

Uso de bosutinib en leucemia mieloide crónica intolerante a imatinib. Presentación de un caso

Yesenia Cruz Figueroa¹, Mariana Escobar Pacheco¹, Omar F. Carrasco¹,
Oscar Salazar Ramírez², Adrián Omar Hernández Díaz³

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.6> Ciudad de México

Resumen

Un inhibidor de tirosina cinasa es un fármaco diseñado para inhibir a la cinasa correspondiente de realizar su rol en catalizar la fosforilación y evitar la progresión de la enfermedad implicada. Los receptores tirosina cinasa poseen una porción extracelular que se une a un ligando polipeptídico, una porción transmembranal y una citoplasmática con actividad catalítica tirosina cinasa, con la cual permiten la comunicación entre el medio intracelular y el medio extracelular de los seres vivos, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis.

La activación anormal de tirosinas cinasas por mutaciones, translocaciones o amplificaciones anormales están implicados en tumorigénesis, progresión, invasión y metástasis de malignidades. Los receptores tirosina cinasa han permitido el uso de nuevos fármacos para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Palabras clave:

Inhibidores de tirosina proteína quinasa, fosforilación, leucemia, mieloide, fase crónica, carcinogénesis.

Abstract

A tyrosine kinase inhibitor is a drug designed to inhibit the corresponding kinase from performing its role in catalyzing phosphorylation and preventing progression of the disease involved. Tyrosine kinase receptors have an extracellular portion that binds to a polypeptide ligand, a transmembrane portion and a cytoplasmic portion with catalytic tyrosine kinase activity, with which they allow communication between the intracellular environment and the extracellular environment of living beings, contributing to the maintenance of homeostasis. Abnormal activation of tyrosine kinases due to mutations, translocations or abnormal amplifications are involved in tumorigenesis, progression, invasion and metastasis of malignancies. Receptor tyrosine kinases have allowed the use of new drugs for the treatment of chronic myeloid leukemia.

Key Words:

Tyrosine Protein Kinase Inhibitors, Phosphorylation, Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase, Carcinogenesis

¹ Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM

² Centro Médico Nacional 20 de noviembre

³ Facultad de Medicina, Departamento de Inmunología, UNAM

*Autor de correspondencia: Yesenia Cruz Figueroa, E-mail: yescrf@gmail.com.

Omar F. Carrasco ORCID 0000-0001-7098-5069

Introducción

Los receptores de tirosina cinasa (RTK) permiten la comunicación entre el medio intracelular y el medio extracelular de los seres vivos, contribuyendo al mantenimiento de la homeostasis. Sin embargo, por su implicación patogénica en la leucemia mieloide crónica (LMC), se han destacado como blancos para la investigación farmacológica. Los RTK actúan numerosas vías de señalización intracelular, llevando a la proliferación, diferenciación, migración celular y cambios metabólicos. Consisten en una porción extracelular que se unen a un ligando polipeptídico, una porción transmembrana y una porción intracelular que posee actividad catalítica de tirosina cinasa (figura 1).

