

Actualización del uso de factores hematopoyéticos en hematología.

Hematopoietic growth factors in hematology, an update.

Hugo Héctor Ferro

Hematología Swiss Medical Group, Biosidus SA

hhferro@gmail.com



Terapia de soporte
en Hematología

HEMATOLOGÍA, Vol 19: 12 - 19
Número Extraordinario
XXII CONGRESO
Octubre 2015

Palabras clave: factores de crecimiento hematopoyético, neutropenia febril, anemia relacionada al cáncer.

Keywords: hematopoietic growth factors, febrile neutropenia, cancer related anemia.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos (FCH) estimulan la proliferación y la maduración de las células progenitoras hematopoyéticas (CPH). La aplicación clínica de estas moléculas se orienta a disminuir las complicaciones que surgen como consecuencia de las citopenias, principalmente evitar infecciones, disminuir los síntomas de anemia y prevenir los sangrados.

En este capítulo se revisará la fisiología de los FCH y su aplicación en la terapéutica como soporte en patologías y tratamientos hematológicos.

FCH específicos de línea

Factor estimulante de colonias granulocítico (G-CSF)

Es producido por células endoteliales, macrófagos, monocitos, fibroblastos, las concentraciones plasmáticas son muy bajas en condiciones normales,

y aumentan dramáticamente en situaciones de infección, inflamación, o agresión tóxica a la médula ósea. El nivel plasmático es regulado por Lipopolisacáridos, interleukina 1 (IL 1), factor de necrosis tumoral (TNF), IL17 y la masa de neutrófilos en circulación, ya que estos poseen una enorme densidad de receptores en su superficie.

G-CSF actúa mediante la unión a un receptor específico, (CD114) lo que resulta en proliferación y diferenciación de precursores, liberación a la circulación, facilitación de la fagocitosis, muerte bacteriana, y producción de superóxido, por parte de células maduras.

El receptor es un dímero que comparte características similares a otros receptores de citoquinas, tiene una porción extracelular con dominios CHR, fibronectina e IgG like, la porción intracelular tiene una región homóloga al receptor de eritropoyetina

(EPO-R) y gp 130, la región interviniente es la que reacciona con JAK2 y favorece la proliferación, y, por último la región más distal está involucrada en señales de maduración.

Para mantener la cantidad adecuada de neutrófilos circulantes, G-CSF actúa en los progenitores de la

medula ósea, principalmente promielocitos y mieloblastos.

Las formas recombinantes, de uso en la clínica son el filgrastim y su forma pegilada, lenograstim y sargramostin, se diferencian por los medios que se utilizan para su obtención, y su composición química.

Tabla 1

FCH	Celula de cultivo	Composición	aminoácidos
filgrastim	e-Coli	Metionina final	175
PEG filgrastim	e-coli	Polietilen glicol	175
Lenograstim	Cel de mamíferos	Glicosilado	174
Sargramostin	Levaduras	GM-CSF	127

La respuesta farmacodinámica es similar si se administra vía SC o IV o IM, como es una molécula pequeña puede ser eliminado rápidamente por vía renal en forma lineal, sin embargo la eliminación en

el organismo es no-lineal porque circula unido a los neutrófilos y sería este, el principal mecanismo de clearance, el PEG-filgrastim solo se eliminaría por este medio.

Indicaciones aprobadas de factores estimulantes de colonias granulocíticos o granulocito-macrófagos

Filgrastim	PEG filgrastim	Sargramostin
Posterior a quimioterapia en LMA	Para disminuir el riesgo de NF post quimioterapia	Disminuir el riesgo de infección post quimioterapia de inducción en adultos mayores de 55 años en LMA
Movilización de CPH	Para disminuir la incidencia de infecciones en pacientes con neoplasias no mieloides sometidos a quimioterapia supresora	Post trasplante de MO
Post quimioterapia mielosupresora		Post trasplante alogeneico con retraso en la recuperación de neutrofilos
Neutropenia crónica severa		

Uso de G-CSF en soporte hematológico

El uso clínico está enfocado a disminuir la incidencia de infecciones por neutropenia febril (NF); disminuir la mortalidad y los costos de los tratamientos antibacterianos y hospitalizaciones.

