

Pegfilgrastim en la prevención primaria de la neutropenia severa inducida por quimioterapia

Pegfilgrastim in the primary prophylaxis of chemotherapy-induced severe neutropenia

Serrano Olvera Alberto,¹ Albán Fernando,² Villalobos Alberto,³ Gerson Cwilich Raquel.⁴

▷ RESUMEN

Antecedentes: La neutropenia severa (NS) es la toxicidad limitante más común en quimioterapia (QT); su aparición puede complicar la evolución de los pacientes. Además, la NS obliga a reducir o retrasar la dosis de QT. Pegfilgrastim (PgF) es un factor de crecimiento de colonias de granulocitos, unido a una molécula de polietilenglicol.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de PgF en la prevención primaria de la NS inducida por QT.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo llevado a cabo entre octubre de 2006 a junio de 2008. Incluyó a 28 pacientes mayores de 18 años (edad promedio 53.5 años; de ellos 22 mujeres [76.8%] con neoplasia confirmada), quienes fueron tratados con QT, y recibieron profilaxis primaria por NS con PgF 6 mg subcutáneo, en dosis fija, 24 horas después de que terminó cada ciclo de QT. Se realizó biometría hemática el día uno y al nadir de cada ciclo. Se registró edad, sexo, sitio anatómico de la neoplasia, variedad histológica, etapa clínica, estado físico funcional (ECOG), número y tipo de factores de riesgo (FR) de padecer NS y neutropenia febril (NF), esquema y ciclos de QT, número de aplicaciones de PgF, eventos adversos relacionados con PgF, número de retrasos o reducciones de dosis en la aplicación de la QT.

Resultados: Los pacientes recibieron en total 116 ciclos de QT y 116 aplicaciones de PgF. Las combinaciones

▷ ABSTRACT

Background: Chemotherapy-induced severe neutropenia (SN) is the most common dose-limiting toxicity of chemotherapy (CT), its development can complicate the patients evolution. Additionally, SN forces us to reduce CT dosage or to delay its application. Pegfilgrastim (PgF) is a granulocyte colony-stimulating factor bound to a polyethylene glycol molecule.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of PgF as primary prophylaxis of CT-induced SN.

Patients and Methods: A retrospective study from October 2006 to June 2008. The Study included 28 patients > 18 years old with confirmed tumors (mean age 53.5 yrs, 22 of them women [76.8%]), that were treated with CT and received 6 mg PgF fixed-dose, subcutaneously 24 hours after having finished each cycle. Complete blood count (CBC) performed on day one and nadir of each cycle. Age, gender, site of neoplasm, histology, stage, functional state (ECOG), number and types of risk factors (RF) for developing SN and FN, incidence of leucopenia and neutropenia G3-4, scheme and number of CT cycles, number of PgF applications, adverse events related to PgF, delays or dosage reductions were recorded.

Results: Patients received 116 cycles and 116 PgF applications. AC and TAC were the most common treatment combinations. Main RF was feminine gender in 22 patients (78.6%). We recovered 95.7% (111/116) and 77.6% (90/116) basal CBCs and nadir, respectively. In basal counts, leucopenia or neutropenia G 3-4 were not detected, whereas at

1 Oncología Médica, Centro de Cáncer ABC. Subdirección de Investigación clínica. Instituto Nacional de Cancerología; México D.F.
2 Medicina General.

3 Hematología, Centro Médico ABC; México D.F.

4 Oncología Médica; Directora del Centro de Cáncer ABC; México D.F.

Correspondencia: Dr. Alberto Serrano-Olvera. Departamento de Oncología Médica Centro de Cáncer ABC. Sur 128, No. 203. Colonia las Américas. México D.F. CP 01120. Fax: 2572 8430.

Correo electrónico: serranoolvera@yahoo.com.mx,

lfad_doc@hotmail.com, avillabosabc@yahoo.com.mx, rgerson1@yahoo.com

más frecuentes fueron AC y TAC. El FR más común fue el sexo femenino en 22 pacientes (78.6%). En las cuentas basales no se detectó leucopenia ni neutropenia de grados 3 o 4, mientras que al nadir se detectaron tres con leucopenia G3 y 1 G4 (4.4%); neutropenia G4 en cuatro ciclos (4.4%). Reducción de dosis en 1 paciente (3.5%), retraso en nueve ciclos (8.1%), necesidad de antibióticos en dos sujetos (7.1%), infección en uno (3.5%), transfusiones en tres pacientes (10.7%) y síntomas relacionados con PgF en un caso (3.5%).

