



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**EFFECTO DEL IMATINIB EN LA GLUCOSA EN AYUNO DE
PACIENTES CON LEUCEMIA GRANULOCÍTICA CRÓNICA Y
PACIENTES CON TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

T E S I S D E P O S T G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

M E D I C I N A I N T E R N A

PRESENTA:

DR. FERNANDO VILLANUEVA MARTÍNEZ



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALFONSO GULIAS HERRERO**

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

SUBDIRECTOR DE SERVICIOS MÉDICOS

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

DIRECTOR DE TESIS

COAUTORES:

Miguel Ángel Gómez Sámano. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Daniel Cuevas Ramos. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Álvaro Aguayo González. Departamento de Hematología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Paloma Almeda Valdés. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Francisco J. Gómez Pérez. Departamento de Endocrinología y Metabolismo. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios, por permitirme llegar hasta aquí.

A Laura Nayeli, el amor de mi vida y quien siempre me apoyó en los momentos más difíciles

A mi pequeña Fernanda, por darme un nuevo motivo para seguir adelante.

A mi familia, por sus enseñanzas y su amor

CONTENIDO

- 1.- Introducción y marco teórico.
- 2.- Justificación.
- 3.- Planteamiento del problema
- 4.- Consecuencias de la investigación.
- 5.- Hipótesis.
 - a. Hipótesis principal
 - b. Hipótesis secundarias.
- 6.- Área de estudio.
- 7.- Objetivos del estudio.
 - a.- Generales.
 - b.- Específicos.
- 8.- Material y métodos.
- 9.- Resultados.
- 10.- Discusión y conclusiones.
- 11.- Bibliografía.

1. Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) se ha convertido en uno de los problemas más importantes de salud pública a nivel mundial alcanzando proporciones epidémicas. Actualmente afecta a más de 170 millones de personas globalmente y se estima que la cifra de pacientes ascenderá a 220 millones para el año 2010 y 300 millones para el año 2025 (1). En México la prevalencia de la enfermedad es del 14%, que representa un total de más de 8 millones de personas con diabetes según datos de ENSANUT 2006 (2). Esta enfermedad ocupa el primer lugar en número de defunciones por año, con más de 70 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales (2).

El imatinib es un fármaco que inhibe la funciones de la tirosina cinasa de BCR-ABL, del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y actualmente su uso se encuentra en el tratamiento de pacientes con leucemia granulocítica crónica y tumores de estroma gastrointestinal (3).

Dino Veneri y colaboradores reportaron en el 2005 un caso de regresión de la diabetes mellitus tipo 2 con el uso de imatinib (4). En relación con el probable mecanismo de acción, se ha señalado que el imatinib es un potente inhibidor de la tirosina cinasa de BCR-ABL y muchas proteína cinasas, incluyendo el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, Akt (proteína cinasa B), cinasas reguladoras extracelulares ERK1 y ERK2 y que la fosforilación de estas proteínas es crucial en la señalización y control de la actividad de los efectores celulares de insulina. La inhibición de la fosforilación por el imatinib podría resultar en una mejor señalización, mejor funcionamiento de los efectores, o ambos, con una mejoría en la sensibilidad a la insulina (4).

Posteriormente surgieron estudios para explicar el probable efecto del imatinib. Algunos estudios mostraron que un mecanismo de acción es promover la supervivencia de las células beta, evitando su apoptosis (5,6). En un estudio en ratas se encontró además que el imatinib mejoraba la sensibilidad a la insulina en aquellas que tenían una dieta alta en grasa. En ese mismo estudio en las ratas con dieta baja en grasa se observó aumento de la masa pancreática (7). Otro estudio con ratones mostró que el imatinib indujo a la remisión de la diabetes y de igual forma demostró nuevamente que disminuía la resistencia a la insulina. Marcadores de estrés del retículo

endoplásmico como PERK fosforilado, eIF2 α fosforilado, TRB3, CHOP y la cinasa amino-terminal de c-Jun fosforilado, disminuyeron con el imatinib. De igual forma la fosforilación de la tirosina del receptor de la insulina y la fosforilación de Akt después de la administración de insulina mejoraron con el uso de imatinib (8).

Otro mecanismo se encontró en un estudio in vitro; en el cuál células del estroma, multipotenciales, derivadas de la médula ósea, se diferenciaban en adipocitos cuando eran tratadas con dosis terapéuticas de imatinib. En éste punto, cabe mencionar que los adipocitos juegan un papel importante como células de depósito y como fuente de adipocinas, que a su vez regulan el metabolismo de la glucosa y lípidos. De hecho, existe la asociación de niveles bajos de adiponectina con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2. En este estudio se encontró también que los niveles de adiponectina se elevaban tres veces en plasma después de tres meses de tratamiento con imatinib (9).

