

Efectividad de deferasirox en la reducción de la toxicidad hepática por hemocromatosis secundaria en pacientes con leucemia aguda en programa de quimioterapia intensiva

Manuel Antonio López-Hernández
Hilda Romero-Rodelo
Martha Alvarado-Ibarra

Servicio de Hematología, Centro Médico Nacional
20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios
Sociales de los Trabajadores del Estado, México, DF.

RESUMEN

Antecedentes: los pacientes con leucemia aguda y en tratamiento de quimioterapia intensiva tienen un requerimiento transfusional elevado, motivo por el que generan sobrecarga de hierro y con esto, hemocromatosis. Esto se suma a la toxicidad generada por los quimioterapéuticos. De lo anterior surge la intención de disminuir estos efectos secundarios.

Objetivo: evaluar la efectividad de deferasirox en la disminución de la ferritina sérica y de las cifras de transaminasas séricas en los pacientes con leucemia aguda que generan sobrecarga de hierro secundaria a transfusión de concentrado eritrocitario.

Pacientes y método: estudio experimental, prospectivo, longitudinal y no aleatorio en el que se incluyó a pacientes mayores de 15 años con diagnóstico de leucemia aguda, tratados con un programa de quimioterapia intensiva, que tuvieron elevación de las transaminasas aspartato transaminasa + alanina aminotransferasa >90 U/L con concentraciones de ferritina sérica >1,000 ng/mL.

Resultados: se reunieron 32 pacientes de noviembre de 2010 a diciembre de 2015; todos se incluyeron en el tratamiento con deferasirox, de acuerdo con los criterios de inclusión: 23 (72%) casos con leucemia linfocítica aguda, 6 (19%) casos con leucemia mieloide aguda y 3 (9%) casos con leucemia de linaje ambiguo. La media inicial y final, respectivamente, de la aspartato transaminasa fue de 69 y 42 U/L; alanina aminotransferasa de 132 y 65 U/L; aspartato transaminasa + alanina aminotransferasa de 203 y 197 U/L; ferritina de 3,552 ng/mL y 1,757 U/L; deshidrogenasa láctica de 254 y 197 U/L, respectivamente, con $p < 0.0007$.

Conclusiones: se observó que el alto requerimiento transfusional en estos pacientes también tiene repercusión en la toxicidad sumada a la quimioterapia, por la cantidad de hierro contenida en los concentrados eritrocitarios trasfundidos y la capacidad de excretarlo por el mismo organismo. La administración de deferasirox en estos pacientes demostró eficacia en la disminución de las cifras de transaminasas séricas en los pacientes con sobrecarga de hierro. La dosis estándar de deferasirox que debe administrarse para mejor eficacia es de 30 mg/kg/día y en la mayoría de los pacientes se requiere hasta un año o más de tratamiento para normalizar las cifras de ferritina sérica.

Palabras clave: leucemia aguda, deferasirox, toxicidad hepática, hemocromatosis, quimioterapia.

Recibido: 7 de julio 2015

Aceptado: 10 de septiembre 2015

Correspondencia: Dra. Martha Alvarado Ibarra
Félix Cuevas 540
03229 México, DF
normoblasto@gmail.com

Este artículo debe citarse como

López-Hernández MA, Romero-Rodelo H, Alvarado-Ibarra M. Efectividad de deferasirox en la reducción de la toxicidad hepática por hemocromatosis secundaria en pacientes con leucemia aguda en programa de quimioterapia intensiva. Rev Hematol Mex 2015;16:262-270.

Deferasirox effectiveness in reducing liver toxicity in patients with secondary hemochromatosis and acute leukemia in intensive chemotherapy program

ABSTRACT

Background: Patients with acute leukemia and intensive chemotherapy treatment have a high transfusion requirement, that's why they develop iron overload and hemochromatosis. This is added to the toxicity caused by chemotherapy. So, the intention to decrease these side effects arise.

Objective: To evaluate the effectiveness of deferasirox in lowering serum ferritin and serum transaminases in patients with acute leukemia who developed iron overload secondary to transfusions.

Patients and method: An experimental, prospective, longitudinal, non-randomized study that included patients older than 15 years, diagnosed with acute leukemia and managed with a program of intensive chemotherapy who developed elevated transaminase AST + ALT >90 U/L in serum ferritin >1,000 ng/mL.

