



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO: INHIBIDORES TIROSIN
QUINASA EN EL TRATAMIENTO DE LA
LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Autor: LAURA VILLANUEVA MARTÍNEZ

Fecha: JUNIO 2019

Tutor: BENITO GARCÍA DÍAZ

ÍNDICE

I.	RESUMEN.....	3
II.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	4
	1. Qué es la leucemia mieloide crónica.....	4
	2. Fases de la enfermedad, sintomatología y diagnóstico..	5
	3. Tratamiento de la LMC.....	7
	4. Inhibidores tirosin quinasa.....	8
	5. Clasificación.....	9
	6. Seguridad de los ITK.....	11
III.	OBJETIVOS.....	13
IV.	METODOLOGÍA.....	13
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
VI.	CONCLUSIONES.....	19
VII.	BIBLIOGRAFÍA.....	20

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; BCR-ABL, *Breackpoint cluster región-abeson murine leukemia*; INH, Instituto Nacional del Cáncer; ITK, inhibidor tirosin quinasa; LMC, Leucemia mieloide crónica; ONT, Organización Nacional de trasplantes; Ph, cromosoma Filadelfia; RAM, reacción adversa; REDMO, Registro español de donantes de médula ósea; SEHH, Sociedad española de hematología y hemoterapia; VHB, Virus de la hepatitis B.

I. RESUMEN

La leucemia mieloide crónica es un tipo de cáncer que se origina en determinadas células productoras de sangre en la médula ósea. La causa es una translocación genética entre los cromosomas 22 y 9 que da lugar al cromosoma Filadelfia y al gen anormal BCR-ABL.

En los últimos años se han introducido como principal línea de tratamiento los inhibidores tirosin quinasa (ITK). Estos permiten alcanzar supervivencias prolongadas en los pacientes y junto al trasplante alogénico se han convertido en la principal ventana terapéutica.

El estudio realizado durante el periodo de prácticas tuteladas en el Hospital U. Severo Ochoa de Madrid evidencia que el 34,3% de los pacientes en actual tratamiento con ITK en dicho hospital ha presentado alguna reacción adversa secundaria al tratamiento.

La incidencia de reacciones adversas fue claramente superior en los pacientes en tratamiento con dasatinib. Imatinib y nilotinib obtuvieron porcentajes similares.

La incidencia de cambio de inhibidor tras las reacciones adversas era superior en los pacientes en tratamiento con nilotinib.

El análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier no permitió establecer una asociación entre el tipo de inhibidor y los meses de supervivencia libres de efectos adversos.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is a type of cancer that starts in certain blood-producing cells in the bone marrow. The cause is a genetic translocation between chromosomes 22 and 9 that results in the Philadelphia chromosome and the abnormal BCR-ABL gene.

In recent years, tyrosine kinase inhibitors (ITK) have been introduced as the main line of treatment. These allow to achieve prolonged survival in patients and together with allogeneic transplantation have become the main therapeutic window.

The study carried out during the period of supervised internship at the U. Severo Ochoa Hospital in Madrid shows that 34.3% of the patients in current treatment with ITK in this hospital have presented some adverse reaction secondary to the treatment.

The incidence of adverse reactions was clearly higher in patients treated with dasatinib. Imatinib and nilotinib obtained similar percentages.

The incidence of inhibitor change after adverse reactions was higher in patients treated with nilotinib.

Survival analysis using the Kaplan-Meier method did not allow an association between the type of inhibitor and the months of survival free of adverse effects.

II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

1. Qué es la leucemia mieloide crónica

La leucemia mieloide o mielógena crónica es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por una translocación genética entre los cromosomas 9 y 22 comúnmente conocida como cromosoma Filadelfia.

Este cromosoma es en realidad un cromosoma 22 de un tamaño algo menor de lo normal al haber perdido parte de su material genético que ha ido a parar al cromosoma 9.

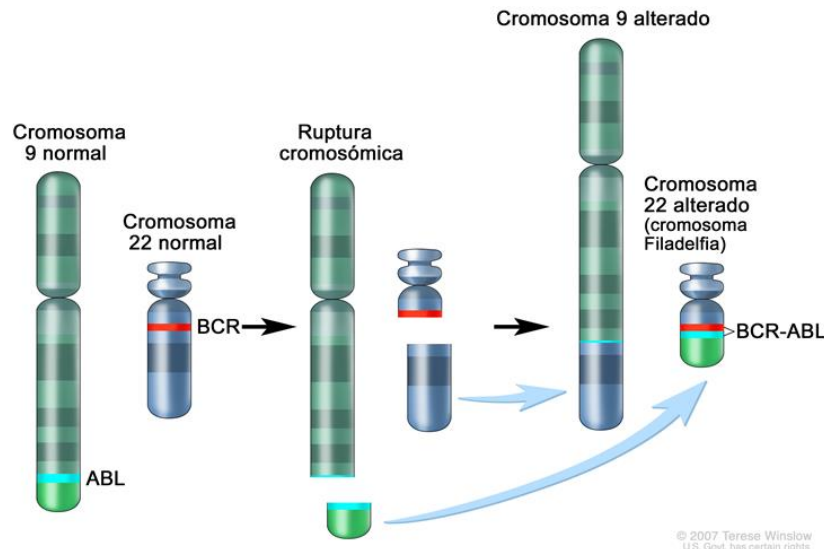


Figura 1¹. Una sección de los cromosomas 9 y 22 se rompe e intercambian lugares. El gen BCR-ABL se forma en el cromosoma 22 donde se une a la sección del cromosoma 9. El cromosoma 22 alterado constituye el cromosoma Filadelfia.

La translocación deriva en un oncogén llamado BCR-ABL que codifica para una oncoproteína tirosin quinasa, en consecuencia, se activan cascadas de transducción de señales que afectan al crecimiento y supervivencia de las células hematopoyéticas.

