



Imatinib: farmacocinética

Jorge Cruz-Rico,* Osvaldo Garrido-Acosta,† Lilliana Anguiano-Robledo,†
Ulises Rodríguez-Wong,** Elizabeth Pérez-Cruz,** Jaime Sánchez-Navarrete,**
Nancy Jannet Ruiz-Pérez,** María del Rocío Montes-Vera**

RESUMEN

A manera de introducción se señalan los padecimientos en los cuales todavía es útil el imatinib, medicamento que cambió la historia natural de la leucemia mieloide crónica. Se describen epidemiología, formas de presentación clínica, evolución habitual sin los tratamientos más recientes y fisiopatología del padecimiento. Se hace una revisión del mecanismo de acción del imatinib como un inhibidor de tirosin cinasa, así como absorción, dosis, modificaciones de ésta, biotransformación, eliminación, interacciones y mecanismos de resistencia al medicamento.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica, imatinib.

ABSTRACT

We noted the conditions in which is still useful imatinib, medication that changed the natural history of chronic myeloid leukemia. We do see, epidemiology, different forms of clinical presentation, evolution without the latest treatments and pathophysiology of the condition. A review of the mechanism of action of imatinib as a tyrosine kinase inhibitor, as well as absorption, dose modifications of this, biotransformation, elimination, interactions and mechanisms of drug resistance is subsequently made.

Key words: Chronic myeloid leukemia, imatinib.

INTRODUCCIÓN

Para entender mejor el desarrollo del imatinib y su farmacocinética, conviene un recordatorio de la enfermedad principal que motivó su introducción en el tratamiento actual de la leucemia mieloide crónica (LMC).

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LA LMC

La incidencia informada en Estados Unidos es de uno a dos casos por 100 mil habitantes por año y corresponde a 15% de las leucemias en el adulto.¹ En México no se tiene información, pero constituye la leucemia crónica que se diagnostica con mayor frecuencia en la práctica clínica. La mayoría de los casos (86%) se diagnostican en la fase crónica de la enfermedad, y 14% en las fases más avanzadas: acelerada y blástica. Asimismo, la edad de presentación en México difiere de lo informado en

países de población caucásica, en donde la mediana de edad es de 66 años (SEER);² en cambio, en México ocurre en forma más temprana, entre los 37 y 40 años de edad,³⁻⁵ por lo tanto, impacta a un grupo etario que se encuentra en la etapa económica más productiva de la vida.

La LMC es una enfermedad que se presenta hasta en 20% de los pacientes de manera asintomática, muchas veces se detecta por el hallazgo de leucocitosis en una biometría hemática realizada para revisión general o por la presencia de esplenomegalia una vez que el enfermo acude a consulta por anemia, adelgazamiento, fiebre, dolor óseo o malestar general. La biometría hemática suele presentar leucocitosis a base de granulocitos en diferentes estadios de maduración, anemia normocítica normocrómica y trombocitosis, en etapas más avanzadas pueden aparecer blastos y trombocitopenia, además de acentuarse la anemia. Así, las diferentes fases de la enfermedad son la crónica, acelerada y blástica. La fase crónica dura de tres a cinco años; la fase acelerada, menos de un año, y la fase blástica tiene una duración de tres a seis meses. Las dos últimas habitualmente terminales del padecimiento.⁶

* Maestría en Ciencias de la Salud. Escuela Superior de Medicina, IPN y Jefe del Servicio de Hematología, Hospital Juárez de México.

† Doctor en Ciencias. Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional.

** Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN.

FISIOPATOGENIA (BIOLOGÍA MOLECULAR) DE LA LMC

La LMC se caracteriza por la presencia de la fusión genética BCR-ABL, resultado de una traslocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22, citogenéticamente visible como un cromosoma 22 acortado, conocido como cromosoma Philadelphia (Ph, por sus siglas en inglés). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los pacientes que no expresan la fusión BCR-ABL con manifestaciones propias del padecimiento, en realidad deben considerarse en otro grupo de padecimientos, como los síndromes mieloproliferativos no clasificables, si no cumplen criterios de otra entidad Ph negativa.

