

Filgrastim: Factor estimulante de colonias de granulocitos

Catalán M, Álvarez MP, Sádaba J, Honorato J.

Servicio de Farmacología Clínica
Clínica Universitaria de Navarra
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

INTRODUCCIÓN

En la actualidad se ha demostrado que fisiológicamente son cuatro los factores estimulantes de colonias que participan en la proliferación, diferenciación y activación funcional de las células hematopoyéticas mieloides madres: Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF); factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF); factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y la interleukina 3 o factor estimulante de multicolonias. No se descarta que también se vean implicados en estos procesos otras citokinas, interleukinas 1, 5, 6 y 11 y el factor de Steel (1). Sólo se disponen para su uso clínico G-CSF y GM-CSF. La Food and Drug Administration de Estados Unidos autorizó en 1991 la comercialización del rG-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos humano y recombinante; nombre del principio activo: Filgrastim) y del rGM-CSF (Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos, humano y recombinante; nombre del principio activo: Sargramostim). En la práctica clínica diaria se está utilizando el filgrastim en pacientes oncológicos para prevenir y tratar la neutropenia inducida por la quimioterapia y disminuir de esta manera la incidencia de infecciones (2-4).

ESTRUCTURA QUÍMICA

El factor estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano (rG-CSF) es una hormona glicoproteica obtenida a través de técnicas recombinantes de DNA expresados en *E. coli* y otras células de mamíferos. Su molécula está formada por 175 aminoácidos y difiere del G-CSF endógeno en dos aspectos: el aminoácido terminal es la metionina y no se glicosila secundariamente cuando se expresa en *E. coli*. La molécula posee dos puentes disulfuro, tiene abundantes estructuras α -helicoidal y pocos segmentos β -lineales (5, 6).

MECANISMO DE ACCIÓN

Actúa en la médula ósea, sobre los receptores específicos situados en los precursores de los neutrófilos. Regula la producción y liberación de neutrófilos activos desde la médula ósea y provoca un aumento marcado de éstos en sangre periférica en el transcurso de las primeras 24 horas.

Después de la administración de rG-CSF se observa un descenso transitorio del recuento de neutrófilos en sangre periférica durante los primeros 5-15 minutos después de la administración intravenosa y a los 30-60 minutos después de la subcutánea. Inmediatamente se produce un incremento marcado dosis-dependiente del recuento de neutrófilos que persiste durante los 5-6 primeros días de tratamiento estabilizándose en las dos primeras semanas. La neutrofilia inducida durante la administración de rG-CSF se caracteriza por una tendencia de formas inmaduras, incluyendo mielocitos, promielocitos y ocasionalmente mieloblastos. Después de la suspensión del fármaco las cifras de neutrófilos retornan a niveles basales en 47 días. En los dos primeros días descienden un 50%.

Cuando se administran dosis mayores de las recomendadas de rG-CSF (30-60 ug/kg/día) cuando se administra durante 14 días se puede producir una disminución en el número de plaquetas del 25% (2).

FARMACOCINÉTICA

Actualmente se dispone de pocos estudios farmacocinéticos realizados con el rG-CSF. Se puede administrar por vía subcutánea e intravenosa. La absorción por vía subcutánea es rápida. La concentración máxima alcanzada en suero es proporcional a la dosis administrada y depende de la vía utilizada.

En un estudio realizado en 39 pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón se obtuvieron a los 30 minutos después de la administración intravenosa de 100, 200, 400 y 800 ug/m² de rG-CSF, concentraciones máximas séricas de 55, 79, 196 y 512 ug/l, respectivamente (7). Estas concentraciones se mantenían alrededor de 40 minutos y posteriormente descendían logarítmicamente en función del tiempo.

En un estudio de fase I realizado en 12 voluntarios sanos las C_{max} alcanzadas después de administrar vía subcutánea una dosis única de 10, 20 ó 40 ug de rG-CSF fueron de 0.09, 0.15 y 0.48 ug/l respectivamente entre las 3.5-4.5 horas (8). A las 24 horas de la administración subcutánea del fármaco, la concentración plasmática era un 10% de la C_{max} y a las 48 horas había sido eliminado completamente.

