

ARTICULOS ORIGINALES

Evaluación de la eficacia del ior[®] Leukocim en pacientes con neutropenia.Evaluation of ior[®] Leukocim efficacy on patients with Neutropenia.

Dra. Ana María Ramos Cedeño⁽¹⁾, Lic. Leslie Pérez Ruiz⁽²⁾, Dr. Julio Dámaso Fernández Águila⁽³⁾, Dra. Tamara Guerra⁽⁴⁾, Maritza Cabrera Zamora⁽³⁾, Lic. Hailen Bobillo López⁽⁵⁾.

¹MsC. Especialista de II Grado en Farmacología. Profesor Auxiliar. ²Lic. en Farmacia. Profesor Instructor. Investigador Agregado. Facultad de Ciencias médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado". Cienfuegos. ³Especialista de II Grado en Hematología. Profesor Asistente. Hospital Provincial "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos. ⁴Especialista de I Grado en Hematología. ⁵Lic. en farmacia. Investigador. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Ciudad de La Habana.

RESUMEN

Fundamento: Neutropenia e infecciones son los efectos colaterales más limitantes de la aplicación de quimioterapia. El factor estimulante de colonias granulocíticas activa los neutrófilos, acorta el período neutropénico y puede ser efectivo contra el riesgo potencial de infección. Para su comercialización se necesitan estudios que avalen su efectividad y seguridad. **Objetivo:** Evaluar el impacto del G-CSF en profilaxis primaria, secundaria y episodios de neutropenia, en pacientes oncohematológicos de la provincia de Cienfuegos. **Método:** Se estudiaron 95 episodios neutropénicos recogidos en historias clínicas y cuadernos de recogida de datos, pertenecientes a 47 pacientes tratados en el Hospital Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos y acaecidos durante un año (2005-2006). Se analizó: datos demográficos, valores del conteo absoluto de neutrófilos, número de dosis administradas, régimen de tratamiento y posibles interrupciones de este. **Resultados:** El 50,5 % recibió el tratamiento de forma ambulatoria. En 9 episodios hubo interrupción de tratamiento 9,5 % y el número medio de dosis administradas para obtener la recuperación del conteo absoluto de neutrófilos fue de 6,69. **Conclusiones:** El producto resultó efectivo, pues pudo constatar la disminución del número de episodios neutropénicos y la elevación de los valores de neutrófilos en aproximadamente una semana, lo que permitió que

un mejor seguimiento de la quimioterapia a los pacientes de la serie estudiada.

Palabras clave: Evaluación de medicamentos; neutropenia (prevención & control); neutrófilos; oncología por radiación; Hematología; enfermedades hematológicas; quimioterapia

ABSTRACT

Background: Neutropenia and infections are the most restrictive side effects in chemotherapy application. The granulocytic colonies stimulating factor activates the neutrophils, shortens the neutropenic period and can be effective against the potential risk of infection. There is a need of studies for its commercialization to endorse their effectiveness and security. **Objective:** To evaluate the impact of the G-CSF in primary and secondary prevention and neutropenia episodes, in oncohaematological patients in Cienfuegos. **Method:** 95 neutropenic episodes were studied, picked up in clinical histories and data collection notebooks belonging to 47 patients treated in the University Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" in Cienfuegos and happened during one year (2005-2006). It was analyzed: demographic data, absolute neutrophils count values, number of administered doses, treatment regime and possible treatment interruptions **Results:** 50, 5% received treatment in an ambulatory way. There was treatment interruption in 9 episodes, 9,5% and the mean dose

Recibido: 24 de septiembre de 2007

Aprobado: 15 de noviembre de 2007

Correspondencia:

Dra. Ana María Ramos Cedeño.

Facultad de Ciencias médicas "Dr. Raúl Dorticós Torrado".

Avenida 5 de Septiembre y calle 51-A. Cienfuegos. CP: 55100.

E-mail: anita@cmc.cfq.sld.cu

number administered to obtain the recovery of neutrophils absolute count was 6,69. **Conclusions:** The product was effective, since the decrease of neutropenic episodes could be verified, as the elevation of neutrophil values in approximately one week, what allowed a better pursuit of chemotherapy to patients of the studied series.

