

Avances en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica

- *Cada año se diagnostican alrededor de 400 nuevos casos en Argentina¹.*
- *Hace 10 años, imatinib había logrado un hito fundamental: apuntar a una causa molecular específica de esta leucemia, con eficacia y seguridad, consolidándose como terapia de primera línea.*
- *Acaba de presentarse en nuestro país una nueva opción terapéutica superadora, el nilotinib, para pacientes de reciente diagnóstico en fase crónica.*
- *La Argentina es el primer país en Latinoamérica en contar con esta nueva indicación.*

Buenos Aires, 16 de marzo de 2011 — Cada año se diagnostican en la Argentina unos 400 nuevos casos de Leucemia Mieloide Crónica (LMC) ¹, uno de los tipos más agresivos y frecuentes de leucemia. Esta enfermedad, caracterizada por el crecimiento anormal y descontrolado de los glóbulos blancos, se presenta generalmente en adultos, y en el 95 por ciento de los casos se debe a una alteración genética conocida como Cromosoma Filadelfia positivo (Ph+).

“Hasta hace apenas una década, padecerla conllevaba un pronóstico malo, con pocas posibilidades de sobrevida a largo plazo: el tratamiento consistía en trasplante de médula, o varios fármacos cuyos beneficios distaban de ser los óptimos, con una sobrevida inferior a cuatro años”, declaró el Dr. Miguel de Tezanos Pinto, Médico hematólogo y Académico de Número de la Academia Nacional de Medicina. Con la aprobación en 2001 de imatinib, la primera droga contra un blanco molecular específico, el curso natural de la enfermedad cambió para siempre. “Los pacientes lograban tasas de respuesta sin precedentes, y era posible pensar en una sobrevida mucho más prolongada, lo que convirtió a este fármaco en la terapia estándar de la LMC Ph+”, reseñó el Académico.

Ahora, después de diez años de aquel hito, se introdujo un nuevo avance en el tratamiento de la LMC Ph+: se acaba de aprobar en la Argentina el uso de nilotinib como primera línea de tratamiento para pacientes con diagnóstico reciente de LMC Ph+ en fase crónica. De esta forma, los afectados cuentan con un medicamento que ha demostrado mayor eficacia que la terapia estándar, según datos a 24 meses del estudio de fase III ENESTnd². El nilotinib logró tasas mayores de reducción de niveles de cromosoma Filadelfia (lo que se conoce como respuesta citogenética completa) y mayor reducción de la proteína anormal que favorece la proliferación de los glóbulos blancos (respuesta molecular mayor), así como menores tasas de progresión a formas más avanzadas de la leucemia,

La Dra. Beatriz Moiraghi, Médica de Planta del Servicio de Hematología del Hospital Ramos Mejía, señaló que “los inhibidores de la tirosina quinasa’ de segunda generación han demostrado lograr una buena respuesta con pocos efectos adversos. Con ellos se logra una respuesta más rápida y con menores probabilidades de recaer”.

¹ Datos en base a proyecciones de estadísticas internacionales, que dan cuenta de una incidencia de 1,4 casos cada 100.000 habitantes adultos.

² Saglio, G. y col., on behalf of the Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients (ENESTnd) investigators - ENESTnd: A Randomized Comparison of Nilotinib and Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia – *The New England Journal of Medicine*. 2010 Jun. 17;362(24):2251-225

El nilotinib es una terapia dirigida, que pertenece a la categoría de ‘inhibidores de la tirosina quinasa’ de segunda generación. Fue diseñado para atacar específicamente a la proteína Bcr-Abl, responsable del crecimiento anormal de los glóbulos blancos en la LMC Ph+. Dado que para su desarrollo se empleó todo el conocimiento previo obtenido con imatinib, es más potente que éste, con un mecanismo de acción más específico, y posee eficacia contra 32 de las 33 mutaciones resistentes al fármaco, así como una limitada intolerancia cruzada. Se ha obtenido una buena proporción de remisiones hematológicas³ y citogenéticas⁴ con este fármaco en grupos resistentes a imatinib.

Esta droga ya se encontraba disponible en Argentina y otros 90 países para el tratamiento de las fases crónica y acelerada de la LMC Ph+ en pacientes adultos con resistencia o intolerancia a por lo menos un tratamiento previo que incluyera el imatinib. Ahora se suma la indicación para pacientes con LMC Ph+ de reciente diagnóstico; nuestro país es el primero de Latinoamérica y uno de los primeros en el mundo (también está disponible en los EE.UU. y la Unión Europea) en contar con ella.

Adherencia: un objetivo a conquistar

Uno de los desafíos a los que se enfrentan los pacientes con LMC es la falta de adherencia al tratamiento, que conlleva recaídas y empeoramiento de la enfermedad. Al respecto, la Dra. Moiraghi comentó: “Quizás parezca extraño pensar que una persona con leucemia abandone el tratamiento, pero lo que ocurre es que si la enfermedad está controlada, el paciente puede ‘olvidarse’ de que está enfermo. No necesita inyectarse ni hacer nada más que tomar todos los días su medicación, y como no siente ningún síntoma, en ocasiones decide ‘dejarse estar’. Un paciente me dijo que ‘cuando la leucemia está bien tratada, el león está enjaulado, pero puede soltarse si no se cuida la adherencia’, ya que el olvido o el deseo de transgredir, bebiendo alcohol o descuidando los horarios en que se debe tomar, pueden llevar a que la LMC empeore en forma significativa”.