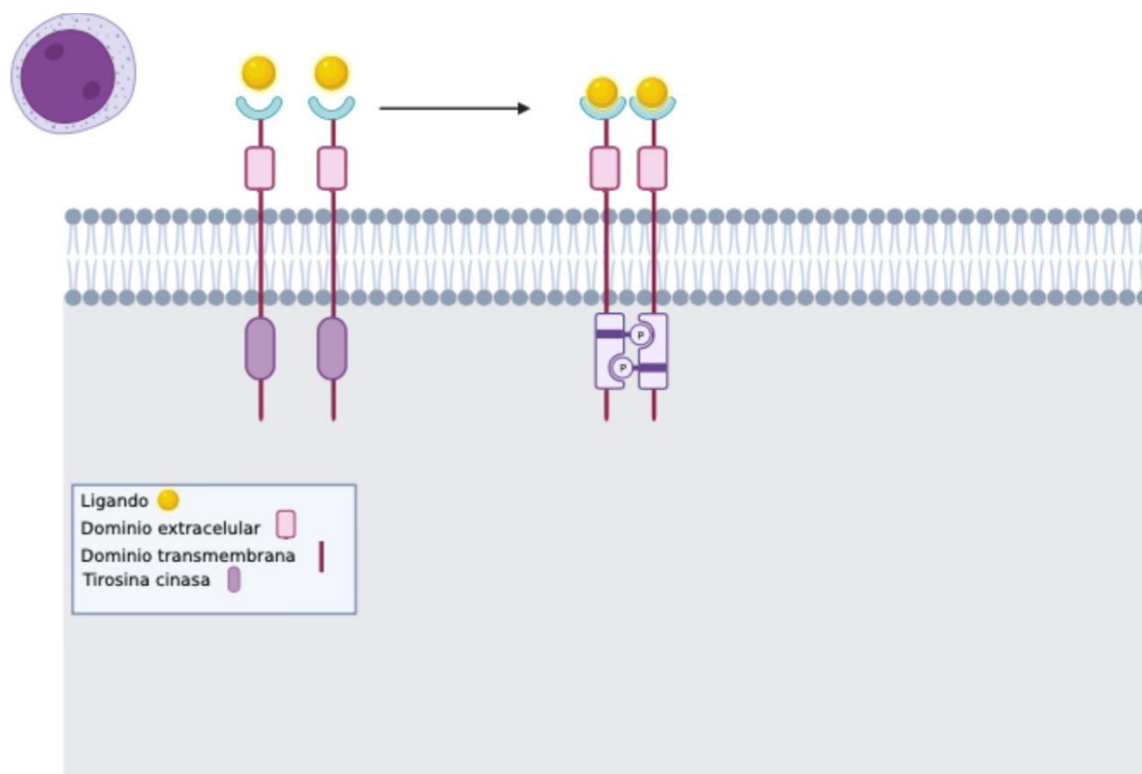


Figura 1. Mecanismos de receptores tirosina cinasa

Después de la activación inducida por ligando, estos receptores se dimerizan y transfosforilan residuos de tirosina ⁽¹⁾. La activación anormal de estas tirosinas cinasas por mutaciones, translocaciones o amplificaciones anormales están implicados en tumorigénesis, progresión, invasión y metástasis de malignidades ⁽²⁾. La LMC es una enfermedad hematopoyética de las células madre causada por la translocación recíproca de las secuencias del gen de la rotura de conglomerados (BCR) en el cromosoma 22 con las secuencias de tirosina cinasa del gen Abelson (ABL) en el cromosoma 9. Desde el punto de vista citogenético, se obtiene un cromosoma 9 alargado y un cromosoma 22 acortado, conocido este último como cromosoma Philadelphia. La proteína de fusión quimérica singular, BCR-ABL es una tirosina cinasa constitutivamente activa que fomenta la patogenia de la enfermedad ⁽³⁾.

Un inhibidor de tirosina cinasa (TKI) es un fármaco diseñado para inhibir la cinasa correspondiente de realizar su rol de fosforilación ⁽⁴⁾ y evitar la progresión de la enfermedad implicada. De la primera generación de TKI destaca imatinib, mientras que de la segunda generación nilotinib, dasastinib y recientemente bosutinib, el cual actúa como inhibidor dual de las cinasas Src/Abl, siendo altamente sensible para el tratamiento de LMC ⁽⁵⁾.

Sin embargo, la tasa de intolerancia a imatinib después de 5 años de tratamiento asciende hasta el 25% en estudios clínicos, pero se han notado que los reportes superan este porcentaje. La gravedad de intolerancia se clasifica generalmente a través de la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), sin embargo, se han presentado problemas para definir la intolerancia al tratamiento con TKI, ya que existe discordancia entre la percepción clínica y esta clasificación. Según Noens⁽⁶⁾, los efectos adversos relacionados al uso de TKI son razones comunes de desapego intencionado y no intencionado al tratamiento, y la incapacidad del médico para reconocerlos impiden la evaluación apropiada del paciente para favorecer la adherencia al tratamiento. Es decir, incluso grados leves de toxicidad pueden causar intolerancia severa que afecte de forma grave la calidad de vida del paciente e impacte negativamente en el apego al tratamiento, por lo que se le debe dar prioridad a la percepción de intolerancia del paciente independientemente de las definiciones o enfoques actualmente desarrollados. Se proponen a los siguientes mecanismos como posibles causas: múltiples mecanismos de acción, interacciones farmacológicas y toxicidad farmacológica directa. También se conoce que la severidad de la intolerancia podría estar relacionada con factores específicos del paciente, como la predisposición genética, edad, comorbilidades preexistentes y exposición previa a otros TKI. Este perfil desfavorable ha limitado su uso a largo plazo. Afortunadamente, la actual disponibilidad de TKI de segunda generación aumenta la posibilidad de un cambio de fármaco en el tratamiento en caso de que fracase al tratamiento por intolerancia⁽⁷⁾.

