

## Trabajo Original

Hospital Provincial General Camilo Cienfuegos. Sancti Spíritus. Cuba

**Evaluación del tratamiento con el factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes oncológicos con riesgo de neutropenia. Hospital General de Sancti Spíritus. Año 2008 -2009.**

**Evaluation of the treatment with the granulocytic- colony- stimulating factor in oncological patients at risk of neutropenia. General Hospital of Sancti Spíritus. Year 2008-2009.**

**Dr. José A. Rondón Ayala<sup>1</sup>, Dra. Marta Lidia Concepción Pérez<sup>2</sup>, Dr. Ricardo Negrín Marrero<sup>3</sup>, Dr. Hector Ruiz Calabuch<sup>4</sup>, Lic. Herminia Rodríguez Castañeda<sup>5</sup>**

Especialista de 2<sup>do</sup> grado en Oncología. Profesor Auxiliar. Investigador adjunto del CITMA. Máster en longevidad satisfactoria <sup>1</sup>  
Especialista de 1<sup>er</sup> grado en Medicina General Integral. Máster en Longevidad Satisfactoria<sup>2</sup>  
Especialista de 1<sup>er</sup> grado en Medicina Interna. Profesor Instructor <sup>3</sup>  
Especialista de 2<sup>do</sup> grado en Farmacología Clínica. Máster en enfermedades infecciosas. Profesor Auxiliar <sup>4</sup>  
Licenciada en Enfermería. Máster en Salud Pública. Profesor Instructor <sup>5</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** La toxicidad hematológica es muy frecuente en el tratamiento citostático, el factor estimulante de colonias granulocíticas revierte la neutropenia por quimioterapia y constituye un producto biotecnológico de primera elección en los pacientes con riesgo de complicaciones por citostáticos. **Objetivo:** Evaluar la efectividad y seguridad del factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y/o radioterapia. **Material y Método:** Se realizó un ensayo clínico fase IV en pacientes adultos, en el servicio de oncología del Hospital General "Camilo Cienfuegos" de Sancti Spíritus; se incluyeron 27 episodios en 19 pacientes, tratados con factor estimulante de colonias granulocíticas. Se utilizaron tres grupos de tratamiento: como profilaxis primaria en 15 episodios, como profilaxis secundaria en 5 episodios y como tratamiento de la neutropenia en 7 episodios. Los pacientes en profilaxis y tratamiento comenzaron el empleo del factor estimulante de colonias granulocíticas entre las 24-72 horas posteriores a la última dosis de quimioterapia recibida, con dosis diarias de 5 mg/kg de peso corporal al día vía subcutánea, ajustable al bulbo (300 mg) durante 7-10 días. **Resultados:** No hubo diferencias significativas en el conteo absoluto de neutrófilos después del tratamiento en alguno de los grupos, no así en el conteo total en el cual los valores del cambio fueron significativos ( $p=0,04$ ). Se presentaron 7 eventos adversos, siendo más frecuentes los dolores óseos (42,8%) y la cefalea (28,4%), con una relación de causalidad de muy probable con el producto. **Conclusiones:** El factor estimulante de colonias granulocíticas constituye un producto eficaz y seguro en los pacientes con neutropenia, con pocas reacciones adversas que no comprometieron la vida de los pacientes.

**DeCS:** FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS, AGENTES CITOSTÁTICOS / uso terapéutico; TOXICIDAD DE MEDICAMENTOS / quimioterapia

**Palabras clave:** Efectividad, factor estimulante de colonias granulocíticas, conteo absoluto de neutrófilos, seguridad

## SUMMARY

Introduction: Haematological toxicity is very common in the cytostatic treatment. The stimulating factor of granulocytic colonies eliminates chemotherapy-induced neutropenia and it is a biotechnical product of first choice in patients with a risk of complications from cytostatic sera. Objective: To assess the effectiveness and safety of the stimulating factor of granulocytic colonies in oncological patients subjected to chemotherapy and/or radiotherapy. Material and Method: A phase IV clinical trial was made in adult patients, in the oncology service of the "Camilo Cienfuegos" General Hospital of Sancti Spiritus; 27 episodes were included in 19 patients, treated with a stimulating factor of granulocytic colonies. Three treatment groups were used: as primary prevention in 15 episodes, as secondary prevention in 5 episodes and as a treatment of neutropenia in 7 episodes. The patients in prevention and treatment began the use of the stimulating factor of granulocytic colonies between the 24-72 hours after the last dose of chemotherapy received, with a daily dose of 5 g/kg of body weight per day, subcutaneously, adjustable to the bulb (300 g) during 7-10 days. Results: There were no significant differences in the absolute count of neutrophils after the treatment in some of the groups, but in the total count the change values were significant ( $p=0,04$ ). 7 adverse events developed, with the bony pains (42,8%) and migraine (28,4%) being the most frequent with a very probable relationship of causation with the product. Conclusions: The stimulating factor of granulocytic colonies is an effective and safe product in patients with neutropenia, with a few adverse reactions that didn't compromise the life of the patients.