Conclusiones: Pegfilgrastim es eficaz en la prevención primaria de neutropenia severa relacionada con la quimioterapia. Se debe determinar el riesgo de neutropenia severa en todos los pacientes que reciben esta modalidad de tratamiento.

Palabras clave: Neutropenia severa, neutropenia febril, prevención primaria, pegfilgrastim, México.

the nadir 3 cycles with leucopenia G3 and one G4 were observed; in addition, neutropenia G4 in four cycles (4.4%). There was a decrease of dosage in one patient (3,5%), delay in 9 cycles (8.1%), antibiotic use in 2 cases (7,1%), infection in one (3,5%), transfusions in three patients (10,7%) and symptoms related to PgF in one case (3,5%).

Conclusions: Pegfilgrastim is effective as primary prophylaxis. The risk of chemotherapy induced severe neutropenia should be evaluated for all patients undergo this treatment modality.

Key words: Severe neutropenia, febrile neutropenia, primary prophylaxis, pegfilgrastim, Mexico.

► INTRODUCCIÓN

Los agentes citotóxicos antitumorales ejercen sus efectos en distintos órganos, uno de sus principales blancos primarios es la médula ósea, un sitio donde pueden reducir la hematopoyesis y causar anemia, trombocitopenia y/o neutropenia. Esta última predispone al paciente a las infecciones bacterianas, que pueden poner en peligro su vida. La incidencia de leucopenia severa –relacionada con quimioterapia– varía entre 2% y 28%, mientras que la de neutropenia febril (NF) oscila entre 10% a 57%, y la mortalidad por NF es de 0 a 7%.¹ Hasta 50% de los pacientes con NF sufre una infección oculta y 20% bacteriemia. En la mayoría de los pacientes la infección es causada por organismos gram positivos, negativos u hongos.^{2,3}

Los pacientes que padecen neutropenia severa (NS) sin fiebre también tienen riesgo de infección y de ver afectada adversamente su calidad de vida. Además, la NS obliga a reducir la dosis de los fármacos quimioterapéuticos y/o a retrasar su aplicación, lo cual puede disminuir su eficacia.² La NS se define como el descenso $< 0.5 \times 10^9$ células/L, y se ha observado que la frecuencia de infecciones correlaciona con la profundidad y duración del nadir hematológico (el punto más bajo en la cuenta de neutrófilos inducido por quimioterapia).⁴ Por lo anterior, se considera que la NF constituye una urgencia oncológica que amerita hospitalización, aislamiento y antibióticos, lo que aumenta mucho los costos de tratamiento.⁵ En

EUA se registran 60 mil admisiones hospitalarias al año de pacientes con NF asociada a quimioterapia; 6.8% de ellos fallece. Se ha informado, además, que el costo promedio de la hospitalización es de \$13,332 dólares.⁶

Dados los problemas que derivan de la NS y NF, se consideró necesario valorar el riesgo de provocar estos efectos mielotóxicos, identificar y, a la vez, conocer cuáles son los factores de riesgo que dan origen a estos trastornos. Con base en distintos análisis, se ha informado que los principales factores de riesgo son: edad, mayores 65 años, estado físico funcional deficiente, episodios anteriores de neutropenia febril, radioterapia previa con campos amplios de tratamiento, administración de radioquimioterapia combinada, citopenias debidas a afección de la médula ósea, estado nutricional deficiente y etapas avanzadas de cáncer.⁷⁻¹¹

Con el fin de reducir la incidencia de NS - NF y sus complicaciones, se han empleado los factores estimulantes de colonias de granulocitos, entre ellos filgrastim, lenograstim y pegfilgrastim. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan emplear la profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril sea mayor de 20%.^{1,7,8,11,12} Los factores estimuladores de colonias de granulocitos comprenden un tipo de citocinas que regulan la proliferación, diferenciación y función de las células hematopoyéticas e inducen aumento de los neutrófilos

circulantes.¹³ pegfilgrastim es la forma pegilada del factor estimulador de colonias de granulocitos recombinante humano; la pegilación significa que los residuos de metionina de la cadena N-terminal de filgrastim se encuentran unidos a una molécula de polietilenglicol (20 kD), éstas moléculas son polímeros con pH neutro, no tóxicas e hidrosolubles, capaces de aumentar el tamaño de su estructura original, lo que les permite prolongar la vida media de eliminación renal (de 15 a 80 vs 3.5 horas), según parece, sin alterar las propiedades biológicas de filgrastim. Cuando disminuye la eliminación renal entra en juego un mecanismo llamado autorregulación neutrofílica; experimentos de laboratorio han mostrado que la unión de pegfilgrastim al receptor del factor estimulante del crecimiento de granulocitos en la superficie del neutrófilo da lugar a su internalización y degradación.^{3,4,14,15}