Sobre cómo actúa la adiponectina, en un estudio se encontró que hay fosforilación de Akt y ERK en la señalización de la adiponectina y que esto conlleva a protección en contra de la apoptosis y estimulación de los genes de expresión y secreción en las células beta pancreáticas (10)

Existen algunos estudios en humanos, aunque aun discordantes. En un estudio de 7 pacientes diabéticos con leucemia granulocítica crónica (LGC) tratados con imatinib, 6 presentaron mejoría en los niveles de glucosa en ayuno, lo que permitió una consecuente disminución de los medicamentos usados para el tratamiento de la diabetes mellitus, tanto orales como de la insulina. Antes del inicio del imatinib tenían una media de glucosa de 220 mg/dL, a los 3 meses de 110 mg/dL y a los 12 meses la media de los 6 pacientes que mantuvieron una respuesta citogenética a imatinib fue de 108 mg/dL. Un paciente que fue resistente a imatinib tampoco obtuvo disminución de los niveles de glucosa (11).

Posteriormente se estudió el efecto de múltiples inhibidores de la tirosina cinasa; y se observó que en el subgrupo de pacientes diabéticos 47% (8/17) pudieron discontinuar sus medicamentos, incluyendo insulina en algunos. La media de glucosa en ayuno disminuyó en todos durante el tratamiento con éstos inhibidores (12).

No obstante lo anterior, en un estudio prospectivo no se modificaron las glucemias. Se estudiaron 38 pacientes; 32 de los pacientes eran no diabéticos y el nivel de glucemia no se modificó significativamente. Hubo 6 pacientes diabéticos en el estudio, todos tenían una HbA1c <7.0 en el estado basal y se dio seguimiento con glucemias en ayuno, cuyo único cambio estadísticamente significativo fue a los 3 meses ($p < 0.05$); en el seguimiento posterior a los 6, 9 y 12 meses no fue significativo (13).

2. Justificación

La diabetes mellitus es una de las enfermedades cuya prevalencia va en aumento, sus complicaciones impactan drásticamente en la calidad de vida y en la sobrevivencia de los pacientes que la padecen. Existen algunos estudios en cuanto al uso del Imatinib y su efecto en el control glucémico en roedores y en seres humanos. La evidencia aún es poca, varios estudios retrospectivos encontraron mejoría (11, 12, 14), sin embargo un estudio prospectivo encontró que la respuesta en diabéticos no fue sostenida (13). En nuestro Instituto hay un caso reportado en el que una paciente mejoró su control glucémico con el uso del imatinib (15), por lo que es de interés revisar de forma más extensa los casos en el instituto. Este estudio analiza a nuestra población para valorar la realización de nuevos estudios prospectivos con mayor relevancia y la probable generación de nuevas estrategias en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.

3. Planteamiento del problema

Son pocos los estudios realizados con imatinib en humanos, y uno prospectivo no mostró mejoría en los niveles de glucemia. Por ello consideramos necesario analizar en primer lugar si existe dicha asociación y valorar si la causa por la cual algunos estudios resultan en mejoría y otros no dependen de algún factor como la cantidad del fármaco utilizado o el nivel de glucemia basal de los pacientes.

En la literatura existen reportes de casos donde se observa mejoría del control glucémico con fármacos del mismo grupo que el imatinib: dasatinib, sorafenib, imatinib y sunitinib (12, 14). Sin embargo por el uso más amplio de imatinib en nuestra población será en el que basemos nuestra investigación.

4. Consecuencias de la investigación

A partir de la realización de esta investigación no se generaron ningún tipo de repercusiones en el ámbito legal, económico, ni ético.

5. Hipótesis

a. Hipotesis principal

Con el uso de imatinib se presentará un mejor control glucémico, reflejándose dicho hallazgo en las determinaciones de glucemia en ayuno y en la hemoglobina glucosilada.

b. Hipótesis secundarias

El efecto del imatinib en el control glucémico será mayor en los pacientes con glucosa anormal en ayuno o en pacientes diabéticos en comparación con los pacientes con glucosa < 100 mg/dL.

El efecto del imatinib en el control glucémico permitirá reducir el uso de hipoglucemiantes.

El efecto del imatinib en el control glucémico será mayor si es mayor la dosis del mismo.

El imatinib disminuirá los niveles de triglicéridos y colesterol en la población estudiada.

6. Área de estudio

Los pacientes que recibieron atención tanto en consulta externa como en hospitalización de los años 2000 al 2011 por leucemia granulocítica crónica o tumor del estroma gastrointestinal y recibieron imatinib.

7. Objetivos del estudio

a. General

Evaluar la asociación del imatinib con el nivel de glucosa en ayuno.

b. Específicos

Determinar si dicha asociación depende de los niveles de glucemia basales del paciente.

Determinar si existe una asociación entre la dosis de imatinib y el control glucémico.

Determinar si existe algún impacto sobre el perfil de lípidos con el uso de imatinib.

8. Material y métodos

Diseño: Es un estudio comparativo, observacional, transversal, retrolectivo.

Población del estudio: Se incluyeron a todos los pacientes con leucemia granulocítica crónica que recibieron imatinib, con seguimiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", entre los años 2000-2011. Se buscó también a los pacientes clasificados por el CIE-10 como tumores gástricos y esofágicos y de éstos se tomó a los pacientes que presentaron tumor del estroma gastrointestinal y recibieron imatinib, también con seguimiento en el instituto entre 2000-2011. Se obtuvo de manera inicial una base con 141 pacientes con leucemia granulocítica crónica y 18 pacientes con tumor del estroma gastrointestinal.

