Artículo original
Med Int Méx 2014;30:393-398.

Eficacia y seguridad de deferasirox en la reducción de ferritina sérica y transaminasas en pacientes con leucemia aguda en remisión que reciben quimioterapia intensiva

Manuel Antonio López-Hernández
Juan Manuel Pérez-Zúñiga
José Luis Álvarez-Vera
Martha Alvarado-Ibarra

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: el tratamiento actual de la leucemia aguda es la quimioterapia; la toxicidad en el hígado es un efecto frecuentemente observado que puede impedir el cumplimiento de los programas de quimioterapia. A su vez, la sobrecarga de hierro se relaciona directamente con las concentraciones séricas de ferritina. Para evitar disfunción orgánica, es necesario considerar el tratamiento quelante en estos pacientes.

Objetivo: evaluar el efecto de la disminución de la ferritina sérica con la administración de deferasirox y su relación con concentraciones elevadas de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes con leucemia aguda que reciben quimioterapia.

Material y método: estudio experimental, prospectivo, longitudinal y no aleatorio que incluyó pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de leucemia aguda y tratados con un programa de quimioterapia intensiva en remisión completa, con ALT + AST superior a 90 UI/L y ferritina sérica mayor a 1,000 ng/mL. Los pacientes recibieron deferasirox a dosis de 30 mg/kg/día.

Resultados: luego de iniciarse la administración de deferasirox, el tiempo mínimo de observación fue de seis meses y el máximo, al cierre del estudio, de 12 meses. No se hallaron cambios destacables en las cifras de bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albúmina y creatinina. Al finalizar el estudio la media de unidades transfundidas, después de las iniciales, fue de 9 unidades. Se notó tendencia a recibir menos transfusiones en los pacientes con leucemia aguda mieloblástica tratados con deferasirox.

Conclusiones: la administración de deferasirox disminuye la cifra de ferritina sérica e influye en el descenso de AST y ALT. La disminución de AST, ALT y ferritina sérica permitió cumplir los programas de quimioterapia en tiempo y dosis. La tolerancia al deferasirox fue buena.

Palabras clave: ferritina sérica, leucemia aguda, quimioterapia, deferasirox.

Recibido: 27 de enero 2014

Aceptado: 20 de mayo 2014

Correspondencia: Dr. Manuel Antonio López Hernández
San Sebastián 44
01070 México, DF
lopema@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como
López-Hernández MA, Pérez-Zúñiga JM, Álvarez-Vera JL, Alvarado-Ibarra M. Eficacia y seguridad de deferasirox en la reducción de ferritina sérica y transaminasas en pacientes con leucemia aguda en remisión que reciben quimioterapia intensiva. Med Int Méx 2014;30:393-398.

Efficacy and Safety of Deferasirox in the Reduction of Serum Ferritin and Transaminases in Patients with Acute Leukemia in Remission who Receive Intensive Chemotherapy

ABSTRACT

Background: Current treatment of acute leukemia is chemotherapy; the liver toxicity is frequently observed which can avoid chemotherapy programs compliance. Iron overload is directly related to serum ferritin, to prevent organ dysfunction, it is necessary to consider chelation therapy in these patients.

Objective: To evaluate the effect of reduced serum ferritin, administering deferasirox, on levels of AST and ALT, in patients with acute leukemia and receiving chemotherapy.

Material and method: An experimental, prospective, longitudinal and non-random study was performed including patients older than 15 years diagnosed with acute leukemia and managed with a program of intensive chemotherapy, complete remission, with ALT + AST greater than 90 IU/L and serum ferritin greater than 1,000 ng/mL. Patients received deferasirox at doses of 30 mg/kg/day.

Results: After beginning the use of deferasirox, the minimum observation time was 6 months and the maximum at the end of the study, 12 months. There were no notable changes in the numbers of bilirubin, alkaline phosphatase, albumin and creatinine. At the end of the study the mean of units transfused after the initial units was 9. Trend was noted receiving fewer transfusions in patients with acute myeloid leukemia treated with deferasirox.