La *Food & Drug Administration* (FDA) aprobó en enero del 2002, el pegfilgrastim por su capacidad de disminuir la frecuencia de infecciones, manifestadas por NF, en pacientes con neoplasias no mieloides, a quienes se administran agentes antitumorales mielosupresores asociados a una elevada frecuencia de NF.^{13,16} Estudios internacionales han valorado la eficacia y seguridad de pegfilgrastim en comparación con filgrastim para prevenir el desarrollo de NS y NF. Los resultados indican que la terapia profiláctica primaria con pegfilgrastim reduce la incidencia de NF, los episodios de hospitalización, el uso de antibióticos, así como el número de retrasos y de ciclos de quimioterapia con reducción de dosis. Estos resultados se han observado en pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas, así como a grupos de alto riesgo.^{5,15,17,18}

El propósito de éste estudio consistió en evaluar la eficacia y seguridad de pegfilgrastim en la prevención primaria de la NS y NF inducidas por quimioterapia.

▷ PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, no comparativo, realizado en un centro oncológico privado entre octubre de 2006 y junio de 2008. El estudio incluyó a todos los pacientes entre 18 y 80 años, sin distinción de sexo, con diagnóstico confirmado de cáncer, que fueron tratados con quimioterapia combinada, en intervalos de 14 o 21 días, ya fuera como terapéutica complementaria primaria o contra la enfermedad metastásica, y quienes recibieron al menos una dosis de pegfilgrastim como profilaxis primaria para prevenir NS y NF.

Por profilaxis primaria se entiende la administración de un factor estimulador de colonias de granulocitos en el primer ciclo de quimioterapia, antes de que inicie la

neutropenia.¹⁹ Veinticuatro horas después de concluir cada ciclo, se aplicó pegfilgrastim 6 mg, dosis fija y única, por vía subcutánea. El día previo o el mismo día de la administración del tratamiento antitumoral, se tomó una muestra sanguínea para determinar la cuenta de leucocitos, neutrófilos, hemoglobina y plaquetas, estos valores se consideraron como los basales de cada ciclo. Se tomó una segunda muestra en el periodo de nadir hematológico (día +7 para esquemas bisemanales y día +10 para los trisemanales) para contabilizar de nuevo las células hematológicas.

En lo que atañe a los pacientes incluidos en este estudio, se elaboraron registros de cada uno, en los que se consignaron los datos siguientes: edad, sexo, sitio anatómico de la neoplasia primaria, variedad histológica, etapa clínica, estado físico funcional (ECOG), número y tipo de factores de riesgo que los predisponían a padecer NS y NF,^{11,20} esquema de quimioterapia utilizado, número de ciclos aplicados, cuenta de leucocitos y neutrófilos basales (día -1 o 1) y en el nadir en cada ciclo, síntomas relacionados con la aplicación del factor estimulador, así como las hospitalizaciones, uso de antibióticos, aplicación de filgrastim, retraso en la administración de la quimioterapia o reducción de la dosis de los fármacos. Los resultados de cada biometría hemática, basales y en el nadir, se colectaron en forma retrospectiva.

Con el propósito de cumplir con los objetivos de éste estudio, la NF se definió como la cuenta absoluta de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9$ células/L y la fiebre como la temperatura corporal $> 38.2^\circ\text{C}$, mientras que la NS se definió como leucopenia o neutropenia de grados 3 y 4, de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad del *National Cancer Institute* (CTCAE v3). La leucopenia de grado 3 correspondió a cifras entre 1.0 y 2.0×10^9 células/L, y la de grado 4 a cuentas inferiores a 1.0×10^9 células/L; la neutropenia de grado 3 comprendió una cuenta absoluta de 0.5 a 1.0×10^9 células/L, y la grado 4, valores menores a 0.5×10^9 células/L., mientras que la hospitalización incluyó toda estancia en el nosocomio mayor de 24 horas. También, se determinó la frecuencia de uso de antibióticos en cada paciente y en cada ciclo de tratamiento. Por otra parte, la seguridad del tratamiento se determinó por medio del análisis de los efectos secundarios relacionados con la administración de pegfilgrastim, así como por la frecuencia de reducciones, retrasos u omisiones en la administración de los ciclos programados de quimioterapia.

El análisis de los resultados se efectuó con los métodos de estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión. La diferencia entre las cuentas de leucocitos y neutrófilos, tanto basales como al nadir, se analizaron con la prueba ANOVA.

