



ARTÍCULO ORIGINAL

REACCIONES ADVERSAS DEL IMATINIB REGISTRADOS EN EL DEPARTAMENTO DE HEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS

Samuel Valiente, Jessica Alfonso, Matías Torres, Daniel Vera, Fabiana Sánchez, José Maidana, Anna Velázquez, Federico Acuña, Carmen Maldonado, Fernando Arrúa

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

RESUMEN

Introducción:

El imatinib, primer inhibidor de la proteína tirosina cinasa BCR-ABL, está diseñado para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (LMC)(1). El uso del Imatinib para el tratamiento de la LMC está sustituyendo a la quimioterapia convencional. Así, se observó que el tratamiento con Imatinib presenta reacciones adversas distintas a la quimioterapia(2). En comparación con la quimioterapia, las reacciones adversas presentadas por el uso prolongado de imatinib son diversas y distintas en comparación con otros agentes(3). Se planteó este estudio con la idea de buscar en los registros del Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas información respecto a reacciones adversas en pacientes sometidos al tratamiento con imatinib.

Métodos:

Estudio observacional descriptivo, retrospectivo. En pacientes hematológicos del Departamento de Hematología Adultos del Hospital de Clínicas tratados con Imatinib desde el 2001. Muestreo no probabilístico por conveniencia. Variables se representarán con medidas de tendencia central.

Resultados:

De 99 pacientes el 88% (87 pacientes) presentaron algún efecto adverso durante el tratamiento con Imatinib. El 57% fueron hombres. El rango etario con mayor prevalencia fue entre 41-60 años (41,4%). Los efectos adversos más frecuentes fueron: anemia (27,27%), erupción cutánea (23,23%) y leucopenia (21,21%). Siendo las afecciones hematológicas las más frecuentes (51%).

Conclusión:

Los adultos jóvenes y de mediana edad fueron los más afectados por estas reacciones. De las reacciones adversas atribuibles al imatinib, la más frecuente entre los pacientes tratados en el Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas fue la anemia.

Recibido: 04/09/2020

Aceptado: 07/11/2020

Palabras clave:

Leucemia Mielogena
Crónica BCR-ABL positiva,
Mesilato de Imatinib,
Cromosoma Filadelfia,
Reacciones adversas.

ABSTRACT

Background:

The imatinib, the first tyrosine kinase protein BCR-ABL inhibitor, is designed for the treatment of chronic myeloid leukemia (CML)(1). The use of Imatinib for the treatment of CML is replacing that of the conventional chemotherapy. Thus, it has been shown that the treatment with Imatinib has different adverse reactions than that of chemotherapy(2). Compared with chemotherapy, adverse reactions resulting from prolonged use of Imatinib are diverse an distinct compared with other agents(3). The study was proposed with the idea of searching the records of the Hematology Department of the Hospital de Clinicas for information regarding adverse reactions in patients undergoing treatment with Imatinib.

Methods: .

Descriptive observational study, retrospective. Non-probabilistic sampling for convenience. In hematologic patients of the Hematology Department of the Hospital de Clinicas treated with Imatinib since 2001. Variables will be represented by measures of central tendency.

Results: .

Of 99 patients the 87% (88 patients) presented some adverse reaction during the treatment with Imatinib. The 57% were men. The age range with more prevalence was between 41-60 years old (41,4%). The most frequent adverse reactions were: anemia (27.27%), cutaneous eruptions (23.23%) and leukopenia (21.21%). Hematologic reactions being the most frequent (51%).

Conclusion: .

Young and middle age adults were the most affected by these reactions. Of the adverse reactions attributable to Imatinib, the most frequent between the patients treated in the Hematology Department of the Hospital de Clinicas was the anemia.

Keywords:

Chronic Myelogenous
Leukemia BCR-ABL
positive, Imatinib Mesylate,
Ph 1 Chromosome, adverse
reaction.