Prevención NF inducida por quimioterapia.

La NF se define como episodio de más de 38,3 °C, en presencia de un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor de 500/mm³. Los estudios pivotaes de filgrastim, se realizaron en pacientes con cáncer

de pulmón no células pequeñas, entre 211 enfermos aleatorizados a placebo o filgrastim, se observó una disminución del 50% de la NF y se acortó la duración de la neutropenia (N) tres días. Sin embargo, el uso una vez documentada la neutropenia severa, no ha sido demostrado que sea tan eficaz como inmediatamente después de la quimioterapia. Los beneficios sobre mortalidad, se han demostrado en meta-análisis. En pacientes tratados con esquemas de quimioterapia intensivos el mantener intensidad de dosis ha llevado a mayor sobrevida (mama y linfoma). Un meta-análisis de 13 estudios afirma que el filgrastim además de acortar la duración de la neutropenia, disminuye el uso de antibióticos, y la hospitalización. Las recomendaciones de expertos publicadas por ASCO y el grupo NCCN, sugieren las siguientes pautas

Profilaxis primaria

Se debe utilizar filgrastim cuando el riesgo de N severa por mielosupresión sea de 20% o mayor, o con esquemas intensivos.

Las siguientes condiciones aumentan el riesgo de N y deber tenerse en cuenta al momento de decidir el uso de un FCH.

Edad mayor de 65 años
Enfermedad en estadios avanzados
Quimioterapia o radioterapia previas
Neutropenia pre existente
Compromiso de la MO por el tumor
Mal Performace Status o desnutrición
Insuficiencia renal o hepática
Enfermedad cardiovascular
Infección por VIH
Comorbilidades múltiples

Profilaxis secundaria

Se debe administrar un FCH a quien haya tenido un episodio de NF en un ciclo previo de quimioterapia, sobre todo si una disminución de la dosis por esa causa pueda comprometer el resultado terapéutico.

Neutropenia si fiebre

No se recomienda el uso en esta situación

Neutropenia Febril

En estos casos se recomienda su uso si el paciente tiene alguna característica de mal pronóstico

Duración de la neutropenia diez días o mas
Neutropenia menor de 100
Mayor de 65 años
Enfermedad primaria no controlada
Neumonía o Sepsis
Infección fúngica
Hospitalización al inicio de la fiebre

Trasplante de CPH

En Trasplante autólogo de CPH se recomienda su uso en movilización, y después de la infusión, en el caso de alogénico, se ha discutido si el uso de FCH aumenta la incidencia de GVHD.

Movilización de CPH

El filgrastim favorece la movilización de CPH mediante la creación de un ambiente proteolítico, liberando enzimas como elastasa, y catepsina G. Estas actúan sobre la unión del receptor de las CPH CXR4 y su ligando CXCL 12 presente en el estroma medular.

Leucemia Mieloblástica aguda

El uso de filgrastim acorta la duración de la N, mientras que no altera la incidencia de NF, hospitalización o uso de antibióticos en el contexto de quimioterapia de inducción, en cambio en consolidación, se demostró disminución de la neutropenia ,infecciones y uso de antibióticos. En Leucemia linfoblástica aguda, los resultados son similares.

Luego de la infusión de la CPH, el uso de filgrastim acelera la recuperación de la N por 2 a 4 días, el estudio pivotal con GM-CSF aceleró la recuperación de N post infusión de CPH, y mejoró la casos de fallo de engraftment.

