

Evaluación de la seguridad y eficacia de Filgrastim en el manejo de la neutropenia febril posquimioterapia o radioterapia, en pacientes onco-hematológicos: reporte de experiencia clínica

Evaluation of efficacy and safety of Filgrastim treatment of febrile neutropenia post-chemotherapy or radiotherapy, in onco-hematologic patients: clinical experience report

Sobrevilla-Calvo P¹, Castañeda-Soto N², Bustamante-Olivera E³, Molina-Pérez A³, Revilla-Beltri J³.

▷ RESUMEN

Introducción: El objetivo del presente estudio fue evaluar retrospectivamente la eficacia y seguridad de Filgrastim, (rHu-G-CSF) en el tratamiento de la neutropenia febril posquimioterapia o radioterapia, en uso clínico habitual en el Instituto Nacional de Cancerología.

Pacientes y métodos: Se revisaron las historias clínicas de los pacientes tratados con G-CSF en el periodo del 2004 al 2008. Las principales variables estudiadas fueron la efectividad (aumento en el nivel de neutrófilos absolutos posterior a la aplicación de Filgrastim) y la seguridad (efectos adversos).

Resultados: Cumplieron con los criterios de selección 37 historias clínicas. La dosis de 300 mcg diarios, con un promedio de 4.35 días de tratamiento, produjo un aumento estadísticamente significativo en la cuenta final de neutrófilos absolutos con respecto al valor basal. El 86.5% de los pacientes respondieron al tratamiento con Filgrastim. El 75.7% de los pacientes presentó efectos adversos, los más frecuentes fueron: fiebre (30%) y cefalea (10%).

▷ ABSTRACT

Introduction. The objective of this assay was to evaluate the efficacy and safety of Filgrastim, rHu-G-CSF use as treatment of patients with febrile neutropenia post-chemotherapy or radiotherapy in the National Institute of Cancerology.

Patients and methods: Data files of patients treated with G-CSF between 2004 to 2008 were reviewed. The main variables evaluated were efficacy (increase in the absolute neutrophils blood levels after administration of Filgrastim) and safety (secondary events).

Results: 37 clinical charts fulfilled all the selection criteria. The daily dose of 300 mcg, during an average of 4.35 day of treatment, elicited a statistically significant increment on absolute neutrophils counts compared with baseline. 86.5% of patients responded to Filgrastim treatment. 75.7% presented secondary events, most common were: fever (30%) and headache (10%).

Conclusion: The use of Filgrastim was effective and safety in the treatment of febrile neutropenia, stimulating the recovery of neutrophils levels and reducing infection risk, facilitating antineoplastic treatment completion.

Key words: chemotherapy, radiotherapy, neutropenia, Filgrastim.

1 Jefe del Servicio de Medicina Interna del Instituto Nacional de Cancerología. 2 Oncólogo Adscrito al Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Cancerología. 3 Probiomed, S.A. de C.V.

Correspondencia: Dr. Pedro Sobrevilla Calvo. Dirección: Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando No. 22, Col. Sección XVI, C.P. 14080. Delegación Tlalpan. Correo electrónico: sobrevilla.pedro@gmail.com.

Conclusión: La utilización de Filgrastim en neutropenia febril favoreció la recuperación y disminución del riesgo de infecciones en condiciones de uso clínico habitual, facilitando el cumplimiento del tratamiento de quimioterapia y/o radioterapia en pacientes oncológicos.

Palabras clave: quimioterapia, radioterapia, neutropenia, Filgrastim

▷ INTRODUCCIÓN

El objetivo de la terapia antineoplásica es erradicar la clona maligna en pacientes con tumores sólidos o hematológicos por medio de fármacos (quimioterapia, QT) y por uso de radiación de alta energía (radioterapia, RT) para destruir las células cancerosas. Un efecto secundario frecuente de ambas modalidades es la disminución de los niveles de neutrófilos y plaquetas en la sangre periférica, situación que no permite el cumplimiento o intensificación de sus ciclos de tratamiento.

