

Pegfilgrastim en el tratamiento del linfoma no Hodgkin. Informe sobre cinco casos

Pegfilgrastim in the treatment of non-Hodgkin lymphoma five cases report

Solís-Poblano Juan Carlos,¹ Comella-de Armas María de la Luz.²

▷ RESUMEN

Antecedentes: La neutropenia es una consecuencia grave inducida por la quimioterapia (QT) en el linfoma no Hodgkin; con frecuencia es motivo de hospitalización, complicaciones de tipo infeccioso, mayor uso de antibióticos y causa posible de muerte. Según la definición empleada en cada estudio, la neutropenia se registra entre 35% y 85% de los pacientes durante todos los ciclos de QT. Algunos estudios con pequeños tamaños muestrales han establecido la utilidad del factor estimulante de colonias de granulocitos para reducir los intervalos de quimioterapia.

Informe de los casos: Se informa sobre la experiencia con pegfilgrastim en cinco pacientes con linfoma no Hodgkin, para acelerar la recuperación de la neutropenia secundaria a la quimioterapia.

Discusión: La aplicación de pegfilgrastim resultó ser eficaz en la limitación de la neutropenia, como se estima en los resultados observados. Además, se documentó la seguridad del pegfilgrastim ya que sólo se observaron dos eventos de ostealgia y un evento de fiebre.

Palabras clave: filgrastim, linfoma no Hodgkin, neutropenia, tratamiento, México.

▷ ABSTRACT

Background: Neutropenia is a severe consequence secondary to chemotherapy of lymphoma non-Hodgkin. It results in hospitalization, complications as infections, more use of antibiotics and can produce mortality. Its frequency fluctuates from 35% to 85% during all cycles of chemotherapy according to several studies. Some small trials have established the utility of the granulocyte colony-stimulating factor to reduce intervals between cycles of chemotherapy.

Case reports: Five cases with neutropenia secondary to chemotherapy for the treatment of lymphoma non-Hodgkin treated with pegfilgrastim are reported.

Discussion: Pegfilgrastim was useful in the correction of neutropenia secondary to chemotherapy for lymphoma non-Hodgkin. Moreover, pegfilgrastim showed a good profile of security.

Key words: filgrastim; lymphoma, non-Hodgkin; leutropenia; therapeutics, México.

¹Departamento de Hematología.

²Jefatura de Medicina Interna.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio del Estado de Puebla (ISSSTEP). México.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Solís Poblano. Bvd. Díaz Ordaz 3906, Col. Anzures. Puebla, Pue. Teléfono: (222) 237 9880. Celular: 045 22 2393 8740. Correo electrónico: jchemato@yahoo.com

▷ INTRODUCCIÓN

El término linfoma hace referencia a un conjunto de tumores que se desarrollan en el sistema linfático (cáncer linfático), también conocidos como tumores sólidos hematológicos para diferenciarlos de las leucemias. La Organización Mundial de la Salud clasifica al linfoma en dos tipos según su origen celular, el linfoma más frecuente es conocido como linfoma no Hodgkin (LNH), donde predomina las células “B” y representa más de 90% de los casos.¹

Como en otros tipos de cánceres, la incidencia del LNH se ha incrementado considerablemente en las últimas dos décadas, ocupando el quinto lugar dentro de las neoplasias más frecuentes en los Estados Unidos y se registran hasta 25 casos por cada 100 000 habitantes.² Constituye el tercer tipo de cáncer con mayor crecimiento en su frecuencia, después del melanoma y del cáncer de pulmón.

En México, el LNH constituye el tercer cáncer más común en el sexo masculino (7.1%) y el cuarto en el femenino (2.6%). Se ha constatado que en México también se ha incrementado la frecuencia del LNH.³ Cabe señalar que si bien el LNH puede manifestarse en cualquier edad, su mayor incidencia es en la etapa productiva del individuo, en el 90% de los casos.⁴

El tratamiento del linfoma ha tenido un avance muy significativo en la última década; se ha observado que de ser una neoplasia con alta mortalidad, actualmente es un tipo de cáncer curable en una elevada proporción de pacientes. Para el caso particular del linfoma agresivo (el más común), hasta 80% de los casos son susceptibles de curación con las nuevas modalidades de tratamiento. La neutropenia es el principal efecto grave en el tratamiento con quimioterapia (QT) para el cáncer; con frecuencia requiere hospitalización y uso de antibióticos. También es causa de complicaciones de tipo infeccioso y puede causar la muerte. Según la definición empleada en cada

Tabla 1.