▷ RESULTADOS

Durante el periodo que abarcó el estudio, 28 pacientes, con edad promedio de 53.5 años (34 a 77), 22 de mujeres (76.8%) y seis hombres (21.4%), recibieron tratamiento primario con pegfilgrastim para prevenir NS y NF. Las características generales de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. Quienes fueron incluidos en el estudio tenían: cáncer de mama, 11 (39.3%); gastrointestinal, seis (21.4%), y sarcomas de partes blandas, tres (10.7%). Predominaron las neoplasias en etapas avanzadas, nueve (32.1%) en etapa IV, y ocho en etapa III (28.6%); seis pacientes (21.4%) en etapa II y tres (10.7%) en etapa I; además una mujer con neoplasia del cuello uterino y otra de colon recibieron tratamiento por enfermedad recurrente.

En los 28 pacientes se aplicaron 116 ciclos de quimioterapia, mediana de cuatro y rango de uno a seis (**Tabla 1**). Once de los 28 pacientes (39.2%) recibieron cuatro ciclos; nueve (32.1%), seis ciclos; cuatro (14.3%), tres; dos (7.1%) y otros dos un solo ciclo de quimioterapia. Los esquemas de tratamiento consistieron en doxorubicina y ciclofosfamida (AC) en 29/116 ciclos (25%), docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) en 12 (10.3%), FOLFIRI/cetuximab en 12 (10.3%), doxorubicina, ifosfamida y uromitexan (MAI) en 10 (8.6%) ciclos. En todos los pacientes se utilizó terapia combinada, en 20 de ellos (71.4%) con fármacos citotóxicos y, en los ocho restantes (28.6%), agentes citotóxicos y biológicos. En 20 sujetos (71.4%) se empleó la combinación de dos fármacos, en cuatro (14.3%) se usaron tres agentes y en los otros cuatro casos (14.2%) cuatro fármacos. La terapia sistémica tuvo indicación complementaria en 11 pacientes (39.2%); primaria en 6 (21.4%), y para enfermedad metastásica o recurrente en los otros once (39.2%).

Todos los enfermos analizados tuvieron al menos un factor de riesgo de padecer NS o NF (**Tabla 2**). Ocho pacientes (28.6%) acumularon 3 factores, y tres (10.7%) tuvieron 4 factores de riesgo. Entre éstos el más frecuente fue el sexo femenino en 22 casos (78.6%), seguido de neoplasia avanzada en 13 (46.4%) y quimioterapia con riesgo > 20% de NF en 12 casos (42.8%). En lo que respecta a edad mayor a 65 años hubo cuatro sujetos y con radioterapia extensa previa, cuatro más (14.3%).

De los 116 ciclos de quimioterapia aplicados se obtuvieron cuentas hematológicas basales en 111 (95.7%) y al nadir hematológico en 90/116 (77.6%). Se encontró que, para cada ciclo de tratamiento (primero al sexto), la mediana de leucocitos fue 7.8, 7.2, 6.0, 6.1, 6.3, 6.5 x 10⁹ células/L ($p > 0.05$) y al nadir 9.6, 5.5, 7.5, 7.7, 8.2, 9.5 x 10⁹ células/L ($p > 0.05$). Cabe mencionar, que no

Tabla 1.

Características generales de la población.

Tipo de neoplasia	N = 28 pts (%)	Esquema de quimioterapia	N = 28 pts (%)	N = 116 ciclos (%)
Mama	11 (39.3)	AC	8 (28.6)	29 (25)
		TAC	2 (7.1)	12 (10.3)
		TC	1 (3.5)	6 (5.1)
Gastrointestinal	6 (21.4)	FOLFIRI/cetuximab	2 (7.1)	12 (10.3)
		FOLFOX-4/cetuximab	1 (3.5)	1 (0.8)
		TOx/5-FU	1 (3.5)	3 (2.5)
		TOx/5-FU/Bevacizumab	1 (3.5)	6 (5.1)
		Irinotecan/cisplatino	1 (3.5)	3 (2.5)
Sarcomas de partes blandas	3 (10.7)	MAI	2 (7.1)	10 (8.6)
		Gemcitabina/Docetaxel	1 (3.5)	4 (3.4)
Pulmón	2 (7.1)	Gem/carbo/bevacizumab	1 (3.5)	3 (2.5)
		Vinorelbina/cisplatino	1 (3.5)	3 (2.5)
Cuello uterino	2 (7.1)	Irinotecan/cisplatino	1 (3.5)	4 (3.4)
		Paclitaxel/carboplatino	1 (3.5)	2 (1.7)
Encéfalo	2 (7.1)	Carbo/etoposido/bevacizumab	1 (3.5)	6 (5.1)
		Metotrexate AD/ácido folínico	1 (3.5)	4 (3.4)
Próstata	1 (3.5)	Docetaxel/bevacizumab	1 (3.5)	6 (5.1)
Linfoma NH	1 (3.5)	R-CHOP-21	1 (3.5)	2 (1.7)

