

EFECTOS ADVERSOS DEL MESILATO DE IMATINIB EN EL TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Marcelo Alejandro Gómez Flores; Ismael Alejandro Morel; Lidia Mariana Ramirez

Dra. Débora Soledad Gómez Flores. Médico del Servicio de Anestesiología del Hospital "Dr. J.C. Perrando"

RESUMEN

El Mesilato de Imatinib constituye una de las más recientes alternativas para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica. Este fármaco fue aprobado por la *Food and Drug Administration* en Mayo del 2001, si bien los diversos ensayos clínicos demostraron una buena tolerancia, se deben seguir analizando los efectos adversos a corto y largo plazo para una completa caracterización. En este trabajo se analizaron estudios prospectivos, ensayos clínicos, cohortes, serie de casos, reporte de casos, revisiones, libros de texto online publicados en los últimos 5 años, exponiendo los diferentes efectos adversos y su posible explicación, en el tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica con Mesilato de Imatinib.

PALABRAS CLAVE: Leucemia Mieloide Crónica; Mesilato de Imatinib; Efectos adversos

Adverse effects of the Mesilato de Imatinib in the Treatment of the Leukaemia Mieloide Crónica. (Review)

ABSTRACT

The Imatinib Mesylate constitutes one of the most recent alternative for the treatment of the Chronic Myeloid Leukemia. This medicament was approved by the Food and Drug Administration in May, 2001, though the diverse clinical tests demonstrated a good tolerance, they must follow analyzing the adverse effects to short and long term for a complete characterization. This work analyzes market studies, clinical tests, cohorts, series of cases, report of cases, reviews, books of text online published in the last 5 years, exposing the different adverse effects and his possible explanation, in the treatment of the Leukemia with Imatinib Mesylate.

KEY WORDS: Chronic myeloid leukemia; Imatinib mesylate; Adverse reactions

INTRODUCCION

El tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ha cambiado dramáticamente en los últimos años con la introducción del mesilato de imatinib (MI), iniciando la era de la terapia molecular¹. La administración de este fármaco a dosis de 400mg/día induce respuestas hematológicas completas en el 97% de los pacientes en fase crónica de LMC, lo que se acompaña de respuesta citogenética mayor en el 85% de los casos, siendo la tasa de respuesta citogenética completa (desaparición del cromosoma Ph) del 74%, si bien casi siempre persiste enfermedad a nivel molecular².

El MI cuyo nombre comercial es Glivec, es un inhibidor de la tirosin quinasa derivada del producto de fusión que se origina a partir del cromosoma Filadelfia¹. Esta enzima está presente en todos los casos de LMC y en el 20% de los casos de leucemia linfoblástica aguda³.

Este fármaco fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en Mayo del 2001 para el tratamiento de LMC^{4,5}, y ha sido propuesto como fármaco de primera línea ya que ha demostrado tener mejor tolerabilidad, respuesta hematológica y citogenética, y reducción del tiempo de progresión de la enfermedad^{6,7}. La dosis recomendada de MI en pacientes con LMC en fase crónica es de 400mg/día y de 600 mg/día para aquellos en fase acelerada o en crisis blástica⁸.

Sin embargo, todo fármaco debe demostrar con el tiempo, a pesar de ser efectivo, una re-

lativa seguridad de los efectos adversos con relación costo/beneficio favorable, y teniendo en cuenta que la variable costo es más que una cuestión económica.

Como establece la farmacología clínica, la completa caracterización de una droga se establece luego de su autorización para su uso generalizado, con la observación de las reacciones desfavorables en los estudios crónicos y en una gran cantidad de pacientes, ya que existen reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo⁹; hecho que se está llevando a cabo desde el año 2001 y el cual motiva la redacción de la presente revisión.

Objetivo: Investigar los efectos adversos producidos por el MI en el tratamiento de la LMC a través de la búsqueda bibliográfica y el análisis de los resultados de estudios existentes sobre el tema.

MATERIALES Y METODOS

Para la confección de esta revisión se ha utilizado bibliografía de clínica médica y literatura electrónica a través de buscadores como Pubmed, además de las bases de datos MDconsult, Medline, Cochrane, utilizando las palabras claves: tratamiento de la leucemia mieloides crónica, Imatinib mesilato (Glivec), efectos adversos. Las búsquedas fueron restringidas a los lenguajes castellano, portugués e inglés. Esta revisión incluye estudios prospectivos, ensayos clínicos, cohortes, estudios prospectivos-multicéntricos-abiertos-fase III y

fasell-randomizados-controlados y no controlados, serie de casos, reporte de casos, revisiones, libros de texto online.