Results: A total of 32 patients was include from November 2010 to December 2015, all included in deferasirox treatment according to the inclusion criteria, 23 (72%) patients with acute lymphocytic leukemia, 6 (19%) patients with acute myeloid leukemia and 3 (9%) cases with ambiguous lineage. The initial and final average were respectively AST 69 U/L and 42 U/L, ALT 132 U/L and 65 U/L, AST + ALT 203 U/L and 197 U/L, 3,552 ng ferritin/mL and 1,757 U/L, DHL 254 U/L and 197 U/L with $p < 0.0007$.

Conclusions: The high transfusion requirement in these patients also impacts on the toxicity of chemotherapy plus the amount of iron contained in transfused RBCs and the ability to excrete it of the organism. Deferasirox in these patients demonstrated efficacy in reducing the numbers of serum transaminases in patients with iron overload. The standard dose that should be administered for better efficacy with deferasirox is 30 mg/kg/day and most patients require up to a year or more of treatment to normalize serum ferritin.

Key words: acute leukemia, deferasirox, liver toxicity, hemochromatosis, chemotherapy.

ANTECEDENTES

La leucemia aguda es la proliferación clonal de células del sistema hematopoyético que se caracteriza por aberración o bloqueo en la diferenciación, acumulándose en la médula

ósea, reemplazando las células hematopoyéticas normales e impidiendo la producción de células sanguíneas.¹

El tratamiento actual de la leucemia aguda es la quimioterapia intensiva, seguida del trasplante

de células hematopoyéticas progenitoras o continuación de la quimioterapia. El éxito de un programa de quimioterapia está determinado por la administración de dosis efectivas, la puntualidad y continuidad con las que se administren los medicamentos, además de los factores biológicos del enfermo.

Durante las fases iniciales de inducción e intensificación de la quimioterapia, los pacientes llegan a requerir hasta 12 transfusiones de concentrados eritrocitarios.²

Un estudio realizado en nuestra institución evaluó la concentración de ferritina sérica en pacientes mayores de 15 años, encontró relación significativa entre sobrecarga de hierro y diagnósticos de leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda y aplasia medular ($p=0.03$), las concentraciones de transaminasas alanina aminotransferasa (ALT) + aspartato transaminasa (AST) se reportaron elevadas en 52% de los pacientes, con relación significativa entre estas transaminasas y la concentración de ferritina ($p=0.02$). Las anormalidades encontradas con más frecuencia son: elevación de alanina aminotransferasa, aspartato transaminasa, fosfatasa alcalina, transaminasa gamma, bilirrubina total y disminución de las cifras de albúmina; se ha demostrado que los pacientes que reciben transfusiones de tres o más concentrados eritrocitarios cursan con concentraciones de ferritina sérica mayores a 1,000 ng/mL, en promedio de 1,143 ng/mL (107-3,810 ng/mL).³

Por cada concentrado eritrocitario se aportan 250 mg de hierro, de manera que el hierro contenido en éstos se almacena unido a proteínas de depósito: ferritina y hemosiderina. Al saturarse éstas se origina sobrecarga de hierro que se deposita inicialmente en el hígado; aunque al mantenerse elevado se deposita prácticamente en cualquier órgano, como el corazón, los ganglios, las glándulas y la piel.⁴

La toxicidad en el hígado es un efecto observado con frecuencia que puede impedir la puntualidad y continuidad de los programas de quimioterapia; el incremento de las enzimas hepáticas a menudo se toma como un indicador de toxicidad que motiva a reducir la dosis o retrasar su aplicación y es causa frecuente de recaídas.⁵ Sin embargo, el origen de la elevación de las enzimas hepáticas en una leucemia aguda en remisión y bajo tratamiento no debe relacionarse sólo con la quimioterapia, porque las infecciones y la sobrecarga de hierro también pueden ser responsables de esta elevación.⁶ La sobrecarga de hierro se relaciona directamente con las concentraciones séricas de ferritina y existe correlación con la concentración hepática de hierro, con sensibilidad y especificidad de 62.5 y 78%, respectivamente.⁷

Deferasirox es un quelante de la familia de los bihidroxifenil tiazoles, oralmente activo, con gran selectividad por el hierro. Es un ligando tridentado que fija el hierro con gran afinidad, en proporción de 2:1; además, promueve la excreción de hierro, principalmente a través de las heces, y tiene poca afinidad por el cinc y el cobre.⁸