Grupos de estudio

Se formaron dos grupos de estudio:

1. Pacientes con glucemia basal menor a 100 mg/dL
2. Pacientes con glucemia basal mayor a 100 mg/dL

Criterios de inclusión:

Pacientes con diagnóstico de leucemia granulocítica crónica o tumor del estroma gastrointestinal

Pacientes que recibieron manejo con imatinib.

Mayores de 18 años

Criterios de exclusión:

Pacientes que dejaron de acudir al Instituto antes de completar un mes de seguimiento.

Pacientes con falta de datos clínicos o bioquímicos para la evaluación pertinente.

Pacientes que fallecieron antes de completar un mes de seguimiento.

Pacientes que no contaran con glucemia basal.

Tamaño de muestra

Se realizó un muestreo consecutivo de casos en el periodo del estudio. Se incluyeron todos los casos que cumplieron los criterios de selección. De los 141 pacientes con leucemia granulocítica crónica, 72 pacientes recibieron imatinib y 38 pacientes tuvieron las determinaciones de glucosa necesarias para nuestro estudio. De los 18 pacientes con tumor del estroma gastrointestinal, 6 pacientes recibieron imatinib y sólo 2 fueron útiles para su análisis por las determinaciones de glucosa.

Mediciones bioquímicas y antropométricas

El estudio se basó en los estudios de laboratorio documentados en el expediente. El laboratorio central del INCMNSZ realizó todas las mediciones de laboratorio bioquímico. Las mediciones se realizaron con métodos estandarizados disponibles en el mercado. No se requirió de consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo.

La edad de los pacientes se tomó al momento del inicio del imatinib. La talla y el sexo del paciente se recabaron de la historia clínica de ingreso a hospitalización o a consulta externa.

Se recabaron las siguientes variables en el expediente en 3 momentos (basal, 1 mes y 6 meses): peso, IMC, presión arterial sistólica y diastólica, glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, ALT, leucocitos, neutrófilos, hemoglobina, tratamiento para diabetes mellitus. Los tres puntos de corte para el estudio fueron:

- Basal: Se recolectó información previo al tratamiento con imatinib con un periodo máximo de 3 meses antes de su inicio.
- Al mes: Se recolectó información con un periodo de ± 2 semanas de completar un mes de tratamiento con imatinib.
- A los 6 meses: Se recolectó información con un periodo de ± 2 semanas de completar seis meses de tratamiento con imatinib.

Estadística

Los datos con distribución normal, determinados por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se expresan como media y desviación estándar (\pm DE), mientras que las variables con una distribución no normal, se reportan como mediana (intervalo intercuartilar). Se realizó χ^2 , t de Student o U de Mann-Whitney para la comparación del grupo con glucosa <100 mg/dL y el grupo con glucosa ≥ 100 mg/dL.

Se determinaron en cada grupo de estudio las diferencias entre la glucosa, peso, IMC, ALT y leucocitos entre los valores al mes y el valor basal, quedando como delta 1 y se determinaron las diferencias de las mismas variables entre los 6 meses y el valor basal de igual forma en cada grupo, quedando designadas como delta 2. Mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov se determinó la distribución de las deltas. Se compararon los deltas del grupo <100 mg/dL y ≥ 100 mg/dL usando U de Mann-Whitney.

En los 6 pacientes con glucosa < 100 mg/dL y en los 5 pacientes con glucosa ≥ 100 mg/dL, que contaban con las 3 muestras de glucosa en los 3 tiempos, se realizó análisis de muestras repetidas para valorar la tendencia del cambio de glucosa a lo largo del tiempo. Debido a que el valor de ϵ en el test de Mauchly para esfericidad, fue menor a 0.75, se utilizó la corrección de Huynh-Feldt para considerar los datos significativos. Posteriormente se analizaron en el grupo de 7 pacientes con diabetes mellitus, los cambios que presentaron los pacientes en glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, las dosis totales del imatinib recibido y las modificaciones en el tratamiento específico para diabetes mellitus tipo 2. Se consideró una p significativa igual o menor a 0.05. Todos los análisis se realizaron con un software de estadística SPSS 19.0 (IBM Corporation).

9. Resultados

Las características de la población del estudio se muestran en la tabla 1. Se incluyeron un total de 40 pacientes, de los cuales 25 tuvieron glucosa < 100 mg/dL y 15 tuvieron \geq 100 mg/dL.

Las diferencias entre los grupos fueron no significativas, exceptuando nivel de glucemia, hipertensión arterial y dosis total del imatinib a los 6 meses. La variable DM no es valorable porque no existe ningún caso en el grupo 1.

Tabla 1 Características basales de los grupos estratificados por glucemia basal.

