



NUEVOS FACTORES DE CRECIMIENTO O NUEVAS FORMULACIONES DE LOS MISMOS

Agustí Barnadas i Molins

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut Català d'Oncologia. Badalona

El tratamiento de soporte de los pacientes con cáncer tiene como objetivo básico conseguir una mejoría de la calidad de vida y reducir el riesgo de complicaciones derivadas de un tratamiento sistémico.

Uno de los problemas que con mayor frecuencia se presenta con la administración de la quimioterapia es la toxicidad medular con la afectación de las tres series hematopoyéticas apareciendo: anemia, neutropenia y trombopenia.

ANEMIA

La anemia es un fenómeno común en los enfermos con cáncer y su presencia puede obedecer a diferentes mecanismos como son: la infiltración de la médula ósea, las pérdidas hemáticas, la hemólisis, disfunciones renales, hepáticas o endocrinas y el tratamiento con quimioterapia. La existencia de una anemia con descenso del nivel de hemoglobina por debajo de 11 g/dl produce en el paciente una gran sensación de cansancio y puede conllevar complicaciones más severas como la descompensación de una patología cardíaca subyacente, o bien de una bronconeumopatía. Pero al mismo tiempo la anemia puede provocar un descenso de la actividad antitumoral de algunas terapias, especialmente de la radioterapia.

Desde hace varios años se dispone de una eritropoyetina obtenida tras recombinación genética (rHuEPO) que ha demostrado obtener una mejora de los niveles de hemoglobina, un descenso de los requerimientos transfusionales y una mejoría de la calidad de vida en pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia. Este fármaco se debía administrar a dosis de 10000 UI tres veces por semana, si bien estudios ulteriores permitieron observar que se podía administrar en regímenes posológicos semanales o cada dos semanas.

En el momento actual se dispone de dos nuevas formulaciones de la eritropoyetina que son la Darbopoyetina-alfa y la Beta-eritropoyetina que tienen una vida media plasmática más larga y permiten una administración semanal o incluso cada dos semanas. Ambas sustancias se unen al receptor de la eritropoyetina y estimulan la eritropoyesis.

Existen diferentes estudios efectuados con estas moléculas que tenían como objeto la comparación de diferentes niveles de dosis de cada uno de estos fármacos con la rHuEPO demostrando una actividad notable de las primeras con una respuesta de la hemoglobina más rápida en un mayor número de pacientes y un descenso en el número de transfusiones. El efecto de la darbopoyetina se produce tanto en los tumores sólidos como en los síndromes linfoproliferativos que se encuentran en tratamiento citostático, pero también es útil en el tratamiento de la anemia crónica no relacionada con la terapia.

NEUTROPENIA

La neutropenia es un efecto secundario que se observa con relativa frecuencia en los pacientes que son sometidos a quimioterapia. La aparición de la misma comporta un riesgo de infección, especialmente cuando la neutropenia es pronunciada y duradera. Por otra parte, su aparición comporta retrasos o reducciones de las dosis de quimioterapia con disminución de la intensidad de la dosis de citostáticos y con una pérdida del efecto antitumoral. Para evitar esta complicación desde hace muchos años se dispone de un fármaco esti-

mulante de la formación de colonias de granulocitos (r-metHuG-CSF), que administrado de forma diaria durante 7-10 días tras la quimioterapia previene en alta medida la aparición de neutropenia febril y a la vez permite mantener el calendario de administración de la mayor parte de los esquemas de quimioterapia.

El Pegfilgrastin es una nueva formulación del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y que se diferencia de su predecesor por ser pegilado, efecto que se consigue mediante una capa de politilenglicol. Este fármaco es de liberación lenta y se adhiere a los granulocitos circulantes estimulando su maduración de tal modo que sus niveles plasmáticos son dependientes del volumen de granulocitos a los que se ha adherido y ello produce que su vida media plasmática sea larga, fenómeno que permite su administración en una única vez en cada ciclo.

Se han efectuado diferentes estudios para demostrar su equivalencia con el G-CSF convencional observándose una mejor respuesta con la formulación pegilada, tanto en el índice de neutropenias febriles como en una mayor recuperación del nadir y una mejor tolerancia subjetiva. Todo ello redunda en una mejor aceptación del tratamiento y una menor dependencia hospitalaria.

TROMBOPENIA

Durante años se ha estado trabajando intensamente para identificar una molécula que permitiera reducir la toxicidad medular de las plaquetas, identificándose una sustancia denominada KRN-9000 con unos resultados iniciales esperanzadores que posteriormente no pudieron ser confirmados.

CONCLUSIONES

Las nuevas formulaciones de los factores de crecimiento ha permitido mejorar la tolerancia a diferentes esquemas de quimioterapia y mejorar la calidad de vida de los enfermos así como el cumplimiento de las terapias instauradas, al ser su administración más espaciada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pirker R, Smith R. Darbepoetin alfa: potential role in managing anemia in cancer patients. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2: 89-95.
2. Vansteenkiste J, Pirker R, Massuti B; et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of darbepoetin alfa in lung cancer patients receiving chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1211-1220.
3. Glaspy JA Tchekmedyian NS. Darbepoietin alfa administered every 2 weeks alleviates anemia in cancer patients receiving chemotherapy. *Oncology* 2002;16 (suppl): 23-29.
4. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2522-2528.
5. Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy JA, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injections filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 903-909.
6. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded randomized multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 727-731.
7. Green MD, Koebl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14: 29-35.