



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“IMPACTO DE PEG-FILGRASTIM VERSUS FILGRASTIM AL REDUCIR EL  
TIEMPO DE NEUTROPENIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE  
AGUDA (LMA) Y LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) TRATADOS CON  
DOSIS ALTAS DE QUIMIOTERAPIA”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

**HEMATOLOGIA**

No. REGISTRO: **R2011-3601-118**

PRESENTA:

**DR. ABENAMAR MÉNDEZ PICAZO**



ASESOR: **DR. EDUARDO TERREROS MUÑOZ**

MEXICO D.F

FEBRERO 2012



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: **3 Sureste** Unidad de adscripción: **Hospital de Especialidades CMN SXXI**  
Asesor: **Eduardo Terreros Muñoz** Matrícula: **10703543**  
Paterno: **Méndez** Materno: **Picazo** Nombre: **Abenamar** No. De Registro: **R2011-3601-118**  
Matrícula: **99296431** Especialidad: **Hematología** Fecha Graduación: **29 / 02 / 2012**

### Título de la tesis:

**"Impacto de Peg-filgrastim versus filgrastim al reducir el tiempo de neutropenia en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) tratados con dosis altas de quimioterapia"**

### Resumen:

**INTRODUCCIÓN:** Actualmente en el tratamiento de leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoblástica aguda incluye el uso de citarabina a dosis altas combinado con otros agentes como los antracíclicos, antimetabolitos, y arabinósido de citosina, entre otros, con esto el desarrollo de graves periodos de neutropenia.

La neutropenia continua siendo la toxicidad más común que limita la dosis de los regímenes quimioterapéuticos porque provoca que los pacientes tengan un mayor riesgo de padecer infecciones graves que potencialmente podrían amenazar la vida. La neutropenia también puede asociarse con reducciones en la dosis de la quimioterapia o en la intensidad de la misma, así como demoras en el tratamiento, los cuales pueden surtir un efecto negativo sobre los resultados clínicos.

Se ha documentado ampliamente que la reducción o la demora de la dosis de quimioterapia es capaz de comprometer los resultados clínicos del tratamiento y, finalmente la supervivencia del paciente. Además el empleo de antibióticos durante el desarrollo de infecciones graves se ha asociado con efectos adversos y el surgimiento de patógenos resistentes.

Existen muchas formas de utilizar el FEC-G con los pacientes portadores de neoplasias hematológicas y no hematológicas, en el contexto de una profilaxia primaria que corresponde a la administración de FEC-G antes de la presentación de la neutropenia, ó profilaxia secundaria es decir después de la presencia de al menos un episodio de neutropenia febril.

Se ha reportado que el uso profiláctico de un FEC-G pegilado o no, puede disminuir la frecuencia, la duración y el grado de severidad de la neutropenia inducida por la quimioterapia, así como la incidencia de neutropenia febril y de hospitalizaciones a causa de neutropenia febril.

Por lo anterior decidimos valorar a peg-filgrastim como un factor capaz de acortar aun más el periodo de neutropenia de este tipo de pacientes.

**OBJETIVO:** Evaluar el tiempo de recuperación de la neutropenia con pegfilgrastim comparado con el uso de filgrastim, posterior al tratamiento de dosis altas de quimioterapia en pacientes diagnosticados con LMA o LLA.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se estudio a 54 pacientes de marzo de 2009 a marzo de 2010 con un rango de edad de 18 a 65 años y con un promedio de edad de 36 años para ambos grupos, con diagnósticos de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA), quienes fueron clasificados de alto riesgo y que deberían de recibir dosis altas de quimioterapia (fase B del esquema de HyperCVAD en caso de tratarse de una LLA, o bien dosis de consolidación con citarabina mayores de 1.5 g y asociado a un inhibidor de topoisomerasa). Se excluyeron del estudio a los pacientes en recaída de la enfermedad o en esquemas de rescate, cumpliendo los criterios de inclusión en total a 54 pacientes.

Se designaron dos grupos, el grupo **A**: pacientes que recibirían filgrastim a 10 µg/kg/dosis, cada 24 horas después de haber concluido el esquema de quimioterapia, y el grupo **B**: pacientes que recibirán peg-filgrastim a 6 mg/dosis, una vez que los neutrófilos totales fueran menores o iguales a 600/µL.

Se incluyeron 27 pacientes para el grupo **A** de filgrastim y 27 pacientes para el grupo **B** de pegfilgrastim. Se realizó un análisis bivariado utilizando U-Mann-Whitney.

**RESULTADOS:** Se analizaron 54 pacientes, 27 pacientes recibieron filgrastim y 27 pacientes pegfilgrastim, del **grupo A** de pacientes que recibieron filgrastim, 10 pacientes con LMA y 17 pacientes con LLA, del **grupo B** que recibió pegfilgrastim 10 pacientes con LMA y 17 con LLA. La edad promedio fue de 36 años. El tiempo de recuperación de neutrófilos fue más corto en el grupo B de pacientes que recibieron pegfilgrastim (8 días) comparado con el grupo A de pacientes que recibió filgrastim (13 días) con una  $p=0.0001$ . La recuperación desde el momento en que se aplica la primera dosis de pegfilgrastim permite una recuperación más rápida de la cuenta de neutrófilos.

**CONCLUSIÓN:** Los pacientes que recibieron profilaxis primaria con peg-FEC-G, mostraron probabilidades significativamente mayores de recuperación de la neutropenia grave (8 días), sobre los controles que recibieron filgrastim por 14 días. Lo anterior, demostró los potenciales beneficios de pegfilgrastim sobre filgrastim diario en la práctica clínica del tratamiento de la neutropenia grave inducida por quimioterapia intensa utilizada en los pacientes con tratamientos oncohematológicos.

### Palabras Clave:

1) **Neutropenia febril** 2) **Factor estimulante de colonias de granulocitos** 3) **Peg-filgrastim** 4) **Leucemia Mieloide Aguda** 5) **Leucemia linfoblástica aguda** 6) **Filgrastim** 7) **Neutropenia grave** Pags. 26

Tipo de Investigación: \_\_\_\_\_

Tipo de Diseño: \_\_\_\_\_

Tipo de Estudio: \_\_\_\_\_

---

**Dra. Diana G. Ménez Díaz**

Jefe de la División de Educación e Investigación en Salud  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades  
“Dr. Bernardo Sepúlveda”  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**Dr. Luis Antonio Meillón García**

Profesor Titular del Curso de Hematología  
U.M.A.E Hospital de Especialidades  
“Dr. Bernardo Sepúlveda”  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**Dr. Eduardo Terreros Muñoz**

Asesor de Tesis  
Médico Adscrito al Servicio de Hematología  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades  
“Dr. Bernardo Sepúlveda”  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**Dr. Abenamar Méndez Picazo**

Investigador Principal  
U.M.A.E. Hospital de Especialidades  
“Dr. Bernardo Sepúlveda”  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis maestros de Especialidad del servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, en especial al *Dr. Eduardo Terreros Muñoz* y *Dra. Susana Guerrero Rivera*, por los conocimientos y oportunidades brindados.

Un agradecimiento a las innumerables personas que directa o indirectamente aportaron información y apoyo para la publicación del presente trabajo.

## DEDICATORIAS

A la memoria de mi Abuelo, **David Méndez Sánchez**, tú iniciaste el camino, y nosotros lo continuamos.

A mi padre **Juan Méndez Molina** y mi Abuela **Engracia Molina**, forma y fondo en mi vida.

A **Mario Cruz Romero**, por la compañía y sueños que hemos compartido.

A mi amigo y maestro, **Dr. Juan Fernando Pérez Rocha**, por su persistente guía y consejo en este camino.

## ÍNDICE

### *Página*

I.	RESÚMEN.....	1
II.	INTRODUCCIÓN.....	3-5
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	6-7
IV.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	8-9
V.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	10-15
VI.	ANÁLISIS.....	16
VII.	RESULTADOS.....	17
VIII.	CONCLUSIÓN.....	18
IX.	BIBLIOGRAFÍA.....	19-21
X.	ANEXOS.....	22-26

**IMPACTO DE PEGFILGRASTIM VERSUS FILGRASTIM AL REDUCIR EL TIEMPO DE NEUTROPENIA EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LMA) Y LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) TRATADOS CON DOSIS ALTAS DE QUIMIOTERAPIA.** Terreros Muñoz E; Méndez Picazo A. Et al., Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda" Centro Médico Nacional Siglo XXI. Departamento de Hematología. 2012

**INTRODUCCIÓN:** Actualmente en el tratamiento de leucemia mieloide aguda y la leucemia linfoblástica aguda incluye el uso de citarabina a dosis altas combinado con otros agentes como los antracíclicos, antimetabolitos, y arabinósido de citosina, entre otros, con esto el desarrollo de graves periodos de neutropenia.

