

Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos

Manuel Antonio López-Hernández,* José Luis Alvarez Vera*

RESUMEN

Antecedentes: las condiciones hematológicas asociadas con hemosiderosis adquirida incluyen: hemólisis, eritropoyesis ineficaz, neoplasias y las secundarias a transfusiones múltiples. Es necesario su tratamiento, generalmente contemplado sólo en casos extremos. No se conoce la incidencia real de quienes requieren quelantes.

Objetivo: identificar la frecuencia de sobrecarga de hierro mediante ferritina sérica, en pacientes mayores de 15 años, con hemopatías, atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.

Pacientes y método: estudio transversal, sin asignación al azar, unicéntrico, prospectivo y descriptivo. Pacientes mayores de 15 años de edad, con algún padecimiento que haya requerido transfusión de más de tres unidades de glóbulos rojos. Se excluyeron: hemocromatosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia feropriva, sepsis y leucemias con actividad neoplásica. Se determinaron las concentraciones de ferritina sérica (inmunoensayo). Otras variables estudiadas fueron: tiempo de evolución, tratamiento, número de transfusiones, transaminasas, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica y creatinina.

Resultados: se incluyeron 54 pacientes. Enfermedades de base: leucemias agudas (n= 32), síndromes mielodisplásicos (n=10), mieloma múltiple (n=8) y leucemia crónica (n=4). Promedio de unidades transfundidas: 12 (4-43). Recibían quimioterapia intensiva 28 e inmunosupresión 8. Promedio de ferritina 1,143 ng/mL (107 ng/mL- 3810 ng/mL). Fue mayor de 1'000 ng/mL en 54% de los enfermos. En la regresión lineal múltiple hubo relación con la cantidad de transfusiones ($p= 0.0001$) y elevación de las transaminasas ($p= 0.003$). La elevación de éstas sólo se asoció con la de la ferritina.

Conclusión: más de la mitad de los pacientes tuvo concentraciones de ferritina que requirieron quelantes. En pacientes con leucemia aguda la elevación de transaminasas se asocia con hiperferritinemia.

Palabras clave: hemosiderosis, hemosiderosis hepática, sobrecarga de hierro.

ABSTRACT

Background: Haematological conditions associated with acquired hemosiderosis include hemolysis, ineffective erythropoiesis, neoplasms and those secondary to multiple transfusions. Its treatment is necessary and generally contemplated only in extreme cases. The real incidence of those who require chelation, is not known.

Objective: To identify the frequency of iron overload, by means of serum ferritin, in patients major of 15 years, with hemopathies, taken care of in the *Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"*.

Patients and methods: Cross-sectional, non-randomized, single centre, prospective and descriptive study. Older than 15 years, with some condition that required transfusion of more than three units of red blood cell. Excluded: hemochromatosis, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, anaemia feropriva, sepsis and leukemia with neoplastic activity. Serum ferritin was determined (immunoassay). Other studied variables: time of evolution, treatment, number of transfusions, transaminases, alkaline phosphatase, lactic dehydrogenase and creatinine.

Results: 54 patients were included. Basic disease: acute leukemias (n = 32), myelodisplastic syndromes (n = 10), multiple myeloma (n = 8) and chronic leukaemia (n = 4). Transfused units averaged 12 (4-43). Receiving intensive chemotherapy 28 and immunosuppression 8. Average of ferritin 1'143 ng/mL (107 ng/mL - 3810 ng/mL). It was greater of 1'000 ng/mL in 54% of patients. In the multivariate regression there was relation with the amount of transfusions ($p= 0.0001$) and elevation of transaminases ($p = 0.003$). The elevation of these was only related with the ferritin.

Conclusion: More than half of patients had levels of ferritin requiring chelating agents. In patients with acute leukemia elevation of transaminases is associated with hiperferritinemia.

Key words: Hemosiderosis, Liver hemosiderosis, Iron overload.