Conclusions: Deferasirox reduces the number of serum ferritin and influences the decrease of ALT and AST. The decrease in AST, ALT and serum ferritin allowed programs meet time and dose chemotherapy. Deferasirox tolerance was good.

Key words: serum ferritin, acute leukemia, chemotherapy, deferasirox.

ANTECEDENTES

La leucemia aguda se define como la proliferación clonal de células del sistema hematopoyético que se distinguen por aberración o bloqueo en su diferenciación (blastos), que reemplazan e impiden la producción de células hematopoyéticas normales; la Organización Mundial de la Salud la define operativamente como la existencia de 20% o más de blastos en la medula ósea o sangre periférica y la clasifica en leucemia de precursores linfoides, mieloides y de linaje ambiguo.[1]

Su tratamiento básico actual es la quimioterapia, seguida o no de algún tipo de trasplante de células hematopoyéticas progenitoras. El éxito de un programa de quimioterapia está determinado por dos factores: el primero corresponde a la aplicación de dosis cuantitativamente efectivas y el segundo se refiere a la puntualidad y continuidad con que se administren los fármacos.[2] Ambos principios aseguran la acción antineoplásica buscada. Una limitante para su cumplimiento es la toxicidad generada por la quimioterapia, que afecta varios tejidos. La toxicidad en el hígado es un efecto frecuentemente observado que puede impedir el cumplimiento de los programas de quimioterapia. El incremento de las enzimas hepáticas a menudo es un indicador de toxicidad que motiva merma en la dosis, retraso en su aplicación, o ambos, lo que es causa frecuente de recaídas.[2] Sin embargo, el origen de la elevación de las enzimas hepáticas en pacientes con leucemia aguda en remisión y bajo tratamiento no debe relacionarse sólo con la quimioterapia, las infecciones y la sobrecarga de hierro también pueden ser responsables.[3]

La anemia, secundaria a la leucemia aguda o a la quimioterapia, demanda frecuentes transfusiones de unidades de glóbulos rojos. Se calcula que, por cada unidad, se aportan hasta 250 mg de hierro.[4] Tal exceso se acumula, como ferritina y hemosiderina, en el sistema fagocítico del hígado y otros tejidos, con aparición de hemosiderosis, alteraciones en el tejido parenquimatoso y, a la larga, cirrosis. La sobrecarga de hierro asociada con transfusión es rápida, satura en poco tiempo los sistemas de almacenaje intracelular e incrementa las concentraciones de hierro no unidas a transferrina que favorecen su depósito.[5]

La sobrecarga de hierro se relaciona directamente con las concentraciones séricas de ferritina. Las guías japonesas de terapia transfusional[6] en pacientes con síndromes de insuficiencia mieloide clasifican el incremento de ferritina sérica en cuatro estadios y, para evitar disfunción orgánica, consideran el tratamiento quelante a partir de 1,000 ng/mL de ferritina en suero. En circunstancias normales, aproximadamente una tercera parte de los depósitos del hierro corporal se encuentran en el hígado. Sólo 1.5 a 2% se encuentra en el sistema histio-monocítico; el resto se deposita en los hepatocitos que forman 80% de la masa hepática total.[7]

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la disminución de la ferritina sérica, con la administración de deferasirox, en las concentraciones de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes con leucemia aguda, a fin de no reducir las dosis de quimioterapia ni su calendario de aplicación.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal y no aleatorio efectuado en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, de noviembre de 2010 a junio de 2012. Fue autorizado por el Comité de Ética del hospital.

Se incluyeron pacientes mayores de 15 años, con diagnóstico de leucemia aguda y tratados con un programa de quimioterapia intensiva; en remisión completa, con aspartato aminotransferasa (AST) + alanina aminotransferasa (ALT) superior a 90 UI/L y ferritina sérica mayor de 1,000 ng/mL. No se incluyeron pacientes con hepatopatía crónica, infecciones virales o bacterianas en el hígado o con antecedente de hipersensibilidad al deferasirox. Cuando se cuantificó la ferritina sérica no existía ningún tipo de infección.