La neutropenia febril es una afección caracterizada por fiebre y disminución del número de neutrófilos en la sangre; siendo menos de 500 mil células/mL¹ de alto riesgo para el desarrollo de infecciones. La mayor posibilidad de infección se presenta en aquellos con neutropenia severa o profunda, definida como en cuenta absoluta de neutrófilos \leq 100 mil células/mL.¹⁻³ Entre 30-60% de pacientes neutropénicos que presentan fiebre, se les detecta una infección establecida u oculta, así la fiebre es la principal y algunas veces, la única manifestación de infecciones severas en estos pacientes.⁴

La neutropenia febril es un evento frecuente para los pacientes con neoplasias sometidos a quimioterapia y/o radioterapia y es una situación potencialmente mortal. El tratamiento de la neutropenia febril incluye el uso de antibióticos y de factores estimulantes de colonias (FEC) tales como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF).⁵

Los FEC se han empleado tanto de manera profiláctica como terapéutica,⁶ de modo que con su ayuda se puede acelerar la recuperación de la fórmula blanca entre los ciclos de QT y/o RT hecho que también permite el incremento de la dosis de QT, lo cual puede mejorar la eficacia de la misma.^{6,7}

El aumento de los costos que implica la hospitalización, exposición a patógenos nosocomiales, en la mayoría de los casos con una mayor agresividad que los que se pueden adquirir en el medio domiciliario, traen como consecuencia un deterioro de la calidad de vida así como económico, ya sea por el costo de la hospitalización, antibióticos, terapia y las limitaciones laborales.⁴

Los FEC son citocinas que estimulan y aceleran la producción de una o más líneas celulares en la médula ósea.^{1,2} Los FEC son capaces de actuar sobre las células tallo o las células progenitoras comprometidas, de modo que produzcan gran cantidad de neutrófilos, basófilos, eosinófilos, monocitos, eritrocitos y plaquetas. Cada factor recibe el nombre del tipo celular que estimula predominantemente en cultivos *in vitro* de células madre.^{8,9}

Estas proteínas son un grupo de glucoproteínas solubles de bajo peso molecular (< 100 kDa) que actúan sobre el tejido hematopoyético por unión a receptores específicos en la superficie estimulando la proliferación, diferenciación y activación celular.

Los FEC se consideran de gran importancia como agentes terapéuticos, ya que poseen la habilidad de estimular el desarrollo *in vitro* e *in vivo* de colonias de células hematopoyéticas a partir de células progenitoras. Este concepto es la base para su uso en la recuperación de células hematopoyéticas en diversas enfermedades hematológicas, como apoyo en el tratamiento de enfermedades infecciosas y el manejo de pacientes después de QT y/o RT.^{6,9}

Filgrastim, rHu-G-CSF es una proteína recombinante humana producida con tecnología Mexicana, mediante técnica de ADN recombinante; estimula la proliferación, diferenciación y maduración de la serie granulocítica, particularmente neutrófilos; consta de 175 aminoácidos, no está glucosilado y su estructura es idéntica a la forma "b" del G-CSF endógeno.

▷ PACIENTES y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, de ámbito nacional, basado en los datos contenidos en las historias clínicas de pacientes con neutropenia febril secundaria a quimioterapia o radioterapia (criterios de ASCO) en el periodo del 2004 al 2008. En el estudio participaron 2 médicos y 1 administrativo del servicio de oncohematología. El estudio fue aprobado por el comité de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Cancerología México (INCAN). Se llevó a cabo entre noviembre del 2007 a marzo del 2008.

Los investigadores participantes en el estudio revisaron un total de 110 historias clínicas de pacientes con neutropenia febril posquimioterapia y/o radioterapia para incluir aquellos pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 70 años de edad
- Pacientes con neoplasias hematológicas o neoplasias sólidas
- Neutropenia secundaria a QT y/o RT soportada por estudios de laboratorio
- Tratamiento de la neutropenia con Filgrastim-rHu-G-CSF
- Pacientes con historia clínica completa

Los criterios de exclusión fueron:

- No haber recibido Filgrastim o haber recibido cualquier otro FEC durante el periodo estudiado
- Pacientes con historia clínica incompleta o ausencia de datos evaluables

En todos los casos el factor estimulante de colonias se administró 24 horas después de finalizada la quimioterapia.

Los pacientes que a pesar de la administración de G-CSF presentaron alguna infección, fueron tratados con antibióticos de tipo aminoglucósidos y cefalosporinas de segunda y tercera generación a dosis habituales.

De las 110 historias clínicas iniciales, se realizó una selección, para obtener 37 historias clínicas que cumplieron los criterios de inclusión, teniendo en cuenta que, al ser un estudio retrospectivo, habría un número elevado de casos que no contendrían toda la información necesaria para este estudio.

Para cada expediente se llenó un formato de reporte de caso donde se recabaron las siguientes variables: iniciales, peso, edad, género, diagnóstico clínico de base, régimen terapéutico, valores de laboratorio basales y finales, días de tratamiento con FEC, niveles basales y finales de leucocitos y neutrófilos, terapia concomitante, evento adverso.