Variable	Grupo 1 (pacientes con glucosa < 100 mg/dL) n=25	Grupo 2 (pacientes con glucosa \geq 100 mg/dL) n=15	Valor de p
Edad, años	39.1 \pm 14.7	48.1 \pm 18.8	0.17
Sexo, (%)			0.54
Hombre	10(40)	7 (46.7)	
Mujer	15(60)	8 (53.3)	
Tipo de neoplasia (%) LGC GIST	24(96) 1(4)	14 (93.3) 1 (6.7)	0.66
Dosis diaria, mg/día	420.0 \pm 91.2	393.3 \pm 70.3	0.34
Dosis en un mes, mg	12720.0 \pm 3034.7	11613.3 \pm 2213.5	0.23
Dosis en 6 meses, mg	75232.0 \pm 17010.2	55587.7 \pm 22527.9	0.003
Peso, kg	70.4 \pm 15.1	68.0 \pm 8.1	0.63
IMC, kg/m ²	26.2 \pm 4.4	26.2 \pm 2.7	0.97
Presión arterial sistólica, mmHg	116.9 \pm 12.9	118.3 \pm 9.7	0.73
Presión arterial diastólica, mmHg	74.8 \pm 10.5	71.2 \pm 5.7	0.26
Hipertensión. (%)	1(4)	7 (46.7)	0.002
Glucosa, mg/dL	88.5 \pm 7.3	152.4 \pm 71.8	<0.001
Diabetes mellitus tipo 2. (%)	0(0)	7(46.7)	-
Triglicéridos, mg/dL	176.0 \pm 43.8	384 (126.7 – 795.7)	0.3
Colesterol total, mg/dL	152.0 \pm 25.4	164.2 \pm 48.1	0.76
LDL, mg/dL	90.3 \pm 10.2	82.3 \pm 43.4	0.82
HDL, mg/dL	26.8 \pm 6.8	25.7 \pm 8.1	0.88
ALT, IU/L	18.5 (14.0 - 34.2)	19.0 (14.2 - 99.0)	0.60
Hemoglobina, g/dL	11.9 \pm 2.5	10.9 \pm 2.0	0.18
Leucocitos, leucocitos/uL	21700.0 (4800.0 – 110450.0)	66700.0 (7000.0 – 146600.0)	0.26
Neutrófilos, neutrófilos/uL	15190.0 (3484.0 - 86463.3)	18349.0 (3500.0 – 139270.0)	0.68

Datos expresados como media \pm DE, mediana (intervalo intercuartilar), o frecuencia (%). LGC= leucemia granulocítica crónica, GIST= tumor del estroma gastrointestinal, IMC=Índice de Masa Corporal, LDL, Colesterol de baja densidad, HDL = Colesterol de alta densidad, ALT = alanino aminotransferasa. Se realizó χ^2 (en caso de frecuencia), t de Student (en caso de media \pm DE) o U de Mann-Whitney (en caso de mediana con intercaurtilles) para la comparación del grupo con glucosa <100 mg/dL y el grupo con glucosa \geq 100 mg/dL.

En la tabla 2 se presentan los resultados de un análisis, que muestra que el efecto del imatinib fue mayor en el grupo con glucosa ≥ 100 mg/dL en comparación con el grupo < 100 mg/dL. Las deltas entre los 2 grupos fueron estadísticamente diferentes, al mes y a los 6 meses, con una mayor disminución de la glucosa en los pacientes que tenían una glucosa ≥ 100 mg/dL, comparados con la disminución de la glucosa en el grupo con glucosa de ayuno < 100 mg/dL.

Tabla 2 Comparación de las diferencias de glucemia en ayuno a través del tiempo de los grupos con glucosa < 100 mg/dL y glucosa ≥ 100 mg/dL

Variable		IMC, kg/m ²	Peso, kg	Glucosa, mg/dL	ALT, IU/L	Leucocitos, leucocitos/uL
Grupo con glucosa < 100 mg/Dl	Al inicio	26.2 \pm 4.4	70.4 \pm 15.1	88.5 \pm 7.3	18.5 (14.0 - 34.2)	21700.0 (4800.0 - 110450.0)
	Al mes	26.6 \pm 0.9	72.7 \pm 9.0	95.4 \pm 8.1	22.0 (17.0-30.0)	4800.0(3200.0 -6590.0)
	A los 6 meses	30.0 \pm 4.6	82.6 \pm 12.6	95.3 \pm 8.6	22.4 \pm 7.6	5200.0 (3900.0 - 6700.0)
	Delta 1	0.2 (-0.8 - 2.0)	0.7 (-2.2 - 5.4)	9.0 (0.0 - 15.0)	2.0 (-0.7 - 4.0)	-14600.0 (-106750.0 - -14600.0)
	Delta 2	2.6 (1.3 - 4.9)	8.2 (3.4 - 12.3)	5.0 (-3.0 - 9.0)	0.5 (-12.5 - 4.7)	-8700.0 (-90800 - 100.0)
Grupo con glucosa ≥ 100 mg/dL	Al inicio	26.2 \pm 2.7	68.0 \pm 8.1	152.4 \pm 71.8	19.0 (14.2 - 99.0)	66700.0 (7000.0 - 146600.0)
	Al mes	26.9 \pm 3.2	69.3 \pm 7.5	108.0 \pm 30.9	27.0 (12.0 - 38.0)	5200.0 (3900.0 - 7600.0)
	A los 6 meses	30.0 \pm 4.6	82.6 \pm 12.6	95.3 \pm 8.6	20.0 (17.0 - 30.0)	5200.0 (3900.0 - 6700.0)
	Delta 3	0.5 (0.1 - 1.3)	1.5 (0.5-3.3)	-23.0 (-64.0 - -14.0)	-10.0 (-34.0 - -4.0)	-61600.0 (-142700.0 - -2000.0)
	Delta 4	0.1 (-1.7 - 6.4)	0.0 (-4.6 - 15.8)	-84.5 (-157.7 - -18.7)	-1.5 (-156.5 - 0.5)	-99750.0 (-228697.0 - -7875.0)
p delta 1 vs delta 3		0.71	0.71	< 0.001	0.003	0.26
p delta 2 vs delta 4		0.30	0.30	0.002	0.27	0.05