**MeSH:** GRANULOCYTES COLONY-STIMULATING FACTOR , CYTOSTATIC AGENTS / therapeutic use DRUG TOXICITY / chemotherapy

**Keywords:** Effectiveness, stimulating factor of granulocytic, colonies, absolute count of neutrophils, safety

## INTRODUCCIÓN

El factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF ior®-LeukoCIM) es un producto muy utilizado actualmente en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y/o radioterapia que tienen riesgo de neutropenia, pudiendo evitar diversas complicaciones de riesgos en estos pacientes. La toxicidad hematológica es uno de los eventos adversos más frecuentes para determinados grupos de citostáticos empleados en el control de los tumores malignos. La leucopenia y la neutropenia son las toxicidades más reportadas durante la quimioterapia y provocan el retardo del próximo ciclo de citostáticos. También provocan infecciones asociadas por la baja capacidad del organismo para resolverlas mediante las células de la serie blanca<sup>1</sup>. El G-CSF es una glicoproteína que tiene como propiedad estimular la producción de células de la serie blanca, especialmente de neutrófilos<sup>2</sup>. Este medicamento se ha empleado como modificador de la respuesta biológica en casos de trasplante de médula, neutropenia febril y aplasia medular con resultados diferentes<sup>3</sup>. El producto regula la producción, maduración y activación funcional de los neutrófilos; fue purificado a partir de líneas celulares de cáncer de vejiga y cáncer de cabeza y cuello. El gen está ubicado en el ser humano, en el cromosoma 17q11-21. La proteína recombinante humana no glicosilada se denomina filgrastim, posee 175 aminoácidos que determinan un peso molecular de 18.800 daltons y, a diferencia del G-CSF natural, posee un residuo aminoterminal de metionina; se obtiene a través de ácido desoxirribonucleico (ADN) expresado en escherichia coli<sup>4</sup>. El propósito de este trabajo es evaluar la efectividad y seguridad del factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y/o radioterapia.

## MATERIAL Y MÉTODO

Participaron en el estudio 19 pacientes con el diagnóstico cito-histológico de cáncer pertenecientes al servicio de oncología del Hospital General "Camilo Cienfuegos" de Sancti Spiritus en el período comprendido entre enero- diciembre del 2008 y que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: ambos sexos, mayores de 18 años, que dieron su consentimiento de participación, que cumplieron los criterios de diagnóstico de cáncer y fueron sometidos a quimioterapia y/o radioterapia con riesgo de neutropenia. En total fueron evaluados 27 episodios; en la evaluación de la efectividad se utilizaron los datos de 24 episodios ya que los restantes no asistieron a la evaluación final.

Técnica: se conformaron tres grupos de tratamiento:

Prevención primaria: empleo del G-CSF iorâ LeukoCIM en pacientes que serán sometidas a tratamiento con citostáticos de potencialidad aplasiante con dosis de 5 µg / Kg / día por vía subcutánea, durante 7 a 10 días a partir de las 48 horas de terminada la quimioterapia.

Prevención secundaria: uso del G-CSF iorâ LeukoCIM en pacientes que anteriormente hicieron al menos un cuadro de neutropenia y que serán sometidas a tratamiento con citostáticos de potencialidad aplasiante, a 5 µg/ Kg/ día por vía sc, durante 7 a 10 días a partir de las 48 horas de terminada la quimioterapia

Tratamiento: uso del G-CSF iorâ LeukoCIM en pacientes con cuadro de neutropenia establecida, secundaria al tratamiento con citostáticos de potencialidad aplasiante, con dosis de 5 µg/ Kg/ día, durante 7 a 21 días a partir de el diagnóstico de la neutropenia, pudiendo suspender el producto cuando se recuperara el conteo absoluto de neutrófilos (CAN) por encima de 0.5 por 109/L.