AC: Doxorubicina/ciclofosfamida; TAC: docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida; TC: docetaxel/ciclofosfamida; FOLFIRI: 5-fluorouracilo/ácido polínico/irinotecan; FOLFOX-4: 5-fluorouracilo/ácido folínico/oxaliplatino; TOx/5-FU: docetaxel/oxaliplatino/5-fluorouracilo; MAI: doxorubicina/ifosfamida/uromitexan; Gem: gemcitabina; Carbo: carboplatino; AD: alta dosis; R-CHOP: rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona.

se observó diferencia estadística alguna entre las cuentas basales y las tomadas al nadir (por ciclo) $p > 0.05$. La cifras de neutrófilos basales, en cada uno de los ciclos, fueron: 5.3, 5.6, 4.1, 4.0, 4.9, 5.1 x 10⁹ células/L ($p > 0.05$) y al nadir de: 6.3, 3.4, 6.4, 5.4, 7.2, 6.8 x 10⁹ células/L ($p > 0.05$); tampoco se observó diferencia entre las determinaciones basales y al nadir (por ciclo) $p > 0.05$ (**Imagen 1**). En ninguna de las mediciones basales se detectó leucopenia o neutropenia de grados 3-4, mientras que en las mediciones al nadir se detectaron tres casos de leucopenia

Imagen 1.

Relación entre las cifras de leucocitos y neutrófilos, y número de eventos de toxicidad de grados 3 – 4 observados.

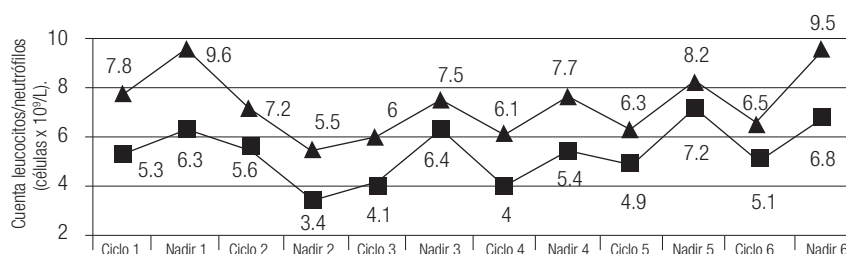


Tabla 2.

Factores de riesgo que propician el desarrollo de neutropenia severa.

	N = pacientes	Porcentaje (%)
Número de Factores de Riesgo		
1	8	28.6
2	9	32.1
3	8	28.6
4	3	10.7
Tipo de Factor de riesgo		
Sexo femenino	22	78.6
Neoplasia avanzada	13	46.4
Quimioterapia > 20% NF	12	42.8
Hemoglobina < 12 gr/L	6	21.4
Radioterapia extensa previa	4	14.3
Edad > 65 años	4	14.3
ECOG >2	2	7.1

NF: Neutropenia febril. ECOG: East Cooperative Oncology Group.

grado 3 (3.3%) y uno de grado 4 (1.1%), así como cuatro episodios de neutropenia grado 4 (4.4%) (Imagen 1). La totalidad de los episodios de leucopenia y/o neutropenia ocurrieron en cinco pacientes (17.8%); cuatro de ellos tenían menos de 50 años, dos con neoplasia avanzada, dos con cáncer de mama y dos recibieron docetaxel. Un paciente (3.5%) cursó con NF y hubo de ser hospitalizado, ya que sufrió herpes zoster severo y ameritó terapia con agentes antivirales, luego de una estancia de cinco días fue egresado con recuperación hematológica completa. Por otra parte, la mediana de hemoglobina en cada uno de los ciclos basales fue: 13.3, 12.5, 11.8, 11.5, 11.7 y 11.7 gr/dL ($p > 0.05$); se detectaron cuatro episodios de anemia de grado 3 (3.6%), y uno de grado 4 (1.1%), mientras que en las cuentas realizadas al nadir, la mediana fue: 12.6, 11.8, 12.1, 11.8, 11.7 y 11.7 gr/dL, respectivamente, ($p > 0.05$), sin eventos tóxicos de grados 3 o 4. En lo que atañe a las plaquetas, solo se observó un evento de grado 4 en el nadir del primer ciclo en un paciente.