Mielodisplasia

La neutropenia de los enfermos con SMD puede corregirse con el uso de FCH, sin embargo no hay datos que sugieran que este efecto pueda tener impacto en la evolución de la enfermedad, el uso combinado con eritropoyetina (EPO) en anemias refractarias produce un efecto sinérgico

Leucoféresis

Es posible aumentar la recolección de neutrófilos para una leucoféresis más eficaz en casos de transfusiones de granulocitos.

Efectos adversos

Es una droga con buena tolerancia, se pueden observar molestias en sitio de inyección, astenia, síntomas flu-like, fiebre, dolor óseo en caderas, cefalea. Se han visto algunos casos de ruptura esplénica en pacientes y en donantes sanos. Excepcionalmente, se han visto casos de distress respiratorio, y aceleración de crisis dolorosas en enfermedad de células falciformes.

Eritropoyetina (EPO)

Es una glicoproteína de 30,4 kd compuesta por 165 aminoácidos, es el regulador primario de la eritropoyesis. Actúa inhibiendo la apoptosis de los progenitores eritroides e induciendo su proliferación y diferenciación a normoblastos. Su síntesis está regulado por la hipoxia a través de un mecanismo de sensado del oxígeno mediado por el factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) En ausencia de O2, el HIF-1 activa la transcripción del gen de Epo. El sitio de producción se encuentra en las células peritubulares del riñón. Su acción se ejerce al unirse al receptor de EPO (EPO-R) en los precursores eritroides.

Eritropoyetina alfa, beta, gamma, delta, darbepoetina, CERA.

La epoetina alfa y beta tienen la misma secuencia de aminoácidos, son producidas en células de ovario de hamsters, difieren en el patrón de glicosilación, la epoetina omega se obtiene de células renales de hámster, mientras que la epoetina delta, aprobada en la unión europea se obtiene de células de fibrosarcoma humano con un mecanismo diferente (el gen de epo se activa por medio de la inyección de un vector) y la ausencia de ácido N glicolil neuramínico. La darbepoetina mas contenido de ácido siálico, esto hace que su vida media sea mas prolongada. El CERA ,tiene incorporado polímeros de metoxipolietilen glicol (PEG) lo que prolonga aún mas la vida media de la molécula original, su mayor vida media permite que el intervalo entre dosis es mas prolongado. Otras variantes en desarrollo son moléculas polipeptídicas doble cadena de EPO, e inhibidores de HIF .

Mecanismo de acción de la EPO

La unión EPO EPO-R desencadena una serie de reacciones químicas, que involucran moléculas que regulan la expresión genética como JAK2 STAT5 PI 3K. Cuando EPO-EPO-R es internalizado, una parte se degrada y un 40% es devuelta a circulación.

Indicaciones aprobadas de EPO
Anemia de la insuficiencia renal crónica en etapas predialítica y en hemodiálisis
Anemia inducida por quimioterapia
Anemia del paciente infectado con VIH en tratamiento con zidovudina
En prevención de transfusión alogénica para cirugías no cardíaca/vascular

Eritropoyetina en soporte hematológico

Anemia causada por la quimioterapia del cáncer

La anemia asociada al cáncer es un hallazgo frecuente, que ocurre en 30-90% de pacientes. Sobre 15.367 pacientes en países europeos, se encontró anemia en 72% con neoplasias hematológicas y en 66% con tumores sólidos. Su etiología es compleja e involucra mielosupresión secundaria al tratamiento, hemorragias, invasión tumoral de médula ósea, hemólisis, deficiencias de hierro