La búsqueda se restringió a artículos publicados en el periodo de enero del 2001 hasta septiembre del 2006.

DESARROLLO

Mecanismo de acción del MI

La traslocación recíproca entre los cromosomas 22 y 9 dan origen al cromosoma Ph (philadelphia), el material genético translocado origina el oncogén *bcr-abl* el cual sintetiza un RNA mensajero quimérico encargado de producir una tirosinquinasa de actividad aumentada que tiene como función, regular el crecimiento celular. El MI compite con el ATP para unirse a la cinasa ABL impidiendo así la fosforilación de la proteína tirosinquinasa dando lugar a la pérdida de la actividad de esta enzima, llevando a la inviabilidad de las células leucémicas² que expresen el *bcr-abl* y también las que expresan *v-abl*; es decir, el MI inhibe la proliferación e induce apoptosis en líneas celulares Bcr-Abl positivas de pacientes con LMC Ph(+). *In vivo* también inhibe el crecimiento de células Bcr-Abl(+) derivadas de pacientes con LMC en crisis blástica⁷. Esta droga también inhibe al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-R) y el factor de células madres *c-kit*.¹⁰

Farmacocinética

El MI es bien absorbido luego de la administración oral con una concentración máxima a las 2 a 4 horas post administración. Tiene una biodisponibilidad del 98%, la vida media es de aproximadamente 18 horas y su metabolito activo n-desmetil 40 horas. Un 95% es transportado por proteínas plasmáticas, principalmente albúmina y glicoproteína α_1 . Es principalmente metabolizado por la enzima CYP3A4 y la enzima citocromo P450 entre otros¹¹.

Efectos adversos

El MI es generalmente bien tolerado aunque los EA son bastante comunes, estos son usualmente leves y mas comunes en fases avanzadas de LMC y solo raramente conduce a la suspensión del tratamiento¹¹. Los EA fueron de tipo hematológicos y no hematológicos.

Hematológicos

En tres ensayos clínicos, prospectivo, controlados randomizados, doble ciego que en total estudiaron 1030 pacientes con LMC en fase crónica tratados con MI 400mg/día vía oral los hallazgos fueron neutropenia 37,6%, trombocitopenia 20,4% y anemia 9,3%^{12, 13, 14}. Altas dosis se asociaron con mayor toxicidad hematológica (mielosupresión)¹⁵, este efecto se halló

mas frecuentemente en pacientes con crisis blástica que en aquellos en fase crónica lo que reflejaría el severo compromiso de la función de la médula ósea en pacientes con crisis blástica¹⁶.

Estos efectos pueden deberse a un número menor de células madre residual que están disponibles para el restablecimiento de la hematopoyesis normal¹¹. El MI podría estar implicado en la necrosis de médula ósea¹⁷.

No Hematológicos

Dermatológicos

Rash

Este EA fue reportado en todos los estudios analizados, registrandose porcentajes de frecuencia con valores de 19% a 66%^{18,16}, siendo este uno de los EA no hematológicos mas frecuentemente hallado.

Otros EA cutáneos fueron:

Síndrome de Stevens Jhonson^{11,19}.

Hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel y el cuero cabelludo^{20,21}, se cree que se debería a la expresión del c-kit por parte del melanocito; el MI inhibe específicamente la autofosforilación de la tirosin Kinasa c-kit por lo que podría resultar en efectos diferentes²²

Siringometaplasia escamosa écrina: se desconoce el mecanismo por el cual podría producir esta reacción²³.

Pitiriasis rosada de Gilbert: la fisiopatología de estas reacciones no esta muy clara, podría estar relacionada a la inhibición del PGDF y el c-kit²⁴.

Herpes Zoster: se sugiere que la terapia con MI se asocia a un riesgo elevado de sufrir infección por el virus de la Varicela Zoster debido a que debilita el sistema inmune al producir diferentes grados de supresión (linfocito CD4) por lo que estos pacientes serían mas vulnerables²⁵.

Digestivos

Los mas frecuentes fueron: nausea entre 43% a 55%^{6,3}, diarrea entre 25% a 32%^{16, 6}, vómitos 17% a 41%^{6,3}, dispepsia 18%³, constipación 8,5%⁶. Dichas reacciones se deberían al efecto irritativo local causado por la administración oral de la droga y/o a la inhibición del c-kit en las células intersticiales de Cajal²⁶.