Key words: Drug evaluation; neutropenia (prevention & control); neutrophils; radiation oncology; Hematology; hematologic diseases; drug therapy

Abstract:

To demonstrate the effectiveness of Leukocim an open, phase IV clinical trial was designed, 39 patients from Cienfuegos were evaluated with 73 neutropenic episodes in primary or secondary prophylaxis or treatment, the demographic parameters behaved with an age 49.86 year old average, the predominant sex was the feminine 64.38%, 73.97% belonged to the white race, when the effectiveness was analyzed we obtained that 46.5% received the treatment in an ambulatory way, whereas 52.1% was hospitalized; one patient abandoned before beginning the treatment, the 12,3% of patients abandoned the study, the dose number received in order to correction CAN was between 3 and 7, behaving with a stocking of 1.26 before receiving the treatment and of 5.82 after the same one receiving the next cycle chemo y/o radiotherapy in time demonstrating this way the effectiveness of the product.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer se basa actualmente en la quimioterapia antineoplásica. Los fármacos con mecanismo de acción citostático actúan de forma fundamental sobre las células en crecimiento, o produciendo daños sobre el ADN, lo cual provoca mecanismos de muerte celular o apoptosis. Sin embargo, este efecto no es específico frente al tumor, sino que se ejerce también sobre células progenitoras de todos los tejidos, produciendo una toxicidad limitante de la dosis. La administración de la terapia antineoplásica produce un descenso en la aparición de leucocitos en sangre periférica, alrededor de las 2 semanas, la cual apenas produce sintomatología excepto cuando aparece una infección.

La neutropenia y la infección son los efectos colaterales de la quimioterapia más limitantes de las dosis terapéuticas de mayor efectividad. La neutropenia se define por el número absoluto de neutrófilos en sangre menor de $1,5 \times 10^9/L$. El límite inferior normal es de $2,5 \times 10^9/L$ y va disminuyendo fisiológicamente a lo largo de la infancia, pudiendo considerarse normal si las cifras son mayores de $1,5 \times 10^9/L$, tanto en niños de un año como en adultos sanos. Sin embargo, aproximadamente el 30 % de personas sanas de raza negra presentan

cifras por debajo de ese rango y se consideran normales valores por encima de $1,0 \times 10^9/L$.^(1,2)

La neutropenia puede originarse por alteraciones en la producción, maduración y/o distribución de neutrófilos, entre el compartimento circulante y el marginal, así como por destrucción periférica o por combinación de ambos mecanismos. Así mismo, según su intensidad puede clasificarse en leve (cuando el recuento de granulocitos neutrófilos es superior a $1 \times 10^9/L$, donde es poco probable que aparezcan síntomas infecciosos), moderada (cuando el recuento es de $0,5-1 \times 10^9/L$, aumenta el riesgo de padecer infecciones), y grave (cuando el recuento es inferior a $0,5 \times 10^9/L$ y el riesgo de padecer infecciones severas es alto). No obstante, aunque las neutropenias graves tienen una predisposición mayor a las infecciones, se observa una gran variabilidad entre los distintos síndromes neutropénicos con recuentos leucocitarios similares, lo que sugiere que otros factores también determinan el riesgo infeccioso.⁽²⁻⁴⁾

El factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), es producido en muy pequeñas cantidades por el propio organismo. Sin embargo, el desarrollo de la tecnología de ADN recombinante ha permitido la producción de cantidades suficientes para su uso en pacientes neutropénicos.⁽⁵⁾

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) informa anualmente los resultados de investigaciones que continúan efectuándose internacionalmente y un grupo de expertos en G-CSF y otros estimulantes de colonias hematopoyéticas, de esa institución hace recomendaciones en sus guías de usos basadas en tales estudios. Ellos han señalado que no hay evidencias clínicas que justifiquen el uso de este medicamento en pacientes neutropénicos afebriles, sin embargo, advierten que es necesario esperar resultados de estudios más amplios que se están realizando en este sentido y exponen tres razones para valorar el uso del fármaco en estas circunstancias.