► RESULTADOS

Se solicitó a los investigadores que, de forma retrospectiva, registraran en los formatos de reportes de caso la información de las 37 historias clínicas que cumplieron con los criterios de inclusión. Al ser un estudio de revisión, hay un número elevado de casos que no contienen la información de todas las variables del estudio; por ello, no siempre el dato se refiere al total de expedientes revisados ($n = 110$). El **Tabla 1** muestra las características clínicas de los casos evaluados.

Tabla 1.

Características clínicas de los 37 pacientes incluidos en el estudio

Género	
Masculino	67.5 % (n = 25)
Femenino	32.5 % (n = 12)
Rango de edad	
< 20 años	24.32% (n = 9)
21-40 años	27.02% (n = 10)
41-60 años	40.54 % (n = 15)
> 61 años	8.1% (n = 3)
Rango de peso	
30-50 kilos	25% (n = 9)
51-70 kilos	55.55% (n = 20)
> 71 kilos	19.44% (n = 7)
Diagnóstico clínico de base	
Leucemia mieloblástica Aguda	13.51% (n = 5)
Linfoma no Hodgkin	35.13% (n = 13)
Leucemia Linfoblástica Aguda	27.02% (n = 10)
Otros	24.32% (n = 9)
Días de tratamiento promedio	4.35 S = 1.67 C.V. 38.38%
Hombres	4.32 S = 1.54 C. V. 35.81%
Mujeres	4.42 S = 1.97 C.V. 44.72%
Cuenta absoluta de neutrófilos lectura basal $\times 10^3/\text{mL}$	Promedio .3895 S = 0.7693 C. V. 197.54%
Hombres	0.44 S = 0.88 C.V. 198.28%
Mujeres	0.28 S = 0.4745 C. V. 172.04%
Cuenta absoluta de neutrófilos lectura final $\times 10^3/\text{mL}$	Promedio 2.736 S = 3.806 C. V. 139.08%
Hombres	2.49 S = 3.77 C.V. 151.267%
Mujeres	3.24 S = 3.99 C. V. 123.172%

S = Desviación estándar
C.V.= Coeficiente de Variación

► ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para los niveles de neutrófilos iniciales y finales se calcularon estadísticos descriptivos: número de observaciones, media, desviación estándar, varianza, coeficiente de variación, intervalos de confianza al 95% tanto para cada una de las variables como para la diferencia entre ellas.

Las diferencias de los valores medios de neutrófilos al inicio del tratamiento y al final del mismo, se obtuvieron mediante la prueba t de Student de muestras

Tabla 2.

Análisis estadístico antes y después del Tx con G-CSF

	Niveles de neutrófilos	
	Inicial	Final
Cantidad de observaciones	37	37
Promedio	0.389459	2.73622
Desviación estándar	0.769343	3.80562
Varianza	0.591889	14.4828
Coefficiente de variación	197.541%	139.083%
Intervalo de confianza al 95%	[0.132947, 0.645972]	[1.46736, 4.00508]
t de Student	t = -3.82; 36 gl; p < 0.05	

Tabla 3.

Días de tratamiento con Filgrastim

	Min.	Máx.	Prom.	Desv. est.
Hombres	2	8	4.32	1.54
Mujeres	2	9	4.42	1.97

relacionadas. Asimismo, se analizaron las diferencias en las desviaciones estándar mediante un cociente de varianzas. El **Tabla 2**, muestra los resultados de estos análisis.

▷ DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Se incluyó un total de 37 casos, edad comprendida entre los 17 y 68 años ($\chi = 42.5$), 67.5% de los casos fueron hombres (25/37), con un peso promedio de 60.31 kg. El principal diagnóstico clínico de base fue el linfoma no Hodgkin, presentándose en 35.13% (13/37), seguido de la leucemia linfoblástica aguda en 27.02% (10/37). El promedio de días de tratamiento fue de 4.37 (**Tabla 3**). El esquema de quimioterapia más utilizado fue el de ciclofosfamida + adriamicina + vincristina.