El hierro es un metal muy abundante en la Tierra, pero escaso en los sistemas biológicos; interviene en el transporte de oxígeno y electrones; también como catalizador de muchas reacciones necesarias para el desarrollo, diferenciación y proliferación celulares. Su absorción está regulada por las células del epitelio intestinal. El control de las reservas corre a cargo de un sistema genéticamente coordinado en el que intervienen varios compartimentos de distribución y tres proteínas de gran importancia funcional que regulan los mecanismos de transporte (transferrina), reserva (ferritina) y utilización del mismo por las células (receptores de la transferrina).¹ La inexistencia 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).

La reserva del hierro se encuentra en la forma de ferritina, un multímero de 24 subunidades constituido por dos tipos de cadenas: ligeras, de 19.7 kDa, (L) y pesada, de 21 kDa (H). Es capaz de almacenar en su núcleo hasta 4,500 moléculas de hierro en forma de hierro-oxihidroxifosfato.^{2,3,4} Prácticamente todas las células y líquidos biológicos del organismo contienen ferritina.

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. Por esto, la ferritina sérica ha sido clínicamente utilizada como un indicador de las reservas de hierro intracelular.^{5,6}

El hierro no utilizado por otros tejidos es almacenado en el hígado, en condiciones normales o patológicas. Las mismas características que hacen del hierro un elemento insustituible por su capacidad de aceptar y donar electrones, hacen posible, en situaciones de atesoramiento patológico, causar lesiones tisulares importantes. El

exceso de hierro potencializa la formación de un oxígeno reactivo que ataca los lípidos celulares, proteínas y ácidos nucleicos.⁶

Al margen de la hemocromatosis primaria, la variedad secundaria es frecuente y asociada con múltiples enfermedades.⁷ En el contexto de la hematología son bien conocidas las distintas variedades de anemias hemolíticas,⁸ las asociadas con eritropoyesis ineficaz⁹ y todas las asociadas con transfusiones repetidas. Los paquetes de células rojas contienen, aproximadamente, 1 mg/mL de hierro, que explica el consecuente depósito excesivo de hierro. Tal sobrecarga se acumula progresivamente en pacientes con anemia crónica resistente, quienes requieren aporte de células rojas.

El tratamiento de la sobrecarga de hierro es con quelantes. Está indicado cuando las concentraciones de ferritina son superiores a 1,000 ng/mL.¹⁰ También se prescribe la desferroxamina, por vía subcutánea. Su aplicación es complicada y se refiere intolerancia frecuente.¹¹⁻¹⁴ En la actualidad se indica más el deferasirox por vía oral, de gran eficacia, seguridad y tolerabilidad.¹⁵

La morbilidad y mortalidad relacionada con altos valores de ferritina (lesiones hepáticas, cardíacas y otras) y la necesidad de tratamiento oportuno determinó la exigencia de conocer la frecuencia de sobrecarga de hierro en pacientes con enfermedades hematológicas atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. El objetivo general de este estudio es conocer las concentraciones de ferritina sérica, en pacientes mayores de 15 años aquejados de enfermedades hematológicas.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio transversal, sin asignación al azar, unicéntrico, prospectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes mayores de 15 años, cualquier género, atendidos en el servicio de Hematología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, entre marzo y mayo de 2009, con algún padecimiento hematológico que haya ameritado la transfusión de más de tres unidades de glóbulos rojos, en el curso de la evolución de su padecimiento base y que aceptaran participar mediante Carta de Consentimiento. Se excluyeron: enfermos con diagnóstico de hemocromatosis, hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia por deficiencia de hierro, hemorragia activa, leucemias o linfomas con actividad neoplásica y quienes se encontra-

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

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

Recibido: 24 de agosto, 2010. Aceptado: noviembre, 2010.

Este artículo debe citarse como: López-Hernández MA, Alvarez-Vera JL. Concentraciones de ferritina en pacientes con enfermedades hematológicas transfundidos con más de tres unidades de glóbulos rojos. *Med Int Mex* 2011;27(1):17-22.

ban con infección activa. Se eliminaron quienes carecían de registros completos.