Investigaciones recientes han establecido que la fusión BCR-ABL es la causa de la patogénesis de la LMC y que la actividad tirosin-cinasa es central para la transformación de células madre hematopoyéticas. La activación de múltiples señales de las vías de traducción en células BCR-ABL transformadas incrementa la proliferación, reduce la de-

pendencia de los factores de crecimiento y la apoptosis, así como una interacción anormal entre la matrix extracelular y el estroma medular. Se piensa que la expresión de BCR-ABL lleva a la célula madre hematopoyética y/o su progenie a ventajas en crecimiento y supervivencia sobre las células normales, lo cual conducirá a las manifestaciones clínicas de la LMC. De ahí que los esfuerzos actuales se enfoquen hacia el blanco molecular que es la fusión BCR-ABL7 (Figura 1).

El gen ABL contiene un dominio de unión al DNA y un dominio Y-cinasa, mientras que el gen BCR contiene un dominio de autofosforilación; al llevarse a cabo la fusión BCR-ABL resulta una proteína tipo cinasa de tirosina con capacidad autofosforilativa, promoviendo señales de supervivencia y proliferación celular.^{8,9}

TRATAMIENTO DE LA LMC

Históricamente, al ser un padecimiento incurable, la LMC ha recibido diferentes enfoques para su tratamiento,