Se consideró criterio de eliminación la falta de apego al tratamiento (con antineoplásicos o deferasirox) o si el paciente manifestaba el deseo de

no continuar en la investigación. Se estudiaron las siguientes variables: tipo de leucemia, programa de quimioterapia, unidades de glóbulos rojos transfundidas, AST, ALT, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas, albúmina y globulina, ferritina sérica, creatinina y ajustes (en dosis y puntualidad) del programa de quimioterapia. El seguimiento mínimo, a partir de la inclusión, fue de seis meses.

Los pacientes recibieron deferasirox a dosis de 30 mg/kg/día. Las variables referidas fueron evaluadas mensualmente. Si la cifra de ferritina sérica disminuyó a menos de 1,000 ng/mL, se suspendió deferasirox.

Los eventos adversos se catalogaron, por su intensidad, como leves, moderados y severos y por su relación con deferasirox, en definitivos, probables o no relacionados. Los programas de quimioterapia contra leucemias linfoblásticas o de linaje ambiguo incluyeron daunorubicina, ciclofosfamida, vincristina, asparaginasa, etopósido, metotrexato (oral y a dosis altas, con rescate de ácido folínico), mercaptopurina y citarabina, en forma secuencial y rotativa durante dos y medio años (en menores de 35 años) y tres años. Los ciclos de quimioterapia se aplican cada una a dos semanas y cada dos a tres semanas (en mayores de 35 años). En pacientes con leucemias mieloblásticas se prescribió citarabina a dosis altas, antracíclico y etopósido por cuatro ciclos (uno cada mes). Todos los pacientes se incluyeron después de la fase de inducción a la remisión.

Análisis estadístico

Los datos de cada paciente se concentraron en el paquete SPSS 19. Los valores descriptivos se expresan en porcentaje, límites reales y medias. La comparación entre variables se efectuó con la prueba de Friedman. Para el coeficiente de correlación se usó el método de Spearman.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes. El sexo predominante fue el masculino; la mayoría tenía menos de 40 años de edad; las leucemias agudas, en orden de frecuencia fueron: leucemia aguda linfoblástica, leucemia mieloide aguda y leucemia aguda de linaje ambiguo. La cifra mínima de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) fue de 96 U/L y la máxima de 838 U/L. La cifra mínima de ferritina sérica fue 1,825 ng/mL y la máxima de 8,679 ng/mL. La deshidrogenasa láctica menor fue de 134 U/L y la máxima de 606 U/L. Al momento de la inclusión, los límites de unidades de glóbulos rojos transfundidas fueron de 4 y 11. No se notaron alteraciones relevantes en otras determinaciones. Los detalles se encuentran en el Cuadro 1. Seis pacientes, antes de ingresar al estudio, habían recibido quimioterapia en dosis inferior a 50%, por elevación de AST + ALT y deshidrogenasa láctica.

Luego de iniciarse la administración de deferasirox, el tiempo mínimo de observación fue de 6 meses y el máximo, al cierre del estudio, de 12 meses. Los cambios observados, al término, se muestran en el Cuadro 2, donde sólo se anotan los que tuvieron nivel estadísticamente significativo. No se hallaron cambios destacables en las cifras de bilirrubinas, fosfatasa alcalina, albúmina y creatinina. Las transfusiones de unidades de glóbulos rojos continuaron a juicio del médico tratante. La administración de glóbulos rojos en pacientes en remisión y sometidos a quimioterapia intensiva es frecuente y no se relaciona con actividad neoplásica, sino con el efecto mielosupresor de los antineoplásicos. Al finalizar el estudio la media de unidades transfundidas, después de las iniciales, fue de 9 (límites: 2-18). Se notó tendencia a recibir menos transfusiones en los pacientes con leucemia aguda mieloide, pero la diferencia no fue significativa ($p = 0.06$).