Del expediente clínico se obtuvieron las siguientes variables: padecimiento de base, fecha del diagnóstico, tiempo de evolución, tipo de tratamiento, número de transfusiones de glóbulos rojos; concentraciones de transaminasas (AST/ALT), fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (DHL) y creatinina, todos ellos de la última semana. Se tomaron muestras de sangre periférica para determinación de ferritina por inmunoensayo. Los valores normales, para este método, en nuestro laboratorio, son de 500 ng/mL.

Se establecieron tres grupos, según las concentraciones de ferritina: grupo 1 con concentraciones bajas o normales (hasta 500 ng/mL), grupo 2 con concentraciones altas (501-1000 ng/mL), grupo 3 con concentraciones superiores y consideradas patológicas (>1001 ng/mL), y se buscó relación entre éstos con el sexo, la edad, el número de transfusiones, la enfermedad de base, el tipo de tratamiento y las restantes variables.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores descriptivos se expresan en porciento. Las variables continuas en media y límites reales. Para propósitos inferenciales se usó la χ^2 con las correcciones necesarias de acuerdo con el tamaño de la muestra, y ANOVA o Kruskal Wallis. Se empleó el coeficiente de correlación para dos variables continuas y la regresión lineal múltiple para más de dos variables.

Definición de términos

- Politransfundido: paciente con antecedentes de más de tres unidades de glóbulos rojos transfundidas, no asociada con hemorragia activa.
- Unidad de glóbulos rojos: fracción que contiene glóbulos rojos, como resultante de la remoción casi completa del plasma de la sangre recolectada.¹⁶
- Quimioterapia intensiva: la que es capaz de eliminar las células de la médula ósea y pancitopenia grado 4, en forma temporal.
- Suspensión electiva: en caso de leucemias agudas, se refiere a la suspensión del tratamiento luego de completar el tiempo originalmente programado de quimioterapia, en remisión completa.
- Tratamiento inmunosupresor: el que altera de forma significativa la capacidad del sistema inmu-

nitario para responder a la estimulación antigénica, mediante la inhibición de la inmunidad humoral y celular.

- Remisión completa: en el caso de las leucemias agudas, ausencia de datos clínicos de la enfermedad, normalidad de la citología hemática y médula ósea normal con menos de 5% de blastos.
- Valores normales:
 - ALT/AST: 90 m/L
 - DHL: 90-250 m/L
 - Fosfatasa alcalina: 70-130 m/L
 - Creatinina: 0.5-1.4 mg/dL

RESULTADOS

Se incluyeron 54 pacientes. Sus características se indican en el Cuadro 1. La media de edad fue 43 años, con límites de 15 y 87 años; 27 eran hombres. La distribución según los diagnósticos mostró, en orden de frecuencia: leucemia mieloblástica aguda (LAM) 18, leucemia linfoblástica aguda (LAL) 14, síndrome mielodisplásico (SMD) 10, mieloma múltiple 8 y leucemia crónica 4.

La media del tiempo de evolución fue de 18 meses, con límites de 1 a 84. Estaban en tratamiento con quimioterapia intensiva o no intensiva 28 y 13; ocho recibían

Cuadro 1. Características generales de los pacientes (n=54).

Variables	Resultado
Edad, años (media, límites)	43 (15-87)
Femenino/masculino	27/27
Quimioterapia intensiva/no intensiva	28/13
Leucemia aguda mieloblástica	18
Leucemia aguda linfoblástica	14
Síndrome mielodisplásico	10
Mieloma múltiple	8
Leucemia crónica	4
Transfusiones previas (media, límites)	12 (4-43)
Ferritina ng/mL (media, límites)	1'143 (130-3'810)
Grupos 1/2/3	28/19/54
AST + ALT u/L	93 (23-361)
Deshidrogenasa láctica u/L	253 (106-2'540)
Fosfatasa alcalina u/L	113 (50-443)
Creatinina mg/dL	0.8 (0.3-6.5)

AST Aspartato aminotransferasa, ALT alanino aminotransferasa.