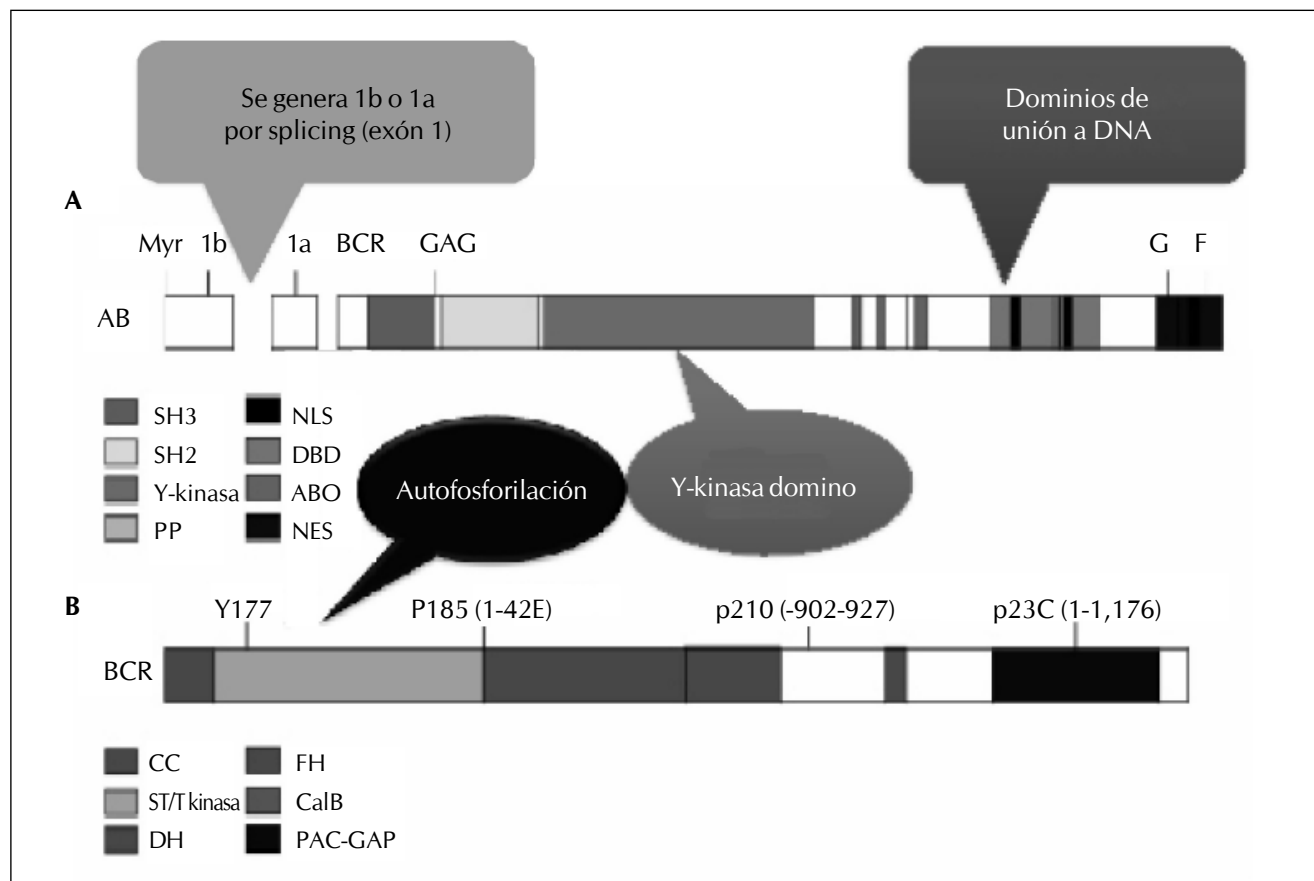


Figura 1.

desde la observación hasta el tratamiento paliativo, como fueron todos los manejos hasta el advenimiento del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas y después los inhibidores de tirosin-quinasa, pasando por el uso de arsénico, irradiación esplénica, busulfán, hidroxiurea, combinación de diferentes medicamentos, interferón, etc. De hecho, el trasplante es potencialmente curativo para pacientes con LMC, pero los excelentes resultados con imatinib han cambiado el rol del trasplante alogénico como terapia de primera línea. En diciembre de 2002, la FDA (*Food and Drug Administration*) aprobó el mesylato de imatinib como tratamiento de primera línea en pacientes con LMC. El seguimiento a 60 meses demostró remisiones citogenéticas completas hasta en 87% de los pacientes, sólo 7% progresó a fases aceleradas o blásticas y la supervivencia global fue de 89% a 60 meses para los pacientes que

recibieron el tratamiento como primera línea. Los resultados a la fecha han mostrado que el tratamiento continuo de la LMC en fase crónica con imatinib induce respuesta durable en gran proporción de pacientes con una disminución en el riesgo de recaída^{10,11} (Figura 2).

USOS CLÍNICOS DE IMATINIB

Actualmente es el tratamiento de elección en la LMC (al igual que otros inhibidores de la tirosin-quinasa),¹¹ tumor gastrointestinal estromal (GIST) en etapas avanzadas, glioblastoma multiforme en combinación con hidroxiurea y leucemia linfoblástica (LLA) Ph positiva. La dosis recomendada fluctúa entre 400 y 800 mg al día para la LMC. En fase crónica la dosis inicial es de 400 mg diariamente, en tanto que en los pacientes en fase blástica o acelerada la dosis de inicio es de 600 mg al día, con posibilidad de escalar dosis de acuerdo con la respuesta observada. En niños en fase crónica de la enfermedad, la dosis estándar de inicio es de 260 mg/m², preferentemente en una sola dosis.¹²⁻¹⁴

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibición de la actividad de tirosin-quinasa por inhibición competitiva de la unión de ATP a BCR-ABL, CD117 (c-Kit) y el receptor PDGF.¹⁵

Por lo tanto, es inhibidor de los transportadores ABC, consenso de que la inhibición es dosis dependiente, de tal manera que ésta ocurre sólo con altas concentraciones de imatinib.

Existen diferentes transportadores: ABCB1, ABCG2, BCRP¹⁷ (Figura 3).

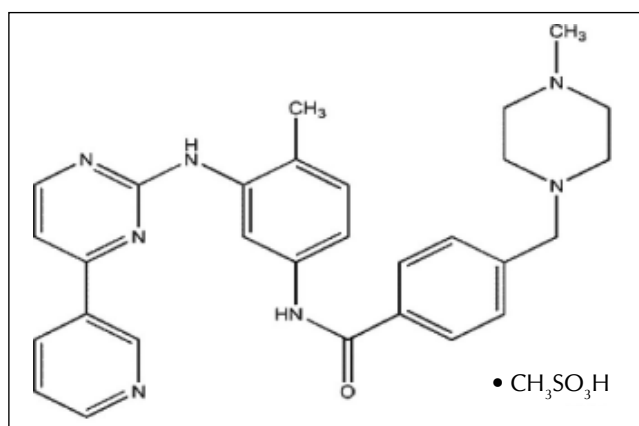


Figura 2. Estructura química del imatinib.