Datos expresados como media \pm DS, mediana (intervalo intercuartilar), o frecuencia (%).

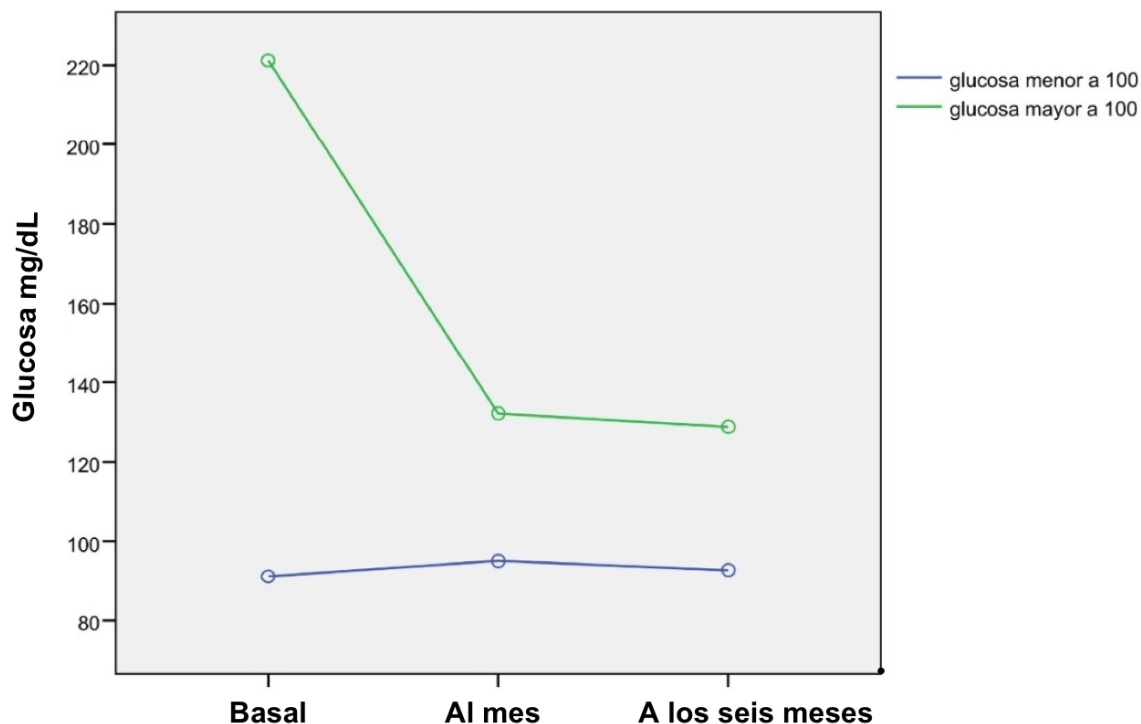
IMC= índice de masa corporal, ALT = alanino amino transferasa.

El valor de delta 1 y delta 3 es la diferencia del valor al mes, menos el valor inicial. El valor de delta 2 y delta 4 es la diferencia del valor a los 6 meses menos el valor inicial. Se utilizó U de Mann-Whitney para la comparación de deltas.

También se encontró significancia estadística al comparar los valores delta de los leucocitos entre los dos grupos. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en el cambio en cuanto al peso, IMC o ALT entre los dos grupos de estudio.

En el grupo con glucosa < 100 mg/dL los valores de delta 1 y 2 muestran que ésta, se mantuvo prácticamente sin modificaciones. Al mes, el delta 1 dio un aumento de la glucemia de 9.0 mg/dL (0.0 a 15.0); y a los 6 meses, el delta 2 dio un aumento de la glucemia en ayuno de 5 mg/dL (-3.0 a

Gráfica 1 Comportamiento de la glucosa a través del tiempo en los dos grupos de estudio



Gráfica 1. Se muestra en el comportamiento de los 6 pacientes con glucosa < 100 mg/dL y los 5 pacientes con glucosa \geq 100 mg/dL. Se compararon los valores entre los dos grupos con análisis muestras repetidas resultando una diferencia significativa mediante la corrección de Huynh-Feldt ($p = 0.015$).