INTRODUCCIÓN

Marco Teórico

Las neoplasias hematológicas son un grupo heterogeneo de enfermedades que derivan de la expansión clonal de células hematópoyéticas; el fenotipo está determinado por el estado de diferenciación de la transformación celular. Según la revisión del 2016 de la última clasificación de las neoplasias mieloides y leucemia aguda de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las neoplasias

hematológicas pueden ser subdivididas en varios grupos, estos son: a) Neoplasias Mieloproliferativas (NMP), b) Neoplasias Mieloides/Linfoides con eosinofilia, c) Neoplasias Mielodisplásicas/Mieloproliferativas (NMD/NMP), d) Síndromes Mielodisplásicos (SMD), e) Leucemia Mielóide Aguda (LMA) y neoplasias relacionadas, f) Neoplasia de células blasticas dendríticas plasmacitoides, g) Leucemias agudas de linaje ambiguo, h) Leucemia/Linfoma linfoblástico-B, i) Leucemia/Linfoma linfoblástico-T(4). Dentro de las NMP, la leucemia mielóide crónica (LMC) es una de las más frecuentes. La LMC se caracteriza por la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph) que presenta el oncogén BCR-ABL que codifica para la síntesis de la tirosina cinasa BCR-ABL. La BCR-ABL media la proliferación y el crecimiento descontrolados de las células hematópoyéticas(5). Si bien el cromosoma Ph es característico de

la LMC, no es una marca exclusiva de ella. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+ es un subgrupo de la LLA que se caracteriza por presentar la misma traslocación que ocurre en la LMC, con la consecuente misma expresión de BCR-ABL y con peor pronóstico dentro de las LLA(6).

La quimioterapia y la radioterapia han sido, durante mucho tiempo, los pilares del plan terapéutico en el tratamiento contra las neoplasias hematológicas. Éstas han incrementado notoriamente la supervivencia del paciente hematooncológico. Sin embargo, están asociadas a una alta gama de reacciones adversas. Desde hace relativamente poco tiempo, y con la ayuda de la biología molecular, se introdujo a los fármacos biológicos como un nuevo arsenal en la terapéutica contra las neoplasias hematológicas.

La ya mencionada terapia biológica se basa en el bloqueo específico y dirigido contra dianas exclusivas de las células neoplásicas y por ende son mejor toleradas que la quimioterapia o la radioterapia(7). ¿Cómo es que la terapia biológica logra tal especificidad? Esto se debe a que implica el uso de organismos vivos, sustancias procedentes de los mismos o, a su vez, versiones producidas en el laboratorio de tales sustancias para tratar enfermedades.

En el tratamiento contra el cáncer hay dos grandes tipos de terapia biológica: la inmunoterapia y la terapia dirigida. La inmunoterapia consiste en estimular al sistema inmune por ende su efecto anticanceroso es indirecto y, por otra parte, la terapia dirigida consiste en interferir en moléculas específicas que participan en la progresión tumoral(8). Para pacientes oncológicos, estas terapias pueden usarse para tratar el cáncer mismo o los efectos secundarios de otros tratamientos del cáncer(9).

Se han aprobado muchas terapias dirigidas entre las que se incluyen terapias hormonales, inhibidoras de transducción de señales, moduladores de la expresión de genes, inductores de apoptosis, inhibidores

de apoptosis, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos monoclonales y moléculas para depositar toxinas(10).

Para los propósitos del presente estudio, se enfatizara en el grupo de los inhibidores de transducción de señales, específicamente en los inhibidores de la protein-tirosin quinasa séricas. En primera instancia, hay que saber que estas enzimas se encargan normalmente de fosforilar tirosinas que, a su vez, conforman proteínas implicadas en la regulación de vías de crecimiento y diferenciación celular, por lo que, su desregulación se relaciona con la etiología y progresión en oncogénesis. La base de un diseño racional de inhibidores de protein-tirosin quinasa consiste en prevenir la unión de ATP, o del sustrato, o de ambos, de modo que quede bloqueada su función. En los últimos años, siete compuestos inhibidores de quinasa han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de distintos tipos de cáncer, entre ellos se encuentra el Imatinib mesilato que se emplea para el tratamiento de la LMC, la LLA Ph+ y del tumor del estroma gastrointestinal (GIST)(11).