Caso clínico

Femenina de 32 años que acude a valoración al servicio de urgencias por presentar dolor abdominal tipo cólico 10/10 en el flanco y fosa iliaca izquierdos. Además, refiere la presencia de síntomas generales de tres meses de evolución consistentes en: astenia, adinamia, fatiga, pérdida de peso de ocho kilogramos y disnea de esfuerzo. A la exploración física: palidez de tegumentos sin adenopatías, ruidos cardiacos con soplo holosistólico grado II, campos pulmonares sin

alteraciones, abdomen distendido con aumento generalizado de sensibilidad, esplenomegalia palpable a 10 cm del reborde costal y extremidades inferiores con equimosis sin origen aparente.

Se indica la realización de laboratorios, cuantificación de gonadotropina coriónica humana (beta-hCG) la cual resulta negativa y TAC simple y contrastada que muestra hepatoesplenomegalia. Se solicita interconsulta al servicio de hematología por sospecha clínica de leucemia. Se solicita biopsia y cariotipo de médula ósea para BCR-ABL cuantitativo, la cual resulta positivo. Se inicia tratamiento con hidroxiurea 500 mg vía oral (VO) y alopurinol VO 300 mg cada 12 horas por un mes y posteriormente imatinib 400 mg VO cada 24 horas por tiempo indefinido.

Se continúa tratamiento de manera ambulatoria. Al primer mes de tratamiento la paciente reporta los siguientes efectos adversos: náusea, diarrea semilíquida, astenia generalizada, mucositis, alopecia y edema generalizado, los cuales impactan gravemente en su calidad de vida y no ceden ante tratamiento sintomático. La paciente no se presenta a las consultas subsecuentes.

Después de un año desde el inicio del tratamiento con imatinib, la paciente acude a consulta reportando la suspensión del medicamento desde hace 10 meses debido a los efectos adversos anteriormente mencionados. Se realizan estudios de control y se decide su hospitalización por recaída, iniciando tratamiento con bosutinib 500 mg VO cada 24 horas. Inicialmente presenta diarrea semilíquida, dolor abdominal leve y rash cutáneo, los cuales se controlan con tratamiento sintomático. A los tres meses se disminuye la dosis a 400 mg VO cada 24 horas y se indica este tratamiento por tiempo indefinido. A la consulta posterior, la paciente reporta adecuado apego al tratamiento y el cese total de la sintomatología anterior. Actualmente la paciente continúa acudiendo a consultas de seguimiento, mostrando adecuado apego al tratamiento y sin afectación a la calidad de vida secundaria a efectos adversos intolerables.

Discusión

El imatinib (ST1571) es un inhibidor de tirosina de BCR-ABL que se ha convertido en el tratamiento de primera línea de pacientes positivos al cromosoma Philadelphia con LMC en fase crónica⁽⁸⁾. El bosutinib (SKI-606) es un 4-anilino-3-quinolina que actúa como inhibidor dual de las cinasas de Src y ABL, el cual es altamente sensible para el tratamiento de LMC. En contraste con imatinib, se requieren concentraciones más bajas para abatir la fosforilación de BCR-ABL y ha demostrado una potente acción inhibitoria in vitro de la proliferación celular en LMC, demostrando una actividad prometedora en pacientes con LMC intolerante o resistente a imatinib⁽⁹⁾. De acuerdo a Cortés⁽¹⁰⁾, los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con bosutinib como segunda línea ante el fracaso con imatinib, demostraron mejor respuesta durante el primer año y el mantenimiento de la respuesta fue mayor los primeros cuatro años, mostrando eficacia durable y efectos adversos manejables a comparación de la intolerancia recurrente a imatinib. Según VigiAccess⁽¹¹⁾, entre los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con imatinib se destaca: náusea, diarrea, vómito, dolor abdominal, dispepsia, anemia, trombocitopenia, neutropenia, espasmos musculares, mialgias, artralgias, cefalea, mareo, rash cutáneo, prurito, alopecia, eritema y urticaria. De los pacientes con LMC en tratamiento previo con imatinib, sólo uno de cada cuatro pacientes presentaba intolerancia a bosutinib⁽¹²⁾.

