

B07. ESTIMULANTES DE LA HEMATOPOYESIS

L

Los medicamentos incluidos en este apartado son variaciones de sustancias naturales (obtenidas por ingeniería genética) que tienen en común:

- Ser *citokinas*, sustancias producidas por células para estimular otras células. La producción se regula por mecanismos propios, independientes de los sistemas nervioso y endocrino.
- Inducir la mitosis de las células precursoras de los elementos formes de la sangre en la médula ósea, y generalmente también el proceso de maduración posterior hasta producir células sanguíneas funcionales.

B07A1A. Estimulantes de la eritropoyesis

La **eritropoyetina** o **epoetina** (eritropoyetina de origen recombinante) es el factor estimulante de la diferenciación y maduración de precursores de eritrocitos. Se produce fundamentalmente (un 90%) en las células intersticiales peritubulares del riñón. La síntesis está regulada esencialmente por el nivel de oxigenación celular.

Debido al mecanismo regulador, los niveles plasmáticos de eritropoyetina natural (que usualmente se mantiene en valores constantes) están aumentados cuando hay déficit de eritrocitos. Por esta razón la administración de eritropoyetina exógena no es efectiva para corregir los tipos usuales de anemia. De hecho, para que funcione en sus aplicaciones reconocidas hay que asegurarse de que existe un aporte adecuado de hierro –y secundariamente de vitamina B12 y ácido fólico– para la producción de hemoglobina.

APLICACIONES

Las aplicaciones clínicas son las anemias causadas por deficiencias en la producción de eritropoyetina natural, o bien debidos a la inhibición por agentes citostáticos del proceso normal de producción de eritrocitos. Las más usuales son:

- **Anemia en fase avanzada de la insuficiencia renal.** Donde hay una disminución importante de la capacidad de producción de eritropoyetina natural.
- **Anemia asociada a tratamiento con zidovudina en pacientes de SIDA.**
- **Anemias como efecto secundario de tratamientos anticancerosos.** En neoplasias no mieloides. La anemia debe ser efecto directo del citostático en la médula ósea, no por depleción de ácido fólico, hemorragia gastrointestinal u otras causas.
- En los tres casos el uso del medicamento permite disminuir significativamente los requerimientos de sangre.
- **Para aumentar la producción de eritrocitos previa a la donación autóloga de sangre.** Está todavía en fase experimental.

B07A1B. Factores estimulantes de colonias

Los factores estimulantes de colonias (CSF) inducen la proliferación y diferenciación de las células progenitoras de granulocitos y macrófagos. Se agrupan bajo esta denominación cuatro citokinas principales:

G-CSF: Factor estimulante de granulocitos

M-CSF: Factor estimulante de macrófagos

GM-CSF: Factor estimulante de granulocitos-macrófagos

Multi-CSF: Factor multifuncional (también llamado interleukina 3: IL-3)

La denominación indica claramente el tipo de células sobre las que actúan *in vitro*, pero a diferencia de la eritropoyetina los CSF no sólo influyen en la diferenciación y maduración de células de la serie blanca. También intervienen en la actividad funcional de las células maduras. Por tanto no es fácil separar su acción de las sustancias que hemos clasificado como *inmunomoduladores* (ver grupo V02B), notablemente la **interleukina 2** y el **interferón gamma**.

Tampoco hay razón especial para separarlos. Tienen muchos rasgos comunes en su estructura molecular y en el mecanismo básico de acción. Quizá la diferencia más importante, más a efectos nemotécnicos que como realidad biológica, es que la influencia de los CSF sobre el material genético se traduce primordialmente en replicación, mientras que la acción de los inmunomoduladores se traduce en expresión genética (síntesis de proteínas), siendo la replicación del DNA un fenómeno secundario. En realidad habría que considerar a todas estas sustancias como integrantes de una red compleja de mensajeros moleculares que regulan el sistema inmunitario. Puesto que una de las acciones de las citokinas es estimular la producción de otras citokinas, el efecto final en el organismo puede ser bastante diferente del que podría predecirse de su comportamiento *in vitro*.