En lo que respecta a la seguridad de pegfilgrastim, sólo un paciente (3.5%), en un ciclo, manifestó síntomas relacionados con la administración del pegilado; éstos consistieron en náusea y cefalea. Dos pacientes (7.1%) con NS sin fiebre requirieron antibióticos profilácticos; en ambos, y en el que sufrió Herpes Zoster, se utilizó filgrastim como tratamiento en contra de NS y NF.

Por otra parte, tres pacientes (10.7%) requirieron transfusiones de paquete globular, dos de ellos en una ocasión y uno en cuatro. Además, hubo necesidad de reducir la dosis planeada de los fármacos antitumorales en un paciente (3.5%) durante un ciclo (0.9%), asimismo, de retrasar su aplicación en nueve ciclos (8.1%). Además, en las cuentas hematológicas basales de los ciclos 2 a 6, se observaron 14/88 ciclos (15.9%) con leucocitosis $> 11 \times 10^9$ células/L [mediana 16.3, rango de 11.4 a 18.6]; neutrofilia ($> 8 \times 10^9$ células/L en 9/88 ciclos (10.2%) [mediana 11.8, rango de 11.6, rango de 8.2 a 14.2 $\times 10^9$ células/L] y trombocitosis ($> 500 \times 10^9$ células/L) en 6/88 (6.8%) de los ciclos [mediana 600, rango 515 a 755 mil].

DISCUSIÓN

En este estudio observamos que con el uso de pegfilgrastim, como prevención primaria, hubo baja incidencia de neutropenia de grado 4 (5.5% de ciclos y 17.8% de pacientes) y de neutropenia febril (3.5% de pacientes) inducida por quimioterapia. También, notamos baja incidencia de eventos adversos (3.5%), retraso de tratamientos (8.1%) y de ciclos con reducción de dosis (0.9%). Estos resultados son similares a los reportados en otros estudios comparativos.

La aplicación de factores estimulantes de colonias de granulocitos reduce el riesgo de muerte por infección [RR: 0.55; IC95% 0.33 – 0.90, $p = 0.018$], la mortalidad temprana [RR: 0.60; IC95% 0.43 – 0.83, $p = 0.002$] y la muerte por neutropenia febril [RR: 0.46; IC95% 0.43 – 0.67, $p < 0.001$]. Además, permite mantener la intensidad de dosis de la quimioterapia, en comparación con

los pacientes que no reciben el factor estimulador.¹⁹ En varios estudios prospectivos se ha comparado la eficacia y seguridad de pegfilgrastim con la de filgrastim, como fármacos de prevención primaria en contra de NS, tanto en neoplasias sólidas,²¹⁻²⁵ como hematológicas.²⁶⁻²⁹ Dichos estudios han encontrado que el rango de NF, NS, duración de la recuperación e incidencia de dolor óseo para pegfilgrastim oscila entre 1% a 14%, 15.8% a 84%; 0.6 a 2.8 días, 7% a 45%, respectivamente, mientras con filgrastim los porcentajes fueron: 4% a 27%, 27% a 83%, 1.1 a 2.4 días y 10% a 42%, respectivamente.

En el año de 2007, se publicaron los resultados de un meta-análisis de cinco estudios,^{21-23,26,27} diseñados para determinar la eficacia y seguridad del agente pegilado en comparación con filgrastim como prevención primaria en contra de NS y NF. Este meta-análisis³⁰ incluyó tres estudios fase II y dos de fase III, tres de ellos se realizaron en pacientes con cáncer de mama y dos en sujetos con linfomas. En los cinco ensayos, 319 participantes recibieron pegfilgrastim y 293 filgrastim; el cociente de riesgo acumulado para neutropenia febril en el primer ciclo de tratamiento favoreció al pegilado [RR: 0.64, IC95% 0.43 a 0.97], no hubo diferencia entre ambos medicamentos en relación a la incidencia de neutropenia de grado 4, ni en el tiempo de recuperación de la misma ($p > 0.05$). Otros reportes, con carácter retrospectivo, han informado resultados similares a los detectados por nuestro grupo en relación a la incidencia de NF, proporción de ciclos con retardo o reducción de dosis de los fármacos, hospitalizaciones y uso de antibióticos.^{5,17,31-34} Tanto en los estudios prospectivos como en los retrospectivos se ha informado que se requieren de 10 a 14 aplicaciones subcutáneas de filgrastim para lograr una cuenta sostenida de neutrófilos $> 1.5 \times 10^9$ células/L, mientras que sólo se requiere de una sola aplicación de pegfilgrastim para alcanzar la misma cifra de células.