Se revisaron las historias clínicas y el cuaderno de recogida de datos (CRD) de todos los pacientes incluidos para obtener los datos sobre el CAN antes y después del tratamiento, así como los lotes de cada uno de los frascos utilizados por cada paciente <sup>5</sup>. Se calcularon las medias de 24 pacientes correspondientes a aquellos que se realizaron el examen de laboratorio final. Tres pacientes no fueron evaluados debido a que no acudieron a la consulta prevista, considerándose abandonos del estudio.

## RESULTADOS

En la tabla 1, se muestran los valores del CAN antes y después del tratamiento con G-CSF iorâLeukoCIM en relación con los grupos utilizados y el conteo final que en el estrato de profilaxis primaria hubo una media de 5,4692 antes y de 7,0408 después del tratamiento, sin significación estadística ( $p=0,22$ ); iguales resultados se encontraron en el grupo de profilaxis secundaria y en el tratamiento donde no hubo cambios estadísticos significativos ( $p=0,24$  y  $0,34$  respectivamente). Sin embargo, cuando se analiza el resultado total del CAN de todos los pacientes incluidos se aprecia que la media fue de 4,4288 antes del tratamiento y de 6,5767 después con una significación estadística ( $p=0,04$ ). En la tabla 2 se reflejan los totales de episodios con aumento del CAN por grupos de tratamiento respecto a los 24 episodios evaluados, se observa que en el estrato de prevención primaria se presentaron 10 episodios con aumento en 17 para un 58,8%, en el estrato secundario fueron 4 los resultados favorables para un 23,5% y en estrato de tratamiento se presentaron 3 para un 17,6%. Cuando se analiza el total de episodios con resultados finales positivos para los pacientes se observa que de 24 episodios fueron 17 favorables, para un 70, 8%.

En la tabla 3 se observan los dolores óseos ( $n=3$ ) como los eventos más frecuentes, siendo dos de moderada y uno de ligera intensidad, de causalidad muy probable. También el eritema o ardor en el sitio de punción ( $n=1$ ) requirió observación del paciente y fue clasificado como de causalidad probable y de moderada intensidad; la cefalea ( $n=2$ ), se clasificó como de causalidad muy probable, en un caso fue de ligera y en otro moderada intensidad. En tres episodios fue necesario

alargar el tiempo de interciclo de quimioterapia (3/15). Se observó leucocitosis en el 40% de los episodios de prevención primaria, el 50% de prevención secundaria y en el 25% de los sujetos en tratamiento para la neutropenia. No se observaron casos con neutropenia febril y no hubo algún caso grave o fallecido en la muestra.

## DISCUSIÓN

En la literatura médica pueden encontrarse diversos criterios acerca de la utilidad del Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (G-CSF) en la prevención primaria y secundaria y se insiste en su utilidad en el tratamiento de la neutropenia, especialmente la febril<sup>5</sup>. Liman y Uyl de Groot, opinan que no está justificado el uso del G-CSF en los casos no febriles como proceder de rutina por razones económicas ya que el beneficio es sólo del 15%<sup>6</sup>. Sin embargo, cuando se emplea en la neutropenia febril, este valor se incrementa hasta un 40%; por otra parte, la American Society of Clinical Oncology (ASCO), señala que se ha demostrado la utilidad del G-CSF para prevenir la neutropenia febril o afebril incluso cuando se emplean regímenes de quimioterapia con gran riesgo de aplasia que utilizan Vinorelbina, taxanos o inhibidores de la topoisomerasa-1<sup>7</sup>. En estos estudios se establece la utilidad de la eficacia del producto mejorando los niveles del CAN en la mayor parte de los pacientes lo cual coincide con los resultados obtenidos en este trabajo.

En nuestra serie de pacientes, el cáncer de mama y el cáncer de pulmón fueron las dos localizaciones tumorales más frecuentes que se corresponden con lo reportado por el Registro Nacional de Cáncer cubano<sup>8</sup> y no se emplearon citostáticos como la Vinorelbina, pero si otros con capacidad aplasante como los taxanos o las sales de platino.

El presente estudio, sin embargo demuestra la utilidad en la prevención y tratamiento de la neutropenia con la recuperación del CAN por encima de los valores de  $1,5 \text{ por } 10^9 / \text{L}$  y la seguridad del producto al no producirse eventos adversos serios o muertes entre los pacientes que recibieron el tratamiento con el G-CSF iorâLeukoCIM, coincidiendo la mayor parte de los eventos con los reportados por otros autores<sup>9</sup>. Los resultados preliminares del presente estudio multicéntrico se han discutido<sup>10</sup> y avalan al producto y esta razón es suficiente, junto a otros estudios<sup>11</sup>, para incorporar al G-CSF iorâLeukoCIM en los esquemas de tratamiento de los tumores malignos en los pacientes con cáncer y riesgo de neutropenia.