- Teóricamente el G-CSF activa los neutrófilos y puede ser más efectivo en la protección de la fiebre y contra el riesgo potencial de infección.
- Es posible que se acorte el período de neutropenia.
- Su uso en pacientes que reciben quimio o radioterapia se recomienda sólo cuando la intensidad del tratamiento combinado ocasiona mielotoxicidad, mucositis y neumonitis, pero lo contraindican en la irradiación del mediastino porque se produce trombocitopenia.

Actualmente se comercializa el G-CSF cubano conocido con el nombre de ior[®] Leukocim, producido en el Centro de Inmunología Molecular (CIM), lo cual posibilita el tratamiento de los pacientes con neutropenia después de la quimioterapia. Para la aprobación de su comercialización se realizaron estudios que avalan las indicaciones para las que se prescriben.⁽⁶⁾

No obstante, es necesario continuar con nuevas investigaciones en la práctica médica habitual para determinar si el producto es efectivo y seguro a las dosis recomendadas. Por ello, este trabajo tiene como objetivo evaluar la efectividad del ior® Leukocim en profilaxis primaria, secundaria y episodios de neutropenia, en el curso del tratamiento con quimioterapia o radioterapia, en pacientes oncohematológicos de la provincia de Cienfuegos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de fase IV, multicéntrico, realizado en pacientes sometidos a quimio y/o radioterapia antineoplásica, a los cuales se les administró el factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF), comercialmente denominado Leukocim y elaborado en el CIM.

En el estudio se incluyeron 95 episodios neutropénicos recogidos en historias clínicas y Cuadernos de Recogida de Datos (CRD), pertenecientes a 47 pacientes tratados en el Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, durante el período comprendido entre enero de 2005 y enero de 2006.

Se analizaron las variables siguientes: sexo, color de la piel, tipo de indicación para el G-CSF, valores del conteo absoluto de neutrófilos (CAN) y del ácido úrico, número de dosis administradas, régimen de tratamiento y si hubo interrupción o no de este.

Criterios diagnósticos

Profilaxis primaria: En ciclos de quimioterapia (QT) con más del 40 % de episodios de neutropenia febril.

Profilaxis secundaria: En pacientes que hayan demorado la administración anterior de quimioterapia o radioterapia debido a prolongación de la neutropenia, o que hayan necesitado disminución de la dosis del citostático por esta causa.

En ambas indicaciones se aplicó el medicamento de 24 a 72 horas posteriores a la última sesión de quimioterapia o radioterapia recibida. La dosis diaria del fármaco fue de 300 µg durante 7-10 días según criterio del investigador.

Su uso como tratamiento fue en pacientes con diagnóstico de neutropenia febril ($CAN \leq 1 \times 10^9/L$) o afebril ($CAN \leq 0,5 \times 10^9 /L$), en dosis de 300 µg diarios por un período no mayor de 21 días hasta elevar las cifras del CAN a $1,5 \times 10^9 /L$ o más.

Criterios de inclusión

- Pacientes que cumplan con el criterio diagnóstico y/o condición de uso.
- Pacientes con diagnóstico citológico y/o histológico de cáncer de cualquier localización que estaban recibiendo quimio o radioterapia.
- Pacientes mayores de 18 años que estén de acuerdo en recibir el producto.

Criterios de exclusión

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a productos derivados de células de E. coli u otras preparaciones de ior G-CSF.
- Pacientes embarazadas o en período de lactancia.

Como variable principal de respuesta se consideró la administración del próximo ciclo de quimioterapia o radioterapia en el tiempo establecido. También se evaluó la corrección del CAN y tiempo en que fue recuperado.

RESULTADOS

La edad de los pacientes osciló entre los 17 y 81 años, con valor medio de 52 años. El 62,1 % pertenecían al sexo femenino y el 37,9 % al masculino. Hubo un predominio de los pacientes con color de la piel blanco con un 77,9 %, mientras que la piel mestiza se presentó en un 12,6 % y la negra en un 9,5 %.

La enfermedad base más frecuente fue la leucemia aguda no linfoblástica con un 34,7 %, seguida del linfoma no Hodgkin (15,8 %) y el Hodgkin (13,7%).