Como antes se expuso, en nuestro trabajo, la dosis de los fármacos antitumorales se redujo en un ciclo y se retrasó la aplicación del tratamiento en nueve ciclos. Otros estudios han hallado que la necesidad de reducir las dosis es, aproximadamente, de 5%, mientras que los retrasos y/o diferimientos se observan entre 5% y 20% de los ciclos cuando se emplea el pegilado.^{21,29,35,36} En nuestro reporte, sólo un paciente desarrolló síntomas asociados a la aplicación de pegfilgrastim. Diversos autores señalan que el evento adverso más común es el dolor óseo, 7% a 45%,^{21,23,25,27,29,35,36} otros eventos adversos, infrecuentes, son púrpura vascular,²⁹ aumento en los niveles séricos de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, ácido úrico,^{21,23} así como pioderma gangrenoso³⁷ y ruptura esplénica.³⁸ En nuestro estudio detectamos leucocitosis (15.9%),

neutrofilia (10.2%) y trombocitosis (6.8%) sostenida; no se conoce el significado de estos hallazgos; sin embargo, es posible que la leucocitosis se asocie a la premedicación con corticoesteroides, pero no queda clara la explicación en torno a la trombocitosis. Aunque ésta se observa en una pequeña proporción de los ciclos de tratamiento requiere de vigilancia estrecha, ya que la mayoría de los pacientes tienen otros factores de riesgo de sufrir estados de hipercoagulabilidad que pueden favorecer la aparición de eventos trombóticos.

El presente estudio tiene las limitaciones inherentes a su carácter retrospectivo y no es comparativo; el reducido número de sujetos y los pacientes con edades > 65 años, así como la heterogeneidad de las neoplasias estudiadas. No obstante, nuestros resultados son compatibles con los reportados en la literatura, lo cual es producto de una adecuada selección de pacientes con mediano y alto riesgo de NS y NF inducida por quimioterapia. Nuestro trabajo es uno de los pocos que señala con precisión los factores de riesgo para el surgimiento de NS y NF. En la práctica cotidiana es necesario valorar cada uno de los factores que incrementan el riesgo de NS y NF relacionado con la quimioterapia.

Por su carácter retrospectivo, nuestro estudio no incluyó un análisis de calidad de vida ni de los costos. La literatura señala que la neutropenia aumenta el dolor físico, la ansiedad y disminuye la interacción social; también, se reporta que el paciente neutropénico frecuentemente refiere fatiga y emociones negativas.³⁹ Se sugiere evaluar el impacto de la neutropenia severa sobre la calidad de vida del paciente, mediante el instrumento denominado *Functional Assessment of Cancer Therapy-Neutropenia* (FACT-N), el cual muestra correlación entre la neutropenia, malestar físico, preocupación y síntomas parecidos a los de la gripe.⁴⁰ Por otra parte, un estudio de 189 pacientes, tratados con quimioterapia, encontró que quienes son tratados con algún factor estimulador de colonias acuden con menor frecuencia al médico. En ese mismo reporte, se observó que las actividades que ven más afectadas los pacientes neutropénicos son las laborales, relaciones sociales, obligaciones familiares y responsabilidades diarias, así como el trabajo de casa y el cuidado familiar.³⁹

En nuestro estudio, no se realizamos el análisis de costos; sin embargo, en distintos modelos fármaco-económicos se ha reconocido el valor de pegfilgrastim en la prevención primaria de la NF y NS en pacientes de alto riesgo.^{40,41,42} Morgan y colaboradores,⁴³ informaron los resultados de un estudio fármaco-económico, en el que usaron un modelo costo-eficacia en una cohorte hipotética de 100 pacientes tratados con quimioterapia y

prevención primaria en contra de la NF con filgrastim, oegfilgrastim o ningún factor estimulante. Para el escenario sin profilaxis se consideró incidencia de NF en 20%, con filgrastim de 12% y con el agente pegilado de 2%; el número de hospitalizaciones, manejo ambulatorio, muerte y supervivencia se estandarizó en los tres grupos. Los autores concluyeron que pegfilgrastim reduce la frecuencia de episodios de neutropenia febril y sus costos, los cuales se estimaron en \$1 290 000 pesos sin profilaxis, \$ 939 400 con filgrastim y \$760, 800 con el agente pegilado, lo que implica una reducción de costos del 35%.

▷ CONCLUSIONES

Pegfilgrastim es eficaz y seguro como instrumento de prevención primaria de neutropenia severa y/o neutropenia febril inducida por quimioterapia. En la planeación del tratamiento con quimioterapia se debe evaluar los factores de riesgo que pueden provocar neutropenia severa. Con base en estas evidencias sugerimos que todo paciente con alto riesgo, debe recibir terapia profiláctica primaria con pegfilgrastim.

