

11227

60
2Ej.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
(The American British Cowdray Hospital)

TRATAMIENTO PROFILACTICO Y DE
RESCATE CON FACTOR ESTIMULANTE
DE COLONIAS DE GRANULOCITOS EN
NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA

Guillermo

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA
P R E S E N T A
DR. GUILLERMO MANUEL OLIVARES BELTRAN

DIRECTOR DE TESIS : DRA. RAQUEL GERSON C.



MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

Handwritten signature

FACULTAD DE MEDICINA
JUN 25 1994
SECRETARIA DE SALUD PUBLICA
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
MLCV

THE AMERICAN BRITISH
COWDRAY HOSPITAL
★ ENE. 17 1994 ★
JEFATURA DE ENSEÑANZA

A G R A D E C I M I E N T O S .

Por todas sus bendiciones:

a Dios, Blanca y mis padres.

A la tutora de esta tesis:

Dra. Raquel Gerson C.

Por su gran paciencia y enseñanza.

A mis profesores del curso:

Dr. Daniel Toiber

Dr. Pedro Lopez Velarde

Dr. Jorge Golberg

Dr. Rafael Espinosa

Dr. Mario Seoane

Dr. Guillermo Leal

Por su importante apoyo:

a mi amigo Dr. Hector Montiel

De manera muy especial al:

Dr. Franciasco Manzano A.

Dr. Eduardo Ayala R. y

Dr. Miguel Guevara A.

Por su ejemplo de ética y gran profesionalismo.

INDICE.

	página
Introducción - - - - -	1
Biología del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos - - - - -	3
Generalidades - - - - -	5
Tratamiento Profiláctico y de Recate con FEC-Gr en Neutropenia Postquimioterapia.	
Estudio Piloto - - - - -	10
Hipótesis - - - - -	11
Material y Métodos.	
Tratamiento Profiláctico - - - - -	11
Tratamiento de Rescate - - - - -	13
Resultados.	
Tratamiento Profiláctico - - - - -	14
Tratamiento de Rescate - - - - -	17
Discusión - - - - -	21
Conclusiones - - - - -	23
Bibliografía - - - - -	24

**FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE GRANULOCITOS.
TRATAMIENTO PROFILACTICO Y DE RESCATE
EN NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA.**

Introducción.

El factor estimulante de colonias (CSF) (siglas en inglés) de granulocitos y macrófagos (GM), fué descubierto por Metcalf, et al. en Australia en 1985. Las investigaciones acerca de este agente fueron relacionadas inicialmente con sus efectos sobre la hematopoyesis, particularmente con la producción de granulocitos y macrófagos en cultivos de agar (1).

El factor estimulante de las colonias de granulocitos (2,3), es una hormona glicoprotéica (4) que se produce en pequeñas cantidades por los monocitos, fibroblastos y células endoteliales de la médula ósea. La introducción de la tecnología del DNA recombinante, permite actualmente la producción del factor recombinante (rG-CSF) (5,6) en forma no glicocilada a partir de la E. coli (7) en cantidades tales que lo han hecho útil en la práctica clínica en el tratamiento de varias condiciones neutropénicas tanto congénitas como adquiridas.

Aunque existen algunas diferencias estructurales entre las moléculas del factor estimulante endógeno y el bacteriano, tienen la misma acción (8), estimulando la proliferación, diferenciación y activación de las células progenitoras de la médula ósea, correspondientes a la línea de los granulocitos y monocitos.

La principal indicación terapéutica del rG-CSF en los pacientes oncológicos (9), es disminuir la intensidad y duración de la neutropenia inducida por la quimioterapia con agentes citotóxicos, reduciendo por consiguiente la frecuencia de infecciones, administración de antibiótico y

tiempo de hospitalización.

El propósito de esta tesis es describir las características moleculares, farmacológicas y físicas del FEC-G, además de revisar los estudios clínicos con este nuevo producto terapéutico y nuestra experiencia al utilizarlo como tratamiento profiláctico y de rescate en pacientes con neutropenia moderada a severa postquimioterapia.