No se observa acumulación sérica del fármaco cuando se administra en días consecutivos. No se dispone de datos acerca de la distribución del fármaco en los tejidos. Se desconoce el paso a través de la barrera hematoencefálica y placentaria. El volumen de distribución plasmático aproximado es de 150 ml/kg. El aclaramiento plasmático sigue una cinética de primer orden tanto en la administración subcutánea como intravenosa. La vida media de eliminación plasmática t_{1/2} (β) oscila entre 0.43-1.02 horas en voluntarios sanos; sin embargo, en pacientes oncológicos se incrementa a 1.3-1.4 horas después de la administración intravenosa de 1-3 ug/kg de rG-CSF. Un dato curioso es el alargamiento de la t_{1/2} (β) hasta 3.9-6.3 horas cuando se administran dosis mayores del fármaco. Se desconoce todavía si estas diferencias son atribuibles a variaciones interindividuales o a que los mecanismos de aclaramiento del fármaco son saturables a dosis elevadas.

No hay estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, por lo que no se recomienda su uso en estos enfermos.

APLICACIÓN TERAPÉUTICA

1. Neutropenia aguda después de la quimioterapia

En pacientes que presentan neutropenia severa como consecuencia de la administración de quimioterapia puede utilizarse filgrastim para prevenir la aparición de complicaciones infecciosas (9-12). No debe administrarse este fármaco inmediatamente después o concomitantemente con la quimioterapia porque las células madres progenitoras estimuladas por el rG-CSF pueden incrementar su sensibilidad a los quimioterápicos e incluso estimular la proliferación de células malignas mieloides. Aunque todavía no se ha establecido definitivamente el esquema de administración del rG-CSF en los pacientes que reciben quimioterapia, parece óptimo iniciar el tratamiento con 5 ug/kg/día de rG-CSF subcutáneo a las 24 horas de finalizar la última dosis de quimioterapia. Se suspende cuando el recuento de neutrófilos alcanza cifras de 5000-7000/mm³. Debido a que la duración de la neutropenia generalmente se incrementa con cada uno de los ciclos de quimioterapia recibidos, el tratamiento profiláctico con rG-CSF debe ser más prolongado en los últimos ciclos que durante el primero (3,13).

2. Pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico y trasplante de médula ósea

En este tipo de pacientes es frecuente encontrar cifras de neutrófilos inferiores a 500-1.000/mm³ con el elevado riesgo de sobreinfección que ello implica. La administración de rG-CSF acorta el tiempo de neutropenia severa y reduce la incidencia de infecciones (14).

En los trasplantes de médula ósea alogénicos existe una mayor incidencia de complicaciones infecciosas además del riesgo de presentar la enfermedad de injerto contra huésped. Los estudios realizados en fase II por Taylor et al. (15) y Sheridan et al. (14) demostraron que la administración intravenosa del rG-CSF en 30 minutos, a dosis de 60 ug/kg/día y 20 ug/kg/día, respectivamente, proporcionaba una recuperación mucho más rápida (14 días) con respecto al grupo control. En estos ensayos clínicos la administración del filgrastim se realizó 24 horas después de la infusión de médula autóloga previo tratamiento con quimioterapia asociada o no con irradiación corporal total.

3. Enfermedades neutropénicas crónicas

La agranulocitosis congénita es una enfermedad de causa desconocida, caracterizada por presentar una neutropenia grave secundaria a la interrupción en la maduración a nivel de promielocitos. En este cuadro clínico la administración de rG-CSF ha proporcionado resultados espectaculares. La dosis utilizada era de 0.6-60 ug/kg/día vía subcutánea y mantenían unos recuentos de neutrófilos superiores a 1000/mm³ y la médula ósea mostraba maduración de granulocitos más allá de la fase mielocítica. La incidencia de episodios infecciosos disminuía espectacularmente. Se ha tratado a los pacientes durante 1-3 años con resultados satisfactorios (16).

La efectividad del rG-CSF también se ha demostrado en la neutropenia idiopática crónica. Se normalizaba el número de neutrófilos siendo éstos funcionantes; cicatrizaban las úlceras orales crónicas y disminuía la incidencia de infecciones recurrentes (17).

La neutropenia cíclica se caracteriza por fluctuaciones en el recuento de plaquetas, neutrófilos y eritrocitos cada 14-28 días. Los problemas clínicos más importantes que presentan estos enfermos son: fiebre recurrente, infecciones y úlceras en mucosas durante los períodos de neutropenia. Se piensa que el origen de esta enfermedad es un defecto en la regulación a nivel de la célula progenitora madre. Se han administrado dosis diarias de rG-CSF de 3-10 ug/kg ya sea por vía endovenosa o subcutánea. Produjo un incremento en el recuento de neutrófilos y se redujeron los períodos de neutropenia severa de 13 días al mes a 1 día (18).