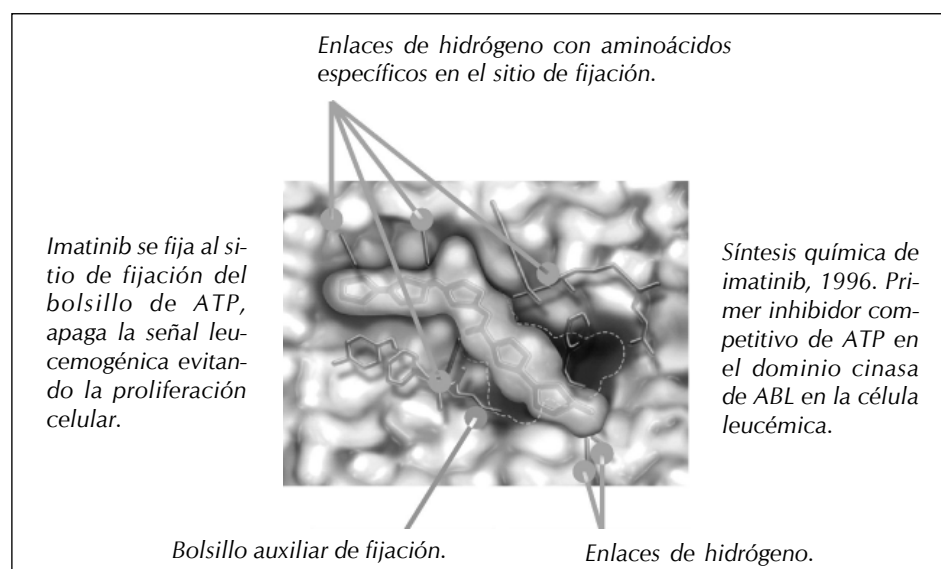


Figura 3.

El imatinib es un inhibidor de tirosin-quinasa. Diferentes estudios demuestran la inhibición competitiva al sitio de unión ATP. Inhibe los sitios tirosin-quinasa del ABL con alta selectividad. Concentraciones $> 0.3 \mu\text{mol/L}$ son suficientes para inhibir ABL en estudios *in vitro*. En estudios *in vivo*, concentraciones $\geq 1 \mu\text{mol}$ se necesitaron para la normalización de parámetros hematológicos.^{7,13}

Absorción

- Después de la administración oral es rápidamente absorbido del intestino por su rápida disolución en pH ácido $> 97\%$. Se aconseja su ingesta con leche o agua para reducir efectos gastrointestinales.
- En general, es bien tolerado.
- Máxima concentración plasmática: $1.9 \mu\text{g/mL}$ lograda después de 2-4 h.
- A las dosis habituales, la concentración media se mantiene estable en poco más de $1,000 \text{ ng/mL}$ después de 24 h.
- Biodisponibilidad no afectada por los alimentos.^{15,18}

Biotransformación

- 95% se une a proteínas, principalmente albúmina.
- Es biotransformado principalmente en el hígado por el sistema enzimático microsomal del citocromo P-450 (P450), en especial el CYP3A4 y el CYP3A5, su principal metabolito es el CGP74588.
- Otras isoformas del P450 que participan en su biotransformación son: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. Todas tienen un rol menor.
- **Distribución en tejidos:** hígado y sistema nervioso central.
- **Vida media:** 19 h (compuesto parenteral activo) (rango 14-23 h) – 40 h (metabolito activo) (rango 30-50 h). No se ha documentado que los niveles plasmáticos tengan alguna influencia sobre la respuesta al medicamento y no hay un acuerdo para su medición.
- **Principales efectos secundarios:** náusea leve, vómito, edema, calambres musculares, disfunción hepática y toxicidad a la médula ósea, incluso grado 3 o 4, manifestada por neutropenia y trombocitopenia.^{11,15,18}

Eliminación

- La biotransformación es aproximadamente de 75%; sus principales vías de eliminación son la fecal con casi 68%, y la renal con 13%.¹⁵

