la fecha de caducidad

Abiertos de 2-8°C 12 semanas

En los analizadores 6 semanas.

Obtención y preparación de las muestras

Suero recogido en tubos estándar de muestra.

Plasma tratado con heparina de sodio y de litio, EDTA tripotásico y citrato sódico.

Si se emplea citrato sódico como anticoagulante, corregir los resultados en +10%.

Criterio:

Recuperación dentro de 90-110% del valor sérico o bien, la pendiente 0.9-1.1 + intersección dentro de <+2 veces la sensibilidad analítica (LID) + coeficiente de correlación > 0.95

Estabilidad : 7 días a 2-8°C, 12 meses a -20°C

El tipo de muestras al que se hace referencia fue analizado con tubos de recogida de muestras seleccionadas, comercializados en el momento de efectuar el análisis, sin haber empleado la totalidad de los tubos existentes de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener materiales diferentes que en ciertos casos, llegan a afectar los resultados analíticos. Si las muestras se procesan en tubos primarios (en sistemas de recogida de muestras), atégase a las instrucciones del fabricante de tubos.

Centrifugue las muestras que contengan precipitado antes de efectuar la prueba. No emplee muestras inactivas por calor. No utilice muestras ni controles estabilizados con azida. Se debe garantizar una temperatura de 20-25°C para la medición de muestras de pacientes, calibradores y controles.

Debido a posibles efectos de evaporación, determinar las muestras, controles y calibradores dentro de un lapso de 2 horas.

#### **Material suministrado**

Consultar la sección "Reactivos - Contenido y concentraciones" en cuanto a los reactivos suministrados.

#### **Material requerido adicionalmente (no suministrado)**

REF 03737586190, Ferritin CalSet, 4 x 1 mL  
IBffl 04415299190, PreciControl Anemia, para 2 x 2 mL de PreciControl Anemia 1, 2 Y 3 c/u o bien  
REF11776452122, PreciControl Tumor Marker, para 2 x 3 mL de PreciControl Tumor Marker 1 y 2 c/u o bien  
REF 05618860190, PreciControl Varia, para 2 x 3 mL de PreciControl Varia 1 y 2 c/u  
REF 04415299160, PreciControl Anemia, para 2 x 2 mL de PreciControl Anemia 1, 2 Y 3 c/u (para los EE.UU.) o bien  
REF 11776452160, PreciControl Tumor Marker, para 2 x 3 mL de PreciControl Tumor Marker 1 y 2 c/u (para los EE.UU.)  
REF11732277122, Diluent Universal, 2 x 16 mL de diluyente para muestras o  
REF 03183971122, Diluent Universal, 2 x 36 mL de diluyente para muestras Equipo de laboratorio usual  
Analizadores Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170 ó **cobas e**

Material adicional para los analizadores Elecsys 2010 y **cobas e** 411:

REF11662988122, ProCell, 6 x 380 mL de tampón del sistema  
REF11662970122, CleanCell, 6 x 380 mL de solución detergente para la célula de lectura  
REF11930346122, Elecsys SysWash, 1 x 500 mL de aditivo para el agua de lavado  
REF11933159001, Adapter para SysClean  
REF11706802001, Elecsys 2010 AssayCup, 60 x 60 tubos de ensayo 1Bffl11706799001, Elecsys 2010 AssayTip, 30 x 120 puntas de pipeta

Material adicional para los analizadores MODULAR ANALYTICS E170 y **cobas e** 601:

REF 04880340190, ProCell M, 2 x 2 L de tampón del sistema  
REF 04880293190, CleanCell M, 2 x 2 L de solución detergente para la célula de lectura  
REF 03023141001, PC/CC-Cups, 12 recipientes para atemperar las soluciones ProCell M y CleanCell M antes de usar  
REF 03005712190, ProbeWash M, 12 x 70 mL de solución detergente para finalizar el procesamiento y enjuagar tras cambiar de reactivos. 1Bffl121 02137001, Assay Tip/ AssayCup  
Combimagazine M, 48 cargadores con 84 tubos de ensayo o puntas de pipeta, bolsas de residuos  
REF 03023150001, WasteLiner, bolsas de residuos  
REF 03027651001, SysClean Adapter M

Material adicional para todos los analizadores:

REF11298500316, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente del sistema  
REF 11298500160, Elecsys SysClean, 5 x 100 mL de solución detergente del sistema (para los EE.UU.)