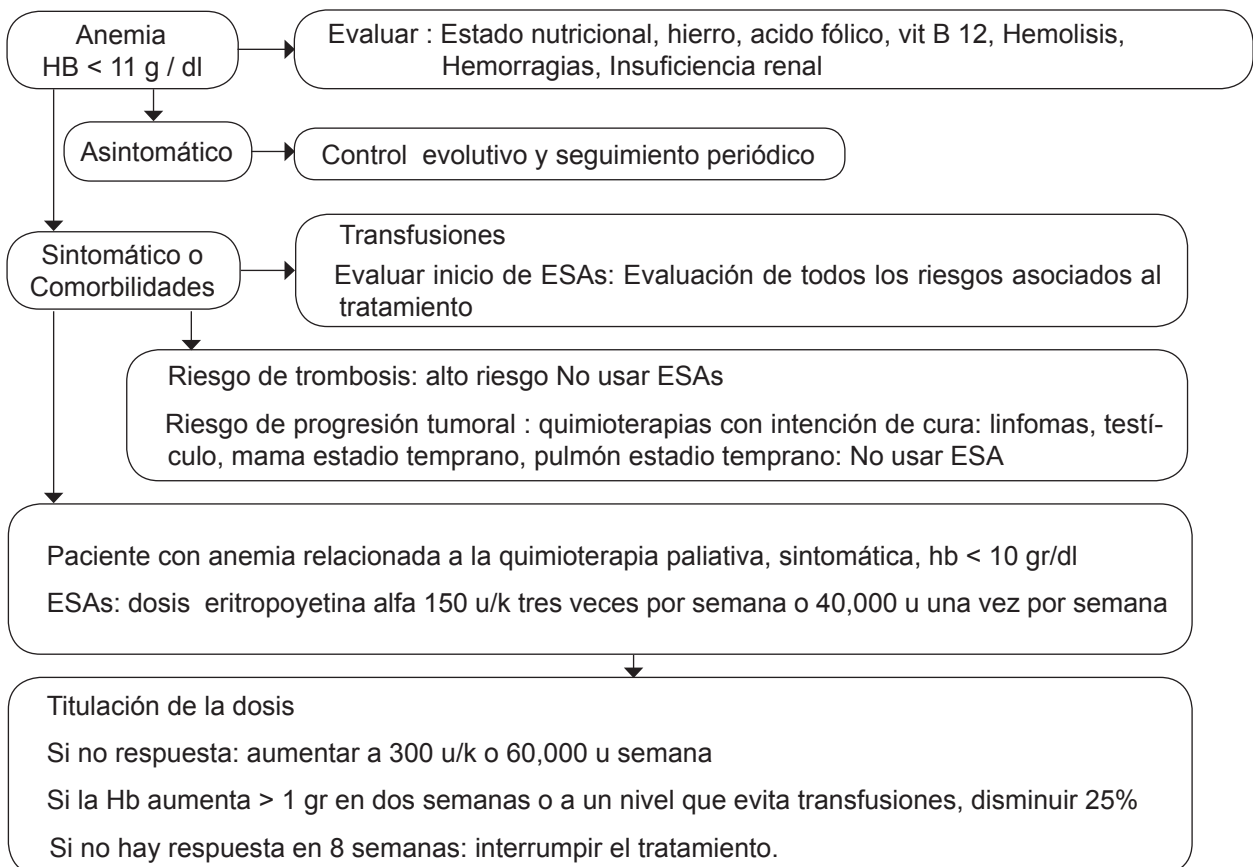
o ácido fólico, anemia de las enfermedades crónicas y niveles inadecuadamente bajos de EPO. Los objetivos principales del tratamiento son aumentar el nivel de hemoglobina, disminuir el requerimiento transfusional y mejorar la calidad de vida. El aumento promedio de hemoglobina en estudios clínicos fue 1.7-2.2 g/dl al final del tiempo de evaluación. Con respecto al requerimiento transfusional, se observó disminución del mismo hasta en

47%. El aumento de hemoglobina alcanzado con EPO mejora los scores de calidad de vida. Una serie de estudios desde 2003 evidenciaron efectos negativos de EPO en pacientes tratados en rangos terapéuticos por encima del recomendado, la consecuencia fue que aumento de eventos trom-

boembólicos y acortamiento de la sobrevida relacionada con progresión tumoral, FDA se basó en estos estudios para la consideración de un Black Box en la indicación de Agentes Estimulantes de la Eritropoyesis (ESAs)