Debido a estos resultados se realizó un estudio piloto en que se incluyeron 20 pacientes con leucemia aguda *de novo* en remisión que recibían quimioterapia intensiva, a los que se les administró deferiasirox. Se encontró reducción en las concentraciones de ferritina, transaminasas y deshidrogenasa láctica.⁹

El propósito fue continuar ese estudio con mayor número de casos y evaluar el efecto de la disminución de la ferritina sérica con la administración de deferiasirox y su relación con las concentraciones de aspartato transaminasa y alanina aminotransferasa en pacientes con leucemia aguda. El objetivo primario de nuestro estudio fue evaluar la efectividad de deferiasirox

en la disminución de la ferritina sérica y las cifras de transaminasas séricas en los pacientes con leucemia aguda que generaron sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones. Los objetivos secundarios fueron valorar el grado de toxicidad hepática manifestada en los pacientes al momento de su ingreso al estudio, los efectos de la toxicidad en la continuidad y cumplimiento de los protocolos de quimioterapia, así como los efectos secundarios del tratamiento con deferiasirox.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, no aleatorio que incluyó a 32 pacientes, mayores de 15 años, de noviembre de 2011 a diciembre de 2014, con diagnóstico de leucemia aguda y tratados con un programa de quimioterapia intensiva, en remisión completa, que recibieron intensificación del tratamiento de acuerdo con los protocolos de quimioterapia del servicio, con antecedentes de transfusión de más de dos unidades de concentrados eritrocitarios con alanina aminotransferasa + aspartato aminotransferasa superior a 90 UI/L y ferritina sérica mayor a 1,000 ng/mL.

Se estudiaron como variables: tipo de leucemia, programa de quimioterapia, unidades de glóbulos rojos transfundidas, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, albúmina y globulina, ferritina sérica, creatinina y los ajustes del programa de quimioterapia. Todas las variables se determinaron cada mes. Los pacientes recibieron deferiasirox a dosis de 20 a 30 mg/kg/día. Los efectos adversos se catalogaron por su intensidad en leves, moderados y severos.

Se eliminaron los pacientes que durante el seguimiento mostraron hipersensibilidad a deferiasirox, tuvieron recaída o fallecieron.

Los programas de quimioterapia en nuestro servicio, contemplados como protocolos conocidos como LAL-6, LAL-10 para el tratamiento de leucemias linfoblásticas o de linaje ambiguo, incluyeron daunorubicina, ciclofosfamida, vincristina, asparaginasa, etopósido, metotrexato, mercaptopurina y citarabina, en forma secuencial y rotativa durante dos (LAL-6) y tres años (LAL-10). En las leucemias mieloblásticas se usó el protocolo LANOL-9, en el que se administró citarabina a dosis altas, antracíclico y etopósido por tres o cuatro ciclos.

Luego de iniciar la administración de deferiasirox, el tiempo mínimo de observación fue de seis meses y el máximo, al cierre del estudio, de 12 meses. En los pacientes que alcanzaron una cifra de ferritina sérica menor a 1,000 ng/mL se suspendió el tratamiento con deferiasirox y continuaron en observación mensual.

Para determinar la toxicidad hepática se utilizó la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (Cuadro 1).

Con base en el grado de toxicidad se realizaron ajustes en los esquemas de quimioterapia, según lo indicado para cada antineoplásico.

RESULTADOS

Todos los pacientes tuvieron tratamiento con deferiasirox, de acuerdo con los criterios de inclusión. Las características iniciales se comunican en el Cuadro 2.

La edad de los pacientes fue de 16 a 64 años, con media de edad de 36 años; 23 (72%) casos tenían leucemia linfocítica aguda, 6 (19%) casos leucemia mieloide aguda y 3 (9%) casos linfoma folicular mixto. Se eliminaron tres pacientes del protocolo: un paciente por tener reacción alérgica al deferiasirox manifestada por exantema cutáneo, prurito intenso y edema facial, otro

Cuadro 1. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud para determinar la toxicidad hepática

Indicador	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
AST/ALT	<1.25 *N	1.26-2.5 *N	2.6-5 *N	5.1-10 *N	>10 *N

*N: número de veces el valor normal; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa.