El mesilato de imatinib, primer inhibidor de la proteína cinasa diseñado para detectar una mutación que conduce a un cáncer. Él mismo es aprobado en el año 2001 como gleevec, considerado para la OMS un medicamento esencial. El imatinib y los inhibidores de segunda generación (dasatinib y nilotinib) inducen remisiones tanto moleculares como clínicas en más del 90% de los pacientes diagnosticados con LMC en fase crónica de la enfermedad. Como también cumple su papel inhibiendo a otras cinasas, el imatinib se utiliza además en algunos otros tumores, incluidos los GIST (inducidos por mutación de c-KIT), el síndrome de hipereosinofilia y el dermatofibrosarcoma protuberans(12).

Este tratamiento es utilizado en muchos países para el tratamiento de pacientes con LMC de reciente diagnóstico tanto en fase crónica como acelerada o crisis blástica, en pacientes en fase crónica que no han res-

pondido a la terapia con interferón alfa recombinante (INF α), así como los que se encuentran en fase acelerada o crisis blástica al haber fracasado de la terapia con INF α (13).

Mecanismo de acción

Imatinib, derivado de la 2-fenilaminopirimidina. Es una molécula pequeña antagonista con que tiene actividad frente a las proteínas tirosinquinazas.

Imatinib actúa bloqueando el sitio de unión del ATP en la quinasa Abl, lo que inhibe la capacidad de ésta para transferir los grupos fosfato desde el ATP y residuos de tirosina fosforilados de proteínas sustratos, lo que, además, inhibe la transducción de las señales necesarias para la proliferación celular y la apoptosis inducida por Abl. Es así que, la vía específica de transducción de señales activada de manera anormal en el proceso de transformación leucémica resulta inactivada por imatinib, en cuanto que las vías normales no se ven afectadas. El Abl natural es también inhibido por imatinib, pero, dada a la redundancia en las vías de transducción de señales, no se ve que este fenómeno altere los procesos normales desde el punto de vista clínico.

Experimentos realizados in vitro con líneas celulares neoplásicas obtenidas de LMC humana demuestran que imatinib inhibe el crecimiento de las células Filadelfia positivas que expresan Bcr-Abl. No tiene un efecto significativo sobre las líneas celulares Bcr-Abl negativas.

Reacciones adversas

El imatinib causa síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) que generalmente se controlan con facilidad. Promueven la retención de líquidos, el edema y la inflamación periorbitaria. La mielosupresión no es tan frecuente, pero puede requerir de transfusiones, reducción de la dosis o interrupción del medicamento. Así mismo pueden estar asociados con hepatotoxicidad. La mayoría de las reacciones adversas que no son hematológicas son autolimitadas y a su vez responden a los ajustes de

dosis. Una vez resueltas las reacciones adversas, el medicamento puede reiniciarse y ajustarse nuevamente a dosis efectivas.

A pesar de que la droga es generalmente bien tolerada, hay un 5.4% de los pacientes que dejan el tratamiento por causa de los efectos adversos(14).

Los efectos adversos más frecuentemente observados pasados los 5 años del tratamiento son calambres musculares, edema, diarrea, náuseas, dolor musculoesquelético, rash en la piel(15). Los efectos adversos severos, incluyen neutropenia, trombocitopenia, anemia, y elevación de las enzimas hepáticas(16, 17).

El rash cutáneo es considerado uno de los más comunes efectos adversos del imatinib, estudios demuestran un rango de incidencia del 7 al 88.9%(18,19).

En el trabajo de Vinay et al. en India se observó que a mayor duración del tratamiento es más común encontrar reacciones adversas que afectan al sistema tegumentario y edema peri orbital. También es de destacar el hecho de que, en dicho estudio, los autores concluyeron que el sexo femenino en si representa un factor de riesgo para la aparición de dichos efectos adversos(20).

El adecuado control de la mielosupresión constituye uno de los más grandes retos en el manejo de los enfermos en tratamiento. Cabe recalcar que el Imatinib inhibe la hematopoyesis normal en mucho menor grado que la hematopoyesis leucémica(21).

En cuanto a la toxicidad hepática es más frecuente la elevación transitoria de las enzimas hepáticas(22).