No hay evidencia de la existencia de un tratamiento efectivo para este tipo de neutropenias crónicas. Los datos iniciales sugieren que en la mayoría de los pacientes afectados de neutropenia congénita, granulocitopenia idiopática y neutropenia cíclica, la incidencia de procesos infecciosos y la morbilidad se reducen sustancialmente con el tratamiento de rG-CSF, presentando mínimos efectos adversos. Todavía es necesario demostrar su plena eficacia en este tipo de patologías.

4. Anemia aplásica

Es una enfermedad poco frecuente con una fisiopatología muy compleja. La médula ósea es hipocelular y existe un déficit en la células hematopoyéticas progenitoras. A estos pacientes se les ha administrado factores estimulantes de colonias (rG-CSF/rGM-CSF) en un intento de incrementar la producción de células maduras desde el pool de precursores.

En 27 niños diagnosticados de anemia aplásica moderada o severa se les administró rG-CSF 400-1200 ug/m² (10-30 ug/kg) en un estudio y 2-7 ug/kg en otro. Se apreció un pico de neutrófilos superior a 1.000/mm³ en 17 pacientes. La respuesta fue evidente en 12 de 17 pacientes después de 2 semanas de tratamiento. Tres pacientes que no respondieron a las dosis iniciales, respondieron a dosis más altas de rG-CSF. La respuesta fue transitoria y el número de neutrófilos volvió a su cifra inicial después de 2-10 días tras suspender el tratamiento.

Los resultados sugirieron que en algunos pacientes con anemia aplásica moderada se elevaban las cifras de neutrófilos en general, pero aquellos pacientes que presentaban una hipoplasia severa no respondían al fármaco adecuadamente. No se conoce si el factor estimulador de colonias influye en la historia natural de la anemia aplásica y si un tratamiento prolongado es efectivo para prevenir la morbi-mortalidad secundaria a la sepsis. Los resultados obtenidos no permiten sacar conclusiones del tratamiento empírico con rG-CSF en este tipo de pacientes (19).

5. Síndromes mielodisplásicos

Los síndromes mielodisplásicos constituyen un grupo heterogéneo de alteraciones de la función de la médula ósea. Presentan una citopenia refractaria y una morfología y

función celular anormal. Estos pacientes presentan con muchísima frecuencia complicaciones infecciosas graves y hemorrágicas. El rG-CSF genera una respuesta neutrofílica más persistente con mejoría más marcada en la maduración mieloide medular.

Ocho pacientes diagnosticados de síndrome mielodisplásico fueron tratados durante 6 semanas o más con rG-CSF y a 11 se les mantuvo el tratamiento 0.3-10 ug/kg/día vía subcutánea durante 3-16 meses. Se objetivó un incremento de neutrófilos en el 90% de los pacientes que se mantenía mientras se administraba el tratamiento. Los niveles de reticulocitos se duplicaron en el 40% de los pacientes y disminuyeron las necesidades de transfusiones sanguíneas, así como el riesgo de infección.

Será necesario realizar estudios controlados prospectivos para valorar la eficacia y seguridad del tratamiento en este tipo de patologías.

Un reducido número de pacientes, 3 de 18, desarrollaron leucemia mieloide aguda, pero aún no se ha averiguado si este fármaco es leucemogénico o realmente protege de la aparición de una transformación blástica franca mediante la potenciación de la diferenciación celular.

El rG-CSF es un estímulo eficaz de la proliferación de la mayor parte de las poblaciones celulares en la leucemia mieloide crónica (CML) y aguda (AML) pero no de la leucemia linfocítica aguda (ALL). En cultivos de CML con rG-CSF la diferenciación es completa y las colonias no contienen células clonogénicas. En cultivos de AML, la diferenciación morfológica en presencia de rG-CSF es incompleta y normalmente aberrante. A pesar de esto, la utilización clínica del rG-CSF en pacientes leucémicos no es una contraindicación absoluta. No hay que olvidar que las poblaciones celulares en la leucemia linfocítica no poseen receptores de membrana para este factor de crecimiento. Sin embargo, en las leucemias mieloides deberá utilizarse con precaución y sólo se utilizará cuando el beneficio sea superior al posible riesgo de estimulación leucémica (20, 21).

6. SIDA

En los pacientes diagnosticados de SIDA se combina un fallo hematopoyético primario con la mielotoxicidad producida por el tratamiento antiviral (AZT) y antiinfeccioso. La administración de rG-CSF incrementa la producción de neutrófilos dosis-dependiente. Dosis diarias de rG-CSF de 0.3-3.6 ug/kg durante 2 semanas elevan nueve veces las cifras de neutrófilos y las mantienen durante el tratamiento concomitante con eritropoyetina y zidovudina (22).