1-Los ESAs acortaron la sobrevida o aumentaron el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en algunos estudios clínicos en pacientes con cáncer	
	Mama
	Pulmón
	Cabeza y cuello
	Linfoides
	Cuello uterino
2-A fin de disminuir estos riesgo y evitar eventos tromboembólicos , utilizar la menor dosis posible que sea eficaz para evitar transfusiones	
3-Utilizar ESAs durante la quimioterapia concomitante	
4-No utilizar ESAs cuando la quimioterapia es con intención de curación	
5-Al finalizar la quimioterapia no extender el tratamiento mas que de dos meses	

El siguiente algoritmo está elaborado en base a las sugerencias de las guías ASH ASCO y NCCN



Tratamiento de la anemia de los síndromes mielodisplásicos

De acuerdo al IPSS los pacientes con riesgo bajo o intermedio-1 tienen indicación de tratamiento con EPO

El tratamiento con EPO en mielodisplasias es ampliamente difundido, la indicación si bien es off-label, tiene respaldo de varios estudios clínicos y nor-

mativas de práctica clínica de sociedades de hematología y oncología.

En un meta análisis reciente, que incluyó 30 estudios clínicos, la tasa media de respuesta fue de 43%. De acuerdo a observaciones clínicas y de laboratorio, se puede estimar la posibilidad de respuesta a ESAs

	Respuesta mas probable	Respuesta menos probable
Diagnostico según WHO	Anemia refractaria	Anemia refractaria con exceso de blastos
% de blastos en MO	<5%	>5%
EPO sérica	< 500	>500
Transfusiones	< 2 u mes	>2 u mes
CMF	Progenies mieloide normales	Progenies mieloide anormales
Fosforilación de ERK	Alto	Bajo

La dosis de eritropoyetina en la anemia del síndrome mielodisplásico es considerablemente mas alta que en los pacientes renales, las guías de la sociedad Italiana de Hematología establecen dosis de 60 a 80.000 unidades por semana y en las guías NCCN se ha establecido en 40 a 60.000 unidades de una hasta tres veces por semana, ambos recomiendan añadir filgrastim en casos de no respuesta. El tratamiento debe ser sostenido durante por lo menos 12 semanas.

Consideraciones de seguridad:

En el caso de los síndromes mielodisplásicos, a la inversa que en el cáncer, no se han visto casos de problemas trombóticos, hipertensión, problemas cardiovasculares o convulsiones. Hay algunos estudios que sugieren prolongación de la sobrevida con el tratamiento.

Hay que tener en cuenta que cierto número de pacientes puede ir perdiendo la respuesta al tratamiento por progresión de la enfermedad.

Trasplante de Médula Ósea

Se ha estimado que, el 82% de los trasplantados necesitan una transfusion de glóbulos rojos, la hemoglobina tarda unos 6 meses en alcanzar cifras comparables a adultos normales.

En los pacientes trasplantados la mielosupresión tiene un rol principal en la causalidad de la anemia, la secreción de EPO esta también está deprimida.

Una revisión de 329 pacientes, mostró que los pacientes tratados con EPO alcanzaron independencia transfusional antes que los no tratados.

La necesidad de transfusiones se redujeron desde el día 21 en adelante. Un estudio de 83 pacientes mostro que el tratamiento con estimulante de eritropoyesis, además de mejorar la hemoglobina, tuvo un efecto favorable al disminuir mas rápidamente los niveles elevados de ferritina que caracterizan a estos pacientes.

Recomendaciones de expertos proponen el siguiente esquema de uso de EPO en trasplante de médula ósea

Tratamiento	Dosis semanal	Inicio
Pacientes con hemoglobina < 11 gr/dl	EPO alfa 40.000 u	Autólogo : día 28
Objetivo hemoglobina 12 gr/dl	EPO beta 30.000 u	Alogénico mieloablativo : día 28
	Darbepoetina 150 mcg	Alogénico no mieloablativo: día 1

Efectos adversos de la terapia con EPO

El más común visto sobre todo en pacientes renales, es la exacerbación de hipertensión arterial, en casos graves puede llevar a crisis hipertensiva y cuadros convulsivos. En pacientes oncológicos es el tromboembolismo la complicación más frecuente, en un meta-análisis de más de 4000 pacientes, 7,5% tuvieron eventos tromboembólicos, comparado con 4,9% en controles.