Cuadro 2. Datos iniciales de los pacientes incluidos en el protocolo

Variable	Resultado
Sexo (F/M)	(14/18)
Edad, media/límites	36/16-64
Leucemia linfoblástica, núm./%	23/72
Leucemia mieloblástica, núm./%	6/19
De linaje ambiguo, núm./%	3/9
AST U/L, media/límites	70/13-183
ALT U/L, media/límites	132/27-655
ALT+AST U/L, media/límites	203/96-838
Fosfatasa alcalina U/L	144/56-800
DHL U/L	269/101-606
Bilirrubina directa, mg/dL	0.4/0.3-1
Bilirrubina indirecta, mg/dL	0.51/0.2-1.4
Albúmina, g/dL	3.9/2.7-4.7
Creatinina, mg/dL	0.64/0.3-1
Ferritina sérica, ng/mL	3552/1140-8679
Concentrado eritrocitario	6/0-26

AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; DHL: deshidrogenasa láctica.

paciente por recaída de la enfermedad y otro más se eliminó por fallecimiento.

Los límites medidos de las variables en los pacientes fueron: aspartato aminotransferasa, de 13 a 83 U/L, con media de 70 U/L; alanina aminotransferasa, de 27 a 655 U/L, con media de 132 U/L; la sumatoria de éstas fue de 96 a 838 U/L, con media de 203 U/L; fosfatasa alcalina de 56-800 U/L, con media de 144 U/L; deshidrogenasa láctica, de 101 a 606 U/L, con media de 269 U/L; albúmina, de 2.7 a 4.7 g/dL, con media de 3.9 g/dL; creatinina, de 0.3 a 1 mg/dL, con media de 0.64 mg/dL; bilirrubina

directa, de 0.3 a 1 mg/dL, con media de 0.4 mg/dL; bilirrubina indirecta, de 0.2 a 1.4 mg/dL, con media de 0.51 mg/dL; cantidad de glóbulos rojos transfundidos, de 0 a 26 unidades, con media de 6 unidades. Hubo pacientes en los que no se requirió la transfusión de glóbulos rojos por estar en suspensión electiva de quimioterapia y en vigilancia. Las concentraciones de ferritina sérica, de 1,140 a 8,679 ng/mL, con media de 3,552 ng/mL. El grado de toxicidad encontrada en los pacientes analizados a su ingreso al protocolo fue, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, en la mayor parte de los casos, grado 1, con 19 pacientes; 11 pacientes con grado 2 y un paciente con grado 3 (Figura 1).

Entre las variables medidas comentadas se encontró una disminución significativa de las concentraciones de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa, de acuerdo con su

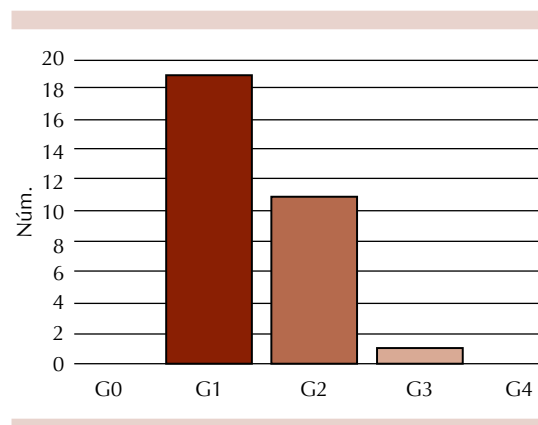


Figura 1. Número de pacientes con toxicidad hepática, de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

cifra inicial y al final del estudio, así como en las cifras de ferritina sérica y deshidrogenasa láctica; no así en la sumatoria de las transaminasas (Cuadro 3).

Hubo tres pacientes en los que fue necesario el ajuste de la quimioterapia a 75% por toxicidad hepática y para evitar retrasos en el protocolo, por lo que no se documentó retraso en la administración de la quimioterapia; sólo en una paciente el ajuste se fue a 50% en dos meses debido a la misma toxicidad. Hubo tres pacientes que tuvieron procesos infecciosos de las vías respiratorias altas, debido a las citopenias secundarias a la quimioterapia administrada de acuerdo con los protocolos. Estos pacientes ya estaban dentro del seguimiento de este protocolo, pero hubo repercusión en las cifras de ferritina sérica, por lo que tuvo que modificarse la dosis de deferasirox. Los eventos adversos que tuvieron los pacientes fueron gastrointestinales moderados en un paciente, manifestados por dolor abdominal y distensión con evacuaciones diarreicas; en este paciente la dosis de deferasirox se ajustó a 20 mg/kg/día con administración de la dosis una vez al día; 11 pacientes tuvieron síntomas leves, como distensión abdominal, con desaparición de los síntomas o, bien, de manera aislada, con dosis de 20 mg/kg/día.