La neutropenia continua siendo la toxicidad más común que limita la dosis de los regímenes quimioterapéuticos porque provoca que los pacientes tengan un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves que potencialmente podrían amenazar la vida. La neutropenia también puede obligar reducciones en la dosis de la quimioterapia o en la intensidad de la misma, así como demoras en el tratamiento, los cuales pueden surtir un efecto negativo sobre los resultados clínicos.

Se ha documentado ampliamente que la reducción o el diferimiento de la dosis de quimioterapia es capaz de comprometer los resultados clínicos del tratamiento y finalmente, la supervivencia del paciente.

Antes del uso de los factores de crecimiento hematopoyéticos el principal método para evitar la neutropenia secundaria a la administración de quimioterapia consistía en la reducción de la dosis y la disminución de los ciclos de quimioterapia administrados, reportándose con esto disminución teórica de la tasa respuesta a la quimioterapia.

Existen muchas formas de utilizar el FEC-G con los pacientes portadores de neoplasias hematológicas y no hematológicas, en el contexto de una profilaxis primaria que corresponde a la administración de FEC-G antes de la presentación de la neutropenia, ó profilaxis secundaria es decir después de la presencia de al menos un episodio de neutropenia febril.

Los ensayos clínicos han demostrado que una sola dosis fija de pegfilgrastim de 6 mg ó 100 µg/Kg por vía subcutánea es comparable en cuanto a seguridad y eficacia con las inyecciones diarias de filgrastim para acortar la neutropenia grave inducida por el uso de quimioterapia mielosupresora en pacientes con cáncer. Se ha reportado que el uso profiláctico de un FEC-G pegilado o no, puede disminuir la frecuencia, la duración y la gravedad de la neutropenia inducida por la quimioterapia, así como la incidencia de neutropenia febril y de hospitalizaciones a causa de neutropenia febril.

Por lo anterior decidimos valorar a pegfilgrastim como un factor capaz de acortar aun más el periodo de neutropenia de este tipo de pacientes.

**OBJETIVO:** Evaluar el tiempo de recuperación de la neutropenia con pegfilgrastim comparando el uso de filgrastim, posterior al tratamiento de dosis altas de quimioterapia en pacientes diagnosticados con LMA o LLA.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se estudio a 54 pacientes de marzo de 2009 a marzo de 2010 con un rango de edad de 18 a 65 años y con un promedio de edad de 36 años para ambos grupos, con diagnósticos de Leucemia linfoblástica aguda (LLA) y Leucemia Mieloide Aguda (LMA), quienes fueron clasificados de alto riesgo y que deberían de recibir dosis altas de quimioterapia (fase B del esquema de HyperCVAD en caso de tratarse de una LLA, o bien dosis de consolidación con citarabina mayores de 1.5 g y asociado a un antracíclico ó inhibidor de topoisomerasa). Se excluyeron del estudio a los pacientes en recaída de la enfermedad o en esquemas de rescate, cumpliendo los criterios de inclusión en total a 54 pacientes.

Se designaron dos grupos, el grupo **A:** pacientes que recibirían filgrastim a 10 µg/kg/dosis, cada 24 horas después de haber concluido el esquema de quimioterapia, y el grupo **B:** pacientes que recibirán peg-filgrastim a 6 mg/dosis, una vez que los neutrofilos totales fueran menores o iguales a 600/µL.

Se incluyeron 27 pacientes para el grupo **A** de filgrastim y 27 pacientes para el grupo **B** de pegfilgrastim. Se realizó un análisis bivariado utilizando U-Mann-Whitney

**RESULTADOS:** Se analizaron 54 pacientes, 27 pacientes recibieron filgrastim y 27 pacientes pegfilgrastim, del grupo A de pacientes que recibieron filgrastim, 10 pacientes con LMA y 17 pacientes con LLA, del grupo B que recibió pegfilgrastim 10 pacientes con LMA y 17 con LLA. La edad promedio fue de 36 años.

El tiempo de recuperación de neutrofilos fue más corto en el grupo B de pacientes que recibieron pegfilgrastim (8 días) comparado con el grupo A de pacientes que recibió filgrastim (13 días) con una  $p= 0.0001$ .

**CONCLUSIÓN:** Los pacientes que recibieron profilaxis primaria con peg-FEC-G, mostraron probabilidades significativamente mayores de recuperación de la neutropenia grave (8 días), sobre los controles que recibieron filgrastim por 14 días. Lo anterior, demostró los potenciales beneficios de pegfilgrastim sobre FEC-G diario en la práctica clínica del tratamiento de la neutropenia grave inducida por quimioterapia intensa utilizada en los pacientes con tratamientos oncohematológicos.

**1. Datos del Alumno**

Méndez

Picazo

Abenamar

(01) 55 79 18 57

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Médico Cirujano

509221470

**2. Datos del Asesor**

Terreros

Muñoz

Eduardo

**3. Datos de la Tesis**

**“Impacto de Peg-filgrastim versus filgrastim al reducir el tiempo de neutropenia en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) tratados con dosis altas de quimioterapia”**

26 p.

2012

## ANTECEDENTES

La leucemia aguda es una enfermedad clonal, maligna de la célula tallo hematopoyética, puede ser de origen mielóide (LMA) o bien linfóide (LLA), su incidencia varía de acuerdo a grupos de edad, la LLA es más frecuente en la infancia con un pico después de los 60 años, la LMA es más frecuente en adultos, la incidencia en adultos es de 4-6 casos por 100,000 habitantes. El tratamiento de ambos tipos de leucemia, - a excepción de la LMA promielocítica o M3-, incluye el uso de quimioterapia citotóxica como la citarabina a dosis altas combinado con otros agentes como los antracíclicos, epipodofilotoxinas, antimetabolitos, entre otros; la quimioterapia trae como consecuencia mielodespresión con graves periodos de neutropenia. <sup>1, 2, 3, 4</sup>

La neutropenia continua siendo la toxicidad más común que limita la dosis de los regímenes quimioterapéuticos porque provoca que los pacientes presenten un mayor riesgo de padecer infecciones graves que potencialmente podrían amenazar la vida. <sup>5, 6</sup> La neutropenia también puede asociarse con reducciones en la dosis de la quimioterapia o en la intensidad de la misma, así como demoras en el tratamiento, los cuales pueden surtir un efecto negativo sobre la respuesta hematológica y la supervivencia. <sup>7, 8</sup>

Se ha documentado que la reducción o la demora de la dosis de quimioterapia es capaz de comprometer los resultados clínicos del tratamiento y, finalmente, la supervivencia del paciente. <sup>8</sup> Además el empleo de antibióticos durante el desarrollo de infecciones graves puede salvar la vida del paciente, pero también se ha asociado con efectos adversos y el surgimiento de patógenos resistentes. <sup>9</sup>

Por lo general la quimioterapia utilizada en leucemia aguda es mucho más mielosupresora que la quimioterapia empleada en los tumores sólidos, además se asocia a incremento en la incidencia de infecciones y la mortalidad asociada a estas. <sup>10</sup> Entre 25 y 40% de los regímenes usuales de quimioterapia intensa desarrollan neutropenia grave y fiebre, dependiendo de la

intensidad del esquema de quimioterapia, las características de la enfermedad y los factores asociados al paciente.<sup>12</sup> Estudios clínicos han demostrado la utilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos con reducción en el periodo de neutropenia y sus complicaciones.<sup>11</sup>

Históricamente, las principales estrategias para atender la neutropenia inducida por quimioterapia consisten en reducir la intensidad de dosis y la dosis total de quimioterapia.<sup>12</sup> En el caso de la neutropenia febril, por lo general se requiere la hospitalización y administrar antibióticos con el fin de tratar las infecciones propias del paciente con neutropenia.<sup>13, 14</sup>