Justificación

El imatinib es un fármaco relativamente nuevo dentro del tratamiento de la LMC y desde su introducción como pilar del tratamiento ha mejorado dramáticamente el pronóstico de estos pacientes. Debido a su gran eficacia terapéutica y su buen perfil de seguridad, en comparación con los agentes de quimioterapia convencional, es necesario realizar más estudios con el pasar de

los años para dilucidar cuestiones importantes como qué efectos adversos pueden presentarse a largo plazo, los beneficios a la calidad de vida de los pacientes tratados y saber qué clase de pacientes es la que más se beneficiaría de este tratamiento(23).

Objetivos

General

Describir las reacciones adversas del Imatinib registrados en el departamento de Hematología del Hospital de Clínicas-San Lorenzo, Paraguay en el periodo 2001-2019.

Específicos

- Conocer la distribución etaria de los pacientes que presentaron reacciones adversas.
- Precisar los tipos de reacciones adversas y cuáles son las más frecuentes.
- Identificar las neoplasias hematológicas más frecuentemente relacionadas con los efectos adversos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional transversal y descriptivo.

Plan de Estudios

Población enfocada

-Pacientes con LMC tratados con Imatinib

Población accesible

-Pacientes con LMC del Departamento de Hematología Adultos del Hospital de Clínicas tratados con Imatinib desde 2001 hasta 2019.

Criterios de inclusión

-Pacientes tratados con el fármaco Imatinib

-Pacientes que posean fichas clínicas en el Departamento de Hematología Adultos del Hospital de Clínicas

Criterios de exclusión

-Pacientes con fichas clínicas incomple-

Tabla 1. Variables del estudio

Variables de interés	Dimensiones o categorías de la variable	Mediciones de las variables específicas	Indicadores	Fuentes	Instrumentos
<i>Edad</i>	Por rango de edad	Cuantitativa discreta	-	Ficha clínica	Conteo manual
<i>Sexo</i>	Femenino-Masculino	Cualitativa dicotómica	-	Ficha clínica	Conteo manual
<i>Reacción adversa</i>	Tipo de reacción adversa	Cualitativa nominal	Gastrointestinal: diarrea, vómitos, otros. Hematológicas: pancitopenia, otros. Hidroelectrolítico: edema, otros. Otros.	Ficha clínica	Conteo manual
<i>Neoplasia hematológica que presenta reacciones adversas</i>	Leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica aguda Ph+, otros.	Cualitativa nominal	Cromosoma Filadelfia (+).	Ficha clínica	Conteo manual

tas o dañadas, las cuales imposibilitarían la recolección de los datos necesarios.

-Pacientes con GIST (tumor del estroma gastrointestinal).

Reclutamiento

Se utilizó la base de datos de fichas clínicas del Departamento de Hematología Adultos del Hospital de Clínicas. Recolección en Encuestas Google.

Mediciones

Tamaño Muestral

Muestreo no probabilístico por conveniencia. Se tomaron como muestra a los pacientes que cumplen con los criterios de admisión y son accesibles para el investigador.

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q} \quad n: 92$$

VARIABLES

Edad, sexo, reacción adversa y neoplasia hematológica que presenta (Tabla 1).

Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Revisión manual de las fichas clínicas de los pacientes con neoplasias hematológicas en el departamento de Hematología Adultos del Hospital de Clínicas y recolección en Encuestas Google.

Procesamiento y análisis de datos

Las variables se representan con medidas de tendencia central. Datos consignados en planillas Microsoft Excel 2013 y analizados en EpilInfo.

RESULTADOS

Se recolectaron datos de 119 de fichas clínicas de pacientes con neoplasias hematológicas tratados con imatinib del Departamento de Hematología en total. Fueron incluidas 99; las restantes fueron descartadas por estar incompletas o mal recopiladas, o

por encontrarse fuera de la población enfocada.