Se encontró correlación significativa entre la sumatoria de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en relación con las concentraciones de ferritina sérica en los 32

pacientes. Durante el tratamiento con deferasirox se demostró su eficacia, con valor p significativo ($p=0.0001$). Figura 2

Sólo 12 pacientes alcanzaron una cifra de ferritina sérica menor a 1,000 ng/mL durante los 12 meses contemplados; el resto de los pacientes continuaron el tratamiento con las dosis indicadas de manera inicial. Los eventos adversos fueron gastrointestinales: náusea, vómito, distensión abdominal, meteorismo, dolor abdominal y diarrea, que fueron moderados en un paciente y leves en 11 pacientes. Los síntomas no impidieron la administración de deferasirox debido a que éstos se redujeron al disminuir la dosis de 30 a 20 mg/kg en 12 pacientes, por lo que se continuó el seguimiento con la dosis ajustada. Se realizaron ajustes en las dosis de quimioterapia en tres pacientes (9%), en relación con la toxicidad hepática, con reducción de la dosis a 50 y 75%, según el grado de toxicidad, sin requerir retraso en la aplicación en ninguno de los casos.

Cuadro 3. Modificación en las cifras de las siguientes variables después de la prescripción de deferasirox en 32 pacientes ($p < 0.007$)

Variable	Inicial	Final
AST (U/L)	69	42
ALT (U/L)	132	65
AST + ALT (U/L)	203	197
Ferritina (ng/mL)	3,552	1,757
DHL (U/L)	254	197

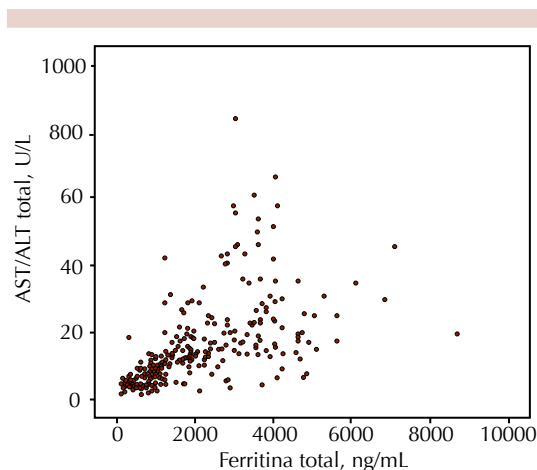


Figura 2. Relación entre las cifras de ferritina sérica y el total de la sumatoria de aspartato aminotransferasa (AST) + alanina aminotransferasa (ALT) durante el seguimiento y la prescripción de deferasirox ($p=0.0001$).

No se encontró correlación entre elevación de las cifras de ferritina sérica y los procesos infecciosos debido a que éstos aparecieron de manera aislada y en 60% de los pacientes al final del seguimiento.

DISCUSIÓN

La sobrecarga de hierro en los pacientes con leucemia aguda también se manifiesta con elevación de las transaminasas hepáticas, que se considera toxicidad, clasificada en grados, según la Organización Mundial de la Salud.

La prescripción de deferasirox en estos pacientes es de utilidad, debido a que el alto requerimiento transfusional y la eliminación del excedente del hierro corporal no es suficiente y causa toxicidad hepática, cardíaca, endocrinológica y en la médula ósea; además del daño causado por el efecto de los fármacos quimioterapéuticos. Deferasirox tiene la ventaja de su administración por vía oral, a diferencia del resto de los quelantes de hierro. No fue posible realizar un seguimiento con resonancia magnética y biopsia hepática, por la poca disponibilidad del resonador por cuestiones no médicas, y la biopsia por la existencia frecuente de citopenias.

De acuerdo con los resultados encontrados en este estudio, se demostró que hay una correlación entre la elevación de las transaminasas hepáticas, secundaria a sobrecarga de hierro, y la elevación de la ferritina sérica, porque con la administración de deferasirox, la disminución de las transaminasas y la ferritina sérica fue gradual y significativa.

Sin embargo, en las publicaciones encontradas, la comparación se realizó entre la elevación de las transaminasas y el contenido de hierro hepático medido con la resonancia magnética, además del seguimiento con deferasirox y otros quelantes de hierro en pacientes con talasemia,

otras anemias hemolíticas y síndromes mielodisplásicos con alto requerimiento transfusional.¹⁰ La correlación entre la elevación de alanina aminotransferasa y una alta concentración de contenido de hierro hepático en 75% y la elevación de aspartato aminotransferasa en 39% con contenido de hierro hepático de 300 mmol/g.