El resultado final es un aumento de la proliferación, una afectación de la diferenciación y un bloqueo de la apoptosis.(1)

El oncogén BCR-ABL está presente en las células de la médula ósea y en la sangre de los enfermos, pero no en las células de otros órganos, siendo el responsable de que se desarrolle la enfermedad.

En la mayoría de los casos se desconoce la causa que origina la LMC, se ha demostrado que la exposición a altas dosis de radiaciones ionizantes o determinados productos químicos constituyen factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, no existe evidencia suficiente para establecer una relación entre el tabaquismo, la alimentación o determinadas infecciones con la LMC.

¹ Imagen obtenida del Instituto Nacional del Cáncer

2. Fases de la enfermedad, sintomatología y diagnóstico

La enfermedad se analiza en tres fases (tabla I): crónica, acelerada y blástica. Las fases se definen por el número de células blancas no maduras (blastocitos) en sangre. Durante la fase crónica el porcentaje de estas células es del 10%, es el estadio menos agresivo, la fase acelerada se corresponde con un 10-19%, mientras que si hablamos de un porcentaje superior al 20% estaremos en la fase blástica, la más agresiva de todas.

La enfermedad suele aparecer a cualquier edad, pero la incidencia aumenta entre los 40-60 años siendo una enfermedad infrecuente en niños. También se ha observado un mayor predominio en hombres que en mujeres.(2)

La mayoría de las personas serán diagnosticadas en la fase crónica, también conocida como fase mielocitaria. (3)

Por lo general en las 3 fases habrá una situación anémica debido a una disminución en el número de glóbulos rojos y más de la mitad de los pacientes presentarán un agrandamiento del bazo, conocido como esplenomegalia.

En cuanto a la sintomatología, durante la fase crónica los pacientes presentan muy pocos síntomas. Esta fase de la enfermedad es fácil de controlar con la mayoría de los tratamientos y permite llevar una vida prácticamente normal. Es un periodo poco activo que puede durar desde meses hasta años.

Eventualmente la enfermedad puede evolucionar a una fase más agresiva, conocida como fase acelerada. Se aprecia un empeoramiento del paciente y aparecen síntomas como fiebre, anemia, sudoración excesiva, pérdida de peso, dolores óseos y molestias abdominales debido a la esplenomegalia. Esta fase de la enfermedad no responde bien a la mayoría de los tratamientos y presenta un peor pronóstico.

En el último estadio de la enfermedad, la fase blástica, aparecen complicaciones fulminantes que se asemejan a las de la leucemia aguda como sepsis y hemorragia. Los pacientes en este estadio responden mal a los tratamientos y si se consigue obtener respuesta, esta suele ser de corta duración.

Fase	% de células blancas inmaduras en sangre	Sintomatología
Crónica	<10%	Insidiosa
Acelerada	10-19%	Fiebre, sudoración, pérdida de peso, dolores óseos y esplenomegalia
Blástica	>20%	Sepsis, hemorragia

Tabla I. Resumen de los tres estadios de la enfermedad

La sospecha de la enfermedad se inicia con el hallazgo de un elevado número de leucocitos en sangre, principalmente neutrófilos y basófilos (estos últimos en menor medida). También es muy típico que aparezcan leucocitos inmaduros que normalmente están en la médula y no en sangre. Si además de estas dos alteraciones analíticas se observa esplenomegalia, el diagnóstico de LMC es altamente probable.

Para confirmar el diagnóstico es necesario determinar la presencia del gen BCR-ABL1, ARN BCR-ABL, cromosoma Ph o la translocación recíproca de los cromosomas 9 y 22.

El 40% de los casos de LMC son diagnosticados de forma casual al realizar un análisis de sangre por otros motivos en sujetos asintomáticos. El diagnóstico se llevará a cabo mediante dos pruebas imprescindibles: estudio morfológico y estudio genético.

Estudio morfológico: como se ha explicado anteriormente, alrededor del 85% de los pacientes son diagnosticados durante la fase crónica.

- Durante este estadio la sangre periférica se caracteriza por una leucocitosis neutrófila con presencia de elementos semimaduros y maduros, predominando los neutrófilos segmentados y los mielocitos sin displasia significativa. Se recomienda hacer el recuento en sangre periférica de al menos en 200 células. Es característica la baja actividad fosfatasa alcalina granulocítica y la basofilia.
- En la medula ósea el recuento se recomienda hacer en 500 células. Es característica la hiperplasia de todos los elementos mieloides con predominio del estado mielocito y la presencia de eosinofilia o basofilia.

El tamaño del bazo e hígado puede estar aumentados debido a la infiltración de sinusoides hepáticos y pupa roja por las células mieloides.

Estudio genético:

- Cariotipo: la enfermedad se caracteriza por la presencia del cromosoma Ph 1+ que da lugar al gen BCR-ABL1. Para determinarlo se lleva a cabo un análisis cromosómico con bandeado GTG (bandas cromosómicas detectadas previo tratamiento con tripsina) realizado en muestras de la medula ósea tras un cultivo de 24 o 48 horas y posterior bandeado con tripsina. Este método permite analizar al menos 20 metafases. Posteriormente se clasifican los hallazgos en base al *International System for Human Cytogenetic Nomenclature*
- Ph variante: aproximadamente en el 2-10% de los pacientes, además de la translocación entre los cromosomas 9 y 22, se producen otras variantes de la t(9;22) que implican a uno o más cromosomas.

En algunos pacientes con anomalía citogenética clásica ausente de cromosoma Ph se emplearán técnicas como la hibridación fluorescente in situ (FISH)(4) que permite detectar reordenamientos que no se detectan en el cariotipo convencional, o la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción reversa (RT-PCR).

Una vez establecido el diagnóstico es importante determinar un pronóstico de la enfermedad y el riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda. En la actualidad los sistemas Sokal, Hasford y Eutos (recogidos en la tabla 2) son los más utilizados y clasifican a los pacientes en riesgo bajo, intermedio y alto. Tener alto riesgo es un signo de alarma, ya que se asocia con menor probabilidad de respuesta citogenética completa (RCC), respuesta molecular mayor (RMM), supervivencia libre de eventos (SLE), y supervivencia libre de progresión (SLP). Las anomalías cromosómicas adicionales en la vía constituyen el principal signo de alarma.