Cuadro 1. Datos iniciales al momento del estudio

Variable	Resultado
Masculino, n (%)	13 (65)
Edad, años media (límites)	35 (16-64)
Leucemia linfoblástica, n (%)	13 (65)
Leucemia mieloblástica, n (%)	5 (25)
De linaje mixto, n (%)	2 (10)
AST (U/L), media (límites)	76 (13-183)
ALT (U/L) media (límites)	126 (55-65)
AST + ALT (U/L) media (límites)	201 (96-838)
Fosfatasa alcalina (U/L) media (límites)	158 (56-800)
DHL (U/L) media (límites)	286 (134-606)
Bilirrubina directa (mg/dL) media (límites)	0.4 (0.13-1.26)
Bilirrubina indirecta (mg/dL) media (límites)	0.6 (0.22-1.37)
Albúmina (g/dL) media (límites)	3.9 (2.7-4.7)
Creatinina (mg/dL) media (límites)	0.7 (0.36-0.97)
Ferritina (ng/mL) media (límites)	3,813 (1,825-8,679)
UGR media (límites)	6 (4-11)

AST: aspartato aminotransferasa: ALT: alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica; UGR: unidades de glóbulos rojos transfundidos.

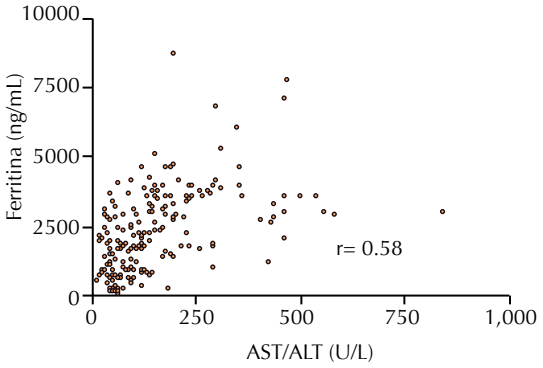
Cuadro 2. Cambios en las variables después de la administración de deferasirox al cierre del estudio*

Variable	Inicial (media)	Final (media)	*p*
AST (U/L)	76	37	0.001
ALT (U/L)	126	52	0.03
AST + ALT (U/L)	201	91	0.01
Ferritina (ng/mL)	3,783	1,700	0.0001
DHL (U/L)	286	174	0.001

*Sólo se anotan los que mostraron cambios.
AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

Se realizaron 223 observaciones de AST, ALT y ferritina sérica en el curso del estudio. Se encontró correlación positiva entre ALT+ AST y concentraciones de ferritina sérica ($p = 0.0001$, Figura 1). Los eventos adversos, calificados como moderados o leves, fueron náusea y diarrea en cinco pacientes.

Las molestias no impidieron la administración del quelante y se corrigieron al administrarlo en toma nocturna. En un paciente se observó aumento de la creatinina a partir del valor basal que no rebasó el límite superior normal (1.4/dL); la alteración desapareció después de reducir la dosis a 20 mg/kg/día durante dos semanas. Sólo en una paciente con leucemia mieloide aguda fue necesario retrasar la quimioterapia en tres ocasiones. Ningún paciente fue eliminado del estudio.



* Intervalo de confianza (95%) 0.48 a 0.66 (p = 0.0001).
AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

Figura 1. Correlación entre ferritina sérica y AST + ALT.

DISCUSIÓN

Existen estudios que permiten relacionar la sobrecarga de hierro con la magnitud del daño hepático. La cuantificación de hierro intrahepático se consigue mediante biopsia y tinción de Pearls, considerado el método más exacto. Entre los métodos no invasivos se recomienda la resonancia magnética.[7] Los pacientes con leucemia aguda, aun en remisión, no son aptos para someterse a biopsia hepática y la resonancia magnética resulta costosa. Una orientación indirecta, aunque práctica, es inferir el daño hepático con base en las concentraciones de ferritina sérica. La disfunción orgánica se manifiesta con ferritina superior a 1,000 ng/mL.[6]

Un estudio evaluó la concentración de ferritina sérica en pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de leucemia aguda y encontró relación directa con las cifras de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT).[8] Esta relación positiva sugiere la viabilidad de reducir las concentraciones de transaminasas si se elimina el exceso de hierro mediante tratamiento quelante.