La producción natural de CSF no parece estar relacionada directamente con el recuento leucocitario. En condiciones normales los niveles sanguíneos de CSF son muy bajos, independientemente de las cifras de neutrófilos o macrófagos, pero aumentan considerablemente cuando hay una infección bacteriana. De los cuatro CSF principales sólo están comercializados dos: el G-CSF y el GM-CSF. Los preparados comerciales obtenidos por biotecnología no son exactamente iguales al producto natural, y en consecuencia tenemos la situación siguiente:

FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS COMERCIALIZADOS

MEDICAMENTO	ORIGEN	NATURALEZA	
Factores estimulantes de granulocitos (G–CSF)			
Filgrastrim	DNA recombinante en E. coli	Proteína	
Lenograstrim		Cultivo de células de ovario de hamster	Glucoproteína
Factores estimulantes de granulocitos–macrófagos (GM–CSF)			
Molgramostrim	DNA recombinante en E. coli		Proteína

DIFERENCIAS ENTRE PREPARADOS

No se han hecho estudios comparativos entre los CSF, y por tanto los criterios de selección son un tanto arbitrarios. Los CSF naturales son glucoproteínas. La glicosilación de la molécula se consigue con cierta comodidad en los productos derivados de células eucarióticas, pero se suele omitir por razones tecnológicas en los derivados de cultivos bacterianos. Sin embargo la acción fisiológica depende exclusivamente de la cadena proteínica, por lo cual no parecen existir diferencias de acción entre el **filgrastim** (proteína pura) y el **lenograstrim** (idéntico al G-CSF natural). Las diferencias entre la glucoproteína y la fracción proteínica pura son más bien de tipo farmacocinético y no suelen ser importantes.

La diferencia de respuesta hematológica entre G-CSF y GM-CSF no parece tener de momento gran relevancia clínica. Como es de esperar, el G-CSF produce sobre todo incremento de neutrófilos. Sólo a dosis altas se ve aumento de macrófagos. Los recuentos de eosinófilos no se ven afectados. El GM-CSF produce aumento importante de neutrófilos, pero además aumentan macrófagos y eosinófilos. El resto de células

blancas no se modifican en ningún caso.

En teoría habría que usar G-CSF en situaciones caracterizadas por neutropenia, mientras que la utilidad del GM-CSF (y de otros factores más polivalentes, como el multi-CSF) estaría en casos de disfunción de la médula ósea que provocase una carencia leucocitaria de tipo más general. En la práctica los dos tipos comercializados de CSF se están aplicando en las mismas indicaciones, aunque las investigaciones siguen más o menos la regla anterior.

APLICACIONES DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS

- **Neutropenia por quimioterapia.** Después de cada ciclo, en procesos neoplásicos no mieloides. Desciende significativamente la incidencia de neutropenia febril y la necesidad de antibioterapia. Los mejores resultados se obtienen en regímenes quimioterápicos que tienen una incidencia de neutropenia febril superior al 40%. La administración en cuadros declarados de neutropenia febril (junto con los antibióticos) no parece aportar gran beneficio clínico, salvo casos de neutropenia profunda y prolongada e infección grave.
- **Neutropenia por otros medicamentos.** Los GM-CSF se están ensayando en la neutropenia asociada a tratamientos con **ganciclovir** en enfermos de SIDA. En fase más experimental se encuentra el tratamiento de la agranulocitosis por el antipsicótico **clozapina**.
- **Neutropenias crónicas.** Los CSF pueden aumentar los recuentos de neutrófilos y disminuir la incidencia de infecciones en casos de neutropenia *cíclica, congénita o idiopática*. La eficacia y seguridad del tratamiento crónico está aún por determinar.
- **Trasplantes autólogos de médula ósea.** Lenogastrim ha demostrado reducir significativamente la duración de la neutropenia y complicaciones asociadas en pacientes con neoplasia maligna no mieloide sometidos a trasplante autólogo o alogénico de médula ósea. Este tipo de preparados tienden a acelerar la recuperación de la función mieloide. La cifra de 500 neutrófilos o más por mm³ se alcanza a los 18 días, comparado con unos 24 días con placebo. Se reduce la incidencia de episodios febriles y necesidad de antibióticos, aunque queda un periodo de alto riesgo en las primeras semanas. El tratamiento no afecta a la producción de eritrocitos o plaquetas, que siguen haciendo necesarias las transfusiones.
- **Anemia aplásica y síndromes mielodisplásicos.** En fase de investigación. Los resultados son positivos pero no demasiado satisfactorios. En anemia aplásica pueden responder bien los casos leves a moderados, pero en todos los casos el efecto es transitorio y obliga al tratamiento crónico. Como en el caso anterior, la terapia no tiene influencia en la producción de eritrocitos y plaquetas. En los síndromes mielodisplásicos hay un problema sin resolver aún: si el tratamiento con CSF favorece la progresión a cuadros leucémicos.