Índice pronóstico	Variables	Grupos de riesgo
Sokal	Edad, tamaño del bazo, plaquetas y porcentaje de blastos en sangre periférica	<ul style="list-style-type: none">- Bajo < 0,8- Intermedio 0,8-1,2- Alto > 1,2
Hasford	Edad, tamaño del bazo, plaquetas, porcentaje de blastos en sangre periférica y porcentaje de eosinófilos y basófilos	<ul style="list-style-type: none">- Bajo ≤ 780- Intermedio $> 781 \leq 1481$- Alto > 1480
Eutos	Tamaño del bazo, porcentaje de basófilos en sangre periférica	<ul style="list-style-type: none">- Bajo < 87- Alto > 87

Tabla 2. Comparativa de los tres índices pronósticos de la enfermedad

3. Tratamiento de la LMC

La leucemia mieloide crónica supone el 15-20% de todas las leucemias con una incidencia de 1,6 a 2 casos por cada 100.000 habitantes/año².

El principal objetivo del tratamiento es intentar curar la enfermedad o en todo caso prolongar al máximo la fase crónica durante la cual los pacientes pueden llevar a cabo una vida normal.

A principios de 1980 la base del tratamiento eran fármacos como el busulfán, hidroxiurea, interferón o bajas dosis de citarabina. Previamente a la introducción de imatinib, la esperanza de vida a los 10 años era menor del 10%.

Gracias a los avances terapéuticos y con la introducción de los inhibidores tirosin quinasa (ITK), la LMC ha pasado de ser de una enfermedad fatal a ser una enfermedad crónica. Se consigue el control de la patología en cerca del 95% de los pacientes, lo cual tiene una importante repercusión sanitaria y farmacoeconómica.

En la actualidad existen dos grandes opciones terapéuticas, el trasplante de progenitores hematopoyéticos a partir de un donante (trasplante alogénico)(5) o bien el tratamiento farmacológico siendo los inhibidores tirosin quinasa la principal alternativa y en la cual se centra este trabajo.

El trasplante alogénico constituye el único tratamiento con capacidad curativa demostrada de la LMC. Supone la sustitución de las células madre que originan las células sanguíneas del paciente por las de un sujeto sano compatible con él, por lo general un hermano o si no es posible un donante voluntario.

² Datos recogidos por la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia

El trasplante constituía el tratamiento de elección antes de la introducción en la práctica clínica de los ITK en pacientes menores de 55 años con un hermano compatible y para los menores de 40 que no tenían un familiar compatible.

Actualmente, dada la elevada capacidad de los ITK para conseguir respuestas moleculares y citogenéticas completas además de supervivencias prolongadas, el alotrasplante no se realiza de entrada en ningún caso de LMC en fase crónica. Este se reserva para pacientes jóvenes que no responden o toleran adecuadamente los ITK.

Por lo general, antes de considerar el trasplante, los pacientes son tratados con un ITK de segunda generación (dasatinib o nilotinib). En España la búsqueda de donantes no familiares se lleva a cabo a través de la ONT³ y del REDMO⁴.

4. Inhibidores tirosin quinasa

En los últimos 10 años se han introducido en la práctica clínica los inhibidores tirosin quinasa. Se trata de inhibidores enzimáticos que bloquean la acción de una o más proteínas quinasa, las cuales desencadenan las cascadas mieloproliferativas. Se presentan en formulación oral y se administran en dosis fijas lo que supone una gran ventaja para los pacientes.

Tras comprobar su eficacia en enfermos de LMC en fase crónica de larga evolución que eran resistentes al tratamiento inmunomodulador (interferón) o que no toleraban bien dicho tratamiento se llevó a cabo el estudio IRIS(6), un estudio a nivel internacional con una extensa muestra de pacientes y que tenía como objetivo analizar la eficacia y seguridad a largo plazo de los inhibidores de tirosin quinasa BCR-ABL en el tratamiento de los pacientes con leucemia mieloide crónica.

Se incluyeron enfermos con LMC de 177 centros de 16 países, llevándose a cabo un seguimiento durante casi 12 años (de 2000 a 2012). Los enfermos estaban en edades comprendidas entre los 18-70 años, habían sido diagnosticados de leucemia mieloide crónica en fase crónica dentro de los 6 meses anteriores a su inclusión en el estudio y no habían recibido ningún tratamiento previo excepto hidroxiurea.

Los resultados del estudio evidenciaron una eficacia muy superior al tratamiento inmunomodulador y un aumento de la seguridad dado que los efectos secundarios eran considerablemente menores. En el 90% de los casos se consiguieron respuestas citogenéticas completas, con la desaparición del cromosoma Ph de la médula ósea. En un pequeño porcentaje también se consiguió alcanzar la respuesta molecular completa (RMC), con la desaparición del gen BCR-ABL de sangre y médula.

La supervivencia global a los 10 años consiguió alcanzar el 83,3%(7). Fue entonces cuando los inhibidores tirosin quinasa cobraron protagonismo en la práctica clínica desplazando a los tratamientos inmunomoduladores y al trasplante de progenitores hematopoyéticos y permitiendo obtener respuestas en casi todos los pacientes.

³ Organización Nacional de Trasplantes

⁴ Registro Español de Donantes de Médula Ósea

Los ITK son formas farmacéuticas oral y se administran en dosis fijas. Esto supone una gran ventaja para los pacientes, pero conlleva una mayor variabilidad farmacocinética. Factores como la edad, dieta, comorbilidad, medicación, adherencia y polimorfismos genéticos afectan a la serie ADME⁵.

Se desconoce la capacidad curativa de los ITK dado el corto seguimiento de los pacientes tratados con estos fármacos. No obstante, se evidencia que son capaces de producir remisiones moleculares en un pequeño porcentaje de casos. Los estudios que hay actualmente en marcha nos permitirán conocer la perdurabilidad de estas remisiones.