El deferasirox es un quelante de la familia de los bihidroxifenil tiazoles, con tolerancia aceptable y eficacia demostrada. Se ha utilizado, con buenos resultados, en casos de hemosiderosis secundaria a transfusiones múltiples por diferentes enfermedades.[9,10] Su administración es sencilla y no hay contraindicaciones para prescribirse a pacientes con leucemia en remisión completa, tratados con quimioterapia.

CONCLUSIONES

En pacientes con leucemia aguda, en remisión y que reciben quimioterapia intensiva, la elevación de las transaminasas (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT]) tiene relación directa con las concentraciones de ferritina sérica. Esta asociación debe tenerse en cuenta al considerar la posible toxicidad hepática por quimioterapia y los ajustes en el cumplimiento del programa: dosis y tiempo de aplicación de los antineoplásicos.

El deferasirox disminuye la cifra de ferritina sérica e influye en el descenso de AST y ALT. Sólo ocasionalmente la ferritina sérica alcanza concentraciones normales debido a que las transfusiones de glóbulos rojos continúan. Otro factor es la disminución de la eritropoyesis por la administración ininterrumpida de quimioterapia.

A pesar de no alcanzarse reducciones de ferritina sérica consistentemente menores de 1,000 ng/mL, su descenso fue suficiente para asociarse con cifras promedio de AST y ALT menores a la toxicidad grado 1 de la Organización Mundial de la Salud. En esta cohorte, la disminución de AST, ALT y ferritina sérica permitió cumplir los programas de quimioterapia en tiempo y dosis. La tolerancia a deferasirox fue buena, sólo se observaron molestias digestivas que se corrigieron con cambio en el horario de la toma. En ningún paciente fue necesario suspenderlo y nadie pidió su retiro del estudio. Deberán hacerse estudios posteriores para conocer la supervivencia que se alcanza en pacientes con leucemia aguda en remisión que reciben quimioterapia intensiva cuando se logra la disminución de ALT, AST y ferritina más el tratamiento quelante administrado.

REFERENCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours 2008;18-30.
2. López-Hernández MA, Alvarado-Ibarra M, Jiménez-Alvarado RM, et al. Adolescentes con leucemia aguda linfoblástica *de novo*: eficacia y seguridad de un protocolo pediátrico *versus* uno de adultos. Gac Méd Méx 2008;144:485-489.
3. Halonen P, Mattila J, Suominen P, et al**.** Iron overload in children who are treated for acute lymphoblastic leukemia estimated by liver siderosis and serum iron parameters. Pediatrics 2003;111:91-96.
4. López SN. Terapia de quelación con hierro. Rev Mex Med Tran 2010;3:S80-S86.
5. Kushner JP, Porter JP, Olivieri NF. Secondary iron overload. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2001;47-61.
6. Takahiro S, Tomonaga M, Miyazaki Y, et al. Japanese epidemiological survey with consensus statement on Japanese guidelines for treatment of iron overload in bone marrow failure syndromes. Int J Hematol 2008;88:30-35.
7. Sijens PE. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. World J Gastroenterol 2010;16:1587-1597.
8. López-Hernández MA, Álvarez Vera JL. Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. Med Int Mex 2011;27:17-22.
9. Lee JW, Yoon S, Shen ZX, et al. Iron chelation therapy with deferasirox in patients with aplastic anemia: a subgroup analysis of 116 patients from the EPIC trial. Blood 2010;116:2448-2454.
10. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β-thalassemia. Blood 2006107:3455-3462.