9.0). Sin embargo en el grupo con glucosa \geq 100 mg/dL en el delta 3 la glucosa disminuyó -23 mg/dL (-64.0 a -14.0) y a los 6 meses el delta 4 fue de -84.5 (-157 a -18.7). Las diferencias entre las delta 1 y delta 3 de los dos grupos fue significativa ($p < 0.001$) y de igual forma la diferencia en delta 2 vs delta 4 ($p = 0.002$, Tabla 2). Otro valor que también fue significativo fue la delta 1 de ALT ($p = 0.003$), sin embargo a los 6 meses la delta dejó de ser significativa ($p = 0.27$).

Tabla 3: Tendencia del cambio de glucosa al mes y a los 6 meses en 7 pacientes con diabetes mellitus.

Paciente	1	2	3	4	5	6	7	Media/mediana
Edad	71	58	56	40	62	58	68	58.0 ± 10.0
Glucosa basal, mg/dL	134	117	173	323	321	172	113	172.0 (117.0 – 321.0)
Glucosa al mes, mg/dL	112	51	187	137	135	108	133	123.2 ± 40.9
Glucosa a los 6 meses, mg/dL	77	-	164	167	158	60	-	158.0 (68.5 – 165.5)
Delta 1, mg/dL	-22	-66	14	-186	-186	-64	20	-64.0 (-186.0 – 14.0)
Delta 2, mg/dL	-57	-	-9	-156	-163	-112	-	-112.0 (-159.5 - -33.0)
HbA1c basal, %	-	8.6	10.0	8.8	14.6	7.5	6.0	9.2 ± 2.9
HbA1c al mes, %	-	-	-	5.2	7.5	-	-	6.3 ± 1.6
HbA1c a los 6 meses, %	7.4	-	7.1	6.2	-	6.0	-	6.6 ± 0.6
Dosis total de imatinib al mes, mg	12000	9200	9000	12000	9000	12000	12000	10742.8±1569.3
Dosis total de imatinib a los 6 meses, mg	72000	11200	54000	72000	54000	72000	72000	58171.4±22383.1

Datos expresados como media ±DS, mediana (intervalo intercuartilar), o frecuencia (%).
HbA1c = hemoglobina glucosilada

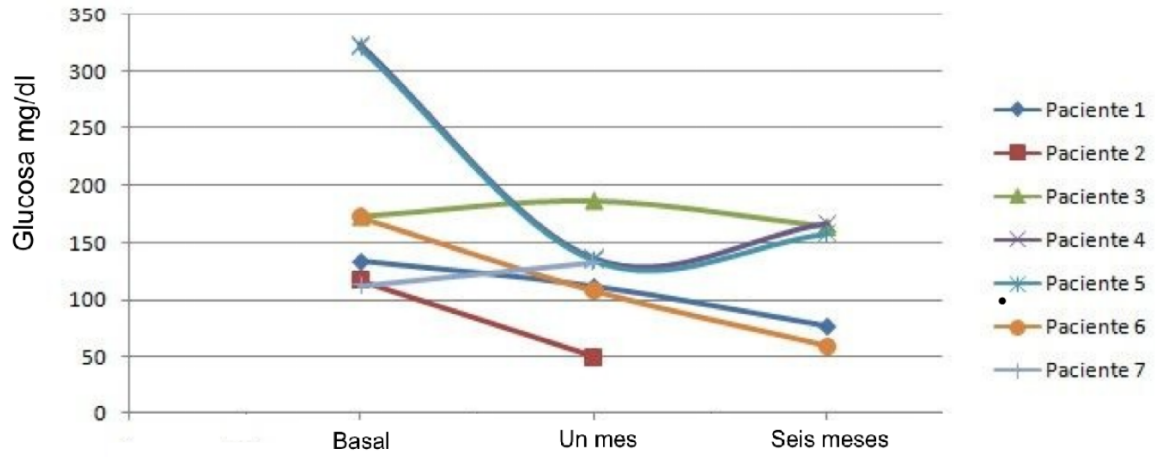
La tabla 3 explica descriptivamente los 7 casos con diabetes mellitus, encontrando una disminución en el nivel de glucosa de -64.0 mg/dL (-186.0 – 14.0) al mes y de -112.0 mg/dL (-159.5 – -33.0) a los 6 meses. También hay una disminución en los niveles de hemoglobina glucosilada de 9.2% ± 2.9 en medición basal a 6.3% ± 1.6 al mes y 6.6% ± 0.6 a los 6 meses.

Tabla 4. Tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus basal, al mes y a los 6 meses de manejo con imatinib.