REFERENCIAS

- Greil R, Psenak O, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the applications. *Ann Oncol* 2008;19 (2):116-119.
- Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy induced neutropenia: risks, consequences and new directions for its management. *Cancer* 2004;100:228-237.
- Gabrilove JL. An analysis of current neutropenia therapies, including pegfilgrastim. *Clin Cornerstone* 2006;8 (5):S19-S28.
- Waladkhani A. Pegfilgrastim: a recent advance in the prophylaxis of chemotherapy induced neutropenia. *Eur J Cancer Care* 2004;13:371-379.
- Almenar D, Mayans J, Juan O, Garcia Bueno JM, Jalón JJ, Frau A, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte-colony stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain - results of the LEARN study. *Eur J Cancer Care* 2009;18: 280-286.
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005;103:1916-1924.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24(19):3187-3206.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth factors. VI-2009. www.nccn.org
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-2453.
- Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2003; 1: 23-35.
- Kouroukis CT, Chia S, Verma S, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol* 2008;15:9-23.
- Gridelli C, Aapro MS, Barni S, et al. Role of colony-stimulating factors (CSF's) in solid tumors: Results of an expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:53-64.
- Bhana N. Granulocyte colony-stimulating factors in the management chemotherapy-induced neutropenia: evidence based review. *Curr Opin Oncol* 2007;19:328-335.
- Curran MP, Goa KL. Pegfilgrastim. *Drugs* 2002; 62:1207-1213.
- Siena S, Secondino S, Giannetta L, et al. Optimizing management of neutropenia and anemia in cancer chemotherapy - advances in cytokine therapy. *Crit Rev Hematol Oncol* 2003;48S:S39-S47.
- FDA approved label for Neulasta. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cder/biologics/products/pegfam013102.htm>
- Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007;12:1416-1424.
- Mughal TI. Current and future use of hematopoietic growth factors in cancer medicine. *Hematol/Oncol* 2004;22:121-134.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating growth factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;21:3158-3167.
- Lyman GH. Risks and consequences of chemotherapy induced neutropenia. *Clin Cornerstone* 2006;8 (5):S12-S18.
- Green MD, Koelbl 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.
- 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.
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13:903-909.
- von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al. Pegfilgrastim + ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC docetaxel/doxorubicin(cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008;19 292-298.
- Romieu G, Clemens M, Mahlberg R, et al. Pegfilgrastim supports delivery of FEC-100 chemotherapy in elderly patients with high-risk breast carcinoma: a randomized phase II trial. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2007;64:64-72.
- Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, et al. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1503-1508.
- Vose J, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:514-519.
- Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Hematologica* 2006;91:496-502.
- Sierra J, Szer J, Kassis J, et al. A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low to intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase II trial. *BMC Cancer* 2008;8:195.
- Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim in febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled-trials. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2283-2295.
- Ozer H, Mirtsching B, Rader M, et al. Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist* 2007;12:484-494.
- Schippinger W, Holub R, Dandachi N, et al. Frequency of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving epirubicin and docetaxel/paclitaxel with colony-stimulating growth factors: a comparison of filgrastim or lenograstim with pegfilgrastim. *Oncology* 2006;70:290-293.
- Morrison VA, Wong M, Hershman D, et al. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3 - 4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm* 2007;13:337-348.
- von Minckwitz G, Schwenkglens M, Skacel T, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:608-617.
- Jones RL, Walsh G, Ashley S, et al. A randomized pilot phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. *Br J Cancer* 2009;100:305-310.
- Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:1178-1184.
- Miail FM, Harman K, Kennedy B, Dyer MJS. Pyoderma gangrenosum complicating pegylated granulocyte colony stimulating factor in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2005;132:114-117.

38. Arshad M, Seiter K, Bilaniuk J, et al. Side effects to cancer treatment: CASE 2. Splenic rupture following pegfilgrastim. *J Clin Oncol* 2005;23:8533-8534.
39. Fortner BV, Tauer K, Zhu L, et al. Medical visits for chemotherapy-induced neutropenia: a survey of the impact on patient time and activities. *BMC Cancer* 2004;4:22
40. Wagner LI, Beamont JL, Ding B, et al. Measuring-health quality of life and neutropenia - specific concerns among older adults undergoing chemotherapy: validations of the functional assessment of cancer therapy-neutropenia (FACT-N). *Supp Care Cancer* 2008;16:47-56.
41. Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health* 2008;11:172-179.
42. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, et al. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma: a cost – effectiveness analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1019-1024.
43. Morgan G, Nambo LMJ, Reynoso NN. Análisis económico del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para prevenir eventos de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa. *GAMO* 2009;8:26-32.