De los datos obtenidos de la revisión de las fichas clínicas 87 pacientes (88%) presentaron alguna reacción adversa durante el tratamiento con Imatinib de los cuales hubo mayor prevalencia en hombres (57%) como se observa en la figura 1 y del rango etario entre 41-60 años (41.4%) como se observa en la figura 2, el tipo de reacción adversa más frecuente que se observó fueron las Hematológicas en 51 pacientes (52%) como se observa en la tabla 2. Las alteraciones específicas más frecuentes entre los pacientes con reacciones adversas fueron Anemia en 27 personas (27.2%), Erupción cutánea 24 personas (24.2%) y Leucopenia en 21 personas (21.2%) como se observa en la tabla 3. De las neoplasias hematológicas relacionadas a efectos adversos por Imatinib 86 pacientes padecían LMC.

Figura 1. Distribución según el sexo en pacientes hematooncológicos tratados con imatinib del Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas.

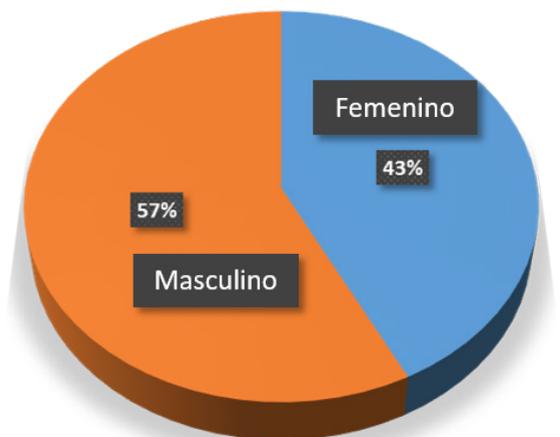


Figura 2. Distribución del rango etario en pacientes hematooncológicos tratados con imatinib del Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas que presentaron alguna reacción adversa.

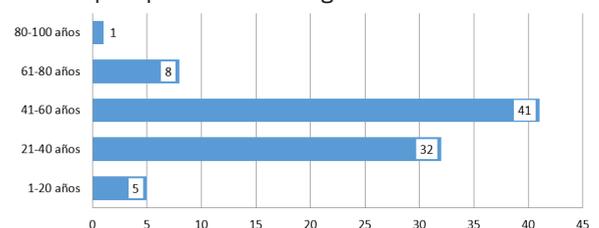


Tabla 2. Prevalencia de reacciones adversas según el sistema afectado en pacientes hematoológicos tratados con imatinib del Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas.

Sistema	Prevalencia
<i>Hematológicas</i>	51
<i>Osteoartromuscular</i>	37
<i>Piel y partes blandas</i>	36
<i>Gastrointestinal</i>	33
<i>Hepático</i>	15
<i>Neurológico</i>	13
<i>Sin efecto adverso</i>	12
<i>Respiratorias</i>	7
<i>Endocrinológicas</i>	3
<i>Renales</i>	3
<i>Cardiovascular</i>	1
Total	211

Notas: datos de las fichas clínicas de pacientes hematoológicos. Algunos pacientes presentaron reacción adversa en más de un sistema y otros no presentaron reacción adversa alguna.

DISCUSIÓN

En este estudio se pudo observar que el uso de imatinib para el tratamiento de la LMC y otras neoplasias hematológicas no estuvo relacionado con serios efectos adversos y que su uso en pacientes oncológicos para el tratamiento de la LMC y otras neoplasias hematológicas, como la LLA, ha presentado un perfil de eficacia y seguridad aceptable (24, 25). Sin embargo, debido a que su función es inhibir la proliferación celular descontrolada, y que esta se da por las mismas vías moleculares que promueven el crecimiento y replicación celulares normales, no resulta extraño esperar alguna clase de reacción adversa. De entre las reacciones adversas esperadas por el imatinib, las hematológicas fueron las más observadas en los pacientes tratados con este fármaco en el Hospital de Clínicas. Específicamente, la anemia es la reacción adversa que tiene en

Tabla 3. Prevalencia de alteraciones específicas en pacientes como reacción adversa al tratamiento con imatinib.