INTERACCIONES, EDAD, OTRAS ENFERMEDADES

Como ya se mencionó, el imatinib se metaboliza en el hígado, predominantemente por las enzimas del citocromo P450, CY-P3A4 o CYP3A5. Los medicamentos que inducen el aumento de las enzimas del grupo CYP3A4/5 (como los anticonvulsivantes, rifampicina y los esteroides) pueden disminuir las concentraciones terapéuticas del imatinib. Por el contrario, los fármacos que inhiben la actividad enzimática de CYP3A4 (como la claritromicina, ketoconazol y el itraconazol) y aquéllos que son metabolizados por CYP3A4/5 pueden ocasionar niveles plasmáticos elevados del imatinib. El imatinib también es un inhibidor leve de las isoenzimas CYP2D6 y CYP2C9 por lo que los medicamentos metabolizados por estas enzimas (como la warfarina) deben usarse con precaución.

No se ha documentado alteración alguna de acuerdo con la edad. Pacientes con insuficiencia hepática toleran las dosis habituales, pero en pacientes con insuficiencia renal, la depuración de imatinib es lenta; no se ha demostrado que esto tenga alguna implicación clínica.^{11,15,18}

Por lo anterior, es fundamental que en la evaluación de toxicidad y de eficacia del imatinib, se tomen en cuenta las posibles interacciones farmacológicas, ya que pueden modificar tanto la eficacia como la toxicidad.

Uso en el embarazo

El imatinib es teratogénico en modelos animales, por lo que se recomienda utilizar doble anticoncepción en mujeres en edad reproductiva. Con una sospecha de embarazo, o una vez confirmado en mujeres que toman imatinib, se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento y esperar hasta el fin del primer trimestre y reiniciar alguna alternativa terapéutica (hidroxiurea o interferón) hasta el término del embarazo.¹⁶

MECANISMOS DE RESISTENCIA A IMATINIB

Si bien el imatinib es muy efectivo, la resistencia al medicamento se desarrolla en casi todos los pacientes. En los pacientes con LMC esta resistencia ha sido más ampliamente estudiada, ya que puede ser causada por varios mecanismos. Algunos de los más señalados son:

- Mutaciones en dominios quinasa.
- Altos niveles de BCR/ABL.
- Niveles intracelulares inadecuados de imatinib como resultado de la expresión de PGP.
- Señalización fisiológica del factor de crecimiento.



- Señales de integrinas pueden mantener viabilidad aún con actividad cinasa completamente inhibida.
- Células quiescentes protegidas contra imatinib.

En algunas situaciones el aumento de la dosis podría ser exitoso y temporalmente vencer los mecanismos de resistencia, sobretodo en los casos de amplificación genómica del sitio de rompimiento del gen ABL o en pacientes con una sobre-expresión de Bcr-Abl. Sin embargo, en los pacientes con mutaciones en el gen BCR-ABL se reduce la afinidad del imatinib por la tirosin-cinasa y de esta manera se induce mayor resistencia.

Las mutaciones más frecuentes son E255K, E255V, Y253F, Y253H en el P-loop de la proteína BCR-ABL y mutaciones en T315, M351 y E355. Este mecanismo tiene dos efectos mayores: impedir la unión de imatinib a BCR-ABL y con ello inducir activación estable de BCR-ABL insensible a imatinib.^{7,11,17,18}

Existen trabajos donde se cuestiona si una farmacocinética alterada podría ser en parte el resultado de la expresión de transportadores (sobre-expresión). En un Ph duodenal de 5-6, el imatinib es principalmente cargado, esto implica transportadores intestinales activos. Sin embargo, poco se sabe acerca de los transportadores que a este nivel actúan. El medicamento es absorbido con eficiencia, lo cual es interesante, considerando la alta afinidad de imatinib a transportadores ABC (ligados a ATP), expresados sobre la membrana canalicular de los hepatocitos y sobre los enterocitos.

