



# Nefrotoxicidad por imatinib

C. Díaz Rodríguez y B. Vasco<sup>1</sup>

Servicio de Nefrología. <sup>1</sup>Servicio Hematología. F. P. Hospital Virxe da Xunqueira. Cee. A Coruña.

Sr. Director:

La leucemia mieloide crónica (LMC) es un síndrome mieloproliferativo consecuencia de la transformación clonal de una célula madre hematopoyética multipotencial.

Constituye el 20% de todos los casos de leucemia y aunque puede presentarse a cualquier edad, la mediana está alrededor de los 60 años. Clínicamente, su curso se divide en una fase crónica que dura aproximadamente 5 años, una fase acelerada de entre 6 a 18 meses y una fase aguda o crisis blástica, de 3 a 6 meses de duración y que conduce a la muerte del paciente<sup>1</sup>.

Desde el punto de vista molecular, la LMC se caracteriza por la presencia de una translocación cromosómica t(9; 22), que genera un gen de fusión *bcr-abl*, responsable de la transformación neoplásica de los progenitores hematopoyéticos<sup>1</sup>.

El mesilato de imatinib (ST571, Glivec®), un inhibidor de la señal de transducción selectivo de la proteína BCR/ABL, ha demostrado su eficacia alcanzando hasta un 76,2% de respuestas citogenéticas completas en la fase crónica de la enfermedad. Sus efectos adversos más frecuentes han sido mielo y hepatotoxicidad, náuseas, vómitos, edemas periféricos y rash cutáneo<sup>2</sup>.

El metabolismo de imatinib es principalmente hepático, y sólo un 13% de la excreción es renal. De manera experimental, el tratamiento con imatinib en monos durante 2 semanas se asoció con toxicidad renal en forma de mineralización focal, dilatación de túbulos renales y necrosis tubular<sup>3</sup>. En varios de estos animales se constató un aumento del nitrógeno ureico y de la creatinina en sangre. En un estudio llevado a cabo en ratas durante 13 semanas se observó hiperplasia del epitelio transicional en la papila renal y en la vejiga urinaria, sin cambios en los parámetros séricos o urinarios<sup>3</sup>.

Los ensayos clínicos llevados a cabo con imatinib excluyeron a aquellos pacientes con función renal reducida. Sólo un paciente con crisis blástica murió con un cuadro de derrame pleural, insuficiencia cardíaca y fallo renal. Dentro de las reacciones adversas notificadas el fallo renal fue calificado como nada frecuente<sup>3</sup> (> 1.000, ≤ 100).

Presentamos el caso de un varón de 67 años de edad con antecedentes personales de hipertensión arterial e hipercolesterolemia. Refiere historia de tres meses de evolución de pérdida de peso de aproximadamente 4 kg, astenia, molestias en hipocondrio izquierdo con sensación de plenitud, náuseas y vómitos. En sangre periférica presentaba: Hb 11,8 g/dl, plaquetas  $596 \times 10^3/\mu\text{l}$ , leucocitos  $133 \times 10^3/\mu\text{l}$  (frotis: 8% mieloblastos, 10% eosinófilos, 4% basófilos, 3% promielocitos, 11% mielos, 13% metamielos, 215 cayados, 25% segmentados, 4% linfocitos, 1% monocitos y 1% eritroblastos). El resultado del aspirado y biopsia de médula ósea fue compatible con síndrome mieloproliferativo tipo leucemia mieloide crónica. El estudio molecular detectó la presencia de transcritos *bcr-abl* (RT-PCR-tested). Se inició tratamiento con alopurinol e imatinib a dosis de 400 mg al día, siendo en estos momentos la función renal normal. A partir de la 1.ª semana de tratamiento se objetiva un empeoramiento de la función renal con elevación en sangre de las cifras de urea y creatinina hasta niveles de 58 mg/dl y 1,6 mg/dl respectivamente (fig. 1). Transcurridas dos semanas, el tratamiento fue suspendido por hepatotoxicidad, con elevación de las cifras de bilirrubina, fosfatasa alcalina, GPT y GGT. Durante las dos semanas en las que fue suspendido el tratamiento, la función renal se normalizó, disminuyendo los niveles de urea y creatinina hasta alcanzar los valores basales (fig. 1). Posteriormente y coincidiendo con la reintroducción de imatinib a dosis inferiores a las iniciales (300 mg/día), se observa de nuevo empeoramiento de la función renal con elevación progresiva de las cifras de urea y creatinina (fig. 1).