Paciente	Tratamiento inicial	Tratamiento al mes	Tratamiento a los 6 meses	En conclusión
1	Glib 5x3, MTF 850x3	MTF 500x1	Suspendió metformina	Disminuyó
2	Glib 5x3, MTF 500x3	Glib 5x3, MTF 500x3	Glib 5x3, MTF 500x3	Se mantuvo igual
3	MTF 500x3, Glib 5-5-2.5	MTF 500x3, Glib 5-5-2.5	MTF 500x3, Glib 5x3	Aumentó
4	MTF 500x2, Glib 5x2	MTF 500x2, Glib 5x2	MTF 500x2, Glib 5x2	Se mantuvo igual
5	Glib 5mgx2, MTF 850x1	Glib 5mgx2, MTF 850x1	Glib 5mgx2, MTF 850x1	Se mantuvo igual
6	NPH 10-0-5, MTF 850x3	NPH 15-0-7	NPH 15-0-7	Se modificó, se suspendió MTF, pero aumentó insulina
7	MTF 500x1	Ningún fármaco	Ningún fármaco	Disminuyó

En cuanto al tratamiento recibido por éstos pacientes diabéticos, en dos disminuyó el manejo (caso 1 y 7). En el caso 1, las mediciones de glucosa disminuyeron y en el caso 7 el nivel de glucosa aumento; no se tienen datos de hemoglobina glucosilada para compararlos. En los casos 2,4 y 5 el tratamiento se mantuvo igual. En estos tres casos los niveles de glucosa en ayuno disminuyeron de forma importante, y en los casos 4 y 5 los niveles de hemoglobina glucosilada también disminuyeron. En el caso 3 no es posible atribuir el efecto en la disminución de hemoglobina glucosilada al imatinib, ya que en este paciente se aumentaron los medicamentos específicos para la diabetes mellitus. En el caso 6 el efecto en la disminución de las cifras de glucosa en ayuno no se puede atribuir al imabitinb debido a que hubo una modificación del medicamento para diabetes mellitus (aumentaron aplicación de insulina y se suspendió metformina).

Grafica 2 Niveles de glucemia en ayuno de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2



La gráfica 2 muestra la evolución de las glucosas en suero de los 7 pacientes diabéticos del estudio, analizados previamente en la tabla.

10. Discusión

En este trabajo se observó que el impacto que el imatinib tiene en los deltas de las glucemias de ayuno es estadísticamente diferente en el grupo con glucosa basal ≥ 100 mg/dL que en grupo con glucosa < 100 mg/dL ($p < 0.001$ al mes y $p = 0,002$ a los 6 meses, Tabla 2). También, el efecto del imatinib sobre los leucocitos fue estadísticamente mayor en el grupo con glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dL que en el grupo con glucosa < 100 mg/dL a los 6 meses ($p = 0.05$). En la literatura se han reportado casos en los que dicha hiperleucocitosis producen una hipoglucemia facticia (16,17,18). Llama la atención que pese a éste detalle, aun con el nivel tan alto de leucocitos basales que pudiera estar modificando a la baja la glucosa basal (es decir que el verdadero nivel que glucosa basal podría incluso ser más alto) y este efecto hubiera desaparecido en los meses posteriores cuando el nivel de leucocitos se encontraba normal, los resultados continuaron arrojando datos estadísticamente significativos.

Es de notar que el estudio en el que no se observó un cambio significativo en glucemias con el imatinib tenía pacientes con adecuado control e inclusive hemoglobina glucosilada < 7.0 al inicio del estudio. Cabe mencionar que la afección por diabetes mellitus era mínima porque incluso 4 de los 6 pacientes tenían sólo dieta como manejo (13). Considerando este detalle, y que el probable efecto del imatinib impactaría más en la sensibilidad (9), se decidió estratificar a los grupos suponiendo que impactaría más en aquellos con glucemia más elevada como en el caso reportado en nuestro instituto (15). Con esta estratificación de grupos se encontraron datos significativos.

Para descartar que la modificación en los hábitos alimenticios de los pacientes haya influido en el nivel de glucemia, se observa en la tabla 2 que tanto el IMC como el peso en los 2 grupos fueron en aumento, disminuyendo dicha posibilidad de asociación.

Tomando en cuenta el efecto que tiene el imatinib en la adiponectina, se consideró el estudiar el perfil de lípidos. Sin embargo no fue posible debido a la escasa cantidad de datos que se encontraron en éste respecto.

Lo que sí se encontró fue una diferencia significativa en los deltas de ALT al mes del estudio, lo que muestra que en el grupo con glucosa > 100 mg/dL hubo un impacto mayor en la sensibilidad de la insulina hepática (19). Sin embargo a los 6 meses éste efecto perdió significancia estadística

La diferencia del efecto del imatinib sobre la glucemia de los 2 grupos estudiados se observa francamente en la gráfica 1, donde se compararon los casos en los que se lograron obtener los datos de glucemia completos (basal al mes y a los 6 meses). En este estudio se encontró una diferencia significativa ($p = 0.015$) entre las tendencias de los dos grupos, lo que sugiere un mayor efecto en los pacientes con enfermedad más descontrolada. Y lo que explicaría por qué en uno de los estudios previos (13) no se encontraron hallazgos significativos mantenidos durante el tiempo.