Alteración	Prevalencia
<i>Anemia</i>	27
<i>Otros</i>	24
<i>Erupción cutánea</i>	23
<i>Leucopenia</i>	21
<i>Plaquetopenia</i>	20
<i>Dolor en la articulación</i>	20
<i>Edema</i>	16
<i>Náuseas</i>	16
<i>Hepatotoxicidad</i>	15
<i>Diarrea</i>	14
<i>Calambres musculares</i>	11
<i>Vómitos</i>	10
<i>Dolor de cabeza</i>	9
<i>Dolor óseo</i>	9
<i>Dolor abdominal</i>	8
<i>Hemorragia</i>	7
<i>Tos</i>	6
<i>Fiebre</i>	4
<i>Fatiga</i>	4
<i>Disnea</i>	2
<i>Indigestión</i>	2
<i>Anorexia</i>	1
<i>Sudoración nocturna</i>	0
<i>Estreñimiento</i>	0
Total	269

Notas: datos de las fichas clínicas de pacientes hematoológicos. Algunos pacientes presentaron más de una alteración específica y otros no presentaron ninguna. La agrupación "Otros" Representa las reacciones adversas individuales menos características del fármaco que representa a una minoría de otras alteraciones poco frecuentes.

común la mayoría de los pacientes tratados; tal y como lo habían observado Pontarolo et al. en Curitiba (26, 27) y a diferencia de lo observado con el International Randomi-

zed Study of Interferon and STI571 (IRIS) trail en donde la mayoría de los pacientes presentaron edema, calambres musculares, diarrea y náuseas (28). Mismo así, estos efectos no parecen ser los suficientemente graves como para obligar a la mayoría de los pacientes a abandonar el tratamiento por tiempo indefinido o hasta que presenten una mejoría clínica o laboratorial (29).

A medida que avanza y mejora el tratamiento clínico para las distintas clases de neoplasias, va en aumento la carga global de morbimortalidad por reacciones adversas cardíacas debido a los distintos agentes quimioterápicos para el tratamiento de las distintas clases de neoplasias en pacientes que sobreviven al cáncer o que requieren un tratamiento prolongado. Por lo tanto, esta es una de las reacciones adversas más esperadas en el tratamiento prolongado de una neoplasia (30). Ya se ha descrito casos de cardiotoxicidad por imatinib en modelos murinos, pero muy pocos casos en seres humanos (31), algo que también pudo constatar con lo observado en este trabajo. Quizás se requiera evaluar un mayor número de pacientes o esperar una mayor cantidad de tiempo para constatar un mayor número de estas reacciones adversas.

La falta de informatización de las fichas clínicas dificultó la búsqueda de información principalmente por el hecho de que algunas de ellas presentaban datos ilegibles. Eso sumado a errores cometidos durante la recolección de los datos llevo a que se tengan que rechazar un 17% de las fichas clínicas analizadas, esto pudo influir con el análisis final y los resultados obtenidos a partir de ellas. Se requeriría la informatización de las fichas clínicas y buscar nuevos métodos de recolección de datos que puedan mermar los errores cometidos por el equipo humano para obtener resultados aún más fidedignos.

Se precisaría de un estudio longitudinal prospectivo para poder evaluar otras variables igualmente importantes, como por

ejemplo la gravedad de las reacciones adversas, que debido al diseño actual del estudio no pudieron ser evaluadas.

CONCLUSIÓN

Se evaluó las reacciones adversas del Imatinib registradas en el departamento de Hematología del Hospital de Clínicas-San Lorenzo, Paraguay en el periodo 2001-2019, identificándose 87 pacientes (88%) que llegaron a desarrollar alguna reacción adversa.

Los grupos etarios más afectados resultaron ser los adultos jóvenes y los adultos mayores siendo la distribución etaria más prevalente la comprendida entre 41-60 años (47%), seguida por 21-40 años (36,8%), 61-80 años (9%), 1-20 años (5,8%), finalmente por 80-100 años (1,4%).