El riesgo de infección incrementa con el descenso de la cifra de neutrófilos totales, autores como Kuderer et al,<sup>6</sup> publicaron recientemente la mortalidad asociada a neutropenia febril en 41,779 pacientes con cáncer (entre los que destaca la leucemia aguda), la neutropenia febril se asoció a un 9.5% de mortalidad global y fue mayor en los pacientes con leucemia aguda (14.3%) en comparación con tumores sólidos (8%). En el análisis multivariado, el diagnóstico de leucemia se asoció a una mayor mortalidad con una razón de momios de 14.7% (IC 95%: 1.34-1.61) con una  $p < 0.0001$ . La mortalidad también se incrementó en proporción directa con el número de comorbilidades.<sup>15</sup>

Los ensayos clínicos controlados, han demostrado que la profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-Gs) y granulocito macrófago (FEC-GM) aceleran la formación de polimorfonucleares (neutrófilos), abate significativamente el riesgo de neutropenia febril en 40 a 94% comparado con placebo al promover la recuperación hematopoyética tras la quimioterapia permitiendo administrar esquemas de quimioterapia con adecuada intensidad de dosis.<sup>14-18</sup>

Las formas comerciales de FEC-G son el filgrastim, derivado de una proteína recombinante obtenida de *Escherichia coli* y el lenograstim correspondiendo a la forma glucosilada del FEC-G, obtenido de células ováricas de hámster chinos.<sup>19, 20</sup> El FEC-G estimula a todos los estadios de

maduración del neutrófilo, con acción más específica sobre los progenitores, aumentando su actividad fagocítica, antimicrobiana y su citotoxicidad dependiente de anticuerpos.<sup>21, 22</sup>

Existen muchos esquemas que justifican utilizar el FEC-G en los pacientes con neoplasias hematológicas y no hematológicas, en el contexto de una profilaxis primaria que corresponde a la administración de FEC-G antes de la presentación de la neutropenia, ó profilaxis secundaria después de la presencia de al menos un episodio de neutropenia febril.<sup>24, 25</sup>

Los lineamientos actualizados de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO American Society of Clinical Oncology)<sup>26</sup> y de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC European Organization for Research and Treatment of Cancer)<sup>27</sup>, sugieren utilizar factores estimulantes de colonias de granulocitos con el fin de atenuar la toxicidad de ciertos regímenes de quimioterapia intensa y riesgo superior al 20% de desarrollar neutropenia grave, tales como la neutropenia febril y mejorar el pronóstico de los pacientes con alto riesgo de desarrollar mielosupresión (por factores como edad, historia clínica, características de la enfermedad, y mielotoxicidad del esquema de quimioterapia administrado) incluyendo filgrastim (FEC-G) o filgrastim pegilado (peg-FEC-G). Con el apoyo profiláctico de FEC-G, la aplicación de la quimioterapia planeada se puede realizar a tiempo, con mayor frecuencia y con la intensidad deseada, optimizando así el resultado clínico para el paciente.

La evidencia de varios estudios clínicos de FEC-G (r-met-HuG-CSF) en LMA ha mostrado una reducción modesta en la duración de la neutropenia, sin cambios en el nadir. Los resultados sobre la frecuencia de infección grave, uso de antibióticos y duración de la hospitalización han sido variables. Desafortunadamente, la frecuencia y gravedad de las infecciones, así como los porcentajes de remisión completa y supervivencia global o sobrevida libre de enfermedad con más difíciles de demostrar.<sup>28</sup>

En la LLA, se usan con frecuencia esquemas de quimioterapia de forma secuencial durante periodos prolongados de tiempo, por lo que resulta práctico usar el FEC-G en forma simultánea a la quimioterapia. En dos estudios aleatorios se empleó el FEC-G concomitante con la quimioterapia. En ambos se observó una reducción del periodo de neutropenia, de la neutropenia febril y de las infecciones documentadas no virales. No obstante tampoco existió diferencia en la sobrevida libre de enfermedad.<sup>29</sup>

Filgrastim ha mostrado tener un alto grado de eficacia en la reducción del riesgo de neutropenia febril.<sup>30</sup> En un meta-análisis de nueve estudios clínicos controlados con placebo, filgrastim abatió el riesgo de neutropenia febril en un 39%. La dosis profiláctica fue de 300 mcg/kg de peso por 10 – 11 días (mediana). En la práctica clínica, los pacientes frecuentemente reciben los mismos tratamientos con filgrastim y existe la percepción de que esta es una manera costo efectiva de utilizar dicho agente, sin embargo su administración por menos días que la duración recomendada (promedio de 10 a 11 días) puede bajar los costos, pero se ha reportado incremento en el riesgo de neutropenia febril y de hospitalización en los individuos sometidos a quimioterapia mielosupresora.<sup>31,32</sup>

El filgrastim pegilado es producido por la unión covalente de una porción de polietilenglicol 20-KDa al residuo de metionina en la terminal N de filgrastim.<sup>33</sup> Es principalmente eliminado en los neutrófilos/precusores neutrófilos, estos últimos presumiblemente involucran la unión al receptor del factor estimulante de crecimiento granulocítico en la superficie celular, la internalización del factor de crecimiento y su receptor vía endocitosis y su subsecuente degradación dentro de las células.<sup>36</sup> La pegilación provoca que disminuya la depuración renal de pegfilgrastim en comparación con filgrastim, dejando a la depuración mediada por los receptores de neutrófilos como mecanismo de depuración dominante; además de mejorar la solubilidad del fármaco y disminuir su inmunogenicidad.<sup>34,35</sup>

Dicha naturaleza auto-regulada de pegfilgrastim asegura una concentración sérica sostenida de pegfilgrastim durante el periodo de neutropenia y permite la administración de una

sola dosis de pegfilgrastim por ciclo de quimioterapia, en contraste con la exigencia de aplicar una inyección diaria de filgrastim. Pegfilgrastim parece eliminarse principalmente por la depuración mediada por los neutrófilos, que se satura a altas dosis. Consistente en un mecanismo de depuración autorregulado, la concentración sérica de pegfilgrastim disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de los neutrófilos. Debido al mecanismo de depuración regulado por los neutrófilos, no se espera que la farmacocinética de pegfilgrastim se vea afectada por deficiencias renales o hepáticas<sup>37, 38</sup>

Las concentraciones séricas de pegfilgrastim se mantienen mejor en pacientes con neutropenia grave. La evidencia apoya que el uso de pegfilgrastim con un recuento absoluto de neutrófilos (ANC) de mayor ó igual a 1000/dL es un límite marcador para la eliminación de pegfilgrastim a niveles subterapéuticos. Después de la administración repetida de pegfilgrastim, el pico concentraciones de pegfilgrastim disminuye, probablemente debido al aumento del conteo absoluto de neutrófilos y de precursores de neutrófilos.<sup>39, 40, 41</sup>

Los ensayos clínicos han demostrado que una sola dosis fija de pegfilgrastim de 6 mg ó 100 µg/Kg por vía subcutánea es comparable en cuanto a seguridad y eficacia con las inyecciones diarias de filgrastim para abreviar la neutropenia grave inducida por quimioterapia tras la quimioterapia mielosupresora en pacientes con cáncer.<sup>42, 43</sup> Se ha reportado que el uso profiláctico de un FEC-G pegilado, puede disminuir la frecuencia, la duración y el grado de severidad de la neutropenia inducida por la quimioterapia, así como la incidencia de neutropenia febril y de hospitalizaciones a causa de neutropenia febril.

El peg-filgrastim se ha empleado en pacientes con neoplasias sólidas como el linfoma no Hodgkin y el cáncer de mama; sin embargo, la experiencia clínica en el caso de las leucemias agudas, es limitada. Fiegl et al; del grupo cooperativo alemán de la LMA, publicaron recientemente un estudio preliminar de pegfilgrastim en 19 pacientes con LMA.<sup>44</sup> Los autores concluyen que 6 mg de pegfilgrastim son suficientes para alcanzar niveles séricos terapéuticos en todos los pacientes durante 14 días y es una alternativa para el tratamiento a largo plazo con FEC-G en LMA; sin

embargo, se requieren más estudios para confirmar su efecto en la reducción de la neutropenia en la LMA.

Con base en lo anterior, se planteó el presente estudio con el objetivo de valorar el efecto de pegfilgrastim como un factor capaz de acortar aun más el periodo de neutropenia frente a filgrastim administrado de manera diaria por un periodo de 10 a 13 días (como se utiliza frecuentemente en la práctica clínica) en pacientes con leucemia aguda tratados con altas dosis de quimioterapia en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, con un riesgo de neutropenia febril del 20 a 40% o más.

## JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a los antecedentes, 20-40 % de los pacientes con leucemia aguda que son tratados con esquemas de quimioterapia intensa, desarrollan neutropenia grave y fiebre, la cual puede complicar la evolución, con una morbimortalidad aproximada del 30%; además de incremento en el costo por hospitalización debido mayor número de días de estancia hospitalaria.

Los ensayos clínicos han demostrado que una sola dosis fija de pegfilgrastim de 6 mg ó 100 µg/Kg por vía subcutánea es comparable en cuanto a seguridad y eficacia con las inyecciones diarias de filgrastim para abreviar la neutropenia grave inducida por quimioterapia tras la quimioterapia mielosupresora en pacientes con cáncer.

No existen estudios en nuestro país que utilicen como profilaxis a filgrastim pegilado, y ningún otro estudio nacional que compare el uso de peg-filgrastim en pacientes con leucemia aguda y dosis altas de quimioterapia.

Por lo tanto, el propósito del presente estudio consiste en evaluar la duración de la neutropenia grave, posterior a la administración de quimioterapia mielosupresora, y uso de profilaxis primaria con filgrastim versus pegfilgrastim, como un factor capaz de acortar aun más el periodo de neutropenia de este tipo de pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del CMN SXXI es un centro de referencia de pacientes con leucemia aguda, la mayor de pacientes hospitalizados corresponden a este diagnóstico, se diagnostican aproximadamente 100 casos nuevos por año. Aproximadamente el 70% es candidato a recibir quimioterapia intensa con fines curativos o bien para entrar al programa de trasplante de células hematopoyéticas (TCH). Por lo tanto se tiene una alta frecuencia de mielodepresión y por tanto neutropenia asociada a quimioterapia.

En el Hospital se tiene disponible en el cuadro básico filgrastim en ampollas de 300 mcg, se contará con peg-filgrastim para administrar a pacientes con neutropenia, de tal manera que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál será el impacto de peg-filgrastim comparado con filgrastim al reducir el tiempo de neutropenia grave en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) tratados con altas dosis de quimioterapia?**

#### **OBJETIVO GENERAL:**

- *Determinar el tiempo de recuperación de la neutropenia con pegfilgrastim comparando el uso de filgrastim, posterior al tratamiento de dosis altas de quimioterapia en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda.*

#### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Determinar que la profilaxis con el factor estimulante de colonias de granulocitos pegilado (pegFEC-G) reduce el tiempo de neutropenia en los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora.
- Examinar si la profilaxis con el factor estimulante de colonias de granulocitos pegilado (pegFEC-G) reduce el riesgo de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora comparado con filgrastim (FEC-G) en el mismo tipo de pacientes.

## HIPÓTESIS

1. ***El tiempo de recuperación de la neutropenia en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda posterior al tratamiento de dosis altas de quimioterapia será menor con pegfilgrastim 1 sola dosis de 6 mg comparando el uso de filgrastim diario a 10 mcg/Kg de peso (2 veces por día).***
  - ***No se prueba que el tiempo de recuperación de la neutropenia en pacientes diagnosticados con leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda posterior al tratamiento de dosis altas de quimioterapia es menor con pegfilgrastim 1 sola dosis de 6 mg comparando el uso de filgrastim diario a 10 mcg/Kg de peso (2 veces por día).***
  
2. Se demuestra que la profilaxis con el factor estimulante de colonias de granulocitos pegilado (pegFEC-G) reduce el riesgo de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora
  - No se demuestra que la profilaxis con factor estimulante de colonias de granulocitos pegilado (pegFEC-G) reduce el riesgo de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora

3. Se concluye que el factor estimulante de colonias de granulocitos pegilado (pegFEC-G) reduce más el riesgo de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora comparado con filgrastim (FEC-G) en el mismo tipo de pacientes.
  - No se concluye que el factor estimulante de colonias de granulocitos pegilado (pegFEC-G) reduce más el riesgo de neutropenia febril en los pacientes tratados con quimioterapia mielosupresora que filgrastim (FEC-G) en el mismo tipo de pacientes.

## METODO Y PACIENTES

### Diseño del estudio

*Experimental, aleatorizado, abierto.*

Se realizará la comparación del uso de filgrastim pegilado versus peg-filgrastim en pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda o leucemia mieloide aguda sometidos a tratamientos de quimioterapia intensa que incluya al menos un agente mielosupresor.

### POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años de edad con diagnóstico de leucemia aguda, tanto linfoblástica como mieloblástica que recibieron quimioterapia intensa tanto de inducción como de consolidación, que ingresaron al Servicio de Hematología entre marzo de 2009 y marzo de 2010.

Los pacientes con LLA, recibieron la **fase B del esquema de HyperCVAD**, la cual incluye los siguientes agentes:

<b>FASE B del esquema Hyper-CVAD</b>	
<b>Metotrexate</b>	1 g/m <sup>2</sup> SC en infusión de 24 h el día 1 del ciclo
<b>Ácido folínico</b>	50 mg IV 12 h posterior al término de metotrexate, continuando con 15 mg IV cada 6 h por 8 dosis, hasta que los niveles de metotrexate sérico sean menores de 0.1 micromoles/L
<b>Citarabina</b>	3 g/m <sup>2</sup> SC para 2 h cada 12 h por 4 dosis, los días 2 y 3 del ciclo.

Los pacientes con diagnóstico de LMA, la quimioterapia administrada consistió en el **esquema convencional de consolidación 4/2, consistente en citarabina asociada a etopósido:**

<b>Esquema de consolidación 4/2</b>	
<b>Citarabina</b>	2 g/m <sup>2</sup> SCT en infusión de 3 h cada 12 h por 4 días
<b>Etopósido</b>	150 mg/ m <sup>2</sup> SCT para 1 h cada 24 h, por 2 días, iniciando el segundo día de la citarabina

- Se excluyeron del estudio a los pacientes en recaída de la enfermedad o en esquemas de rescate, cumpliendo los criterios de inclusión en total a 54 pacientes.
- Las características de los pacientes, enumerados como casos candidatos a estudio, sexo, promedio de edad, diagnóstico y características de riesgo de la enfermedad (por cariotipo al diagnóstico); se enuncian en la *tabla 1*.

<b>Característica</b>	<b>Valor</b>
<b>No. de pacientes</b>	54 pacientes
Hombres	30 hombres
Mujeres	24 mujeres
<b>Mediana de edad</b>	36 años
<b>Subgrupo citogenético</b>	10
Favorable	15
Intermedio	29
Desfavorable	
<b>Tipo de leucemia</b>	
Linfoblástica	34 pacientes
Mieloblástica	20 pacientes

**Tabla 1.** Características de los pacientes

## PROCEDIMIENTO

Se inició la aplicación de filgrastim conforme a esquemas de quimioterapia establecidos, para leucemia linfoblástica aguda, únicamente se tomó a aquellos pacientes que se consideraron candidatos a recibir la fase B del esquema HyperCVAD, en el primer día post aplicación de quimioterapia y en el caso de leucemia mieloblástica aguda, en el primer día post-aplicación de quimioterapia de consolidación. La dosis aplicada para ambos casos de filgrastim equivale a 300 mcg subcutáneos 2 veces al día, hasta obtener una ***cuenta de neutrófilos absoluta mayor a 500 neutrófilos absolutos, lo cual se consideró como criterio de respuesta.***

Para el caso de peg-FECG la administración de una dosis única subcutánea de 6 mg se realizó al obtener una cuenta absoluta de neutrófilos menor a 600/dL (dada su depuración dependiente de la cuenta de neutrófilos) posterior a la aplicación de quimioterapia intensa, que para el caso de leucemia linfoblástica aguda, correspondió a los pacientes candidatos a recibir la fase B del esquema HyperCVAD, en el primer día post resultado de cuenta absoluta de neutrófilos en 600/dL ó menos y en el caso de las leucemia mieloblástica aguda, de igual manera se aplicó en el primer día post resultado de cuenta absoluta de neutrófilos en 600/dL ó menos quimioterapia de consolidación con esquema.

Posterior a la aplicación de cualquiera de los 2 factores estimulantes (peg-FECG ó FEC-G) se tomaron biometrías hemáticas diarias a fin de evaluar la cifra neutrófilos absolutos.