Un meta-análisis de 53 estudios con 13.900 pacientes observo que el riesgo de mortalidad fue mayor entre los enfermos que no recibían quimioterapia durante el tiempo de tratamiento con EPO. La PRCA es una entidad prácticamente limitada a los enfermos en HD que reciben EPO por vía subcutánea.

FCH en trombocitopenia

Trombopoietina (TPO) es la principal molécula que regula la trombocitopenia, es sintetizada en el hígado y sus niveles plasmáticos se regulan con la masa total de plaquetas circulantes, exhibe su acción al unirse al receptor, conocido como mpl.

IL 11

La primera molécula con indicaciones en la prevención de la trombocitopenia inducida por quimioterapia fue la IL 11, estudios en LMA y SMD no de-

mostraron beneficio significativo en la supervivencia o porcentaje de remisiones.

TPO

La TPO uniéndose al receptor de promueve el crecimiento y diferenciación de las plaquetas, la experiencia clínica fue limitada por el desarrollo de anticuerpos anti tpo, y trombocitopenias severas, formas de TPO no pegiladas están comenzando nuevamente a evaluarse en trombocitopenias inmunes.

TPO miméticos

El trombopag y romiplostin, son pequeñas moléculas que estimulan el receptor de TPO, y tienen su lugar definido en el tratamiento de la trombocitopenia inmune. En pacientes con SMD de bajo riesgo romiplostin aumenta el número de plaquetas en un 60%, en algunos de ellos se observó aumento transitorio de blastos y un caso de leucemia cutis, están en estudio combinaciones de romiplostin con lenalidomida y azacitidina. El trombopag es una molécula que se une al receptor TPO en un sitio diferente y estimula la producción de plaquetas e incluso se ha visto respuestas como estimulante global de la hemopoyesis en casos de anemia aplásica severa y citopenias secundarias a SMD. También hay estudios en curso de el trombopag en pacientes con SMD, en combinaciones principalmente azacitidina o decitabina.

Indicaciones aprobadas de trombomiméticos	
Romiplostin	Eltrombopag
Tratamiento de trombocitopenia inmune cuando existió fallo a corticoides inmunoglobulina o esplenectomía	Tratamiento de trombocitopenia inmune cuando existió fallo a corticoides inmunoglobulina o esplenectomía
	Trombocitopenia en HCV que van a recibir tratamiento con interferón
	Anemia aplásica severa con respuesta insuficiente a terapia inmunosupresora

Declaración de conflictos de interés:

Soy miembro del área medica de Biosidus S.A.

Bibliografía

Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, Bennett CL, Bohlius J, Evanchuk D, Goode MJ, Jakubowski AJ, Regan DH, Somerfield MR American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer. JCO 28 4996-5010. 2010

Cancer and chemotherapy induced anemia
NCNN clinical practice guidelines in oncology
Version 3.2014

Lyman GH Dale DC Hematopoietic growth
factors on oncology Springer 2011

Hellström-Lindberg E; van de Loosdrecht A
Erythropoiesis stimulating agents and other
growth factors in low-risk MDS Best Practice
& Research Clinical Haematology 26:401-410,
2013

Martino M, Lanza F, Demirer T, Moscato T,
Secondino S, Pedrazzoli P & on behalf of the
European Society for Blood and Marrow Trans-
plantation, Solid Tumors Working Party (EB-
MT-STWP) Erythropoiesis-stimulating agents
in allogeneic and autologous hematopoietic
stem cell transplantation Expert Opin. Biol.
Ther. 15:195-211 , 2015