Los tipos de reacciones adversas encontradas fueron agrupadas en órganos y sistemas, de los cuales el más frecuente resultó ser el sistema hematológico (24%), seguidas por orden de frecuencia por el osteoartromuscular (18%), piel y partes blandas (17%), gastrointestinal (16%), hepático (7%), neurológico (6%), respiratorio (3%), endocrinológico (1%), renal (1%), cardiovascular (1%); un porcentaje de 6% no mostró ninguna reacción adversa en ningún órgano ni sistema; específicamente la reacción adversa más frecuente encontrada fue la anemia con un total de casos de 27, seguida por las erupciones cutáneas con un total de 23 casos, leucopenia y plaquetopenia con 21 y 20 casos respectivamente, y por último como una de las reacciones más encontradas, el dolor en articulaciones con un total de 20 casos, posteriormente se describieron otras tales como el edema, náuseas, hepatotoxicidad, diarrea, calambres musculares, vómitos, dolor de cabeza, dolor óseo, dolor abdominal, hemorragia, tos, fiebre, fatiga, disnea, indigestión y anorexia.

La LMC constituyó la totalidad de las neoplasias oncológicas en las que se observó

reacciones adversas en este estudio.

ASPECTOS ÉTICOS

Se respetó el principio de justicia al no excluir ninguna ficha clínica que cumpla con los criterios de inclusión, que no sea descartado por los criterios de exclusión y que esté completo, dando la misma oportunidad a todos los participantes, sin hacer discriminación alguna entre sexo, edad, nacionalidad y religión.

Se respetó el principio de no maleficencia al no publicar de ninguna forma datos que puedan poner en riesgo el anonimato de los pacientes, respetando su privacidad.

Se respetó el principio de beneficencia, al realizar la investigación de manera objetiva sin influenciarse por intereses de ningún tipo y comunicando los resultados a las autoridades de las instituciones de salud, a modo de tener un estudio sobre las reacciones adversas del imatinib registradas en el Departamento de Hematología del Hospital de Clínicas.

Los datos fueron recolectados previo consentimiento tácito de los pacientes y se garantizó el anonimato de los sujetos de estudio al momento de análisis y presentación de los resultados.

Financiamiento:

Autofinanciado

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goodman L, Gilman A, Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13^a Edición. Ciudad de México: Mc Graw-Hill; 2018. Capítulo 67, Terapias dirigidas: Anticuerpos monoclonales, inhibidores de la proteína cinasa y varias moléculas pequeñas; p. 1205-1235.
2. Fu Y, Wei X, Lin L, Xu W, Liang J. Adverse reactions of sorafenib, sunitinib, and imatinib in treating diges-

tive system tumors - Fu - 2018 - Thoracic Cancer - Wiley Online Library [Internet]. [citado 13 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1759-7714.12608>

3. Ransohoff, J. D., & Kwong, B. Y. (2017). Cutaneous Adverse Events of Targeted Therapies for Hematolymphoid Malignancies. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 17(12), 834–851. doi:10.1016/j.clml.2017.07.005

4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.

5. Wu Y, Hu Y, Yu X, Zhang Y, Huang X, Chen S, et al. TAL1 mediates imatinib-induced CML cell apoptosis via the PTEN/PI3K/AKT pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 5 de noviembre de 2019;519(2):234-9.

6. Tan Y-T, Ye L, Xie F, Wang J, Müschen M, Chen S-J, et al. The CRISPR/Cas9-mediated gene deletion efficiently retards the progression of Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia in a p210 BCR-ABL1T315I mutation mouse model. *Haematologica*. 19 de septiembre de 2019;

7. Alonso Castellanos S, Soto Céliz M, Alonso Galarreta J, Riego Villedor A del, Miján de la Torre A. Efectos adversos metabólicos y nutricionales asociados a la terapia biológica del cáncer. *Nutrición Hospitalaria*. febrero de 2014;29(2):259-68.