**Se consideró como criterio de respuesta, una cuenta absoluta de neutrófilos igual ó mayor a 500/microL.**

- **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Debido a que los datos obtenidos fueron libre de distribución se utilizó estadística no paramétrica en el análisis. Para comparar la cuenta de neutrófilos en ambos grupos durante los días de tratamiento se utilizó U-Mann-Whitney . Para determinar el tiempo en la recuperación de neutrófilos en ambos grupos durante el tratamiento se realizó una curva de Kaplan-Meier.

## FLUJOGRAMA DE PROCEDIMIENTOS Y ACTIVIDADES

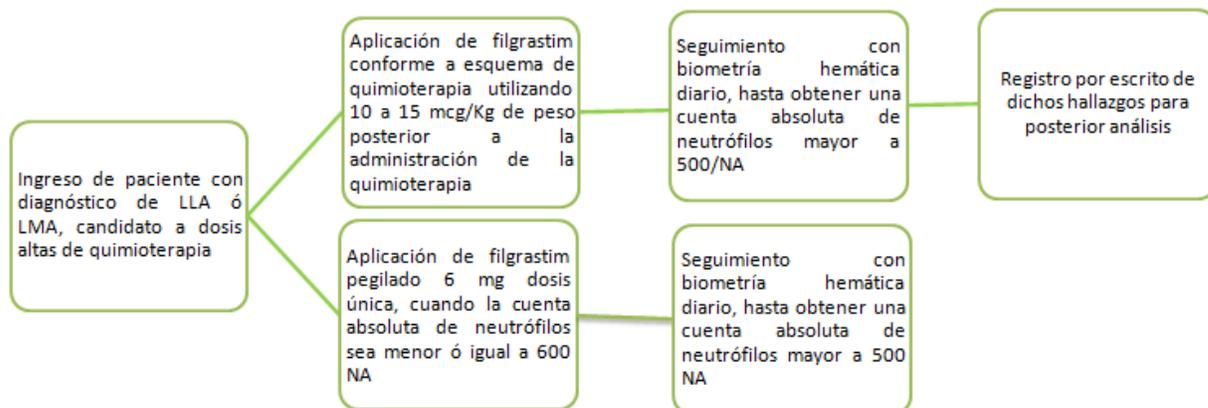


Tabla 6. Flujograma de procedimientos y actividades

## RESULTADOS

Entre marzo de 2009 y marzo de 2010 se incluyeron 54 pacientes, con una mediana de edad de 36 años (rango 18 a 65 años), de los cuales 30 fueron hombres y 24 mujeres; 34 pacientes con diagnóstico LLA y 20 pacientes con diagnóstico de LMA. 27 pacientes recibieron profilaxis primaria con filgrastim y 27 pacientes con pegfilgrastim. Las características de los pacientes se detallan en la tabla 1.

Se designaron dos grupos:

<i><b>GRUPO A</b></i>	<i><b>GRUPO B</b></i>
Pacientes que recibirían filgrastim a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dosis}$ , cada 24 horas después de haber concluido el esquema de quimioterapia	Pacientes que recibirían pegfilgrastim a 6 $\text{mg}/\text{dosis}$ , una vez que los neutrófilos absolutos fueran menores o iguales a $600/\mu\text{L}$
Se incluyeron <b>27 pacientes</b> para el grupo de filgrastim	Se incluyeron <b>27 pacientes</b> para el grupo de peg-filgrastim.

**Tabla 2.** Distribución de pacientes para aplicación de filgrastim o pegfilgrastim.

<b>FASE DE QUIMIOTERAPIA PARA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)</b>		
	<b>FILGRASTIM</b>	<b>PEGFILGRASTIM</b>
<b>Fase IB</b>	6	4
<b>Fase IIB</b>	4	6
<b>Fase IIIB</b>	3	4
<b>Fase IVB</b>	4	3
	<b>TOTAL: 17 pacientes</b>	<b>TOTAL: 17 pacientes</b>

**Tabla 3.** Distribución de pacientes con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda, de acuerdo a fase de quimioterapia del protocolo HyperCVAD, que recibieron profilaxis con filgrastim y peg-filgrastim.

<b>FASE DE QUIMIOTERAPIA PARA LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA (LMA)</b>		
	<b>FILGRASTIM</b>	<b>PEGFILGASTIM</b>
<b>FASE</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Número de pacientes</b>
<b>1era. Consolidación</b>	7	7
<b>2da. Consolidación</b>	2	1
<b>3era. Consolidación</b>	1	2
	<b>TOTAL: 10 pacientes</b>	<b>TOTAL: 10 pacientes</b>

**Tabla 4.** Comparativo de distribución de pacientes con diagnóstico de leucemia mieloblástica aguda, de acuerdo a protocolos de consolidación para LMA, que recibieron profilaxis con filgrastim y pegfilgrastim

**Tabla 5.** Diferencias entre los parámetros de biometría hemática de los pacientes con leucemia aguda post quimioterapia que recibieron filgrastim vs filgrastim pegilado al inicio y durante el seguimiento de la mielosupresión

<b>Variable</b>	<b>Filgrastim Media (rango)</b>	<b>Filgrastim pegilado Media (rango)</b>	<b>Valor p</b>
<b>LMA</b>	10	10	
<b>LLA</b>	17	17	
<b>Leucocitos basales</b>	4837(950-1500)	667(100-1500)	0.0001
<b>NT basales</b>	2800 (0-12200)	300 (0-950)	0.0001
<b>Hb basal</b>	10.3(8.5-12.3)	9.8(8.1-11.2)	0.17
<b>Plaquetas basales</b>	185(58-442)	68 (17-173)	0.001
<b>NT día 3</b>	2570(0-7900)	1424(0-1056)	0.0001
<b>NT día 6</b>	1109(0-4300)	2995(0-4300)	0.639
<b>NT día 9</b>	488(60-540)	7633(60-5400)	0.005
<b><i>Día promedio de respuesta (&gt; ó igual a 500 neutrófilos)</i></b>	<b>13 (7-21)</b>	<b>8(1-19)</b>	<b>0.0001</b>

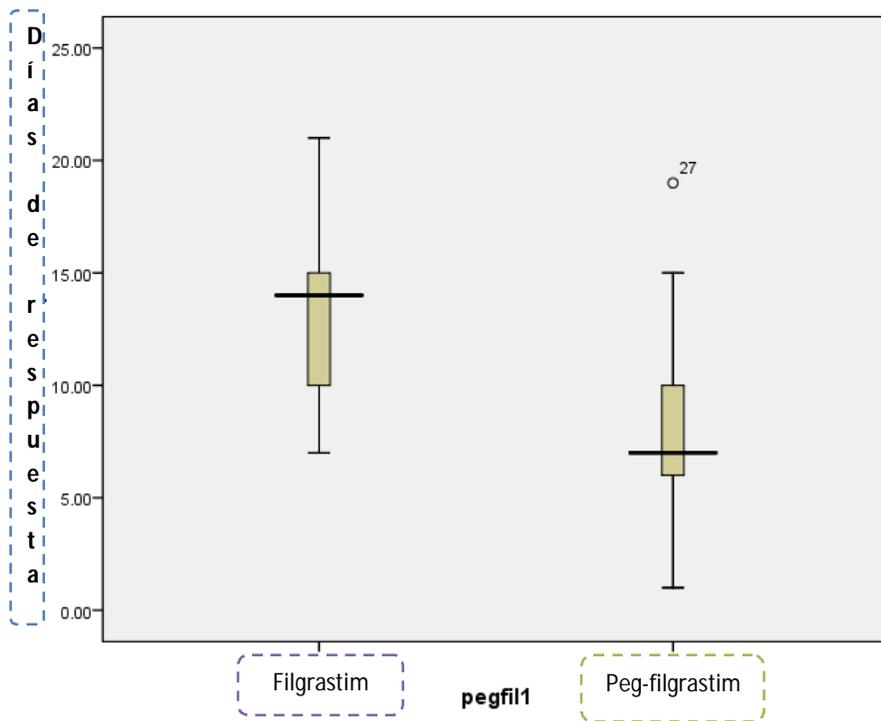
Se reportan valores más bajos en cifra de plaquetas, cuenta de leucocitos, y hemoglobina basal en el brazo de pegfilgrastim, debido a la aplicación de este en el nadir de neutropenia. Los seguimientos con cuenta absoluta de neutrófilos junto con sus rangos, se reportan en los días 3, 6 y 9, para ambos brazos.

De igual manera, se revisó la incidencia de neutropenia febril, concluyendo de manera adicional que el brazo de pegfilgrastim, un total de 13 de 27 pacientes y del brazo de filgrastim 18 de 27 pacientes la desarrollaron.