5. Clasificación

Primera generación: Imatinib

El primer agente inhibidor de BCR-ABL fue el imatinib(8) (Glivec o Gleevec®) un inhibidor selectivo de la tirosin quinasa ABL y su derivado BCR-ABL, además de las quinasas KIT y PDGFR. El mecanismo de acción está basado en la inhibición competitiva del sitio de unión a ATP de forma que se bloquea selectivamente la proteína BCR-ABL.

Se ha demostrado que es capaz de inducir respuestas sustanciales y duraderas con escasa toxicidad a dosis diarias de 300mg y superiores en casi todos los pacientes de leucemia mieloide crónica, incluidos los que se encuentran en la fase blástica de la enfermedad.

En mayo de 2001 fue aprobado por la FDA⁶ para uso clínico en pacientes con LMC que presentaban cromosoma Filadelfia positivo (Ph +). Imatinib consiguió mejorar la calidad y de vida y aumentar la supervivencia de los pacientes, pasó a ser el tratamiento de primera línea relevando a TFN- α y otros tratamientos inmunomoduladores que se habían utilizado hasta entonces.

Sin embargo, no pasó mucho tiempo hasta que empezaron a aparecer intolerancias a dicho fármaco debido a su toxicidad o bien resistencias al mismo.

Segunda generación: dasatinib, nilotinib y bosutinib

Dasatinib (Sprycel®) es un doble inhibidor que actúa sobre BCR-ABL y la familia de quinasas SRC lo cual es importante porque estas parecen estar implicadas en el desarrollo de la resistencia a imatinib. Diversos estudios in vitro reflejan que posee una potencia 325 veces superior al imatinib y actividad frente a 14 de las 15 mutaciones resistentes a imatinib. Sin embargo, carece de actividad frente a la mutación T315I⁷ que interfiere con la actividad de los ITK.

⁵ Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción

⁶ Food and Drug Administration, agencia encargada de la regulación de medicamentos y alimentos en Estados Unidos

⁷ De las casi 90 mutaciones de resistencia conocidas hasta ahora se trata de la única que afecta a la correcta actividad de los ITK

Nilotinib (Tasigna®) presenta una potencia y selectividad 30 veces superior a imatinib. Al igual que dasatinib tiene capacidad para inhibir un amplio rango de mutaciones presentes en BCR-ABL con excepción de T315I. En 2007 fue aprobado por la FDA para pacientes con LMC con cromosoma Filadelfia positivo que fueran resistentes o intolerantes a imatinib y en 2010 fue aprobado como tratamiento de primera línea para pacientes con LMC en fase crónica.

Bosutinib (Bosulif®)(9) que al igual que dasatinib es un inhibidor dual de SRC y BCR-ABL con buena eficacia y tolerancia, pero no activo frente a T315I.

Tercera generación: ponatinib

Ponatinib(10) (Iclusig® o AP24534) es el primer inhibidor de tirosin quinasa activo frente a la mutación T315I.

En la tabla 3 se recogen las dianas primarias y secundarias de cada inhibidor tirosin quinasa y las distintas indicaciones terapéuticas.

ITK	Dianas primarias	Dianas secundarias	Indicación terapéutica
Imatinib Glivec Gleevec®	BCR-ABL c-ABL	c-KIT, PDGFR (alfa y beta), DDR 1, DDR 2, NQO2, Arg, CSF-1R	LMC Ph (+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente cuando no se considera como tratamiento de 1ª línea el trasplante de médula ósea LMC Ph+ en fase crónica tras el fallo del tratamiento con interferón-α, en fase acelerada o crisis blástica
Dasatinib Sprycel®	BCR-ABL c-ABL	SRC, c-KIT, PDGFR-b, EPHA2, FMS, DDR 1, DDR2	LMC Ph (+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente LMC Ph (+) (bcr-abl) en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib
Nilotinib Tasigna®	BCR-ABL c-ABL	c-KIT, PDGFR (alfa y beta), DDR 1, NQO2, VEGF, r ephrin, ZAK	LMC Ph (+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente en fase crónica LMC Ph (+) (bcr-abl) en fase crónica, acelerada o blástica con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib No se dispone de datos de eficacia en pacientes con LMC en fase blástica
Bosutinib Bosulif®	BCR-ABL c-ABL	SRC, c-Fms, EphA, t ephrin B, Trk, Axl, Tec, Ste20, serina/treonina, otras	LMC Ph (+) (bcr-abl) de diagnóstico reciente en fase crónica LMC Ph (+) (bcr-abl) en fase acelerada o blástica tratados previamente con uno o más inhibidores de la tirosin quinasa y para quienes imatinib, nilotinib y dasatinib no se consideran opciones adecuadas
Ponatinib Iclusig®	BCR-ABL c-ABL	SRC, c-KIT, PDGFR, VEGFR, FGFR, RET, FLT3	LMC en fase crónica, acelerada o blástica que sean resistentes o intolerantes a dasatinib o nilotinib; en los que no está clínicamente indicado el tratamiento subsiguiente con imatinib y los que presenten la mutación T315I

Tabla III. Comparativa de los distintos inhibidores tirosin quinasa

6. Seguridad de los inhibidores tirosin quinasa

Los pacientes de LMC suelen presentar múltiple sintomatología clínica debido a la patología y la administración conjunta de numerosos medicamentos, lo cual puede dificultar la atribución de causalidad de las reacciones adversas a los ITK.

Los ITK son fármacos muy bien tolerados si sabemos manejarlos de modo adecuado. El conocimiento y control de los efectos adversos es crítico para la elección del fármaco más adecuado y el éxito del tratamiento.

Debemos tener en cuenta que la familia de quinasas está ampliamente distribuida por nuestro organismo, implicadas en la transducción de señales y la regulación de procesos celulares complejos. Es por tanto esperable que al inhibirlas no solo se logre el efecto que buscamos, si no que puedan aparecer también efectos indeseados.