Este seguimiento encontró o confirmó que existe una correlación entre la elevación de las cifras de ferritina sérica por arriba de 1,000 ng/mL y la toxicidad hepática, que en la mayoría de los pacientes fue grado 2.

La dosis inicial de deferasirox fue de 30 mg/kg, a excepción de algunos pacientes con efectos adversos gastrointestinales, en los que la dosis se disminuyó a 20 mg/kg al día, sin repercusión en la disminución de las cifras de ferritina sérica.

En pacientes en los que se ajustó la quimioterapia, esta correlación fue secundaria a la misma toxicidad y no a citopenias secundarias a los fármacos quimioterapéuticos; los eventos adversos manifestados por los pacientes no difieren de los eventos habituales; el mayor porcentaje fue para los eventos gastrointestinales.

En los pacientes que durante su seguimiento tuvieron infecciones, mismas que ocurrieron con mayor frecuencia a su ingreso al protocolo, éstas disminuyeron debido a que la quimioterapia fue de menor intensidad en algunos ciclos. Mientras que en fases del tratamiento con quimioterapia más intensiva es necesaria la hospitalización para vigilar las citopenias; los pacientes tuvieron tratamiento profiláctico y las infecciones no repercutieron en las cifras de las transaminasas séricas y en la disminución de las cifras de ferritina sérica.

La ferritina sérica es un reactante de fase aguda y las elevaciones en algunos pacientes no se correlacionan con el contenido de hierro hepá-

tico y con la elevación de las transaminasas. Sin embargo, en este estudio el primer criterio de inclusión fue la elevación de las transaminasas en correlación con las cifras elevadas de ferritina sérica y en ausencia de cualquier proceso agudo que pudiera alterar los resultados.

Existen estudios que consideran punto de corte las concentraciones de ferritina sérica mayores de 2,000 ng/mL.¹¹ Hubo pacientes que tuvieron cifras elevadas de ferritina sérica mayores de 2,000 ng/mL que se asoció con peor pronóstico para tener fibrosis o cirrosis hepática, carcinoma hepatocelular y otras alteraciones en la función hepática en relación con la toxicidad directa al hepatocito y la subsecuente elevación de las transaminasas, principalmente alanina amino-transferasa.¹⁰

El requerimiento transfusional en estos pacientes difiere de otras enfermedades hematológicas, como los síndromes mielodisplásicos, talasemias, otras anemias hemolíticas y en la anemia aplásica, debido a que no todas las fases de protocolo de quimioterapia requieren transfusión, y una vez que se suspende la quimioterapia, no se requieren transfusiones; en cambio, las enfermedades mencionadas son crónicas, incurables y el requerimiento transfusional es continuo y el tratamiento con quelantes de hierro es necesario como parte del tratamiento para disminuir otros efectos tóxicos de la sobrecarga de hierro y no sólo la alteración de la función hepática, también la toxicidad cardíaca, que le sigue en frecuencia.^{12,13}

Además de la disminución de las transaminasas hepáticas, también hubo disminución en las citopenias por efectos tóxicos de los quimioterapéuticos y por la sobrecarga de hierro.¹⁴

Los eventos adversos que aparecieron en nuestros pacientes fueron gastrointestinales debido a la vía de administración y según las dosis requie-

ridas; regularmente se alivian con los ajustes de la dosis o con la suspensión de la misma; en la mayor parte de los casos este ajuste es bien tolerado y el beneficio es mayor que los síntomas que predominan en estos pacientes.¹⁵ La duración del tratamiento puede variar en cada paciente, según el requerimiento transfusional; hay pacientes que requieren continuar más allá de 12 meses el tratamiento y hasta podrían requerir dos o tres años de tratamiento.¹⁶ Debido al tiempo requerido en el tratamiento con deferasirox y quelantes, es más recomendable dar seguimiento cada dos o tres meses debido a que los cambios antes de este tiempo no son significativos.