EFFECTOS ADVERSOS

En los ensayos clínicos realizados, el filgrastim ha sido bien tolerado. El efecto adverso más común es el dolor óseo leve o moderado en un 10% de los pacientes y grave en el 3-4% de los casos. Generalmente, aparece durante los primeros 2-3 días de tratamiento. Son dolores que se controlan con analgésicos habituales desapareciendo horas después de suspender el fármaco (10).

Coincidiendo con el incremento de neutrófilos puede apreciarse un aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina (35%), fosfatasa alcalina leucocitaria, lactatodeshidrogenasa (50%), gammaglutamiltranspectidasa (10%) y ácido úrico (25%) (11). Estos efectos son reversibles, leves o moderados y dosis-dependientes.

También se puede producir esplenomegalia sin sintomatología acompañante. Con menor frecuencia se observan molestias urinarias principalmente disuria leve o moderada; descensos transitorios de la tensión arterial que no precisan tratamiento médico; náuseas, vómitos y diarreas.

No se ha observado la formación de anticuerpos anti rG-CSF en un estudio realizado en más de 500 pacientes oncológicos tratados con filgrastim durante 6 meses ni en otro ensayo realizado en 72 pacientes diagnosticados de neutropenia crónica grave tratados hasta 2 años (23).

"In vitro" estimula el crecimiento de células neoplásicas; sin embargo, todavía no se ha confirmado su repercusión in vivo.

No hay estudios suficientes para descartar inocuidad durante el embarazo.

PRECAUCIONES

En menos del 5% de los pacientes tratados con rG-CSF a dosis superiores a 3 mcg/kg/día suelen aparecer recuentos leucocitarios por encima de 100.000/ul. Se recomienda suspender el tratamiento si la cifra de leucocitos supera los 50.000/ul.

Se aconseja la realización periódica de densitometrías óseas en pacientes con osteoporosis sometidos a tratamiento con rG-CSF durante más de 6 meses.

Deben extremarse las precauciones en pacientes afectos de insuficiencia hepática y/o renal.

INTERACCIONES

Todavía no se dispone de ensayos clínicos suficientes para detectar interacciones con otros fármacos.

POSOLOGÍA

Se recomienda administrar 5ug/kg/día (0.5MU) de rG-CSF vía subcutánea o en infusión intravenosa corta en 30 minutos, empezando 24 horas después de finalizar la quimioterapia hasta 2 semanas después del nivel mínimo de leucopenia producido por la quimioterapia o hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea superior a 10.000/mm³.

Se considera que la duración del tratamiento según este criterio es de hasta 14 días, dependiendo del tipo, dosis y el esquema de quimioterapia utilizada.

DILUCIONES

Debe diluirse en glucosa al 5%, nunca en suero salino u otras soluciones. No se recomiendan diluciones a una concentración final inferior a 2 ug/ml. En los casos en que se utilicen diluciones a una concentración inferior a 15 ug/ml se debe añadir seroalbúmina humana hasta una concentración de 2 ug/ml.

Se aconseja realizar la infusión intravenosa en 30 minutos. El filgrastim diluido puede ser absorbido en materiales de vidrio y plástico; pero es compatible diluido en solución de glucosa al 5% con varios materiales plásticos como poliolefina y polipropileno. No deben realizarse mezclas con otras sustancias.

CONCLUSIONES

El G-CSF endógeno es esencial para la producción de neutrófilos necesarios en las defensas del organismo. El desarrollo de G-CSF recombinante humano ha permitido, aunque todavía en fase de investigación, obtener resultados muy satisfactorios en diferentes patologías en las cuales el denominador común es la neutropenia (24-26). Al incrementar el recuento de neutrófilos, maduros y normofuncionantes, disminuye la duración de la neutropenia, y, por lo tanto, la incidencia de procesos infecciosos secundarios.

Ha tenido un impacto muy importante en la práctica clínica, sobre todo en hematología y oncología. Es evidente que la administración profiláctica de rG-CSF reduce la morbilidad de la quimioterapia estándar. Favorece la recuperación hematopoyética después del trasplante de médula ósea reduciendo las complicaciones sobre todo infecciosas y la necesidad de utilizar antibioterapia de amplio espectro. Queda por establecer si este fármaco podría permitir la utilización de dosis más altas y eficaces de quimioterápicos en el tratamiento del cáncer.

Generalmente, es bien tolerado y el efecto secundario más frecuente, como es el dolor óseo, puede ser controlado con analgésicos habituales. La preocupación fundamental de todos los investigadores, actualmente, es la posibilidad que este fármaco posee de estimular a células leucémicas.