Los inhibidores tirosin quinasa desarrollan efectos adversos de clase, comunes a todos los inhibidores:

Toxicidad hematológica:

- **Mielosupresión:** los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas pueden verse disminuidos, suele ocurrir al principio del tratamiento de forma muy frecuente.
- **Hemorragias:** gastrointestinales y tumorales, pueden ser graves y llegar incluso a un desenlace fatal. Deberán aplicarse prácticas y procedimientos estandarizados para el control y manejo de hemorragias en todos los pacientes.

Efectos adversos gastrointestinales

- **Náuseas y vómitos:** son problemas comunes, siendo menos frecuente con dasatinib. El mecanismo probablemente sea por un efecto irritativo del fármaco.
- **Diarrea:** es bastante común con bosutinib, imatinib y dasatinib. Se cree que el mecanismo guarda relación con la inhibición de c-kit en las células intersticiales de Cajal o con un efecto irritativo directo.

Efectos adversos cardiacos:

- **Prolongación del intervalo QT:** puede predisponer a la aparición de una taquicardia ventricular polimórfica grave denominada torsión de puntas. Su aparición no es muy frecuente, pero presenta una elevada incidencia de muerte súbita. Los pacientes con enfermedad cardiaca, factores de riesgo para insuficiencia cardiaca o antecedentes de insuficiencia renal deben ser controlados cuidadosamente.
- **Insuficiencia cardiaca:** probablemente causada por la inhibición de Abelson en el cardiomiocito. Los pacientes que la desarrollan suelen tener patología cardiaca previa o factores predisponentes
- **Patología cardiaca isquémica:** mas frecuente en pacientes con un evento vascular que tenían uno o varios factores de riesgo cardiovascular no adecuadamente controlados.

Alteraciones en el metabolismo de la glucosa:

- **Hipoglucemia:** con imatinib y dasatinib, es rápido y a las pocas semanas de iniciar el fármaco, su mecanismo no se conoce bien.
- **Hiperoglucemia:** con nilotinib, parece estar relacionada con la inducción de resistencia a la insulina

Derrame pleural:

Es muy frecuente con dasatinib y bosutinib. Es importante que los pacientes que desarrollen síntomas como tos seca o disnea que puedan sugerir derrame pleural sean evaluados por radiografía de tórax. Si esto ocurre es posible que sea necesario reducir la dosis de medicamento o incluso cambiar de ITK.

Hipertensión arterial pulmonar:

Se trata de un efecto adverso descrito en una pequeña proporción de pacientes tratados con dasatinib. La incidencia comunicada es muy baja, pero dada la dificultad diagnóstica es probable que esta sea mayor.

Hepatotoxicidad:

Aumento de aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT): es muy frecuente y son la primera causa de interrupciones de dosis, aunque en la mayoría de los casos son leves.

Dolor muscular, artralgias, calambres o espasmos musculares:

Ocurren de forma muy frecuente normalmente de forma leve, pero pueden causar una notable molestia e interferir con la calidad de vida. Es mucho menos frecuente con los ITK de segunda generación.

Efectos adversos cutáneos

- **Exantema:** suele aparecer de modo temprano, de forma leve y autolimitada.
- **Hipopigmentación:** debida a la inhibición de c-kit

Reactivación del virus de la hepatitis B:

Se han producido reactivaciones de la hepatitis B en pacientes portadores crónicos del virus. En algunos casos se llegó a una insuficiencia hepática aguda o hepatitis fulminante que dio lugar al trasplante de hígado o un desenlace mortal. Los pacientes deberán someterse a pruebas diagnósticas de infección por VHB antes de comenzar el tratamiento. Si se confirma el diagnóstico se procederá a una estrecha monitorización para detectar síntomas de infección activa por VHB a lo largo de todo el tratamiento.

III. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es estudiar la seguridad de los inhibidores tirosin quinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica en actual tratamiento en el Hospital U. Severo Ochoa de Madrid.

IV. METODOLOGÍA

Se ha diseñado un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo.

A través de una descripción de casos se evalúa la seguridad de los inhibidores tirosin quinasa en pacientes con leucemia mieloide crónica en actual tratamiento con ITK en el Hospital U. Severo Ochoa.

Para la realización de este estudio se extrajo un listado a través del programa de prescripción electrónica Farhos de todos los pacientes que habían recibido tratamiento con inhibidores tirosin quinasa en el servicio de pacientes externos del hospital.

A través del programa Selene se llevó a cabo una revisión de su historia clínica y toda la documentación relativa a esta, recabando datos relacionados con la aparición de reacciones adversas secundarias al tratamiento, cambios de medicación debidos a los efectos adversos y otros datos de interés.

Se estratificó a los pacientes según el inhibidor que estaban tomando y se calculó la incidencia de reacciones adversas para cada inhibidor.

Posteriormente se estudió en qué grado afectaron los efectos adversos sufridos al plan terapéutico trazado y en qué porcentaje fue necesario cambiar de inhibidor.

Por último, se realizó un análisis de supervivencia(11) mediante el método no paramétrico Kaplan-Meier. Se escogió este método dado que el suceso en cuestión (la aparición de reacciones adversas) no se presentaba en todos los individuos del estudio. Además, los datos obtenidos no presentaban una distribución normal.

En el método Kaplan-Meier cada paciente es seguido durante un periodo de tiempo determinado durante el que se recoge el intervalo de tiempo que transcurre entre el hecho inicial y el hecho final o bien, hasta que acaba el seguimiento si no ocurre el hecho final.

Para llevar a cabo el estudio se han precisado dos valores: el tiempo de seguimiento y una variable binaria que nos indica si se trata de un tiempo completo o censurado.

Se creó una base de datos a través del software IBM SPSS® que permite el manejo estadístico de los mismos obteniendo los gráficos escalonados de supervivencia.

Este método analítico nos permite determinar las probabilidades de ocurrencia y la evolución de la tasa de incidencia a lo largo del seguimiento.

I. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se encontraron un total de 32 pacientes en actual tratamiento con inhibidores tirosin quinasa, de los cuales 11 de ellos 34,3% presentaron algún tipo de reacción adversa secundaria al tratamiento.

Algunos pacientes estuvieron en tratamiento con varios ITK debido a pérdida de eficacia o aparición de efectos adversos. Esto supone que en total hubo 38 tratamientos con inhibidores tirosin quinasa.

Se hallaron en total 17 reacciones adversas (tabla 2), causadas por imatinib, dasatinib y nilotinib. Con los inhibidores bosutinib y ponatinib no había registro de efectos adversos y estos se pautaron en casos de resistencia por presencia de mutaciones o mala tolerancia a los inhibidores habituales.

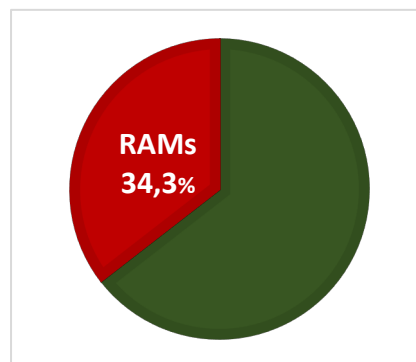


Figura 3. Representación gráfica del total de reacciones adversas recogidas durante el periodo de estudio

ITK	REACCIONES ADVERSAS	N
Imatinib	Toxicidad hepática con descompensación de cirrosis biliar	1
	Colestasis disociada	1
	Pancreatitis aguda	1
	Calambres	1
	Diarrea	1
	Molestias digestivas	1
Dasatinib	Derrame pleural	5
	Sequedad de piel y mucosas	1
Nilotinib	Isquemia arterial crónica	1
	Toxicidad hepática	1
	Trombopenia	1
	Síntomas cardiovasculares	1
	Dolores musculares	1

Tabla II. Reacciones adversas producidas por cada ITK

De las 17 reacciones adversas halladas nilotinib había causado 5 y dasatinib e imatinib 6 respectivamente. Esto supone que nilotinib era el responsable del 30% de los efectos adversos; dasatinib y nilotinib del 35% en ambos casos.

Con el total de tratamientos y el N de eventos recogidos para cada ITK se analizó en qué porcentaje se produjeron efectos adversos con cada uno de los inhibidores tirosin quinasa (tabla 4).

ITK	N total	N de eventos	% Efectos adversos
Imatinib	18	6	33,33%
Dasatinib	7	6	85,71%
Nilotinib	13	5	38,46%

Tabla 4. Porcentaje de reacciones adversas producidas por cada inhibidor la tirosin quinasa

Los datos obtenidos indicaron que el 85,71% de los tratamientos con dasatinib habían dado lugar a algún efecto adverso, todos ellos derrames pleurales exceptuando a un paciente que presentó sequedad de piel y mucosas. El porcentaje de efectos adversos no fue tan elevado en los otros casos, siendo del 38,46% con nilotinib y del 33,33% con imatinib.

Para cada ITK se determinó en qué porcentaje las reacciones adversas habían provocado un cambio a otro inhibidor tirosin quinasa, los datos se recogen en la tabla 5.

Imatinib: del total de 6 reacciones adversas 2 de ellas derivaron en un cambio de ITK:

- Toxicidad hepática con descompensación de cirrosis biliar
- Pésima tolerancia con presencia de molestias digestivas

Dasatinib: se habían hallado un total de 6 reacciones adversas, cabe destacar que todas ellas fueron derrames pleurales. En tres de los casos fue necesario cambiar de inhibidor. 2.

Nilotinib: de las 5 reacciones adversas registradas 3 de ellas tuvieron como consecuencia un cambio de inhibidor

- Isquemia arterial crónica
- Toxicidad hepática y trombopenia en un mismo paciente
- Sintomatología cardiovascular en un paciente con factores de riesgo cardiovascular y antecedentes familiares de muerte prematura en primer grado

ITK	N de eventos	N de cambios de ITK	% Cambio de ITK
Imatinib	6	2	33%
Dasatinib	6	3	50%
Nilotinib	5	3	60%

Tabla 5. Incidencia de cambio de ITK

De forma global observamos que en la mayor parte de los pacientes en tratamiento con nilotinib y dasatinib, cuando aparecieron reacciones adversas fue necesario cambiar de ITK. De los pacientes en tratamiento con imatinib únicamente el 33% lo precisó (Tabla 5).

Por último se ha realizado un análisis de la supervivencia mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier. El objetivo es describir las probabilidades de ocurrencia y la evolución de la tasa de incidencia a lo largo del seguimiento. En la Tabla 6 se recogen los datos del procesamiento de casos:

ITK	N tratamientos	N eventos	CENSURADO	
			N	Porcentaje
Imatinib	18	6	12	66,7%
Dasatinib	7	6	1	14,3%
Nilotinib	13	5	8	61,5%
Global	38	17	21	55,3%

Tabla 6. Datos relativos al procesamiento de casos

El N tratamientos se corresponde con el total de pacientes que tomaron cada ITK. El estudio tuvo un total de 31 pacientes, pero algunos de ellos habían estado en tratamiento con varios inhibidores, lo que explica que el dato global sea de 38. N eventos nos muestra el total de reacciones adversas producidas por cada inhibidor, siendo el global de 17 como se ha mencionado anteriormente. El N censurado constituye una relación de los pacientes que estuvieron en tratamiento con cada ITK y que no sufrieron efectos adversos durante el periodo de estudio.

Imatinib fue el ITK con un mayor porcentaje censurado, que se corresponde con los datos mostrados anteriormente que le sitúan como el ITK que menos efectos adversos a producido a los pacientes. Nilotinib constituye el segundo ITK con mayor porcentaje censurado. En último lugar se encuentra dasatinib, con un dato de 14,3% que encaja teniendo en cuenta que de los 7 tratamientos que hubo con este inhibidor únicamente 1 no dió lugar a efectos adversos.