De acuerdo con este estudio, en los pacientes con leucemia aguda es importante considerar que la toxicidad hepática está relacionada con sobrecarga de hierro y no únicamente con los efectos tóxicos de los fármacos prescritos. Si bien hay pacientes que tienen mayor labilidad a los quimioterapéuticos y pueden tener toxicidad hepática desde el inicio del tratamiento, se les debe dar seguimiento porque es muy probable que en el transcurso de su evolución resulten con sobrecarga de hierro. También existe una proporción de pacientes que aun con múltiples transfusiones no tienen alteraciones en la función hepática, pero que de igual manera se les debe dar tratamiento de manera intencional.

Lo más relevante en este estudio es el efecto en evitar el retraso en la administración de la quimioterapia tal como se marca en los calendarios de administración, porque el retraso repercute en la supervivencia global. El retraso en la administración se debe principalmente a toxicidad hepática y a retraso en la recuperación hematológica en las tres líneas celulares (eritroide, mieloide y plaquetaria), sobre todo en los pacientes con leucemia linfocítica aguda, en los que el tratamiento es continuo y prolongado.

CONCLUSIÓN

En nuestra población de estudio se encontró que la elevación de las transaminasas hepáticas no sólo se debe al efecto tóxico de la quimioterapia administrada en los protocolos de tratamiento de las leucemias agudas; también se observó que el alto requerimiento transfusional en estos pacientes tiene repercusión en la toxicidad sumada a la quimioterapia, por la cantidad de hierro contenida en los glóbulos rojos y la capacidad de excretarlo por el mismo organismo.

La prescripción de deferasirox en estos pacientes demostró eficacia en la disminución de las cifras de las transaminasas séricas en los pacientes con sobrecarga de hierro; el tratamiento de quelación de hierro es primordial en estos pacientes porque están en constante exposición a agentes mielosupresores y en ocasiones continúan con alto requerimiento transfusional hasta el término del protocolo de tratamiento.

La dosis estándar que debe administrarse para una mejor eficacia de deferasirox es 30 mg/kg/día y en la mayoría de los pacientes se requiere incluso un año o más de tratamiento para normalizar las cifras de ferritina sérica. Las cifras que deben alcanzarse son menores de 1,000 ng/mL.

REFERENCIAS

1. Kenneth K, Ernest B, Uri S, Marshall AL, et al. Williams Hematology. 8th ed. Textbook, chapter 93, 1403-1408.
2. Tejada J, Diego FJ, López-Hernández M. Requerimientos transfusionales de hemoderivados en pacientes con leucemias agudas de novo. Tesis recepcional 2001. CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.
3. 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.
4. López SN. Terapia de quelación de hierro. Rev Mex Med Trans 2010;3: 80-86.
5. López-Hernández MA, Guajardo Leal ML, Alvarado Ibarra M, Álvarez Vera JL. Supervivencia libre de recaída en pacientes con leucemia aguda linfoblástica con retraso en el cumplimiento del programa de quimioterapia. Rev Hematol 2014;15:141.
6. Gao C, Li L, Chen B, Song H, et al. Clinical outcomes of transfusion-associated iron overload in patients with refractory chronic anemia. Patient Prefer Adherence 2014;8 513-517.
7. Karam LB, Disco D, Jackson SM, Lewin D, et al. Liver biopsy results in patients with sickle cell disease on chronic transfusions: poor correlation with ferritin levels. Pediatr Blood Cancer 2008;50:62-65.
8. Capellini MD, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with thalassemia. Blood 2006;107:3455-3462.
9. 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.
10. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, Nielsen JL, Ellegaard J. Relationship between hepatocellular injury and transfusional iron overload prior to and during iron chelation with desferrioxamine: a study in adult patients with acquired anemias. Blood 2003;101:91-96.
11. Cippà PE, Boucsein I, Adams H, Kravenbuehl PA. Estimating iron overload in patients with suspected liver disease and elevated serum ferritin. Am J Med 2014;127:1011.
12. Jabbour E, Garcia-Manero G, Taher A, Kantarjian HM. Managing iron overload in patients with myelodysplastic syndromes with oral deferasirox therapy. Oncologist 2009;14:489-496.
13. Chacko J, Pennell DJ, Tanner MA, et al. Myocardial iron loading by magnetic resonance imaging T2* in good prognostic myelodysplastic syndrome patients on long-term blood transfusions. Br J Haematol 2007;138:587-593.
14. Jensen PD, Heickendorff L, Pedersen B, Bendix-Hansen K, et al. The effect of iron chelation on haemopoiesis in MDS patients with transfusional iron overload. Br J Hematol 1996;94:288-299.
15. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. Blood 2012;120:3657-3669.
16. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood 2011;118:884-893.