Son necesarios estudios controlados para valorar de forma más precisa la eficacia, tolerancia y seguridad del rG-CSF (27-29).

BIBLIOGRAFIA

1. Groopman JE, Molina JIM, Scadden DT. Hematopoietic growth factors: biology and clinical applications. N.Engl.J.Med.1989;321:1449-1459

2. Lieschke GJ and Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocytemacrophage colony-stimulating factor. First of two parts. *N.Engl.J.Med.*1992;327:28-35.
3. Lieschke GJ and Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. Second of two parts. *N.Engl.J.Med.*1992;327:99- 106.
4. Factores estimulantes de colonias de granulocitos. Edición española J.R. Prous S.A. *Med. Letter Drugs and Thera.*1991;XIII 20:91-93.
5. Lu HS, Boone TC, Souza LM, Lai PH. Disulfide and secondary structures of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Arch. Biochem. Biophys.*1989;268:81-92.
6. Hollingshead LM and Goa KL. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor (rG-CSF). A review of its pharmacological properties and prospective role in neutropenic conditions. *Drugs* 1991; 42(2):300-330.
7. Eguchi K, Sasaki S, Tamuga T, Sasaki Y, Shinkai T et al. Dose escalation study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (KRN 8601) in patients with advanced malignancy. *Cancer Res*, 1989;49:5221-5224.
8. Sekino H, Moriya K, Sugano Wakabayashi K, Okazaki A. Recombinant human G-CSF (rG-CSF). *Shinryo to Sinyaku* 1989;26:32-104.
9. Bronchud MH, Scarffe III, Thatcher N et al. Phase I/II study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving intensive chemotherapy for small cell lung cancer. *Br.J.Cancer* 1987;56(6):809-813.
10. Crawford J, Ozef H, Stoller R, Johnson D, Lyman G et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.*1991;325:164-170.
11. Yoshida T, Nakamura S, Ohtake S, Okafuji K, Kobayashi K et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia due to chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 1990;66: 1904-1909.
12. Morstyn G, Souza LM, Keech J et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988;26:667-671.
13. Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H et al. Effects of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N.Engl.J.Med.*1988;318:1414-1422.
14. Sheridan WP, Morstyn G, Wolf M et al. Granulocyte colony stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1989;2: 891-895.
15. Taylor K, Jaganath S, Spitzer G et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation Hodgkin's disease *J.Clin.Oncol.*1989;7:1791- 1799.
16. Mempel K, Pietsch T, Menzel T, Zeidler C, Welte K. Increased serum levels of granulocyte colony-stimulating factor in patients with severe congenital neutropenia. *Blood* 1991;77:1912-1922.
17. Jakubowski AA, Souza L, Kelly F et al. Effects of human granulocyte colony-stimulating factor in a patient with idiopathic neutropenia. *N.Engl.J.Med.*1989;320:38-42.

18. Migliaccio AR, Migliaccio G, Dale DC, Hammond WP. Hematopoietic progenitors in cyclic neutropenia: Effect of granulocyte colony-stimulating factor in vivo. *Blood* 1990;75:1951-1959.
19. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, Matsuyama T, Horibe K. Treatment of aplastic anemia in children with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1991;77:937-941.
20. Negrin RS, Haeuber DH, Nagler A et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood* 1990;76:36-43.
21. Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *N.Engl.J.Med.*1990;323: 871-877.
22. Miles SA, Mitsuyasu RT, Moreno J et al. Combined therapy with recombinant granulocyte colony-stimulating factor and erythropoietin decreases hematologic toxicity from zidovudine. *Blood* 1991;77:2109-2117.
23. Decoster G. Tolerability profile of recombinant metHuG-CSF. *Annals of Oncology* 1990;1(Suppl):W1:6 abstract,p 80.
24. Bronchud MH, Dexter TM. Clinical use of growth Bulletin 1;45(2):590-599.
25. Bronchud MH, Dexter TM. Clinical use of haematopoietic growth factors. *Blood. Reviews* 1989;3:66-70.
26. Cheson BD. Clinical use of hematopoietic growth factors. *Drugline* 1990;3:154-160.
27. Brounchud MH and Spitzer G. Utilización clínica del G-CSF. *Bio-Reguladores* 1992;1:32-51.
28. Metcalf D. The colony-stimulating factors. Discovery, development and clinical applications. *Cancer* 1990;65:2185-2195.
29. Metcalf D. Haemapoietic growth factors 2. Clinical applications. *Lancet* 1989;22:885-886.