En diferentes estudios se observó toxicidad hepática en aproximadamente el 5%¹⁴, dicho efecto está relacionado principalmente con la elevación de los niveles de transaminasa hepáticas y en menor grado con la elevación de la bilirrubina^{3, 5, 16}, en alguno de estos, las anomalías fueron revirtiendo mientras que en otros la elevación fue persistente y se requirió la interrupción temporaria de la terapia o reducción de la dosis. En e reporte de la *food*

and drug administration sobre el MI donde el 1 % de 532 pacientes discontinuaron permanentemente la terapia debido a anomalías en el hepatograma. Un paciente que estaba tomando acetaminofeno en forma regular murió debido a falla hepática aguda ^{5, 11}.

Edema

El edema superficial generalmente periorbital se observó entre el 13%²⁰ y 50% de los pacientes tratados con Imatinib, la forma mas severa incluye derrame pericárdico, edema pulmonar, ascitis, anasarca y edema cerebral ¹¹. El porcentaje de edema fue mayor y mas severo en pacientes mayores de 65 años ^{5, 27}. También se observó relación entre la dosis diaria de IM y la aparición de edema ¹⁸.

Se reportaron 2 pacientes de 61 y 68 años con edema cerebral masivo luego de meses de iniciar la terapia con MI. Uno de ellos falleció. La causa del edema es la inhibición que genera el MI del receptor PDGF, que regula la presión del líquido intersticial y produce regulación de la tensión entre las células endoteliales y la matriz extracelular ^{28, 19}.

Algias

Dolor abdominal 27%⁶.

Artralgia entre 13% y 28,3%, mialgia 21% a 41%^{6, 16} y dolor óseo son frecuentes y raramente severos, los calambres son muy comunes y responden bien a suplementos cálcicos ¹¹.

Se han reportado pacientes con LMC que han desarrollado miopatías tóxicas y polimiositis. Luego de la discontinuación de la terapia se han hallado niveles de CK normales ²⁹. Cefalea 30%⁴.

Efectos adversos menos frecuentes

Se reportaron pacientes con hipofosfatemia asociada con cambios en el metabolismo óseo y mineral. La droga podría inhibir el remodelado óseo (formación-osteoblasto- y resorción-osteoclasto) debido a la inhibición del receptor alfa del PDGF, incluso en pacientes con niveles de fosfatos normales, como consecuencia de la hipofosfatemia se produce un hiperparatiroidismo compensatorio ³⁰.

CONCLUSION

La mayoría de los pacientes que toman MI experimentan efectos adversos en alguna etapa del tratamiento, pero la mayoría de ellos son grado 1 o 2 según el *Common Toxicity Criteria*. Los efectos adversos *No Hematológicos* más frecuentemente reportados en los estudios clínicos fueron: rash cutáneo, náuseas, vómitos, edemas (retención de líquidos), calambres musculares, mialgias, artralgias, diarreas, dolor abdominal, cefaleas. Dentro de los *E.A. Hematológicos*, las citopenias: particu-

larmente la neutropenia y la trombocitopenia han sido reportadas en todos los estudios, con alta incidencia en pacientes con crisis blástica y en fase acelerada de la enfermedad comparados con aquellos en fase crónica, evidenciándose la dosis dependencia ya que en las primeras la dosis utilizada es mayor que en esta última.

La alta relación de las reacciones cutáneas dosis dependiente sugiere que estos efectos pueden deberse a un efecto farmacológico del MI mas que a hipersensibilidad.

Otras consecuencias raras de la terapia con MI descritas en reportes de casos fueron el desarrollo de enfermedades tales como: siríngometaplasia escamosa écrina, trastornos en la pigmentación cutánea y capilar, edema cerebral, Síndrome de Stevens-Johnson, proteinosis alveolar, reacciones cutáneas similares a pitiriasis rosada de Gilbert, Herpes Zoster.