## CONCLUSIONES

Hubo efectividad y seguridad del factor estimulante de colonias granulocíticas en los pacientes con cáncer en tratamiento con esquemas de quimioterapia aplasante y riesgo de eventos adversos serios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aldana L, Bacardi D, Merino N, Cosme K, Parras D, Carreras I. Safety evaluation of granulocytes colony-stimulating factor obtained at CIGB. *Biología Aplicada* 2005; 22:50-53.
2. Welte K, Platzer E, Lu L, Gabrilove JL, Levi E. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony stimulating factor. *Proceeding of the national Academy of Sciences of USA* 1985; 82: 1526-1530,.
3. Harris ER. Cardiac mortality and morbidity after breast cancer treatment. *Cancer Control* April 2008; 15(2): 120-129.
4. Crawford J, Ozer H, Stoller R. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer ( r-metHuG-G-CSF). *N England J Med* 1991; 325: 164-70.

5. Cancer therapy evaluation program. Common terminology criteria for adverse events. Version 3.9, DCTD, NCI, NIH, DHHS. March 31, 2003 (<http://ctep.cancer.gov>) Public date: June 10, 2003.
6. Lyman GH, Kuderer N, Agboola O, Balducci L. Evidence-based use of Colony-Stimulating factors in elderly cancer patients. *Cancer control* Dec 2006; 10(6): 487-97.
7. Litchmann SM. Guidelines for the treatment of elderly cancer patients. *Cancer control* Dec 2006; 10(6): 445-53.
8. Fernández Garrote L, Galán Álvarez y cols. Incidencia del cáncer en Cuba 2001-2002. La Habana: INOR-RNC, Abril 2005.
9. Mendoza del Pino M, Vela Valencia I et al. La Oncología en la atención primaria de salud. La Habana: Editora Política 1era ed, 2006 pp: 272-73.
10. Registro Público de Ensayos Clínicos (RPCE) 00000085 .Effectiveness and safety of use of Ior- LeucoCIM as prophylaxis and treatment of neutropenia in patients with HIV/AIDS. CECMED, Notificacion151545, 2009
11. Pérez L, Ramos A, Fernández J, Bobillo H, Suárez G, Piedra P et al. Intensive surveillance for use of Ior- LeucoCIM in patient with oncologic and haematology malignancies in Cienfuegos province. Disponible en libro de Resúmenes del 15th World Congress of Pharmacology. Beijing, China July 2-7, 2006.

## ANEXOS

Tabla 1: Evaluación del CAN antes y después del tratamiento por grupo y resultado final.

Grupos		Casos	Mínimo	Máx	Mediana	Media	Desv. típ.	p
Profilaxis primaria	CAN_antes	13	4,00	7,30	5,54	5,4692	0,98574	0,22
	CAN_después	13	3,40	20,20	5,58	7,0408	4,30314	
Profilaxis secundaria	CAN_antes	6	1,14	6,50	2,54	3,4117	2,28673	0,24
	CAN_después	6	3,40	6,51	5,55	5,2133	1,12459	
Tratamiento	CAN_antes	5	0	8,30	0,72	2,9440	3,82631	0,34
	CAN_después	5	3,40	18,40	4	7,0060	6,43783	
Total	CAN_antes	24	0	8,30	5,18	4,4288	2,35604	0,04
	CAN_después	24	3,40	20,20	5,66	6,5767	4,21789	

Tabla 2. Resultados del aumento del CAN por episodios y por estratos de tratamiento del total de pacientes tratados. (n=24)

Efecto	Prevención. Primaria/ %	Prevención. Secundaria/ %	Tratamiento/%	Total/%
Aumento del CAN a valores normales	10/58,8	4/23,5	3/17,6	17/ 70,8

Tabla 3. Relación de eventos adversos de acuerdo a su intensidad y grado de causalidad

Efecto adverso	Número	%	Duración	Causalidad	Intensidad OMS	Alivio
Dolores óseos	3	42.9	2 horas	Muy probable	2 Moderados 1 ligero	Amicodex
Anafilaxia	1	14.3	30 minutos	Posible	Moderado	Esteroides
Cefalea	2	28.5	1 hora	Muy probable	1 Moderado 1 ligero	Dipirona
Eritema	1	14.3	24 horas	Probable	Moderado	Difenhidramina
Total	7	100	-	-	-	-