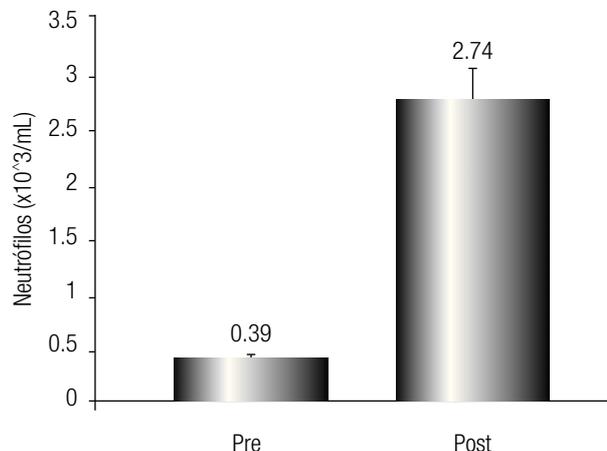
▷ EFICACIA

La **Figura 1** muestra el valor promedio de los valores basales de neutrófilos absolutos comparado con los finales, observándose diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$, $t = -3.82$).

Al hacer el análisis por grupos separados (tumores sólidos y leucemias), se observó de igual manera un incremento significativo (**Figura 2**).

Figura 1.

Número de neutrófilos absolutos antes y después del tratamiento con G-CSF en pacientes con posquimioterapia o radioterapia. Existe una diferencia estadísticamente significativa en el promedio de neutrófilos absolutos, pre y postratamiento a 95% de confianza ($t = -3.82$; 36 gl; $p < 0.05$).



El análisis multivariado demostró que no existe relación del peso o edad sobre el efecto del Filgrastim en los niveles de neutrófilos absolutos.

▷ SEGURIDAD

El 2.7% ($n = 1$) de los 37 pacientes no presentó efecto secundario alguno registrado. Los efectos adversos (EA) más habituales fueron registrados en 75.67% del total de pacientes (28/37) (**Tabla 4**): fiebre (30%), cefalea (10%) tomando en cuenta que éstos pueden ser ocasionados por el uso del factor estimulante de colonias, a diferencia de los demás eventos adversos que se atribuyen a la medicación para el tratamiento de la enfermedad base, taquicardia (8%), diarrea (6%) y somnolencia (6%). Los EA registrados fueron leves o moderados en 100% de los casos. Los EA referidos no ocasionaron la suspensión del tratamiento con Filgrastim.

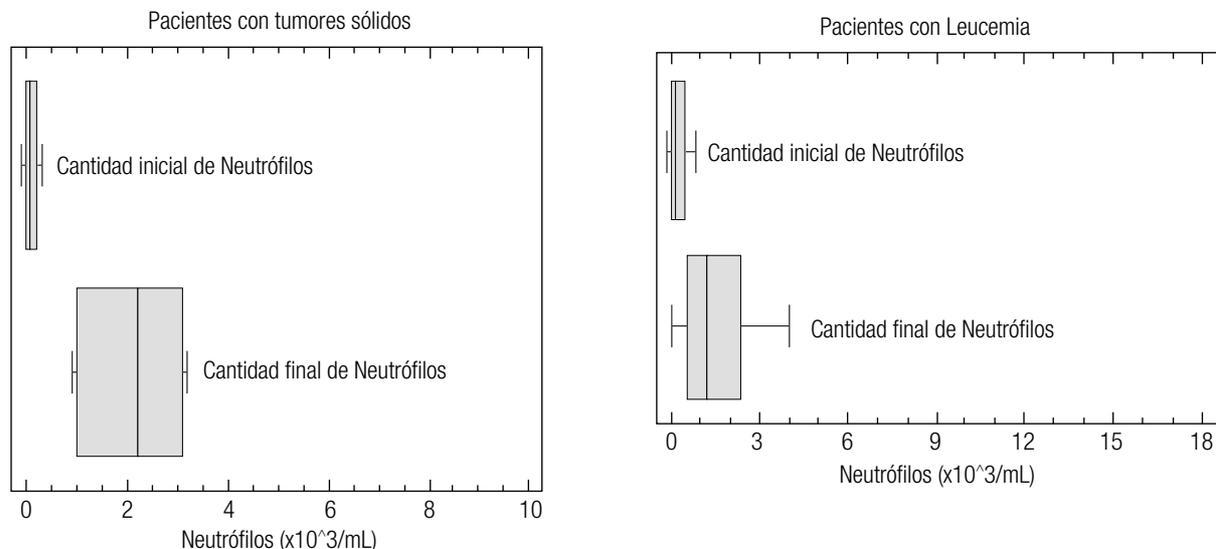
▷ DISCUSIÓN

La duración de la terapia con Filgrastim necesaria para atenuar la neutropenia que haya ocasionado la quimioterapia y/o radioterapia, dependerá del potencial mielosupresivo del régimen empleado.