8. Terapias biológicas para el cáncer [internet]. Estados Unidos [citado el 26 de abril de 2018]. Disponible desde: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia/hoja-informativa-terapias-biologicas-respuestas>

9. Ensayos Clínicos | Miami Cancer Institute | Baptist Health South Florida. 2019 fecha de publicación marzo 2019. Fecha de ingreso. 20/9/2019. Disponible desde: <https://baptisthealth.net/sp/servicios-de-salud/servicios-de-cancer/paginas/investigaciones-y-ensayos-clinicos.aspx>

10. Terapias dirigidas contra el cáncer [internet]. Estados Unidos [citado el 23 de septiembre de 2019]. Disponible desde: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-dirigida/hoja-informativa-terapias-dirigidas>

11. Proteína quinasas como dianas farmacológicas [internet]. Madrid, España [citado el 11 de julio de 2009]. Disponible desde: <https://www.analesranf.com/index.php/mono/article/view/808/778>

12. Brunton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 13^a Edición. Ciudad de México: Mc Graw-Hill; 2018. Capítulo 67, Terapias dirigidas: Anticuerpos monoclonales, inhibidores de la proteína cinasa y varias moléculas pequeñas; p. 1205-1235.

13. Ávila O, Espinosa E, Espinosa E, Hernández C, Rodríguez L, Izquierdo L, Bencomo A. Reacciones adversas del imatinib como droga de segunda línea en pacientes con leucemia mieloide crónica. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. [Internet]. 2010 [citado 2019 Set 24]; 26(1) 223-227. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v26n3/hih06310.pdf>
14. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23:1054--61.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0. Cancer Therapy Evaluation Program [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute [citado 31 Oct 2012]. Disponible en: <http://evs.nci.nih.gov/ftpl/CTCAE/About.html>
16. Thanopoulou E, Judson I. The safety profile of imatinib in CML and GIST: Long-term considerations. *Arch Toxicol*. 2012;86:1---12
17. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355:2408---17.
18. Basso FG, Boer CC, Correa ME, Torrezan M, Cintra ML, de Magalhães MH, et al. Skin and oral lesions associated to imatinib mesylate therapy. *Support Care Cancer*. 2009;17:465---8.
19. Valeyrie L, Bastuji-Garin S, Revuz J, Bachot N, Wechsler J, Berthaud P, et al. Adverse cutaneous reactions to imatinib (STI-571) in Philadelphia chromosome positive leukemias: a prospective study of 54 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:201---6.
20. Vinay K, Yanamandra U, Dogra S, Handa S, Suri V, Kumari S, et al. Long-term mucocutaneous adverse effects of imatinib in Indian chronic myeloid leukemia patients. *International Journal of Dermatology*. 2018;57(3):332-8.
21. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, LeCesne A, Reichardt P, Blay JY, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1127--34.
22. Cohen M, Williams G, Johnson J, Duan J, Gobburu J, Rahman A, et al. Approval summary for imatinib mesylate capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res* 2002;8:935-42.
23. Stagno F, Stella S, Spitaleri A, Pennisi MS, Raimondo FD, Vigneri P. Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia: frontline treatment and long-term outcomes. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2016 Mar 3;16(3):273-8.
24. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM-Moa1609324>. 2017 [citado 3 de octubre de 2019]. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609324?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
25. Salud en Tabasco, [online]. Tabasco, México. Secretaría de Salud del Estado de Tabasco.(2005). pp.333-338. Available at: <http://www.redalyc.org/pdf/487/48711206.pdf> [Accessed 1 Jun. 2019].
26. Fachi MM, Tonin FS, Leonart LP, Rotta I, Fernandez Llimos F, Pontarolo R. Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;85(10):2280-91.
27. Diseases of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen, & Thymus [Internet]. [citado 3 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://studentconsult.inkling.com/read/robbins-cotran-pathologic-basis-disease-kumar-9/chapter-13/diseases-of-white-blood-cells>
28. Massimo B, Gioia C, Matteo M & Giuliana A (2016) Adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic myeloid leukemia, *Expert Opinion on Drug Safety*, 15:4, 525-533, DOI: 10.1517/14740338.2016.1145654
29. Larson RA, Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Riviere GJ, Krahnke T, et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a subanalysis of the IRIS study. *Blood*. 11 de enero de 2008;111(8):4022-8.
30. Bansal N, Amdani S, Lipshultz ER, Lipshultz SE. Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. agosto de 2017;13(8):817-32
31. Savi M, Frati C, Cavalli S, Graiani G, Galati S, Buschini A, et al. Imatinib mesylate-induced cardiomyopathy involves resident cardiac progenitors. *Pharmacological Research*. 1 de enero de 2018;127:15-25