Hasta el momento actual sólo existe una referencia de fracaso renal agudo relacionado con imatinib, pero a diferencia de nuestro paciente, el caso de Kitiyakara y cols.<sup>4</sup>, presentaba insuficiencia renal crónica de base. En similitud con nuestro caso, el empeoramiento de la función renal también sucede

**Correspondencia:** Dr. C. Díaz Rodríguez  
Servicio de Nefrología  
F. P. H. Virxe da Xunqueira  
Paseo Marítimo, s/n.  
15270 Cee. A Coruña  
E-mail: candido.diaz.rodriguez@sergas.es

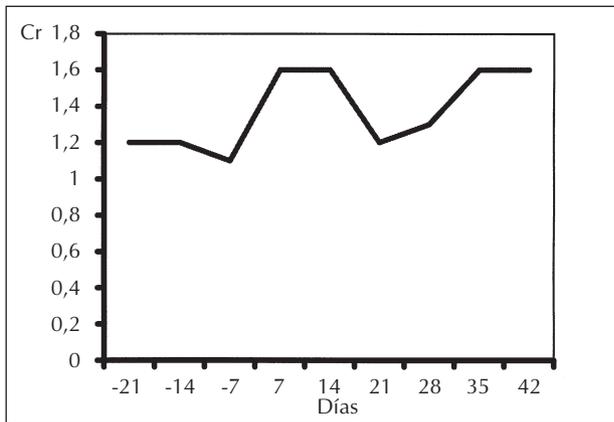


Fig. 1.—Niveles de creatinina sérica previos y durante el tratamiento con imatinib.

a partir de la 1.<sup>a</sup> semana de tratamiento, es reversible con la supresión del fármaco y tras su reintroducción se produce una reaparición del cuadro.

Aunque la lesión renal es desconocida, teniendo en cuenta los datos experimentales y la evolución clínica, es la necrosis tubular aguda el sustrato anatomopatológico más probable. El daño renal podría ser el resultado de la exposición al propio fármaco y del síndrome de lisis tumoral, sin embargo este último es raro con la utilización de imatinib sin otros

agentes quimioterápicos y en nuestro caso no tuvimos datos analíticos que hicieran sospechar esta entidad.

En resumen, nuestro caso es la segunda referencia de toxicidad renal por imatinib sobre función renal normal. Las conclusiones a nivel experimental no son concordantes y en la actualidad no hay datos ni estudios concluyentes como consecuencia de la exclusión en los diversos ensayos clínicos de los pacientes con insuficiencia renal. Es recomendable la monitorización de la función renal de los pacientes tratados con mesilato de imatinib, sobre todo de aquellos con alteración previa de la función renal o expuestos a otros nefrotóxicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Anne S. Tsao, Hagop Kantarjian, Moshe Talpaz: STI-571 in chronic myelogenous leukaemia. *British Journal of Haematology* 119; 15-24, 2002.
2. Martín D, Marktel S, Bua, M. Armstrong L, Goldman JM, Apperley JF, Olavarría E: The use of imatinib (STI571) in chronic myeloid leukemia: some practical considerations. *Haematologica* 87: 979-988, 2002.
3. Martin H Cohen, Grant Williams, Johnson JR, Duan J, Gobburu J, Rahman A, Benson K, Leighton J, Kim SK, Wood R, Rothmann M, Chen G, Maung UK, Staten AM, Pazdur R. Capsules in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clinical Cancer Research* 8: 925-942, 2002.
4. Kitiyakara C, Atichartakarn V: Renal failure associated with a specific inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase, STI 571. *Neph-*