* BIOLOGÍA DEL FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE GRANULOCITOS.

Las células sanguíneas maduras sobreviven en la sangre periférica durante pocas horas (granulocitos) o semanas (eritrocitos) antes de ser sequestradas o destruidas (10). Esto significa que en un día, aproximadamente 10^{13} células sanguíneas requieren ser remplazadas para mantener una homeostásis controlada. El proceso que mantiene este control es la hematopoyesis.

Las células tallo son pocas en número, comprenden entre 0.01 y 0.05% de la población celular en la médula ósea, y poseen dos características que las distinguen de las otras células hematopoyéticas. Primero en su habilidad para producir más células tallo - proceso conocido como autorenovación. En segundo término su potencial para llegar a la diferenciación de 9 tipos celulares maduros altamente especializados: eritrocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, monocitos/macrófagos, osteoclastos y linfocitos T y B.

En este proceso, las células tallo pluripotenciales producen células evidentemente más restringidas como: a). colonias multipotenciales - formadoras de células mixtas (CFC-Mix) que pueden proliferar, diferenciar y llevar a la maduración de varias líneas celulares mieloides (pero no a linfocitos T y B); b). células progenitoras tripotenciales como las células formadoras de colonias de granulocitos-monocitos (CFC-GM), que pueden producir neutrófilos, macrófagos y osteoclastos; c). y una variedad de células progenitoras unipotenciales que pueden favorecer la proliferación y maduración de una sola línea celular. Las células tallo son las más importantes en el sistema hematopoyético y son las finalmente responsables de la hematopoyesis regenerativa en el trasplante de médula ósea, por daño severo sobre el sistema hematopoyético por radiación accidental o por

tratamiento con agentes quimioterapéuticos en enfermedades malignas. Si las células tallo están ausentes, rápidamente se llega a la muerte como consecuencia de la pancitopenia, y si son defectuosas, se desarrolla una línea anormal que puede llevar a una variedad de síndromes mielodisplásicos.

En 1966, Metcalf reportó que las células hematopoyéticas producen colonias celulares que contenían neutrófilos y macrófagos maduros (11).

Actualmente los factores de crecimiento hematopoyético están representados por un número creciente de diferentes productos genéticos que incluyen FEC-granulocitos (FEC-G), FEC-granulocitos y macrófagos (FEC-GM), FEC-macróforos (FEC-M), interleucinas I-II (IL-I--II) y eritropoyetina (EPO). Estos factores tienen acciones pleiotrópicas e interacciones que se muestran en la Tabla 1 (12).

CARACTERISTICAS DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYETICOS.

FACTOR DE CRECIMIENTO	MASA MOLEC. (Daltons)	LOCALIZACION CROMOSOMICA	EFEECTO SOBRE CEL. PROGENITORA	EFEECTO SOBRE CEL. MADURA
FEC-G	18-22	17q11.2-21	UFC-G	NEUTROFILOS
FEC-GM	14-35	5q23-31	UFC-blast, UFC-GEMM, UFC-GM, UFC-G,UFC-M, UFC-Eo, UFC-Meg, UFB-E	NEUTROFILOS, eosinófilos, monocitos
FEC-M	70-90	5q33.1	UFC-M	MONOCITOS
IL-3	14-28	5q23-31	UFC-blast, UFC-GEMM, UFC-GM,UFC-G, UFC-M,UFC-Eo, UFC-Meg, UFC.Baso,UFB-E UFC-E,tardiamente UFB-E, UFC-Meg	Eosinófilos, monocitos
EPO	34-39	7q11-22		NINGUNO

TABLA 1

UFC-unidad formadora de colonias; GEMM-granulocitos, eritrocitos, monocitos, megacariocitos; GM-granulocitos y macróforos; Eo-eosinófilos; M- megacariocitos; G- granulocitos; M- macróforos; E-eritroide; Baso-basófilos UFB-E: unidad formadora de activadores eritroides.