	Tratamiento con imatinib		Tratamiento con bosutinib	
Parámetro a comparar	11/04/2022	26/04/2022	26/03/2023	18/09/2023
p210 BCR-ABL1/ABL1 (%)	1.001	1	114.33	0.253
BCR-ABL1/ABL1 (%)	0.939	1	100.489	0.239

Tabla1. Comparación de la respuesta terapéutica entre bosutinib e imatinib

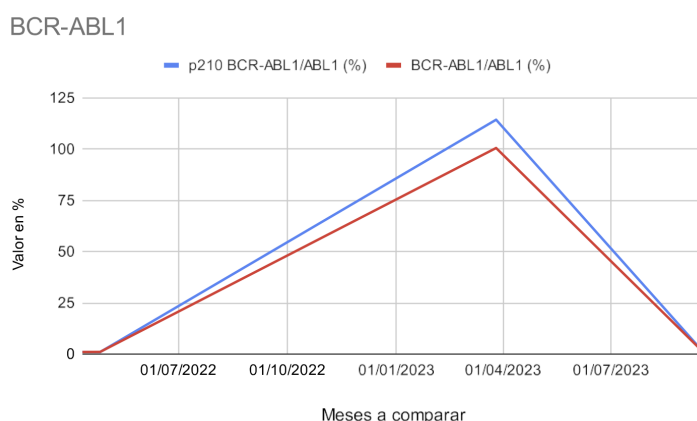


Gráfico 1. Respuesta al tratamiento de la paciente. Durante 2021 y 2022 durante el tratamiento con imatinib se vio un incremento de ambas pruebas por desapego al tratamiento, mientras que en 2023 con el tratamiento con bosutinib se observó descenso de ambos valores

Conclusión

Se encontró que durante el tratamiento con imatinib se obtuvo una respuesta hematológica adecuada tomando como parámetro el marcador BCR-ABL (tabla, gráfico 1), sin embargo, debido a la presencia de efectos adversos fue suspendido y se decidió iniciar tratamiento con bosutinib, que en reportes de literatura ha demostrado un mejor perfil de efectos adversos además de una respuesta favorable en la remisión de la enfermedad.

En el caso de nuestra paciente, podemos concluir que el uso de bosutinib sobre imatinib ha tenido efectos benéficos en su evolución, ya que la paciente ha presentado buena respuesta al tratamiento manifestado a través del marcador BCR-ABL aunado a una menor incidencia de efectos adversos intolerables, por lo que el uso de bosutinib en pacientes intolerantes a imatinib ha demostrado ser una alternativa terapéutica para este grupo de pacientes.

Conflicto de Intereses

No existe conflicto de interés y que contamos con el permiso escrito de la paciente para la publicación de este trabajo. Toda la información que se envía ha sido revisada, autorizada y validada por todos los autores.

Referencias

1. Trenker R, Jura N. Receptor tyrosine kinase activation: From the ligand perspective. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 2020;63:174–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2020.01.016>
2. Huang, L. Jiang, S. Shi, Y. Tyrosine Kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). *Journal of Hematology & Oncology* [Internet]. 2020; 13(143). Disponible en: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00977-0>
3. Radish, J. Leucemia mieloide crónica. En: Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna. 26ava edición. España. Elsevier. 2021. p.1226-1232. Disponible en: <https://www-clinicalkey-es.pbidi.unam.mx:2443/#/>
4. Huang, L. Jiang, S. Shi, Y. Tyrosine Kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020). *Journal of Hematology & Oncology* [Internet]. 2020; 13(143). Disponible en: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-020-00977-0>
5. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Kantarjian HM, Kim D-W, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. *Haematologica* [Internet]. 2018;103(8):1298–307. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.17124>
6. Noens, L., Hensen, M., Kucmin-Bemelmans, I., Lofgren, C., Gilloteau, I., & Vrijens, B. (2014). Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica*, 99(3), 437–447. <https://doi.org/10.3324/haematol.2012.082511>
7. Breccia, M., Efficace, F., Iurlo, A., Luciano, L., Abruzzese, E., Gozzini, A., Pregno, P., Tiribelli, M., Rosti, G., & Minotti, G. (2018). Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: the possible role of ponatinib. *Expert Opinion on Drug Safety*, 17(6), 623–628. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1480719>
8. Hartmann J, Haap M, Kopp H-G, Lipp H-P. Tyrosine kinase inhibitors – A review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab* [Internet]. 2009 [citado el 2 de octubre de 2023];10(5):470–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19689244/>
9. Isfort S, Amsberg G-V, Schaufhausen P, Koschmieder S, Brümmendorf TH. Bosutinib: A Novel Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitor. En: *Recent Results in Cancer Research* [Internet]. 2014;201:81–97. Disponible en: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/24756786/>
10. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim D-W, Schafhausen P, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* [Internet]. 2016 [citado el 6 de octubre de 2023];91(12):1206–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.24536>
11. VigiAccess [Internet]. Vigiaccess.org. [citado el 13 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.vigiaccess>.
12. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim D-W, Khoury HJ, Turkina AG, Brümmendorf TH, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* [Internet]. 2015 [citado el 6 de octubre de 2023];90(9):755–68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26040495/>