Cifras de leucocitos y neutrófilos de los pacientes antes del inicio de QT y después de cada ciclo.

| Etapa | Leucocitos | Neutrófilos |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| Pre-QT | 8.7 ± 2.14 (6.4-11.9) | 6.5 ± 2.3 (4.7-9.9) |
| 1er. ciclo de QT | 7.7 ± 1.8 (5.6-9.6) | 5.8 ± 1.6 (4.4-7.8) |
| 2° ciclo de QT | 14.2 ± 9.9 (6.7-25.6) | 11.4 ± 9.2 (4.5-23.8) |
| 3er. ciclo de QT | 7.4 ± 1.7 (5.4-9.5) | 5.3 ± 1.9 (3-7.4) |
| 4° ciclo de QT | 7.7 ± 4.8 (4.6-16.1) | 5.9 ± 4.8 (2.9-14.4) |
| 5° ciclo de QT | 4.3 ± 1.8 (1.7-6.6) | 3.7 ± 1.1 (2.8-5.1) |
| 6° ciclo de QT | 4.7 ± 1.1 (3.4-6.3) | 2.4 ± 1.1 (0.7-3.1) |
| 7° ciclo de QT | 4.9 ± 2.1 (2.6-7.9) | 3.4 ± 1.6 (1.5-5.3) |

estudio, la neutropenia se registra en 35% a 85% de los pacientes durante todos los ciclos de QT. Algunos estudios con pequeños tamaños muestrales han establecido la utilidad del factor estimulante de colonias de granulocitos para reducir los intervalos de tratamiento con CHOP y con CEOP.⁵⁻⁷

Pegfilgrastim: El pegfilgrastim, filgrastim SD-01 o GSCF-SD01 (*Neulastim*®), es un factor estimulante pegilado de colonias de granulocitos de larga duración. Su mecanismo de acción es similar al del filgrastim, sin embargo, la conjugación de la citocina con una molécula ramificada de polietilenglicol (pegilación), incrementa significativamente su vida media terapéutica al reducir su depuración renal permitiendo su administración en dosis única tras cada ciclo de quimioterapia citotóxica para tumores malignos.⁸

Pegfilgrastim y filgrastim presentan el mismo mecanismo de acción, causan aumento marcado de los neutrófilos en la sangre periférica en 24 horas, con elevaciones mínimas de los monocitos y linfocitos. Al igual que filgrastim, los neutrófilos producidos en respuesta a pegfilgrastim funcionan normalmente o mejor como lo demuestran las pruebas de quimiotaxis y de función fagocítica.⁸

Tabla 2.

Cifras de leucocitos y neutrófilos de los pacientes en los días 0 y 7 de cada ciclo.

| Ciclos | Leucocitos, promedio (intervalo) | | Neutrófilos, promedio (intervalo) | |
|--------|----------------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------|
| | Día 0 | Día 7 | Día 0 | Día 7 |
| 1 | 7.7 ± 1.8 (5.6-9.6) | 3.1 ± 2.7 (0.5-6.8) | 5.8 ± 1.7 (4.4-7.8) | 2.0 ± 2.1 (0.1-4.9) |
| 2 | 14.2 ± 9.9 (6.7-25.6) | 1.6 ± 0.6 (1.0-2.4) | 11.4 ± 9.2 (4.5-23.8) | 0.8 ± 0.5 (0.2-1.4) |
| 3 | 7.4 ± 1.7 (5.4-9.5) | 2.1 ± 1.9 (0.5-4.2) | 5.3 ± 1.9 (3.0-7.4) | 1.3 ± 1.6 (0.1-3.1) |
| 4 | 7.7 ± 4.8 (4.6-16.1) | 2.9 ± 2.5 (0.9-6.9) | 5.9 ± 4.8 (2.9-14.4) | 2.2 ± 2.6 (0-6.5) |
| 5 | 4.3 ± 1.8 (1.7-6.6) | 1.6 ± 0.9 (0.6-2.7) | 3.7 ± 1.1 (2.5-5.1) | 1.1 ± 0.9 (0.1-2.3) |
| 6 | 4.7 ± 1.1 (3.4-6.3) | 0.9 ± 0.3 (0.5-1.2) | 2.4 ± 1.1 (0.7-3.1) | 0.5 ± 0.3 (0.1-0.8) |

Tabla 3.