Como ya se mencionó el FEC-G es un factor estimulante de la granulopoyesis (2), que actúa principalmente en la línea monocítica-granulocítica (13) al controlar la producción de las células progenitoras UFC-GM (unidad formadora de colonias de monocitos-granulocitos) de la médula ósea, estimulando su maduración posterior a UFC-G (unidad formadora de colonias de granulocitos) y, posteriormente a neutrófilos funcionalmente maduros (8); estimula la liberación de neutrófilos funcionalmente maduros a partir de la reserva medular hacia la circulación (14), y reduce el tiempo de maduración de los neutrófilos. La producción del FEC-G endógeno es estimulada indirectamente por endotoxinas (15). Se ha sugerido además que existe un mecanismo de retroalimentación negativa que previene su sobreproducción (16). También actúa a nivel de los neutrófilos maduros, produciendo en ellos, aumento en la expresión de receptor quimiotácticos que favorecen la quimiotaxis y la fagocitosis en los sitios de infección e inflamación (17,18).

El FEC-G recombinante humano (FEC-Gr) utilizado clínicamente, es producido por la bacteria *E. coli* (6), la cual transporta el gene humano codificado en su molécula de cDNA. Se ha observado que en voluntarios sanos, el aumento en la producción de neutrófilos fué directamente proporcional a la dosis de FEC-Gr administrada, alcanzando un nivel máximo de 4.6 veces el basal a las 4-8 horas después de su administración I.V., retornando al valor inicial a las 24-48 horas (2). De igual forma, en pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia (9), esto ocurre en el 20 al 30% de los casos, la cuenta de neutrófilos también aumenta proporcionalmente a la dosis de FEC-Gr, ya que una dosis de 1 y 60 mcg/Kg/día (30 min. en infusión I.V.) posterior a la administración de Melfalan produjo incrementos de 20,000 y 90,000 neutrófilos/mm³ respectivamente a los

4-5 días de tratamiento. El nadir postquimioterapia se presentó aproximadamente 5 días antes de lo esperado, siendo la duración de la neutropenia inversamente proporcional a la dosis del factor estimulante utilizada (8 días con 1 mcg/Kg/día y de 1 día con 30 mcg/Kg/día) con un tratamiento de 5 días, lapso durante el cual cedió la neutropenia sin presentarse efectos secundarios al medicamento.

Aún no se ha descrito con exactitud el principal beneficio del FEC-Gr aplicado antes, durante o después de la quimioterapia, sin embargo en un estudio reciente se reporta el beneficio de la aplicación profiláctica del factor estimulante de colonias al terminar el ciclo de quimioterapia, en aquellos pacientes que han presentado neutropenia severa en ciclos previos, reduciendo el tiempo del nadir postquimioterapia y mejorando la cifra de neutrófilos al iniciarse el siguiente ciclo. Por otro lado se describe en el mismo estudio su utilidad como tratamiento de rescate en neutropenia severa postquimioterapia, incrementando la cifra de neutrófilos rápidamente y reduciendo la duración del nadir (9,19).

Una de las características de este agente, actualmente bajo investigación, es su alto grado de dependencia a la administración conjunta con quimioterapia citotóxica, que sugiere la aplicación del FEC-Gr para incrementar la reserva medular en pacientes específicos, sometidos a quimioterapia (20), debiéndose descontinuar varios días después de ésta con el fin de abolir el efecto "rebote", es decir, el efecto mielosupresivo de estos agentes (21), que se observa al suspenderlo prematuramente al alcanzar la cifra de granulocitos recomendada ($\pm 10,000 \times \text{mm}^3$).

