

Trombocitopenia asociada al uso de imatinib en leucemia mieloide crónica: A propósito de un caso

SÁNCHEZ SUÁREZ MM, MARTÍN ROLDAN A, ALARCÓN-PAYER C, JIMÉNEZ MORALES A

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada (España)

Fecha de recepción: 02/09/2022 - Fecha de aceptación: 19/09/2022

RESUMEN

Se presenta un caso de una paciente diagnosticada de leucemia mieloide crónica (LMC) con falta de respuesta a imatinib como consecuencia de baja adherencia derivada de múltiples suspensiones asociadas a reacciones adversas entre las que se destaca trombocitopenia. Se cambia de tra-

tamiento a dasatinib que produce la misma reacción adversa en menor medida y que finalmente acaba siendo suspendido para comenzar con nilotinib a dosis reducidas, fármaco frente al que la paciente presenta una buena tolerancia y en consecuencia respuesta y adherencia al tratamiento que mantiene en la actualidad.

Palabras clave: **Imatinib, toxicidad, trombocitopenia, adherencia, optimización de dosis.**

Thrombocytopenia associated with the use of imatinib in chronic myeloid leukemia: A case report

SUMMARY

We present a case of a patient diagnosed with chronic myeloid leukaemia (CML) with a lack of response to imatinib as a

result of poor adherence due to multiple discontinuations associated with adverse reactions including thrombocytopenia. Treatment was changed to dasatinib,

which produced the same adverse reaction to a lesser extent and was finally discontinued in order to start with nilotinib at reduced dose, a drug to which the patient showed good tolerance and consequently response and adherence to the treatment she is currently receiving.

Key words: **Imatinib, toxicity, thrombocytopenia, adherence, dose optimization.**

INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un trastorno mieloproliferativo causado por una translocación cromosómica en los cromosomas 9 y 22. El cromosoma anormal resultante (cromosoma Filadelfia) contiene un gen oncogénico BCR-ABL1 que traduce una tirosina quinasa desprovista de su función autinhibidora. Los inhibidores de la tirosina quinasa (ITKs) bloquean la acción de dicha enzima y proporcionan mayores beneficios clínicos y resultados de calidad de vida en comparación con los anteriores tratamientos basados en el interferón. Sin embargo, el alto coste de estos tratamientos y la tasa de efectos adversos conducen a una baja adherencia, siendo un problema para alcanzar la respuesta adecuada a los mismos¹.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 60 años, diagnosticada de LMC en 1986. Inició tratamiento con hidroxycarbamida, busulfan e interferón alfa. Durante aproximadamente 15 años de tratamiento pudo conseguirse citorreducción y mejoría clínica, pero con

una respuesta quimio dependiente y temporal, apreciándose rápidamente resistencia terapéutica refractaria. La enfermedad progresó a fase acelerada con riesgo de transformación blástica. Se valoró la realización de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos, pero por falta de donantes compatibles y la rápida progresión de la enfermedad no pudo efectuarse, optándose por iniciar, a finales de 2001, tratamiento con imatinib 400 mg cada 24h.

Inmediatamente se observó buena respuesta al tratamiento. Sin embargo, a partir de enero de 2002 la paciente sufrió múltiples suspensiones y reintroducciones del tratamiento a consecuencia de trombocitopenias grado IV, que obligaron a la suspensión de imatinib, la administración de concentrados de plaquetas y mantenimiento de reposo casi absoluto con objeto de evitar traumatismos que pudiesen desencadenar diátesis graves. En 2003, se volvió a pautar Imatinib 400mg/24h y aparecieron lesiones cutáneas de repetición que requirieron control por parte del servicio de Dermatología y suspensión del tratamiento durante un año.

A partir de 2004 se volvió a pautar Imatinib 400mg/24h y se suspendió nuevamente por trombocitopenia hasta que finalmente en junio de 2005 se suspendió definitivamente por toxicidad cardíaca que se manifestó con taquicardia. A lo largo de todo el tratamiento con imatinib no se llegó a alcanzar respuesta molecular mayor (RMM), ya que por los efectos adversos no hubo una correcta adherencia terapéutica.

Desde 2006 la paciente fue tratada exclusivamente con hidroxycarbamida hasta que finalmente en 2011, debido al aumento del BCR-ABL, se pautó un nuevo ITK, dasatinib 100mg/24h. Inicialmente hubo buena tolerancia pero reapareció la trombocitopenia, aunque en menor grado, que se controló con la reducción de dosis a 50mg/24h y filgrastim 48 MU concomitante. En 2013, la paciente alcanzó la RMM y continuó con este tratamiento alternando períodos de aumentos y reducciones de dosis en función de la situación clínica y la respuesta terapéutica. Finalmente, en 2016 la paciente presentó un gran síndrome anémico y se decidió el cambio de ITK a nilotinib a dosis reducida de 150 mg C/12h, presentando muy buena tolerancia y adherencia al tratamiento hasta la actualidad.