	<b><i>Filgrastim 27 pacientes</i></b>	<b><i>Pegfilgrastim 27 pacientes</i></b>
<b>Neutropenia febril</b>	18 pacientes <b>(66.6%)</b>	13 pacientes <b>(48.1%)</b>

**Tabla 6.** Comparativo de pacientes con desarrollo de neutropenia febril que recibió profilaxia con filgrastim versus pegfilgrastim

Entre los individuos que recibieron pegfilgrastim se demostró que el tiempo de recuperación de neutrófilos fue más corto (8 días) que en el grupo de pacientes que recibieron filgrastim (13 días) con una  $p=0.0001$ .



**Gráfico 1.** Comparativo de medianas de respuesta en cuenta absoluta de neutrófilos entre filgrastim y peg-filgrastim.

COMPARACIÓN DE MEDIAS DE RECUPERACIÓN DE LA CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS FILGRASTIM/PEGFILGRASTIM

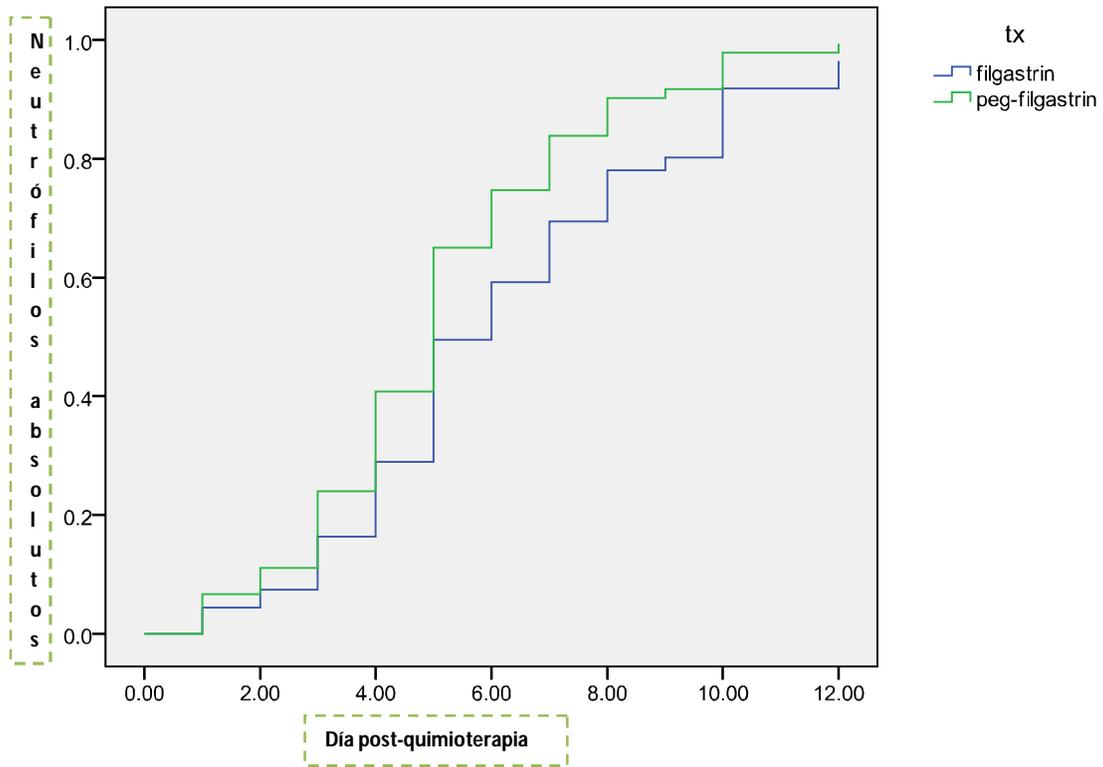


Gráfico 2. Comparativo día post-quimioterapia, recuperación de cuenta absoluta de neutrófilos entre filgrastim y pegfilgrastim

## DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio son similares a los reportados por otros autores donde pegfilgrastim acortó el periodo de neutropenia y la frecuencia de infecciones, comparado con filgrastim, como demuestran autores como Fiegl et al (del grupo cooperativo alemán de LMA) y Lane et al (estudio multicéntrico australiano) donde se comparó a filgrastim versus pegfilgrastim en pacientes con LLA y linfoma no Hodking para lograr una cuenta de neutrófilos mayores a 2000/dL, siendo significativamente mayor pegfilgrastim para lograr la recuperación de neutrófilos.

La aplicación de una dosis de pegfilgrastim no evita el desarrollo de neutropenia grave; sin embargo reduce su duración.

De igual manera, comparado con Hershman et al (Columbia University) donde los pacientes con profilaxis primaria con pegfilgrastim exhiben menor tiempo de recuperación de la neutropenia grave y menos probabilidad de desarrollar neutropenia febril (RM = 0.49, IC del 95%: 0.34-0.71,  $p < 0.001$ ), que aquellos que reciben filgrastim a dosis estándar, resultando costo efectivo. En nuestro estudio los pacientes que recibieron profilaxis primaria con peg-filgrastim una dosis, no requirieron la administración de una dosis siguiente del medicamento, por lo que esto resulta costo efectivo en comparación con aquellos pacientes que reciben múltiples dosis de entre 300 y 600  $\mu\text{g}/\text{día}$  de filgrastim por un promedio de 10 a 13 días.

Por tanto, la aplicación de pegfilgrastim es útil en esquemas de quimioterapia intensa altamente mielosupresores para lograr una recuperación apropiada de neutrófilos en el menor tiempo posible y permitir que se aplique la quimioterapia con la intensidad de dosis completa.

Las limitaciones del estudio comprenden: la falta de evidencia directa que vincule el uso de FEC-G ó peg-FEC-G con una reducción en la mortalidad relacionada con la neutropenia febril y una cantidad pequeña de datos que muestran un vínculo entre la intensidad de dosis relativa y la supervivencia de los pacientes específicamente asociada con el cáncer.

## **CONCLUSIONES**

Los pacientes que recibieron profilaxis primaria con pegfilgrastim mostraron tener un periodo más corto de neutropenia grave, hasta por 5 días ( $p < 0.001$ ) en comparación con los individuos en tratamiento con filgrastim, 8 versus 13 días.

El ensayo que nos ocupa demuestra los beneficios de pegfilgrastim sobre FEC-G diario en la práctica clínica nacional.

Los beneficios de pegfilgrastim sobre filgrastim diario a dosis estándar, involucran su administración 1 vez por ciclo, y un menor número de aplicaciones subcutáneas.

Adicionalmente se demuestra que el acortamiento en el tiempo de neutropenia grave, reduce la probabilidad de presentar de neutropenia febril, sin embargo se necesitan estudios que evalúen el riesgo de neutropenia febril asociado al uso de pegfilgrastim y filgrastim y los efectos sobre la supervivencia subsecuente, así como la mortalidad por neutropenia febril a fin de corroborar nuestros hallazgos.

## 1. ADMINISTRACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>FECHA</b>
<b>ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN</b>	1ero. Marzo 2009 al 1ero. Marzo-2010
<b>REGISTRO DEL PROTOCOLO EN EL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN</b>	04-Mayo-2011
<b>PRUEBA PILOTO</b>	1ero. Marzo 2009 al 1ero. Marzo-2010
<b>COLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN</b>	1ero. Marzo 2009 al 1ero. Marzo-2010
<b>CAPTURA DE DATOS</b>	1ero. Abril 2010 al 1ero.Diciembre 2010
<b>ANÁLISIS DE DATOS</b>	1ero. Diciembre-2010 al 1ero. Abril 2011
<b>INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO</b>	1ero. Abril-2011 al 30-Abril-2011
<b>FORMULACIÓN DEL REPORTE</b>	30-Abril-2011
<b>REDACCIÓN DEL ARTÍCULO CIENTÍFICO</b>	30-Abril-2011

## 2. PERSONAL PARTICIPANTE EN LA INVESTIGACIÓN

PERSONAL	NÚMERO
<b>MÉDICO NO FAMILIAR (HEMATÓLOGO)</b>	Personal adscrito al servicio de Hematología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI
<b>MÉDICO RESIDENTE DEL PRIMER, SEGUNDO Y TERCER AÑO DE HEMATOLOGÍA</b>	12
<b>ENFERMERA GENERAL</b>	12
<b>CAPTURISTA DE DATOS</b>	01