Grupo 1: Ferritina < 500 ng/mL

Grupo 2: Ferritina 501 a 1'000 ng/mL

Grupo 3: Ferritina > 1'000 ng/mL

tratamiento inmunosupresor y siete no recibían medicamentos; uno tenía un trasplante alogénico de células progenitoras (día +900).

La media de unidades de glóbulos rojos transfundidas fue de 12 (límites 4 y 43). Los promedios de unidades transfundidas, para las diferentes enfermedades fueron: leucemia mieloblástica aguda y leucemia linfoblástica aguda 16 y 14; SMD 12; mieloma múltiple y leucemia crónica 5 y 4. La diferencia fue significativa ($p = 0.036$).

La cifra media de ALT/AST fue de 92.8 m/L (límites de 23 μ l-361 μ L); de DHL 252 m/L (límites 106 m/L-476 m/L) y de fosfatasa alcalina 113 m/L (límites 50 u/L-443 uL). Los valores de creatinina fueron normales.

El promedio de ferritina fue de 1,143 ng/mL (límites de 107 ng/mL- 3810 ng/mL). El grupo con valores normales (Grupo 1) fue de 27%. El grupo con valores altos (Grupo 2) fue de 19% y el grupo con valores patológicos (Grupo 3) fue 54%.

La edad y el sexo no tuvieron relación con las concentraciones de ferritina ($p = 0.15$ y $p = 0.61$). El coeficiente de correlación entre el tiempo de evolución, a partir del diagnóstico inicial, y los valores de ferritina tampoco fue significativo ($p = 0.24$). Los promedios de ferritina, de acuerdo con la enfermedad de base fueron: LAM 1,438 ng/mL; LAL 1,058 ng/mL; SMD 1,511 ng/mL; mieloma múltiple 535 ng/mL y leucemias crónicas 531 ng/mL. Los enfermos con leucemia aguda se encontraban en remisión completa y el tiempo mínimo con la enfermedad fue de tres meses. Algunos recibían quimioterapia intensiva ($n=28$) y otros no ($n= 13$). La comparación de las cifras de ferritina, entre una y otra de estas quimoterapias, no fue significativa ($p = 0.153$). Tampoco hubo correspondencia con el tratamiento inmunosupresor ($p=0.34$). Se incluyó un paciente con leucemia aguda y trasplante alogénico de células progenitoras con concentraciones de ferritina de 3,332 ng/mL.

No se encontró relación entre ferritina y concentraciones de DHL o fosfatasa alcalina ($p>0.10$). La cifra de ALT/AST, elevada en 52% de los enfermos, se relacionó con los valores de ferritina ($p=0.0001$).

El promedio de transfusiones en todo el grupo fue de 12 (4-43); al relacionar el número de unidades transfundidas con las concentraciones de ferritina, el coeficiente de correlación fue significativo con $p = 0.0001$ (Figura 1).

En el análisis de regresión múltiple (Cuadro 2) los valores de ferritina tuvieron relación significativa con el tipo

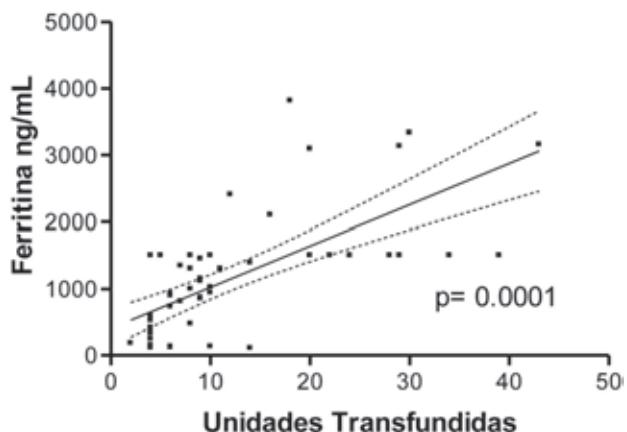


Figura 1. Correlación entre la cantidad de unidades de glóbulos rojos transfundidas y las concentraciones de ferritina