#### **Ejecución del test**

Para garantizar el funcionamiento óptimo del test, observe las instrucciones de uso del analizador utilizado. Consultar el manual del operador apropiado para obtener las instrucciones de ensayo específicas del analizador.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de 15 cifras deberá introducirse manualmente.

Antes de usar, atemperar los reactivos refrigerados a aprox. 20°C y colocarlos en el rotor de reactivos del analizador (a 20°C). Evitar la formación de espuma. El analizador realiza **automáticamente** los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

### **Calibración**

Trazabilidad: El test Elecsys Ferritin (ffil 03737551) ha sido estandarizado frente al test Elecsys Ferritin (ffil11820982). El test Elecsys Ferritin (ffil11820982) ha sido estandarizado frente a la prueba Enzymun-Test Ferritin, estandarizada a su vez frente al 1st International Standard (IS) del reactivo para ferritina (hígado humano) 80/602 del Instituto Nacional para Estándares y Control Biológicos de los EE.UU. (NIBSC).

Se han realizado estudios de la recuperación que incluyen el presente estudio? a fin de evaluar la rastreabilidad del test Elecsys Ferritin respecto de estándares internacionales más recientes (2nd IS 80/578 y 3rd IS 94/572) obteniéndose resultados que concuerdan satisfactoriamente.

Cada reactivo de Elecsys Ferritin contiene un código de barras que incluye toda la información específica necesaria para la calibración del lote de reactivos. La curva máster preestablecida es adaptada al analizador a través de Elecsys Ferritin CalSet.

*Intervalo de calibraciones:* Efectuar una calibración por lote con reactivos frescos (registrados como máximo 24 horas antes en el analizador).

Se recomienda repetir la calibración:

tras 1 mes (28 días), si se trata del mismo lote de reactivos

tras 7 días, al emplear el mismo estuche de reactivos en el analizador en caso necesario,

p.ej.: si el control de calidad se encuentra

fuera del intervalo indicado

### **Control de calidad**

Para el control de calidad, sírvase emplear Elecsys PreciControl Anemia 1,2 Y 3 o bien Elecsys PreciControl Tumor Marker 1 y 2 o bien Elecsys PreciControl Varia 1 y 2.

Pueden emplearse otros materiales de control apropiados.

Los controles con diferentes intervalos de concentración deberían efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y siempre que

se realice una calibración. Los intervalos y límites de control tienen que adaptarse a las necesidades individuales de cada laboratorio. Los resultados deben hallarse dentro de los límites definidos.

Cada laboratorio debería establecer medidas correctivas en caso de obtener valores fuera del intervalo preestablecido.

Sírvase cumplir con las regulaciones gubernamentales y las normas locales de control de calidad pertinentes.

### **Cálculo**

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra (en ~g/L ó ng/mL).

### **Limitaciones - Interferencias**

El test no se ve afectado por ictericia (bilirrubina < 1112 ~moVL

ó < 65 mg/dL), hemólisis (Hb < 0,31 mmol/L ó < 0,5 g/dL), lipemia (Intralipid < 3300 mg/dL), ni biotina < 205 nmol/L ó < 50 ng/mL.

Criterio: Recuperación dentro de ± 10 % del valor inicial.

En pacientes en tratamiento con altas dosis de biotina (> 5 mg/día), la extracción de la muestra no debería efectuarse antes de 8 horas tras la última administración.

No se han observado interferencias por factores reumatoides hasta una concentración De 2500 UI/mL.

No se ha registrado el efecto prozona (high dose hook) con concentraciones de ferritina de hasta 100000 ~g/L (ng/mL).

Se analizaron in vitro 19 fármacos de uso extendido sin encontrar interferencias. Las concentraciones terapéuticas de iones de hierro<sup>2+</sup> y de hierro<sup>3+</sup> no interfieren con el test Elecsys Ferritin.