DISCUSIÓN

El imatinib es un ITK de primera línea en el tratamiento de pacientes con LMC en fase crónica^{2,3}. Dado que se administra a dosis independientes de las características del paciente, produce resultados de seguridad y eficacia dispares. Debido al prolongado período de tratamiento, esta disparidad puede provocar toxicidades que se convierten en limitantes de la dosis o pueden producir respuestas subóptimas que interrumpan el tratamiento⁴.

Los estudios realizados en pacientes con LMC tratados con imatinib a dosis de 400 mg/día demuestran que las toxicidades limitantes de la dosis (DLT) más frecuentes en orden decreciente son la trombocitopenia, la neutropenia/leucopenia y las reacciones dermatológicas. Los estudios sugieren que la dosis inicial de imatinib debería reducirse a 300 mg/día o menos en los pacientes vulnerables a las DLT para disminuir el riesgo de las mismas sin comprometer la RM⁵.

El desarrollo de una citopenia grave en pacientes con una LMC poco después del inicio de los TKIs es un fenómeno que aún se está estudiando. Suele aparecer fundamentalmente al principio del tratamiento, pero se resuelve en la mayoría de los pacientes después de los primeros 12 meses de seguimiento⁶. Sin embargo, algunos casos aislados de mielosupresión recurrente pueden ser consecuencia de una enfermedad avanzada como es el caso de esta paciente. La duración de la citopenia también puede estar influida por la duración de la LMC antes del diagnóstico. Un estudio informó de que los pacientes con una larga duración de la LMC antes del diagnóstico tendían a tener una enfermedad más avanzada y en consecuencia toxicidad hematológica de mayor grado y duración⁷.

Según los análisis de la seguridad de imatinib, la edad, el peso corporal y el sexo son los factores más significativos para la aparición de DLT. El factor más importante es la relación dosis/peso corporal. Los pacientes con menor peso corporal y, por tanto, con una mayor relación, parecen tener un mayor riesgo de toxicidad. La razón podría ser que estos pacientes tendrían un menor aclaramiento y volumen de distribución de imatinib, como se ha demostrado en estudios de farmacocinética poblacional^{8,9}.

En relación a la eficacia de los diferentes ITKs, algunos meta-análisis de ensayos controlados aleatorios de pacientes con LMC en fase crónica tratados con ITKs de nueva generación como nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, y radotinib se asociaron con mayores tasas de RMM, pero no con diferencias significativas en la respuesta citogenética en relación con imatinib a los 12 meses de tratamiento con TKI. Se necesitan datos de seguimiento más largos para evaluar los resultados de supervivencia de los pacientes tratados con estos fármacos¹⁰.

CONCLUSIÓN

Los ITKs son tratamientos crónicos no exentos de toxicidad, por lo que la individualización de la dosis en función de características como la edad, superficie corporal y comorbilidades del paciente son de suma importancia para disminuir el riesgo de DLT. El hematólogo y el farmacéutico de hospital, deben estar alerta en el diagnóstico precoz, elección del ITK adecuado en la dosis correcta y en el seguimiento para disminuir toxicidades, mejorar la adherencia y respuesta del mismo.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Aviles-Vazquez S, Chavez-Gonzalez A, Mayani H. Tyrosine kinase inhibitors (TKI): a new revolution in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). *Gac Med Mex.* 2013;149(6):646-54.
- 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(11):994-1004.
- Ohnishi K, Nakaseko C, Takeuchi J, Fujisawa S, Nagai T, Yamazaki H, et al. Long-term outcome following imatinib therapy for chronic myelogenous leukemia, with assessment of dosage and blood levels: the JALSG CML202 study. *Cancer Sci.* 2012;103(6):1071-8.
- Larson RA, Yin OQ, Hochhaus A, Saglio G, Clark RE, Nakamae H, et al. Population pharmacokinetic and exposure-response analysis of nilotinib in patients with newly diagnosed Ph+chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):723-33.
- Shin H, Choi SY, Kee KM, Kim SH, Yang SY, Jung SY, Noh H, Zang DY, Kim DW, Lee JI. Comprehensive analyses of safety and efficacy toward individualizing imatinib dosage in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2020;111(3):417-426.
- B. J. Druker, F. Guilhot, S. O'Brien, and R. A. Larson. Longterm benefits of imatinib (IM) for patients newly diagnosed with chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CMLCP): the 5-year update from the IRIS study. *Journal of Clinical Oncology.* 2006;24(18)suppl:6506.
- Hagop Kantarjian, Ricardo Pasquini, Nelson Hamerschlak, Philippe Roussetol, Jerzy Holowiecki, Saengsuree Jootar et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood.* 2007;109(12):5143-5150.
- Schmidli H, Peng B, Riviere GJ, Capdeville R, Hensley M, Gathmann I, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results of a phase III study. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(1):35-44.
- Menon-Andersen D, Mondick JT, Jayaraman B, Thompson PA, Blaney SM, Bernstein M, et al. Population pharmacokinetics of imatinib mesylate and its metabolite in children and young adults. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(2):229-38.
- Yun S, Vincelette ND, Segar JM, Dong Y, Shen Y, Kim DW, Abraham I. Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2016;16(6):85-94.