Cuadro 2. Asociación de las concentraciones de ferritina con las otras variables. Análisis de regresión multivariada (Pearson)

Factor	Significación
Edad	0.367
Meses de evolución	0.649
Enfermedad básica	0.252
Transaminasas	0.003
Deshidrogenasa láctica	0.646
Fosfatasa alcalina	0.641
Tipo de tratamiento	0.090
Unidades de globulos rojos	0.0001

de enfermedad (leucemias agudas y síndrome mielodisplásico), cantidad de unidades transfundidas de glóbulos rojos y cifras de ALT/AST. No hubo relación con la edad, tipo de tratamiento, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica o tiempo de evolución.

La regresión múltiple, entre las concentraciones de ALT/AST y las restantes variables, sólo mostró asociación con las concentraciones de ferritina ($p= 0.003$). No la hubo con edad, tipo de tratamiento, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica o tiempo de evolución.

DISCUSIÓN

La sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones múltiples en los pacientes afectados de enfermedades hematológicas, es un tema que actualmente es objeto de múltiples estudios en virtud de las graves complicaciones

que se manifiestan. Tres estudios en diferentes partes del mundo concluyen que existe riesgo de cirrosis hepática en los pacientes con hemocromatosis cuyas concentraciones de ferritina son superiores a 1,000 ng/mL.¹⁷ En este estudio, con pacientes de diferentes enfermedades, se encontró que sólo 28% está sin riesgo de hemocromatosis. Los pacientes del grupo 2 pueden considerarse sólo en riesgo, pero los del grupo 3, que son más de la mitad, requieren tratamiento quelante, según los criterios vigentes.

La mayoría de los enfermos aquí estudiados padecen leucemia aguda y en ellos se encontró incremento de la ferritina. Se informan resultados semejantes en una publicación de 590 pacientes en los que 94% mostró este hallazgo y, además, se encontró menor supervivencia en relación con la hemosiderosis. Está descrito que en estas enfermedades, con actividad neoplásica, la ferritina aumenta por redistribución de las reservas de Fe, requerimientos mayores de las células malignas, incremento en la síntesis de eritropoyetina, mayor expresión de receptores de transferrina y mayor absorción de Fe.¹⁹ Sin embargo, los enfermos vistos por nosotros se encontraban en remisión completa, varios en suspensión electiva de quimioterapia, así que la elevación de la ferritina obedece a otras causas. Cada uno de estos pacientes recibió, en promedio, 14 o más unidades de glóbulos rojos (dos arriba del promedio general), el incremento de la ferritina sólo puede relacionarse con las transfusiones. Esta relación es también clara en el caso de los síndromes mielodisplásicos.

Más de la mitad de los individuos estudiados tuvieron elevadas la AST/ALT. En el análisis multivariado sólo se encontró relación con las cifras de ferritina. Las transaminasas aumentan en proporción con mayores depósitos de Fe tisular. Es oportuno suponer que las cifras elevadas de transaminasas obedecen a este fenómeno. Tal alteración ha sido publicada por varios autores,²⁰ y traduce el daño hepático por sobrecarga de Fe. Una consideración frecuente, en enfermos con leucemia aguda, que reciben o recibieron quimioterapia intensiva, es atribuir la elevación de las transaminasas al efecto tóxico del tratamiento. Aunque esto es factible, nosotros no encontramos, en la regresión multivariada, asociación con el tipo de quimioterapia proporcionada. Es razonable, si la ferritina se encuentra por arriba de 1,000 ng/mL, tratar con quelantes oportunamente, para evitar reducir las dosis de quimioterapia en forma innecesaria.