ABCB1 Y ABCG2 son expresados en una gran variedad de tejidos: hígado, conducto canalicular biliar, intestino, riñones, placenta, barrera hematoencefálica. El rol de los transportadores de salida en la resistencia adquirida a drogas ha sido más estudiado que aquel de los transportadores de respuesta o de afluencia por su evidente papel como mecanismo de defensa contra la penetración de xenobióticos.¹⁷

FARMACODINAMIA

Existe una relación clara con las dosis utilizadas para la efectividad del medicamento. En LMC, pacientes tratados con una dosis < 400 mg/día tienen una menor respuesta citogenética que pacientes tratados con dosis mayores. Así, se ha concluido que las dosis de 400 mg/día podrían ser óptimas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en pacientes con una respuesta insatisfactoria a estas dosis, se podrían escalar dosis a 600 u 800 mg/día sin provocar mayores eventos adversos. Dosis por encima de 800 mg/día incrementan los efectos tóxicos sin mostrar mayor beneficio terapéutico. En pacientes con LMC, la sobrevida

promedio después de 60 meses ha sido estimada en aproximadamente 89% después del tratamiento con imatinib. La sobrevida libre de progresión es igualmente alta, 83% en el mismo lapso.^{12,18}

RECOMENDACIONES FINALES

- Las tabletas deben ser ingeridas con algún alimento y abundante agua para disminuir o evitar los efectos gastrointestinales.
- Las tabletas se deben guardar a temperatura ambiente.
- Se deben realizar pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento y después cada mes de acuerdo con la evolución clínica.
- La mielosupresión clínica, y por medio de biometría hemática, debe vigilarse de manera frecuente, cada semana durante el primer mes de tratamiento, cada dos semanas durante el segundo mes y después cada dos o tres meses.¹⁸

REFERENCIAS

1. Jemal A. Cancer Statistics 2010. CA Cancer J Clin 2010; 60: 277.
2. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, et al. (eds.). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010.
3. Aguayo A, García-Álvarez E, Cázarez-Ordóñez Y, et al. Chronic myeloid leukemia: a clinicoepidemiologic and therapeutic description of a single institution in México City. Clinical Leukemia 2008; 2: 261-6.
4. Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, González-Llano O, et al. La leucemia granulocítica crónica se presenta a una edad más temprana a la reportada en otros países en los pacientes de un hospital de concentración en México. Rev Hematol 2008; 9(Supl. 2): S1-S134; S47.
5. Vargas-Viveros P, Hurtado-Monroy R, Cervera E, Best C, Aguayo A, Candelaria M. The age of Mexican patients with chronic myeloid leukemia (CML) Ph+ is quite younger than the reported in USA and European series. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: Abstract 4291. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009; 114: Abstract 4291.
6. Cortes JE, Talpaz M, O'Brian S, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Cancer 2006; 106: 1306-15.
7. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of Imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood 2005; 105: 2640-53.



8. Epstein FH, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *NEJM* 1999; 164-72.
9. Yaoyu Chen, Cong Peng, Dongguang Li, Shaoguang Li. Molecular and cellular bases of chronic myeloid leukemia. *Protein Cell* 2010; 1(2): 124-32.
10. Hellmann R, et al. *Ann Oncol* 2004.
11. O'Brien SG, et al. NCCN Guidelines Version 2.2012; Panel Members Chronic Myelogenous Leukemia: 1-75.
12. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2408-17.
13. Capdeville R, Buchdunger E, Zimmerman J, et al. Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 493-502.
14. Desjardins A, Quinn JA, Vredenburg JJ, et al. Phase II study of imatinib mesylate and hydroxyurea for recurrent grade III malignant gliomas. *J Neurooncol* 2007; 83: 53-60.
15. Peng B, Lloyd P, Schran H. Clinical pharmacokinetics of imatinib. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 879-94.
16. Pye SM, Cortes JE, Ault P, et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008; 111: 5505-8.
17. Eechoute K, Sparreboom A, Burger H, et al. Drug transporters and imatinib treatment: implications for clinical practice. *Clinical Cancer Research* 2011; 17: 406-15.
18. Kogel CH, Schellens J. The Oncologist, Clinical Pharmacology: Concise Drug Reviews. *Imatinib* 2007; 12: 1390-94.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Liliana Anguiano-Robledo
Plan de San Luis y Díaz Mirón, s/n
Col. Casco de Santo Tomás
Deleg. Miguel Hidalgo
C.P. 11340, México, D.F.
Correo electrónico:
languianorobledo@yahoo.com.mx