## 3. RECURSOS FÍSICOS Y MATERIALES DISPONIBLES Y POR ADQUIRIR

<b>RECURSO MATERIAL (CONCEPTO)</b>	<b>NÚMERO</b>
<b>CAMA CENSABLE HOSPITALIZACIÓN</b>	Variable
<b>SOLUCIONES INTRAVENOSAS</b>	Variable
<b>FILGRASTIM 300 MCG</b>	Variable
<b>FILGRASTIM PEGILADO 6 MG</b>	Variable

#### 4. REFERENCIAS:

1. Gökbuget N, Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Society of Hematology* 2006;3-141.
2. Graux C, Cools J, Michaux L, Vandenberghe P, Hagemeijer A. Cytogenetics and molecular genetics of T-cell acute lymphoblastic leukemia: from thymocyte to lymphoblast. *Leukemia* 2006; 20: 1496–1510.
3. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term followup results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101:2788-2801.
4. Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Raimondo FD, Ferrara F, Meloni G, Ambrosetti A, Quarta G, Pagano L, Rege-Cambrin G, Elia L. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007; 109: 3676-3678.
5. Rytting M, Verstosvek S, García Manero G, et al: Intensively timed induction (ITI) chemotherapy in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood* 2007; 110:1851.
6. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE: Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: The results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 98:1302-1311, 2001
7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH: Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 106:2258-2266, 2006.
8. American Society of Clinical Oncology: Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 14:671-679, 2006.
9. Almenar D; Mayans J. Juan O, García Bueno J. M. Pegfilgrastim y factor estimulante de colonias de granulocitos diario: patrones de uso y resultados clínicos relacionados con la neutropenia en pacientes con cáncer en España – resultados del estudio LEARN. *European Journal of Cancer Care* 18, 280-286.
10. Dawn Hershman, Dana Hurley, Mitchel Wong, Vicki A. Morrison, et al: Effect of primary prophylaxis for febrile neutropenia in community practice in U. S. *Journal of Medical Economics*, 2009; 12 (3): 203-210.
11. Amadori S, Suci S, Jehn U, Stasi R, Thomas X, Marie JP, et al: Use of glycosylated recombinant human G-CSF (lenograstim) during and/or after induction chemotherapy in patients 61 years of age and older with acute myeloid leukemia: Final results of AML-13, a randomized phase-3 study. *Blood* 106:27-34, 2005.
12. Crawford J, Dale D, Lyman G. Chemotherapy induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer* 2004; 100: 228-237.
13. Harousseau JL, Witz B, Lioure B, Hunault-Berger M, Desablens B, Delain M, et al: Granulocyte colony-stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in

acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol* 18:780-787, 2000.

14. Forter B, Stolchek B, Mao Q, Schwartzberg L. Association of IV antibiotic use and hospitalization with filgrastim (F) and pegfilgrastim (Peg-F) utilization in a community oncology clinic sample. In 40<sup>th</sup> ASHP Midyear Clinical Meeting and Exhibition, 2003, December 7-11, 2003, New Orleans, L. A. 2003.
15. Usuki K, Urabe A, Masaoka T, Ohno R, Mizoguchi H, Hamajima N, et al: Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of acute myelogenous leukaemia: A multicentre randomized study. *Br J Haematol* 116:103-112, 2002.
16. J Braess, Spiekerman Karsten, Satib Peter, et al: Dose dense induction with sequential high dose cytarabine and mitoxantrone (S-HAM) and pegfilgrastim results in a high efficacy and a short duration of critical neutropenia in de novo acute myeloid leukemia: a pilot study of the AMLCG. *Blood* Vol 113, Number 17, 2009
17. 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 Manage Care Pharm* 2007; 13:337-348.
18. Gary Liman, Anjana L, Richard B, et al: Costo efectividad de la profilaxis primaria con pegfilgrastim versus 6 días con filgrastim en pacientes con linfoma no Hodgkin tratados con CHOP-21 en los Estados Unidos. *Current Medical Research and Opinion*. Vol. 26, No 2, 2009, 401-411.
19. Takatani H, Soda H, et al. Levels of recombinant human granulocyte colony stimulating factor are inversely correlated with circulating neutrophils counts. *Antimicrob Agents Chemother* 1996, Apr; 40 (4), 988-91.
20. Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony stimulating factor and its receptor. *Blood* 1991, Dec. 1: 78 (11): 2791-808.
21. Bing-Bing Yang, Kido Ana, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (5): 295-306.
22. Kotto-Kome AC, Fox SE, et al. Evidence that the granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) receptor plays a role in the pharmacokinetics of G-CSF and pegG-CSF using a G-CSF-R KO model. *Pharmacol Res* 2004 Jul; 50 (1): 55-8.
23. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH: Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25:3158-3167.
24. Smith TC, Khatcheressian J, Lyman G, et al: Update of recommendations for the use of white blood cell factors: an evidence based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006, 24:1-19.
25. Yang B.B, Savin MA. Prevention of chemotherapy-induced neutropenia with pegfilgrastim: pharmacokinetics and patient outcomes. *Am J Hematol Oncol* 2011; 1013-20.

26. Thomas J. Smith (Chair), James Khatcheressian, Gary H. Lyman, Howard Ozer, James O. Armitage, Lodovico Balducci, Charles L. Bennett: 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 24:3187-3205.
27. Apro MS, Cameron DA, Pettengell R, 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.
28. Harousseau JL, Witz B, Lioure B, et al: Granulocyte colony stimulating factor after intensive consolidation chemotherapy in acute myeloid leukemia: Results of a randomized trial of the Groupe Ouest-Est Leucemies Aigues Myeloblastiques. *J Clin Oncol*. 2000; 18:780-7.
29. Ottman OG, Hoessler D, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: A randomized phase III trial. *Blood*. 1995; 86:444-50.
30. Geissler K, Koller Em et al. Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia. A randomized phase III study. *Blood*. 1997; 90: 590-6.
31. Dawn H, D Hurley, Wong Mitchell, et alia: Efecto de la profilaxis primaria sobre la neutropenia febril en la práctica comunitaria en EUA. *Journal of Medical Economics*, 2009; 12(3): 203-210.
32. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smith HL, et al: Cost-effectiveness of adding granulocyte colony stimulating factor to primary prophylaxis with antibodies in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 24:2991-2997, 2006
33. Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007, 23:2283-95.
34. Fiegl M, Hiddemann W, Braess J. Leukemia. Use of pegylated recombinant filgrastim (Pegfilgrastim) in patients with acute myeloid leukemia: pharmacokinetics and impact on leukocyte recovery. 2008 Jun; 22(6):1284-5. Epub 2007 Nov 22.
35. Farese AM, Yang BB, et al. Pegfilgrastim, a sustained-duration form of filgrastim, significantly improves neutrophil recovery after autologous marrow transplantation in rhesus macaques. *Bone Marrow Transplant* 2003 Aug; 32 (4): 399-404.
36. James E, Frampton, et al. Spotlight on Pegfilgrastim in Chemotherapy-Induced Neutropenia. *Blood* 2005; 19 (6), 405-407.
37. Molineux G. Pegylation: engineering improved biopharmaceuticals for oncology. *Pharmacotherapy* 2003 Aug; 23, 3S-8S.
38. 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;20:727-31.

39. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double blind multicenter phase III study of fixed-dose single administration pegfilgrastim versus daily pegfilgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003, 14:29-35.
40. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carrol RR, et al: First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patient with breast cancer: A multicenter, double blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 23:1178-1184, 2005.
41. Roskos LK, Lum P, Lockbaum P, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling of pegfilgrastim in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2006 Jul; 46 (7): 747-57.
42. Bing-BY, Kido Anna, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Pegfilgrastim. Review Article. *Clin Pharmacokinet* 2011; 50 (5), 295-306.
43. Holmes FA, Jones SE, 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 Jun; 13 (6): 903-9
44. Fiegl M, Hiddemann W, et al. Cooperative Group. Use of pegylated recombinant filgrastim (pegfilgrastim) in patients with filgrastim as and adjunct to chemotherapy for acute myeloid leukemia. *J Supp Oncol*, 2005; 3 (Suppl1): 42.
45. Farese AM, Yang BB, et al. Pefilgrastim, a sustained-duration form of filgrastim, significantly improves neutrophil recovery after autologous marrow transplantation in rhesus macaques. *Bone Marrow Transplant* 2003 Aug; 32 (4): 399-404.