Varios enfermos con leucemias agudas son aptos para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Hay informes²¹ que señalan concentraciones de ferritina superiores a 1,000 ng/μL, que es un factor de riesgo para enfermedad injerto contra hospedero agudo y un predictor de mortalidad temprana. Estos datos apuntan, también, a la necesidad de quelación en pacientes con leucemias agudas, aptos para trasplante, que aquí se clasifican en el Grupo 3.

La sobrecarga de hierro varía en distintas enfermedades dependientes de transfusiones. Nuestros hallazgos de incremento en la ferritina, asociado con transfusiones múltiples, en los SMD están suficientemente discutidos y la necesidad de tratarlos con agentes quelantes, también.²²

CONCLUSIÓN

La mayoría de los enfermos hematológicos que requieren apoyo transfusional con glóbulos rojos tienen concentraciones de ferritina superiores a 1,000 ng/mL. es necesario determinar este compuesto para iniciar la terapia de quelación con oportunidad. En los enfermos con leucemia aguda y elevación de AST/ALT es preciso descartar hemosiderosis y usar quelantes, antes de atribuir la elevación enzimática a toxicidad por quimioterapia.

REFERENCIAS

1. Torti FM. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-3515.
2. Vives Corrons JL, Altes A. Anemia ferropénica y trastornos del metabolismo del hierro. *Hematología clínica*. 5^a ed. Madrid: Elsevier, 2006; p:125-161.
3. Gelvan C, Fibach E. Ferritin uptake by human erythroid precursors is a regulated iron uptake pathway. *Blood* 1996;88:3200-3207.
4. Cazzola M, Deza L, Bergamaschi G, Barosi G, Bellotti V. Biologic and clinical significance of red cell ferritin. *Blood* 1983;62:1078-1087.
5. Sharmistha G. Regulated secretion of glycosylated human ferritin from hepatocytes. *Blood* 2004;103:2369-2376.
6. Brittemham GM, Badman DG. Noninvasive measurement of iron: report of an NIDDK workshop. *Blood* 2003;101:15-19.
7. Altes A, Remacha AF, Sureda A, Martino R, et al. Patients with biochemical iron overload: causes and characteristics of a cohort of 150 cases. *Annals of Hematology* 2003;82:127-130.
8. Wood JC, Origa R, Agus A, Matta G, et al. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. *Hematologica* 2008;93:917-920.
9. Ronald JE, Sheldon M. Effect of induced fever on serum iron and ferritin concentrations in man. *Blood* 1977;49:147-153.

10. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115:239-252.
11. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-761.
12. Timothy B. Iron Chelators for the Treatment of Iron Overload Disease: Relationship Between Structure, Redox Activity, and Toxicity. *American Journal of Hematology* 2003;73:200-210.
13. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, et al. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferasirox in iron overloaded thalassaemia patients. *Br J Haematol* 2003;121(1):187-189.
14. Glickstein H, et al. Intracellular labile iron pools as direct targets of iron chelators: a fluorescence study of chelator action in living cells. *Blood* 2005; 106:3242-3250.
15. Hoffbrand AV. Recent advances in the understanding of iron metabolism and iron-related diseases. *Acta Haematol* 2009;122(2-3):75-77.
16. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA2-1993 "Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos".
17. Waalen J, Felitti V. Screening for hemochromatosis by measuring ferritin levels: a more effective approach. *Blood* 2008;111:3373-3377.
18. Armand P, Haesook T, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplant serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007;109:4586-4588.
19. Wick M, Pinggera W, Lehman P. Clinical aspects and laboratory iron metabolism, anemias. New York: Springer, 2003;p:27.
20. Jensen PD, Finn T, Thorkil C, Nielsen JL, Ellegaard J. Relation 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.
21. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, Patane K, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:799-805.
22. Jabbour E, Kantarjian H, Koller C, Taher A. Red Blood Cell Transfusions and Iron Overload in the Treatment of Patients with Myelodysplastic Syndromes. *Cancer* 2008;112:1089-1095.