Las limitantes de este estudio son el hecho de que es retrospectivo y por ello no es posible constatar el apego tanto del imatinib como a los fármacos o terapias utilizados para el control de diabetes mellitus, así como tampoco el tiempo exacto de ayuno para la toma de glucosa; ni la forma en que se tomaron medidas como peso y talla.

Se sugiere realizar estudios prospectivos en nuestro Instituto para corroborar los hallazgos de éste estudio y no sólo valorar el nivel de glucemia, sino otras variables que demuestren la mejoría en la sensibilidad a la insulina. De igual forma realizar estudios prospectivos que valoren el efecto del imatinib en el perfil del lípidos, teniendo en cuenta el papel que tiene el imatinib en los niveles de adiponectina (9,10).

11. Bibliografía

1. **Buse JB, Polonsky KS, Burant CF** 2008 Type 2 Diabetes Mellitus. Kronenberg: Williams Textbook of Endocrinology. 11th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008:30.
2. **Secretaría de Salud.** Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus.
3. **Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ** 2005 The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood* 105:2640–2653.
4. **Veneri D, Franchini M, Bonora E** 2005 Imatinib and Regression of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 352:1049-1050.
5. **Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N** 2006 Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J* 21:618-628.
6. **Hägerkvist R, Makeeva N, Elliman S, Welsh N** 2006 Imatinib mesylate (Gleevec) protects against streptozotocin-induced diabetes and islet cell death in vitro. *Cell Biol Int* 30:1013-1017.
7. **Hägerkvist R, Jansson L, Welsh N** 2008 Imatinib mesylate improves insulin sensitivity and glucose disposal rates in rats fed a high-fat diet. *Clin Sci* 114:65-71.
8. **Han MS, Chung KW, Cheon HG, Rhee SD, Yoon CH, Lee MK, Kim KW, Lee MS** 2009 Imatinib mesylate reduces endoplasmic reticulum stress and induces remission of diabetes in db/db mice. *Diabetes* 58:329-336.
9. **Fitter S, Vandyke K, Schultz CG, White D, Hughes TP, Zannettino AC** 2010. Plasma adiponectin levels are markedly elevated in imatinib-treated chronic myeloid leukemia (CML) patients: a mechanism for improved insulin sensitivity in type 2 diabetic CML patients? *J Clin Endocrinol Metab* 95:3763-3767.
10. **Wijsekara N, Krishnamurthy M, Bhattacharjee A, Suhail A, Sweeney G, Wheeler MB** 2010 Adiponectin-induced ERK and Akt phosphorylation protects against pancreatic beta cell apoptosis and increases insulin gene expression and secretion. *J Biol Chem* 285: 33623-33631.
11. **Breccia M, Muscaritoli M, Aversa Z, Mandelli F, Alimena G** 2004 Imatinib mesylate may improve fasting blood glucose in diabetic Ph+ chronic myelogenous leukemia patients responsive to treatment. *J Clin Oncol* 186:4653-4655.
12. **Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, Koszyk-Szewczyk A, Gingrich R, Sivik J, Drabick JJ** 2011 Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract.* 17:197-202.
13. **Mariani S, Tornaghi L, Sassone M, Basciani S, Buzzetti R, Gambacorti-Passerini C, Spera G, Gnessi L** 2010 Imatinib does not substantially modify the glycemic profile in patients with chronic myeloid leukaemia. *Leuk Res* 34:e5-7.

14. **Breccia M, Muscaritoli M, Cannella L, Stefanizzi C, Frustaci A, Alimena G** 2008 Fasting glucose improvement under dasatinib treatment in an accelerated phase chronic myeloid leukemia patient unresponsive to imatinib and nilotinib. *Leuk Res* 32:1626-1628.
15. **Gómez-Sámamo MA, Castillo BA, Aguayo A, Gúlias A, Cisneros J, Urquizo S, Castillo F.** Mejoría de la diabetes mellitus en una paciente tratada con imatinib, reporte de un caso y revisión de la literatura. Presentación en póster. Congreso anual 2009 de la Asociación mexicana para el estudio de la Hematología.
16. **Nourrisson C, Batisse M, Sapin V, Bouvier D** 2010 Pseudo-hypoglycemia and hyperleukocytosis: a case report. *Ann Biol Clin* 68:490-494.
17. **Ossendza RA, Bréchet JF, Fimbel B, Bacq Y** 2009 Artifactual hypoglycemia in a patient with alcoholic hepatitis and hyperleukocytosis. *Presse Med* 38:1018-1019.
18. **Canivet B, Squara P, Elbaze P, Gratecos N, Cassuto JP, Dujardin P, Freychet P** 1983 In vitro glucose consumption in severe hyperleukocytosis. A cause of factitious hypoglycemia. *Sem Hop* 59:533-536.
19. **Gómez-Sámamo MÁ, Cuevas-Ramos D, Mehta R, Brau-Figueroa H, Meza-Arana CE, Gúlias-Herrero A.** Association of Alanine Aminotransferase Levels (ALT) with the Hepatic Insulin Resistance Index (HIRI): a cross-sectional study. In press.