En estos pacientes la respuesta del factor estimulante de colonias de granulocitos sobre la médula ósea permitió la estimulación, proliferación, diferenciación y maduración

Figura 2.

Número de neutrófilos absolutos antes y después del tratamiento con G-CSF en pacientes con posquimioterapia o radioterapia. Existe una diferencia significativa entre las medias de las dos muestras.



de los granulocitos, manteniendo niveles de neutrófilos aceptables para prevenir una infección que pudiera complicar aún más el estado de salud del paciente.

Los pacientes que a pesar de la administración de G-CSF presentaron alguna infección, fueron tratados con antibióticos de tipo aminoglucósidos y cefalosporinas de segunda y tercera generación a dosis recomendadas según el tipo de infección.

La respuesta observada en los pacientes tratados en este estudio es similar a la publicada por otros autores en relación, tanto al incremento en los niveles de neutrófilos como los efectos adversos reportados por los sujetos, que son los esperados en los pacientes que cursan con neutropenia y sepsis.

Durante la observación de pacientes en este estudio se estableció que la dosis recomendada para el uso del G-CSF es de 300 µg/día por 5 días, ya que el porcentaje de cambio fue significativamente mayor en aquellos pacientes que utilizaron en promedio este esquema.

► CONCLUSIÓN

Este estudio corrobora los hallazgos de otros estudios múltiples^{6-8,10,11}, sobre la efectividad de Filgrastim en el tratamiento de la neutropenia febril posquimioterapia o radioterapia. El Filgrastim en este grupo de pacientes

Tabla 4.

Relación de eventos adversos más frecuentes con Filgrastim

Fiebre	15 (30 %)
Cefalea	5 (10 %)
Taquicardia	4 (8 %)
Diarrea	3 (6 %)
Somnolencia	3 (6 %)
Otros	20 (40 %)

presentó una buena eficacia y tolerabilidad, con pocos efectos adversos y abandonos del tratamiento, como se observó en el tratamiento durante el estudio. Todo ello hace que un factor estimulante de colonias hecho en México con tecnología cien por ciento mexicana, sea de gran utilidad en todos los pacientes que padezcan neutropenia febril, posquimioterapia o radioterapia en los cuales demostró eficacia y seguridad.

Bibliografía

- Marcos F, Albo I, Árbol F, Viana A, Juárez F, Durán A. Tratamiento de la neutropenia febril secundaria a quimioterapia, con antibióticos orales de modo ambulatorio. *Oncología Barcelona* 2004;27(9):27-30.
- Torres H, Bodey G, Rolston K, Kantarjian H, Raad I, Kontoyiannis D. Infections in patients with aplastic anemia: experience at a tertiary care cancer center. *Cancer* 2003;98(1):86-93.
- Hughes W, Armstrong D, Bodey G, Bow E, Brown A, Calandra T, Feld R *et al.* Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51.

4. Kinnunen U, Syrjala H, Koskela M, Kujala P, Koistinen P. Continuous monitoring blood culture screening system improves the detection of bacteraemia in neutropenic patients. *Scan J Infect Dis* 1996;28:287-92.
5. Santolaya de P ME. Neutropenia febril en el niño con cáncer. Conceptos actuales sobre criterios de riesgo y manejo selectivo. *Rev Méd Chile* 2001;129:1449-1454.
6. Mangi M, Newland A. Prophylactic and therapeutic use of GM-CSF. *Eur J Cancer* 1999;35(33):4-7.
7. Maher D, Lieschke G, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Wolf M *et al*. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann intern Med* 1994;121(7):492-501.
8. Schmitz N, Linch D, Dreger P, Goldstone A, Boogaerts M, Ferrant A *et al*. Randomised trial of Filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996;347:353-357.
9. Bensinger W, Singer J, Appelbaum F, Lilleby K, Longin K, Rowley S *et al*. Autologous transplantation with peripheral blood mononuclear cell collected after administration of recombinant granulocyte stimulating factor. *Blood* 1993;81:3158-3163.
10. Sheridan W, Begley C, Juttner C, Szer J, To LB, Maher D *et al*. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by Filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* 1992;339:640-644.
11. Gómez A, Ruiz G, González O, Ruiz A. Trasplante de células hematopoyéticas de sangre periférica utilizando quimioterapia inmunosupresora sin destrucción de la médula ósea: "minitransplante". *Gac Med Mex* 2002; 138 (3): 235-240.