

EXPLICACIÓN DEL DIFERENTE EFECTO PROTROMBÓTICO EJERCIDO POR LA DEXAMETASONA Y PREDNISONA EN ESQUEMAS TERAPÉUTICOS DONDE ESTÁ PRESENTE LA L-ASPARAGINASA

Hernández Espinosa D, Miñano A, Ordóñez A, Martínez C, González Conejero R, Vicente V, Corral J.

Universidad de Murcia, Centro Regional de Hemodonación (Murcia)

Introducción: El tratamiento con L-asparaginasa (ASNasa) de pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL) provoca un estado de hipercoagulabilidad por deficiencia de antitrombina (AT). Hemos demostrado que este efecto se debe a una agregación y retención intrahepática de AT (Am J Pathol 2006;169:142). Estudios clínicos previos han sugerido que la deficiencia de AT y el riesgo trombótico asociados al tratamiento con ASNasa está modulado por el tipo de esteroide administrado. La asociación de dexametasona (Dx) a ASNasa parece menos protrombótica.

Objetivo: Evaluar el mecanismo del efecto protector sobre la secreción de AT de la Dx asociada al tratamiento con ASNasa versus prednisona (PD).

Métodos: Estudiamos los niveles, función y conformación de la AT plasmática en 28 pacientes con LAL tratados con ASNasa y Dx o PD. Evaluamos el efecto in vitro de la ASNasa, PD y Dx (empleando todas las posibles combinaciones con dosis bioequivalentes) con plasma de sujetos sanos, así como en modelos celulares (HepG2) y murinos. Determinamos en plasma y medio de cultivo los niveles, actividad y conformación de la AT. Encélulas e hígado, estudiamos características histológicas (rojo congo, H&E) y serpinas intracelulares (AT y α_1 -antitripsina) mediante western-blot, inmunofluorescencia e inmunohistoquímica. Finalmente, estudiamos caperuzas moleculares intracelulares asociadas con respuesta al estrés térmico (hsp).

Resultados: La administración de Dx con ASNasa, tanto en pacientes como en modelos experimentales celulares y animales, eleva significativamente los niveles de AT plasmática comparada con PD (incluso en el mismo paciente tratado en los diferentes bloques). Este efecto no depende de una acción directa sobre la proteína madura, reflejando la acción intracelular de la Dx. De hecho, la Dx induce una reducción en la AT intracelular acumulada producida por el tratamiento con ASNasa y que la PD apenas modifica. Este efecto se explica por la respuesta de estrés térmico (aumento de chaperones moleculares hsp27 y hsp70) que es significativamente mayor en presencia de Dx. Efectos similares se observan en el caso de α_1 -antitripsina.

Conclusiones: El tratamiento con ASNasa produce una deficiencia de AT causada por la agregación intracelular de esta serpina. Este efecto se ve atenuado significativamente por Dx pero no por PD. El efecto diferencial de los corticoides, que puede tener una importante relevancia terapéutica reflejada en una menor incidencia de efectos adversos trombóticos, se explica por la respuesta a estrés térmico que se potencia en presencia de Dx. Este corticoide provoca un aumento de chaperones moleculares que reduce de forma significativa los efectos conformacionales causados por la ASNasa, por tanto, disminuye el número de agregados intracelulares de AT. Los datos presentados tienen una especial relevancia y justifican el cambio del esteroide PD por Dx en los esquemas terapéuticos donde está presente la ASNasa.