El 59,57 % de los pacientes presentó 1 episodio, seguido por un 14,89 % que tuvo 3, el 10,63 % manifestó 2 y el 8,51 % tuvo 4 eventos. Con 5, 7 y 8 episodios solamente hubo 1 paciente, para un 2,12 % respectivamente.

Como profilaxis primaria se indicó en el 8,4 % de los episodios, en el 31,6 % como secundaria y en el 60 % como tratamiento. El valor medio inicial del CAN fue 1,49 y el final 5,51. (Tabla 1)

Tabla No. 1. Valores del conteo absoluto de neutrófilos.

CAN inicial	Valor	CAN final	Valor
Mínimo	0	Mínimo	0
Máximo	13,65	Máximo	24,60
Medio	1,49	Medio	5,45

El valor medio inicial del ácido úrico fue 266,34 y el final 309,87. (Tabla 2)

Tabla No. 2. Valores del ácido úrico.

Ácido úrico inicial	Valor	Ácido úrico final	Valor
Mínimo	121	Mínimo	107
Máximo	435	Máximo	718
Medio	266,34	Medio	311,86

En 9 episodios hubo interrupción del tratamiento (9,5%). En el 50,5 % de los casos (48) el tratamiento se aplicó de forma ambulatoria y en el 48,4 % (46) de forma intrahospitalaria. Sólo a 1 paciente no se le administró el medicamento.

El número medio de dosis administradas fue 6,69, con lo que se obtuvo la recuperación del CAN en una semana aproximadamente.

DISCUSIÓN

El uso del G-CSF ha permitido la administración de dosis efectivas de quimioterapia para el tratamiento de tumores quimiosensibles y un manejo adecuado de la

toxicidad relacionada con las altas dosis de los medicamentos empleados. Se reportan datos de seguridad del tratamiento en diversas modalidades: dosis estándar de quimioterapia y altas dosis con o sin trasplante de progenitores hematopoyéticos.^(4,7,8)

En 9 episodios hubo interrupción del tratamiento (9,5%). En el 50,5 % de los casos (48) el tratamiento se aplicó de forma ambulatoria y en el 48,4 % (46) de forma intrahospitalaria. Sólo a 1 paciente no se le administró el medicamento.

El número medio de dosis administradas fue 6,69, con lo que se obtuvo la recuperación del CAN en una semana aproximadamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stull D, Bilmes R, Kim H, Fichtl R. Comparison of sargramostim and filgrastim in the treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Am J Health-Syst Pharm.* 2005;62:83-7.
2. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduce the infectious complication of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2003;29:319.
3. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I. Marrow transplantation. *Br J Haematol.* 2002;82:589.
4. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, Crilley PA, Mangan KF, Ingle JN, et al. Conventional dose chemotherapy compared with high dose chemotherapy plus antilogous haematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer. *N Engl J Med.* 2001;325:1371-1372.
5. Ulich TR, Castillo J, Souza L. Kinetics and mechanism of recombinant human granulocyte colony stimulating factor induced neutrophilia. *American Journal of Pathology.* 2001;133:630-638.
Masuda N, Fukuoka M, Furuse K. CODE chemotherapy with or without recombinant human granulocyte colony stimulating factor in extensive stage small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 2002;49: 19.
7. Jiménez E, Molero D. Horizontes de la farmacovigilancia en el Perú. Lima: Ed. Científica Tecnológica; 2001. p. 7.
8. Katzung BG. Farmacología básica y clínica. En: Chu E, Sartorelli AC. Quimioterapia del cáncer. 9na ed. México: Editorial Manual Moderno;2005. p. 885-915.
9. Tsukadaira A, Okubo Y, Takashi S, Kobayashi H, Kubo K. Repeated arthralgia associated with granulocyte colony stimulating factor administration. *Ann Rheum Dis.* 2002; 61:849-850.
10. Decoster G, Rich W. Tolerability profile of r-metHuG-CSF (G-CSF NEUPOGEN). *Eur J Cancer.* 2003; 27:233.