## 5. ANEXOS

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Como consentimiento informado, se llenará el consentimiento informado para la atención médica, con fundamento en la Norma Oficial NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico; procedimientos para el diagnóstico y atención de complicaciones médico-quirúrgicas, especificándose el uso de filgrastim pegilado en el apartado descrito en el punto número 3, como se ejemplifica a continuación:

“Ante la información proporcionada en forma completa sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico correspondientes a mi padecimiento, enfermedad o estado actual, mediante el presente expreso mi CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTÁNEO y SIN PRESIÓN alguna, para que se realicen los procedimientos requeridos para el restablecimiento de mi salud en este hospital. Así mismo, ACEPTO Y AUTORIZO se me atiendan las complicaciones o contingencias derivadas de la atención médica que pudieran presentarse, teniendo el suscrito en cualquier momento la libertad DE REVOCAR ESTE CONSENTIMIENTO y de rehusar el tratamiento y/o de solicitar alta voluntaria por así convenir a mis intereses, liberando al tomar esta determinación de cualquier tipo de responsabilidad médico-legal, a las autoridades y personal respectivo de este Hospital.

***Servicio:*** Hematología

***Procedimiento:*** Uso de filgrastim pegilado

- Dicho consentimiento se encuentra completo en el apartado: ANEXOS, del presente protocolo.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA ATENCIÓN MÉDICA**

Con fundamento en la Norma Oficial NOM-168-SSA1-1998 del Expediente Clínico. El suscrito (paciente o usuario, o en su caso, familiar, tutor o representante legal), \_\_\_\_\_, con número de afiliación (o identificación oficial) \_\_\_\_\_, en pleno uso de mis facultades mentales y en el ejercicio de mi capacidad legal, DECLARO lo siguiente:

1. Expreso mi libre voluntad para ingresar a la U.M.A.E., Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para el efecto de recibir atención médica requerida, sometiéndome con ese objeto, al cumplimiento de la normatividad establecida en la Ley del Seguro Social y sus Reglamentos.
2. Que el (la) médico \_\_\_\_\_, con número de matrícula \_\_\_\_\_, cédula profesional No. \_\_\_\_\_, me ha proporcionado la información completa sobre mi enfermedad, estado actual y pronóstico, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente, en lenguaje CLARO y SENCILLO, haciéndome saber las opciones, posibles riesgos y complicaciones consistentes en: (describir diagnóstico, tratamiento, pronóstico y demás datos que se estimen necesarios): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, además de:

- Que el objetivo fundamental es de mejorar mi salud física y mental, evitando al máximo posible riesgos y complicaciones derivados de las intervenciones o procedimientos realizados.
- Los procedimientos médico quirúrgicos e intervenciones que en mi caso pudieran ser necesarios, así como las opciones disponibles en este hospital para ofrecerme la mejor alternativa para la restitución de mi salud.
- En algunos casos a pesar de las precauciones y cuidados al realizarse los procedimientos médico quirúrgicos e intervenciones, pueden presentarse complicaciones, haciéndose hincapié que estas pueden derivarse de las condiciones previas de mi organismo y de la complejidad y severidad del padecimiento, \_\_\_\_\_ enfermedad y/o estado que presento, así como de posibles alergias a medicamentos, materiales de sutura u otros \_\_\_\_\_ elementos utilizados en la atención,



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS

- 2 -

o por las interacciones propias de los medicamentos empleados, desconocidas hasta el momento.

- Se me ha garantizado la salvaguarda de mi intimidad, privacidad y que no será divulgado o publicada información alguna derivada del estudio de mi padecimiento, salvo con mi consentimiento expreso por escrito.
- Que se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho y he comprendido cabalmente los alcances, riesgos y alternativas de la posible solución a mi padecimiento, enfermedad y estado actual.

3. Ante la información proporcionada en forma completa sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico correspondientes a mi padecimiento, enfermedad o estado actual, mediante el presente expreso mi CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTÁNEO y SIN PRESIÓN alguna, para que se realicen los procedimientos requeridos para el restablecimiento de mi salud en este hospital. Así mismo, ACEPTO Y AUTORIZO se me atiendan las complicaciones o contingencias derivadas de la atención médica que pudieran presentarse, teniendo el suscrito en cualquier momento la libertad DE REVOCAR ESTE CONSENTIMIENTO y de rehusar el tratamiento y/o de solicitar alta voluntaria por así convenir a mis intereses, liberando al tomar esta determinación de cualquier tipo de responsabilidad médico-legal, a las autoridades y personal respectivo de este Hospital.

Servicio \_\_\_\_\_ Procedimiento: \_\_\_\_\_

4. Que nombro a (familiar, tutor, o representante legal): \_\_\_\_\_ como mi representante para la toma de decisiones en relación a mi padecimiento, enfermedad o estado actual que sobre mi persona puedan requerirse si por alguna circunstancia me veo incapacitado al efecto, sea de modo temporal o permanente
5. Para el caso de que el paciente o usuario, este imposibilitado para suscribir este documento, el familiar, tutor o representante legal, manifiesta haber sido informado de todos y cada uno de los puntos anteriores, los cuales hace suyos a nombre del paciente o usuario, ACEPTÁNDOLOS en todos sus términos para los efectos legales correspondientes, al estampar su firma.

México, Distrito Federal a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente ó -  
usuario, familiar, tutor o represen-  
tante legal.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo.

**Nota:** Este documento no debe contener abreviaturas, enmendaduras o tachaduras.

## **INSTRUCTIVO DE LLENADO DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

- a. El consentimiento informado deberá ser requisitado en cada uno de los internamientos. Podrá anexarse al mismo el formato consentimiento para al procedimiento médico o quirúrgico particulares a la (s) especialidad(es) o subespecialidad (es).
- b. El médico de base desarrollara una explicación amplia y expedita de cada uno de los contenidos.
- c. El formato deberá ser anexado por el personal de servicio de archivo clínico en forma sistemática, a la carpeta del expediente clínico al momento de su apertura.
- d. En caso del ingreso al área de observación de admisión continua, el médico de base a quien le fue asignado el paciente estará obligado al requisitado del mismo.
- e. En caso de ingresos programados el formato podrá ser requisitado en el momento de recibir la orden de internamiento.
- f. Cada vez que se realice un procedimiento diagnóstico o terapéutico calificado como invasivo deberá actualizarse el formato de consentimiento bajo información.
- g. El requisitado debe ser completo.
- h. El documento no debe contener abreviaturas, enmendaduras o tachaduras.
- i. Otros documentos por ejemplo: Directriz de Atención Médica de los pacientes testigos de Jehová no sustituyen al presente documento.
- j. La trabajadora social validará el llenado del formato.

## 6. INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Se utilizarán las siguientes tablas; contenidas dentro del protocolo de estudio, dentro del apartado población de estudio, como Tabla 1. La cual reúne las características de los pacientes: nombre, número de afiliación, edad, diagnóstico y cariotipo (riesgo citogenético/característica que confiere el riesgo).

NOMBRE/NÚMERO DE AFILIACIÓN	EDAD	DIAGNÓSTICO	CARIOTIPO/CARACTERÍSTICA QUE CONFIERE EL RIESGO

**Tabla 1.** Relación de pacientes candidatos a incluirse en el protocolo

Una segunda tabla, **Tabla 2**, será utilizada para recabar los datos de las biometrías hemáticas solicitadas, esta incluirá los siguientes datos:

Nombre	Afiliación	Diagnóstico	Fecha de QT	Tratamiento	Leucocitos Inicial	Neutrófilos Inicial	Hemoglobina Inicial	Plaquetas Inicial	1era. Dosis de aplicación de filgrastim pegilado	2da. Dosis de aplicación de filgrastim pegilado

**Tabla 2.** Registro de datos iniciales de pacientes incluidos en el protocolo Impacto de Peg-filgrastim versus filgrastim al reducir el tiempo de neutropenia de pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) tratados con dosis altas de quimioterapia

Tercera tabla, **Tabla 3**. Seguimiento de la cuenta de neutrófilos absolutos, se considera recuperación, con cifra de neutrófilos de 500/microL o superior, y se suspende el seguimiento.

NOMBRE DEL PACIENTE/NÚMERO DE AFILIACIÓN	CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS /microL Día 1	CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS /microL Día 2	CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS /microL Día 3	CUENTA ABSOLUTA DE NEUTRÓFILOS /microL Día 3

**Tabla 3.** Seguimiento de la cuenta de neutrófilos absolutos.