En casos aislados pueden presentarse interferencias por títulos extremadamente altos de anticuerpos específicos contra el analito, la estreptavidina y el rutenio. Estos efectos se han minimizado gracias a una concepción analítica adecuada.

Para el diagnóstico, los resultados del ensayo siempre deben interpretarse conjuntamente con el historial médico del paciente, el análisis clínico así como los resultados de otros exámenes.

Límites e intervalos Intervalo de medición

0,500-2000 µg/L (ng/mL), definido por el límite de detección y el máximo de la curva máster. Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 0,500 µg/L (ng/mL). Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 2000 µg/L (ng/mL) o bien diluidos por el factor 50 respectivamente hasta 100000 µg/L (ng/mL).

Límites inferiores de medición

*Límite inferior de detección (LDL)*

Límite inferior de detección: 0,50 µg/L (ng/mL)

El límite de detección equivale a la menor concentración medible de analito que puede distinguirse de cero. Se calcula como la concentración situada a 2 desviaciones estándar por encima del estándar más bajo (calibrador máster, estándar 1 + 2 DE, estudio de repetibilidad, n = 21).

Dilución

Las muestras con concentraciones de ferritina superiores al intervalo de medición pueden diluirse con Elecsys Diluent Universal. Se recomienda una dilución de 1 :50 (automáticamente por los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010, cobas e o bien de forma manual).

La concentración de la muestra diluida debe ser > 40 µg/L (ng/mL).

En caso de dilución manual, multiplicar los resultados por el factor de dilución. El software de los analizadores MODULAR ANALYTICS E170, Elecsys 2010 y cobas e toma en cuenta la dilución automática al calcular la concentración de las muestras.

Intervalo de referencia 10

A continuación se indican los resultados obtenidos en un estudio efectuado con el test Enzymin-Test Ferritin en las muestras de 224 personas sanas (104 mujeres - principalmente en la fase premenopáusia - y 120 hombres). Los valores corresponden a los percentiles 5 y 95.

Hombres, 20-60 años: 30-400 µg/L (ng/mL)

Mujeres, 17-60 años: 13-150 µg/L (ng/mL)

Cada laboratorio debería comprobar si los intervalos de referencia pueden aplicarse a su grupo de pacientes y en caso necesario establecer sus propios valores.

Datos específicos de funcionamiento del test

A continuación, se indican los datos representativos de funcionamiento de las pruebas en los analizadores. Los resultados de cada laboratorio en particular pueden diferir de estos valores.

Precisión

La precisión ha sido determinada mediante reactivos Elecsys, una mezcla de sueros humanos y controles según un protocolo modificado (EP5-A) del CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute): en 6 determinaciones diarias durante 10 días (n = 60); la repetibilidad, en el módulo MODULAR ANALYTICS E170, n = 21, habiéndose obtenido los siguientes resultados:

Analizadores Elecsys 2010 y cobas e 411

Muestra	VM µg/L (ng/mL)	Reproducibilidad		Precisión intermedia	
		DE µg/L (ng/mL)	CV %	DE µg/L (ng/mL)	CV %
Suero humano 1	30,7	0,55	1,8	0,92	2,9
Suero humano 2	232	4,26	1,8	7,52	3,2
Suero humano 3	1482	30,2	2,0	37,8	2,6
PreciControl	22,2	0,48	2,1	0,71	3,2
PreciControl	221	4,19	1,9	4,75	2,2

b) Reproducibilidad = precisión intraserie e) TM = Tumor Marker

Analizadores MODULAR ANALYTICS E170 y cobas e 601

Muestra	Reproducibilidad			Precisión intermedia		
	VM µg/L (ng/mL)	DE µg/L (ng/mL)	CV %	VM µg/L (ng/mL)	DE µg/L (ng/mL)	CV %
Suero humano	19,4	0,57	3,0	14,7	0,59	4,0
Suero humano	234	7,31	3,1	361	15,8	4,4
Suero humano	1446	51,4	3,6	1655	68,5	4,1
PreciControl	22,2	0,63	2,9	23,8	1,03	4,3
PreciControl	226	5,22	2,3	247	12,2	4,9