Cifras de neutrófilos de los pacientes en los días 7 y 14 de cada ciclo.

| Ciclo | Día 7 | Día 14 | p |
|-------|-----------|-----------|--------|
| 1 | 2.0 ± 2.1 | 6.8 ± 2.9 | < 0.05 |
| 2 | 0.7 ± 0.5 | 6.7 ± 3.7 | < 0.05 |
| 3 | 1.3 ± 1.6 | 6.3 ± 2.4 | < 0.05 |
| 4 | 2.2 ± 2.6 | 4.6 ± 0.4 | NS |
| 5 | 0.9 | 4.9 ± 1.9 | < 0.05 |
| 6 | 0.5 ± 0.3 | 3.5 ± 0.9 | < 0.05 |

► CASOS CLÍNICOS

Previa obtención de su respectivo consentimiento informado, se incluyeron cinco casos entre 18 y 65 años de edad con diagnóstico de LNH *de novo*, con una calificación, basados en la escala del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG, por sus siglas en inglés): bilirrubinas séricas totales menores o iguales a dos veces de aumento o más de dos veces arriba del límite superior normal; conteo absoluto de neutrófilos mayor a 20 000 células por milímetro cúbico. Se excluyó a los pacientes con compromiso de la médula ósea de más de 10%, cualquier condición pre-maligna, infecciones activas que requirieron terapias anti-infecciosas sistémicas, dentro de las 72 horas previas al inicio de la QT. Los pacientes recibieron pegfilgrastim mientras duró la QT.

El seguimiento de los casos se realizó hasta 28 días después de recibida la última dosis de pegfilgrastim; todos los pacientes recibieron dosis fijas de 6 mg de pegfilgrastim por vía subcutánea 24 horas después de la última dosis de QT. Se registró la temperatura oral a partir del día uno del ciclo, hasta el final del estudio y se monitorizó, con biometría hemática completa, los días uno, siete y 14 de cada ciclo de QT.

Análisis estadístico: Estadística descriptiva, prueba de los signos de Wilcoxon.

► RESULTADOS

Se estudiaron cinco pacientes con promedio de edad de 49.8 ± 8.6 años; tres con diagnóstico de LNH subtipo difuso de células grandes y dos con LNH subtipo folicular. Las cifras de leucocitos y neutrófilos antes del

tratamiento y después de cada ciclo de QT se presentan en la **Tabla 1** y las cifras de leucocitos y neutrófilos los días cero y siete de cada ciclo, se muestran en la **Tabla 2**. En cada ciclo de QT se aplicó pegfilgrastim y se compararon las cifras de neutrófilos del día siete con las del día 14 de los siete ciclos de quimioterapia R-CHOP agrupados. Las cifras de neutrófilos se muestran en la **Tabla 3**, en la que se aprecia incremento estadísticamente significativo de estas células, posterior al empleo del pegfilgrastim.

Dentro de los eventos adversos, se observó dolor óseo en dos pacientes y un cuadro de infección de vías aéreas superiores que fueron de manejo sencillo.

► DISCUSIÓN

La aplicación de pegfilgrastim resultó ser eficaz en la limitación de la neutropenia, como se estima en los resultados observados en estos pacientes. Asimismo, el pegfilgrastim es seguro ya que sólo se observaron dos eventos de dolor óseo y un evento de fiebre secundario a infección respiratoria de vía aérea superior.

REFERENCIAS

1. Rohatiner AZS, Lister TA. The clinical course of follicular lymphoma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:1-10.
2. Alexander DD, Mink PJ, Adam HO, et al. The non-Hodgkin lymphomas: A review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 2007;120:1-39.
3. Mohar A, Frias-Mendivil M, Suchil-Bernal L, et al. Descriptive epidemiology cancer in the National Cancer Institute of Mexico. *Salud Publica Mex* 1997;39:253-258.
4. Ignacio G, Martínez M, Martínez C, et al. Registro de linfomas: Diagnóstico de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), características clínicas de su presentación y distribución demográfica, durante el 2006. Dentro del Multicentric Hematology Study Group (MHSG). Congreso Anual de la Agrupación Mexicana para el Estudio de la hematología, 2007.
5. Smith GM, Child JA, Cullen MH, et al. A phase I trial to assess the value of recombinant human granulocyte colony stimulating factor (R-MeTHuG-CSF, filgrastim) in accelerating the dose rate of chemotherapy for intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma (NHL). The Central Lymphoma Group. *Hematol Oncol* 1996;14:193-201.
6. Balzarotti M, Spina M, Sarina B, et al. Intensified CHOP regimen in aggressive lymphomas: maximal dose intensity and dose density of doxorubicin and cyclophosphamide. *Ann Oncol* 2002;13:1341-1346.
7. Pronzato P, Lionetto R, Botto F, et al. High-dose intensity cyclophosphamide, epidoxorubicin, vincristine and prednisone by shortened intervals and granulocyte colony-stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma: a phase II study. *Br J Cancer* 1998;78:777-780.
8. Pegfilgrastim (Neulastim®). Información para prescribir. Roche, S.A. de C.V. Disponible en http://www.facmed.unam.mx/bmnd/plm_2k8/src/prods/42043.htm Consultado el 18 de Noviembre de 2009.