Por esta razón, la especialista aconsejó: “Los pacientes deberían ser tratados en conjunto con un equipo de psicólogos (aunque el afectado no lo solicite), concurrir a grupos de autoayuda como los que funcionan en la Asociación Leucemia Mieloide Argentina (ALMA) u otros, donde reciben información de los médicos, comentan los efectos adversos del tratamiento e intercambian ideas para sobrellevarlos. Este apoyo contribuye notoriamente a mejorar la adherencia y la calidad de vida del paciente”.

Estudios clínicos

El Estudio ENESTnd siguió a 846 pacientes con LMC Ph+ de diagnóstico reciente en fase crónica durante un año, y los asignó en forma aleatoria para recibir nilotinib (300 y 400 mg) dos veces al día o imatinib 400 mg una vez al día.

A los 12 meses, las tasas de respuesta molecular mayor fueron significativamente superiores en pacientes recibiendo nilotinib 300 mg 2 veces al día (44 por ciento) o nilotinib 400 mg 2 veces al día (43 por ciento), que en aquéllos que recibían imatinib (22 por ciento).

Asimismo, las tasas de respuesta citogenética completa fueron significativamente más altas en pacientes que recibieron nilotinib 300 mg 2 veces al día (80 por ciento) y nilotinib 400 mg 2 veces al día (78 por ciento) que en quienes recibieron imatinib (65 por ciento). Ambas dosis de nilotinib tuvieron también significativamente mejores resultados que imatinib en cuanto al tiempo de progresión a fase acelerada o crisis blástica.

³ Normalización del hemograma.

⁴ Reducción o eliminación del cromosoma Filadelfia.

Acerca de nilotinib

Nilotinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LMC Ph+ de reciente diagnóstico en fase crónica. La efectividad de este medicamento se basa en tasas de respuesta molecular mayor y de respuesta citogenética. El estudio continúa en marcha, y se requieren más datos para determinar el resultado a largo plazo.

Este inhibidor de la tirosina-quinasa ha sido aprobado también en más de 80 países para el tratamiento de las fases crónica y acelerada de la LMC Ph+ en pacientes adultos resistentes o intolerantes a otras terapias previas, incluyendo imatinib. La efectividad de nilotinib para esta indicación se basa en tasas de respuesta hematológicas y citogenéticas. No se cuenta con estudios controlados que demuestren beneficios clínicos tales como mejoría en síntomas relacionados con la enfermedad o un aumento de la sobrevida.

Información acerca de la seguridad de nilotinib

Dado que administrar nilotinib con las comidas puede aumentar la cantidad de droga en sangre, esta medicación no puede acompañarse con alimentos y el paciente deberá esperar a que transcurran al menos dos horas tras haber ingerido alimentos para tomarla. Además, no podrá recibir alimentos hasta que haya transcurrido al menos una hora tras haber recibido la dosis correspondiente.

Los eventos adversos más comunes de grado 3 ó 4 para nilotinib fueron, principalmente, de naturaleza hematológica e incluyeron neutropenia y trombocitopenia. Se detectaron aumentos de bilirrubina, tests de función hepática, lipasa y azúcar en sangre, pero en la mayoría de los casos el aumento fue transitorio y controlado a lo largo del tiempo. Esos casos fueron manejados fácilmente y rara vez condujeron a una discontinuación del tratamiento. Se reportó pancreatitis en menos del 1 por ciento de los casos. Los eventos adversos más frecuentes no hematológicos vinculados al uso de este medicamento fueron erupciones, prurito, náuseas, fatiga, dolor de cabeza, constipación y diarrea. La mayoría de dichos eventos adversos fueron leves a moderados en severidad.

El nilotinib debe ser usado con cuidado en pacientes con enfermedad cardíaca no controlada o significativa (por ejemplo, pacientes que hayan sufrido un ataque cardíaco, enfermedad cardíaca congestiva, angina inestable o bradicardia clínicamente significativa), y también en pacientes que tienen o pueden desarrollar una prolongación del QTc⁵. Entre dichos pacientes se incluye a los que tienen niveles anormales bajos de potasio o magnesio, pacientes con síndrome QT largo congénito, pacientes que toman medicinas para contrarrestar arritmias u otras drogas que puedan conducirlos a una prolongación del QT. Los niveles bajos de potasio o de magnesio deben normalizarse antes de comenzar con nilotinib.

Los estudios realizados además mostraron que no existe virtualmente ninguna intolerancia cruzada no-hematológica entre imatinib y nilotinib. (La intolerancia cruzada ocurre cuando los pacientes no pueden tolerar dos drogas diferentes con los mismos efectos colaterales). Las causas de intolerancia no-hematológica para nilotinib incluyeron toxicidad en la piel (urticaria), intolerancia gastrointestinal, toxicidad hepática y mialgia / artralgia.

###

⁵ QTc: intervalo QT. Corresponde a una parte del electrocardiograma.

Contacto de prensa:

José María Oribe

JM Oribe Comunicaciones

+54 11 4314 3883

+54 911 (15) 5412 0205

jmoribe@jmoribe.com