#### Comparación de métodos

Una comparación del método Elecsys Ferritin, [Bg8 03737551 (y) con el test Elecsys Ferritin, [Bg8 11820982 (x) basada en muestras clínicas ha proporcionado las siguientes correlaciones:

Cantidad de muestras medidas: 134

Passing/Bablok<sup>11</sup>  $y = 1,00x + 0,72$   $r = 0,984$

Regresión lineal  $y = 0,99x + 4,11$

$r = 0,999$

La concentración de las muestras se situó entre aprox. 2,68 y 1891 µg/L (ng/mL).

Especificidad analítica

Ferritina hepática humana, recuperación del 100 % Ferritina esplínica humana, recuperación del 85 % Ferritina cardíaca humana, recuperación del 1 %

7C: Capacidad de hierro sin saturar.

#### Información del sistema

Analizadores Roche/Hitachi 9121MODULAR: ACN 785

#### Uso previsto

Test destinado a la determinación cuantitativa de la capacidad de fijación del hierro sin saturar en suero y plasma.

La determinación de la capacidad de fijación del hierro se utiliza para diagnosticar y tratar la anemia. Roche Diagnostics UIBC es un método directo destinado a ser utilizado en **105** analizadores automáticos Roche/Hitachi de química clínica.

#### Ejecución de test

El suero se añade a un tampón alcalino/solución reductante que contiene una concentración conocida de hierro para saturar los sitios de fijación disponibles de la transferrina. El cromógeno FerroZine reacciona únicamente con  $Fe^{2+}$ ; por eso, se añade hierro reductante para garantizar que todo el hierro este presente en estado ferroso.

El hierro excesivo divalente sin fijar reacciona con el cromógeno FerroZine y forma un complejo magenta que se mide espectrofotométricamente.

La capacidad de fijación de hierro sin saturar equivale a la diferencia medida en las concentraciones de la solución añadida de hierro y el exceso de hierro sin fijar. La capacidad total de fijación del hierro equivale al hierro sérico sumado a la capacidad de fijación de hierro sin saturar.

#### Preparación de los reactivos

Para Refs. 12146398216 Y12146282216

R1: Conectar un frasco 1a a un frasco 1 utilizando uno de los adaptadores adjuntos. Mezcle invirtiendo ligeramente, finalizando con la solución del frasco 1. Conecte el frasco de solución 1 al frasco 1 b mediante el adaptador. Mezcle invirtiendo ligeramente, finalizando con la solución del frasco.

R2: El contenido esto listo para el uso.

Para Ref. 11877909 216

R1: Vierta el contenido de un frasco 1 a y un frasco 1 b a un frasco .1Mezclar invirtiendo suavemente.

Para Ref. 11877917 216

R2: El contenido esta listo para el uso.

#### Conservación y estabilidad

Sin abrir, a 15-25 °C: hasta la fecha de caducidad indicada. R1: abierto y refrigerado en el analizador, 14 días.

R2 abierto y refrigerado en el analizador, 14 días.

#### Obtención y preparación de las muestras!

Emplear únicamente tubos o recipientes adecuados para recoger y preparar las muestras.

Solo se han analizado y encontrado aptas las muestras aquí mencionadas.

Recoger las muestras de suero en tubos estándar. Separe el suero del coagulo dentro de una hora tras recogerlo.

Estabilidad:

7 días a 2-8 °C

4 días a 15-25 °C

Centrifugar las muestras que contienen precipitado antes de efectuar el test. Los diferentes tipos de muestra fueron analizados en tubos de recogida de muestras seleccionados, comercialmente disponibles en aquel momento, lo cual significa que no fueron analizados todos los tubos de todos los fabricantes. Los sistemas de recogida de muestras de diversos fabricantes pueden contener diferentes materiales que en ciertos casos pueden llegar a afectar los resultados de los análisis. Si las muestras se procesan en tubos primarios (sistemas de recogida de muestras), seguir las instrucciones del fabricante de los tubos.

#### Material suministrado

Consultar la sección 'Reactivos - Soluciones de trabajo' en cuanto a los reactivos suministrados.