BIBLIOGRAFIA

1. Cortes J, Kantarjian H. New targeted approaches in chronic myeloid leukemia. *Journal of clinical Oncology* 2005 ; 23 : 6316-6324.
2. Farreras Valentí P, Rozman C, Cardellach F. *Medicina Interna 15ª Edición*. España: Editorial ELSEVIER, 2004; vol II: 1707-1710.
3. Drucker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H. et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001; 344: 1038-1042.
4. Savage DG, Antman K H. Imatinib mesylate-a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 683-693.
5. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. Report from the Food and Drug Administration: U.S. Food and Drug administration drug approval summary: Conversion of Imatinib Mesylate (STI571; Gleevec) tablets from accelerated approval to full approval. *Clinical Cancer Research* 2005; 11: 12-19.
6. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348: 994- 1004.
7. Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin BJ, Fauci A, Kasper DL. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16 Edición. Madrid: Editorial Mc Graw Hill-Interamericana, 2005. vol 1: 714-719.
8. Fidan D, Pinwill N. Guidance on the use of imatinib for chronic myeloid leukaemia. National Institute for Health and Clinical Excellence [en línea] 2003 [fecha de acceso 16 de Mayo 2007]; URL disponible en: http://www.nice.org.uk/pdf/TA70_Imatinib_fullguidance.pdf
9. National Cancer Institute. Common toxicity criteria. Radiation Therapy Oncology Group [en línea] 1999 [fecha de acceso 11 de Mayo de 2007]; URL disponible en: <http://www.rtog.org/members/toxicity/ctcmanual6-1-99.pdf>
10. Guilhot F. Indications for Imatinib Mesylate Therapy and Clinical Management *The Oncologist* 2004; Vol. 9, No. 3: 271-281.
11. Deininger MWN, Druker BJ. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with Imatinib. *Pharmacol Rev* 2003; 55: 401-423.
12. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*; 2002, 346: 645-652.

13. Kantarjian H, Cortes J, O'Brien S et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon alfa. *Blood* 2004; 104: 1979-1988.
14. Kantarjian H, O'Brien S, Cortes E, Smith LT, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive, accelerated-phase chronic myelogenous leukemia with imatinib mesylate. *Clinical Cancer Research* 2002; 8: 2167-2176.
15. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G. et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103:2873-2878.
16. Druker BJ, Talpaz M, Resta D.J, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*; 2001; 344: 1031-1037.
17. Burton C, Azzi A, Kerridge I. Adverse events after Imatinib Mesylate Therapy. *N Engl J Med* 2002; 346: 712-713.
18. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI571) in Philadelphia chromosome-positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *Journal of the American of Dermatology* 2003; 48: 201-206.
19. Robert C, Soria JC, Spatz A, Le Cesne A et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol* 2005; 6: 491-500.
20. Chan C, Yao M, Tsai T, et al. Diffuse depigmentation in a patient with chronic myeloid leukemia. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 738-740.
21. Grimes P, Nordlund J, Pandya A, et al Increasing our understanding of pigmentary disorder. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 255-261.
22. Kitamura R, Tsukamoto K, Harada K, et al. Mechanisms underlying the dysfunction of melanocytes in vitiligo epidermis: role of SCF/KIT protein interactions and the downstream effector, MITF-M. *Jpathol* 2004 ; 202 :463-75.
23. Vande Voorde K, De Raere H, Van Regenmortel N, Lambert J. Imatinib-induced eccrine squamous syringometaplasia. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 858-859.
24. Brazzelli V, Prestinari F, Roveda E, Barbagallo T, et al Pityriasis rosea-like eruption during treatment with imatinib mesylate: Description of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 240-243.
25. Mattiuzzi NG, Cortes EJ, Talpaz M. et al. Development of Varicella-Zoster Virus infection in patients with chronic myelogenous leukemia treated with imatinib mesylate. *Clinical Cancer Research* 2003; 9: 976-980.
26. Yazigi R. Rincones olvidados de la gastroenterología: Las células intersticiales de Cajal. *Gastr Latinoam* 2006; Vol 17, N° 1: 35-42.
27. Monzón SJ, Trela CM, Reyes JM, Vallejos G. Mesilato de imatinib como alternativa terapeutica en la fase cronica de la leucemia mieloide cronica. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* 2007; 166: 15-24.
28. Ebnöether M, Stentoft J, Ford J, Buhl L, Gratwohl A. Cerebral oedema as a possible complication of treatment with imatinib. *Lancet* 2002; 359: 1751-1752.
29. Walsh JR, Amato AA. Toxic Myopathies. *Neurol Clin* 2005; 23: 397-428.
30. Berman E, Nicolaidis M. Altered bone and mineral metabolism in patients receiving imatinib mesylate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2006-2013.