En la tabla 7 se muestran las medias y medianas para el tiempo de supervivencia:

ITK	MEDIA				MEDIANA			
	Intervalo de confianza de 95%							
	Estimación	Desv. Error	Límite Inferior	Límite Superior	Estimación	Des. Error	Límite inferior	Límite superior
Imatinib	147,311	21,332	105,500	189,122	154,000	-	-	-
Dasatinib	33,571	11,962	10,125	57,018	34,000	32,733	0	98,156
Nilotinib	59,615	12,087	32,925	83,305	-	-	-	-
Global	113,373	16,910	80,230	146,516	154,000	60,086	36,231	271,769

Tabla 7. Medias y medianas del tiempo de supervivencia. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

La estimación relaciona el tiempo en meses libre de efectos adversos para cada uno de los inhibidores. Observamos que el mayor periodo se obtiene con imatinib, el cual dobla los valores obtenidos por sus análogos dasatinib y nilotinib. La estimación global obtiene un valor de 113,373 meses de supervivencia sin efectos adversos.

En ultimo lugar, se llevó a cabo una prueba chi-cuadrado, que compara la distribución observada de los datos con una distribución esperada de los mismos (tabla 8):

	Chi-cuadrado	Grados de libertad	Significancia
Log Rank (mantel-Cox)	5,833	2	0,054

Tabla 8. Tabla de igualdad de distribuciones de supervivencia para distintos niveles de ITK

Los grados de libertad son el número de informaciones independientes sobre un estadístico y se emplean para determinar otros valores asociados a la prueba como el valor de p (significancia).

La significancia obtuvo un valor de 0,054 siendo superior a 0,05. En consecuencia no se puede rechazar la hipótesis nula, esto supondría que en nuestro estudio el tipo de inhibidor no influye en el tiempo de supervivencia de los pacientes.

El gráfico de supervivencia obtenido nos permite estudiar la tendencia de la curva y su inclinación (Figura 5). Estos parámetros nos informan de la aceleración que experimenta el tiempo con relación a la probabilidad de supervivencia del paciente. En nuestro caso hablamos del número de meses sin efectos adversos que se alcanzan con cada ITK.

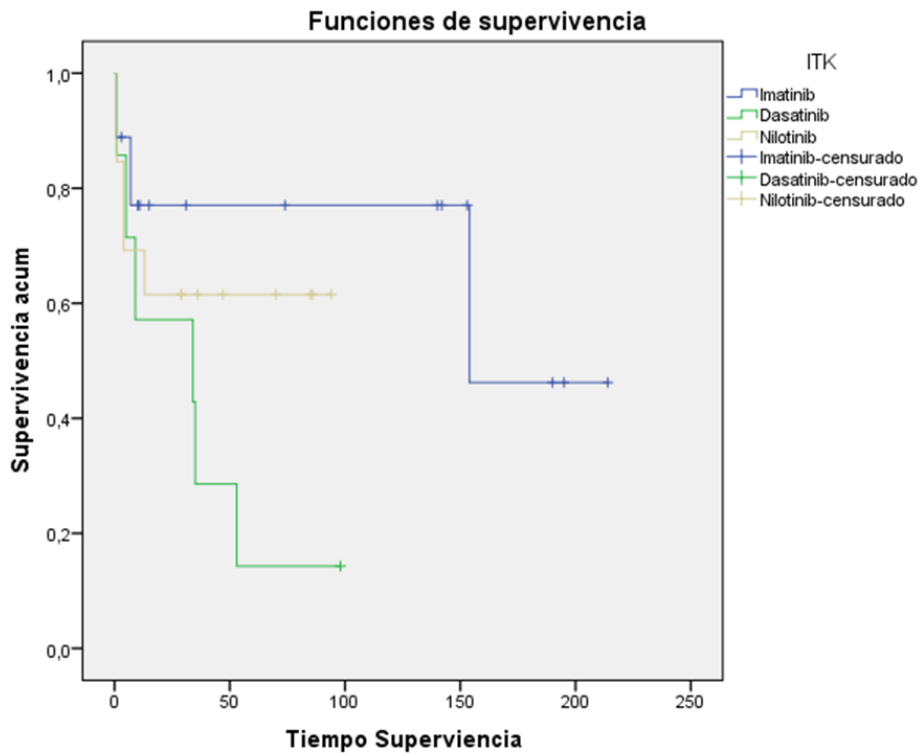


Figura. 5 Curva de supervivencia. Se representa la supervivencia acumulada frente a los meses sin RAM para cada uno de los inhibidores

La línea azul se corresponde con el tratamiento con imatinib, constituye el ITK con el que se alcanza un mayor número de meses sin reacciones adversas durante el periodo de estudio. Cabe destacar que el imatinib es un inhibidor de primera generación y fue el primero en ser introducido en la práctica clínica. En consecuencia hay pacientes que llevan en tratamiento con este ITK muchos años, esto influye en el estudio aumentando la supervivencia, puesto que con dasatinib y nilotinib no hay pacientes con tantos años de tratamiento.

Diversos estudios han demostrado que dentro de los efectos adversos no hematológicos los más frecuentes son los dolores óseos o musculares, edemas y alteraciones del tejido cutáneo y subcutáneo(12). En nuestro estudio uno de los pacientes fue aquejado de calambres, pero no se encontraron más reacciones adversas de este tipo. Dentro de las hematológicas se diagnosticó anemia hemolítica y trombocitopenia. Los efectos adversos digestivos también se asocian con frecuencia al uso de imatinib, en el Hospital U. Severo Ochoa fueron diagnosticados pancreatitis, toxicidad hepática, colestasis disociada y molestias digestivas.

Con dasatinib, en color verde, la supervivencia es muy similar a la del nilotinib, alrededor de los 100 meses sin efectos adversos. Como se ha mencionado anteriormente 6 de los 7 pacientes que estuvieron con dasatinib presentaron derrame pleural secundario al tratamiento. Diversos estudios(13) señalan que la retención de líquidos es una reacción adversa común a todos los ITK, pero que en concreto el derrame pleural mantiene una clara relación con el uso de dasatinib.