Material requerido (no suministrado) Calibrador: Iron Standard, Ref. 12146401216 Controles:

Precinorm U plus, Ref. 12149435 122, 12149435 160 (para los EE.UU.) Precipath U plus,

Ref12149443 122, 12149443 160 (para los EE.UU.) NaCl al 0,9 % H2O destilada o desionizada, sin hierro Equipo usual de laboratorio .

#### Ejecución del test

Trazabilidad: El presente método ha sido estandarizado frente al estándar de hierro del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología de los EE.UU. (NIST). S1: NaCl al 0,9 % S2: Iron Standard

Frecuencia de calibraciones Se recomienda recalibrar:

Calibración del blanco cada 4 horas calibración de 2 puntos cada 24 horas

Calibración de 2 puntos al cambiar de lote o de frasco según lo requiera el control de calidad

#### Control de calidad

Para el control de la calidad, emplear el material de control indicado en la sección "Material requerido". Puede emplearse también otro material de control apropiado. Los intervalos y límites de control deben adaptarse a los requerimientos de cada laboratorio en particular.

Los valores deben situarse dentro de los límites establecidos. Cada laboratorio debería establecer mediciones correctivas en caso de obtener valores fuera del intervalo preestablecido.

#### Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración del analito en cada muestra.

Factores de conversión:

lg/dL x 0,179 = l/mol/L de UIBC4 prnobl, x 5,59 = lg/dL de UIBC

Muestra	Repetibilidad*			Precisión intermedia"		
	VM ~mol/L	VM ~g/dL	CV %	VM ~mol/L	VM ~g/dL	CV %
Suero humano	32,9	184	1,6	69,4	388	5,1
Suero humano	64,6	361	0,7	21,3	119	4,8
Control	16,7	93	3,2	16,0	89,4	5,4

\* repetibilidad = precisión intraserie

.. precisión intermedia = precisión total/precisión interensayo/precisión día a día

#### Comparación de métodos

Una comparación de la determinación de UIBC empleando el reactivo de UIBC de Roche Diagnostics en el analizador Roche/Hitachi 917 (y) Y en el analizador Roche/Hitachi 717 (x) ha dado la siguiente correlación (~g/dL):

Passing/Bablok<sup>9</sup>

$$y = 0,951 x + 3,69$$

Regresión lineal

$$Y = 0,940x + 6,53$$

$$r = 0,973 \text{ Cantidad de muestras medidas: } 112$$

La concentración de las muestras se situó entre 7,5-365,3 pmol/L, (42,0-365,0 ~g/dL).

**ANEXO 6: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

<b>PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</b>		
<b>“Frecuencia de sobrecarga de hierro en niños con leucemia linfoblástica aguda que han recibido transfusiones de concentrados eritrocitarios en el Centro Médico Nacional Siglo XXI”</b>		
<b>Num.</b>	<b>Folio.</b>	
<b>Nombre</b>		
<b>Número de afiliación</b>		
<b>Edad</b>		
<b>Sexo</b>		
		<b>FECHA</b>
<b>Diagnóstico de certeza</b>		
<b>Clasificación de leucemia</b>		
<b>Riesgo</b>	<input type="radio"/> <b>Normal</b> <input type="radio"/> <b>Intermedio</b> <input type="radio"/> <b>Alto</b>	
<b>Morfológica</b>	<input type="radio"/> <b>L1</b> <input type="radio"/> <b>L2</b> <input type="radio"/> <b>L3</b>	
<b>Inmunofenotipo</b>	<input type="radio"/> Pre B Nula <input type="radio"/> Pre B Temprana <input type="radio"/> Pre B Común <input type="radio"/> B Tardía <input type="radio"/> B <input type="radio"/> T	
<b>TRANSFUSIONES</b>	<b>FECHA</b>	<b>VALOR</b>
<b>Número de concentrados eritrocitarios</b>		
<b>Perfil de hierro</b>		
<b>Ferritina</b>		
<b>FECHA TRANSFUSION</b>	<b>FECHA TRANSFUSION</b>	<b>FECHA TRANSFUSION</b>