Al igual que ha ocurrido en algunos pacientes de nuestro estudio, algunos autores sostienen que por lo general los derrames pleurales son reversibles, combinando la interrupción del tratamiento o la reducción de la dosis y tratamiento de soporte.

En último lugar, en color amarillo, se encuentra el nilotinib con el cual se alcanza el menor número de meses sin efectos adversos. Durante el ensayo de fase III aleatorizado en pacientes con LMC Ph+ en fase crónica de nuevo diagnóstico se describieron como reacciones adversas no hematológicas más frecuentes las alteraciones cutáneas, edema y mialgias. En nuestro estudio no se hallaron este tipo de efectos adversos, pero sí que hubo presencia de trombocitopenia y alteraciones hepáticas. Estas últimas se recogen en la ficha técnica del nilotinib como efectos adversos no hematológicos muy frecuentes.

Los inhibidores de la tirosina cinasa dasatinib y nilotinib también se han relacionado con toxicidad cardiovascular(14), sobretodo en pacientes con factores de riesgo cardiovasculares. Durante el estudio dos de los pacientes que estaban en tratamiento con nilotinib presentaron este tipo de efectos adversos. El control de los pacientes con factores de riesgo cardiovasculares es imprescindible para el correcto tratamiento de la LMC.

V. CONCLUSIONES

En el Hospital U. Severo Ochoa de Madrid hubo un total de 32 pacientes de LMC en tratamiento con inhibidores tirosin quinasa. El 34,3% presentó algún tipo de reacción adversa secundaria al tratamiento.

Analizando de forma individual cada ITK, dasatinib fue el inhibidor tirosin quinasa con el que se registró un mayor número de reacciones adversas (85,71%). El derrame pleural estuvo presente en 5 de los 7 pacientes en tratamiento con dasatinib, dato que contrasta con la estrecha relación que algunos autores sostienen que existe entre ambos.

Los pacientes en tratamiento con imatinib fueron los que registraron un menor número de efectos adversos y por tanto, mayor porcentaje censurado. Las reacciones adversas halladas con este ITK fueron mayoritariamente digestivas.

La incidencia de cambio de inhibidor por efectos adversos era superior en los pacientes que estaban en tratamiento con nilotinib y dasatinib.

El análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier obtuvo una significancia estadística superior a 0.05 por lo que no se pudo rechazar la hipótesis nula, y por tanto el tipo de inhibidor tirosin quinasa no influiría en el tiempo de supervivencia de los pacientes.

Dasatinib y nilotinib al ser inhibidores tirosin quinasa de segunda generación se introdujeron más tarde en la práctica clínica, los pacientes en tratamiento con estos inhibidores no alcanzaban un periodo de tratamiento tan amplio como los que estaban en tratamiento con imatinib, de primera generación. Esto influyó en el análisis de supervivencia en beneficio del imatinib.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Vázquez SA, González MAC, Viveros HM. Inhibidores de cinasas de tirosina (ICT): la nueva revolución en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC). Gac Médica México. 2013;149(6):646-54.
2. Cortes YR, Gómez R, Villegas DM, García JA, Quiñonez A. Análisis descriptivo de pacientes con leucemia mieloide crónica de una IPS de Cali. Rev Colomb Cancerol. 1 de enero de 2017;21(1):80.
3. Osorio S, Casado LF, Giraldo P, Maestro B, Andrade M, Redondo S, et al. Leucemia mieloide crónica en España: sus características de presentación han cambiado. Sección española del registro poblacional EUTOS. Rev Clínica Esp. 1 de agosto de 2016;216(6):293-300.
4. Molica M, Massaro F, Breccia M. Diagnostic and prognostic cytogenetics of chronic myeloid leukaemia: an update. Expert Rev Mol Diagn. 2017;17(11):1001-8.
5. Hegerova L, He F, Zantek ND, Vercellotti GM, Holtan SG, Reding MT. Reversal of acquired von Willebrand syndrome with allogeneic stem cell transplant for chronic lymphocytic leukemia. Blood Cells Mol Dis. 18 de abril de 2019;77:109-12.

6. Cruz Velásquez J, Fonseca DMA, Jacal MSC, Hernández M de la PS, Martínez DMS, Guerrero SG, et al. Diagnóstico citogenético y seguimiento molecular en la leucemia mieloide crónica. *Rev Espec Méd-Quirúrgicas*. 2013;18(3):253-9.
7. Ibarra-Hernández A, Sosa-Quintero LS, Garcés-Ruiz OM, Aguilar-López LB, Rubio-Jurado B, Vega-Ruiz A. [Response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia]. *Rev Medica Inst Mex Seguro Soc*. junio de 2014;52(3):266-9.
8. Imatinib. *Offarm*. 1 de enero de 2003;22(1):138-40.
9. Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol*. 2014;89(7):732-42.
10. Camañas-Troyano C, Calderón-Acedos C, Moriel-Sánchez M del C, Segura-Bedmar M. Ponatinib: nueva alternativa para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica resistente. *Farm Hosp*. octubre de 2013;37(5):428-9.
11. Rebas P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp*. 1 de octubre de 2005;78(4):222-30.
12. Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N. Efectos adversos cutáneos del imatinib (inhibidor de la tirosin cinasa). *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 1 de septiembre de 2014;105(7):655-62.
13. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med*. julio de 2010;16(4):351-6.
14. Velásquez CA, González M, Berrouet MC, Jaramillo N. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev Colomb Cardiol*. 1 de marzo de 2016;23(2):104-11.
15. Rial, A. Varela, J. (2008). *Estadística Práctica para la Investigación en Ciencias de la Salud*. Coruña: Netbiblo. Páginas 247-273
16. Doménech J.M. *Fundamentos de diseño y estadística*. UD 4: Descripción de datos de supervivencia: Métodos de Kaplan-Meier y Actuarial. Barcelona: SIGNO; 2002.