En algunos estudios se ha observado un posible efecto antitumor de el FEC-Gr, principalmente en aquellos que tienen efecto sobre el sistema in-

mune (ej. mieloma, melanoma, carcinoma colorrectal y carcinoma renal), así como regresión tumoral en casos anecdóticos y en pacientes leucémicos con trasplante alogénico (13). Estos estudios se basan en la exploración del potencial antitumor de los anticuerpos dependientes de la citotoxicidad por anticuerpos monoclonales, sugiriendo que el FEC-Gr incrementa éstos últimos o bien actúa por sí sólo. En base a sus múltiples propiedades activadoras, probablemente el FEC-Gr permita la liberación de citoquinas /linfocinas que participan sólo en la recuperación de tejido lesionado (13), lo que explica su relación en la mejoría de la mucositis postquimioterapia.

El efecto del FEC-Gr en modelos experimentales de infección en animales (ej. por *P. aeruginosa* y *Staph. aureus*), fué el de un aumento en la supervivencia superior al 100% a los 10 días postinfección y en 95 a los 22 días, comparado con 65% en los controles; además cuando se combinó con antibióticoterapia, la supervivencia fué del 91%, comparada con 28% cuando se administró únicamente antibiótico (21). Al producir una disminución significativa en la incidencia de infección experimentalmente, sugiere un uso potencialmente valioso en pacientes con infección severa, como lo observado en un estudio prospectivo de 24 pacientes con trasplante de médula ósea e infección micótica, asociando el factor estimulante de colonias al tratamiento antimicótico convencional (13).

Existen pocos datos disponibles actualmente acerca de la farmacocinética del FEC-G (22); sin embargo, algunos estudios han demostrado que la concentración sérica máxima (C max), es proporcional a la dosis ya sea I.V. o subcutánea. Al administrarse I.V. los valores máximos (C max) se mantuvieron por 40 min.; cuando la vía fué SC la C max persistió por más de 6 horas, eliminándose completamente del suero en las siguientes 48 ho-

ras (23), por lo que esta última vía de administración fué la elegida para el tratamiento de nuestro paciente.

Se ha visto que la infusión continua (ya sea IV o SC) no produce acumulación sérica de FEC-Gr. además cuando la cifra de neutrófilos es cercana a 30,000/mm³, su concentración sérica disminuye rápidamente a pesar de mantener una infusión continua.

El FEC-Gr fué utilizado inicialmente en forma terapéutica en un intento por disminuir la neutropenia por la quimioterapia (complicación potencialmente letal). En un estudio de 199 pacientes con carcinoma pulmonar de células pequeñas que habían recibido mas de 6 ciclos de quimioterapia, a quienes se administró FEC-Gr, se redujo en un 98% la incidencia de neutropenia severa y en aproximadamente 50% las manifestaciones de fiebre por neutropenia, cultivos positivos, promedio de días de hospitalización y días de antibióticoterapia empleados (24). También se ha observado en algunos casos la posibilidad de mantener o incrementar la intensidad y duración de tratamientos con quimioterapia. Desde el punto de vista costo-beneficio, el factor estimulante de colonias ha tenido un fuerte impacto en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos y de transplante de médula ósea autólogos con leucemia, al permitir una sustancial reducción de la toxicidad sobre todo en los programas muy intensivos, no obstante el alto costo del agente.

El principal efecto adverso reportado secundario al uso de FEC-Gr, es el dolor óseo leve a moderado en el 25% de los casos (25) y en otros reportes la fiebre con 21% de los casos, lo cual se atenúa con analgésicos y desaparece cuando se suspende el FEC-Gr. Los efectos adversos se presentan en un rango del 12-20% de los casos. Además con el tratamiento y

coincidiendo con el aumento de los neutrófilos, ocurre un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina leucocitaria, DHL y ac. úrico sin síntomas clínicos (13). Otros efectos secundarios, aunque mas raros incluyen náusea y vómito, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, disnea, cefalea, tos, rash, dolor torácico y otros (2); sin embargo es difícil que sean causados directamente por el FEC-Gr, ésto es especialmente cierto en pacientes que han recibido tratamiento citorreductor con drogas múltiples . en el anciano y personas debilitadas.

Las rutas de administración reportadas, ya sea infusión I.V. continua o en bolos y la administración subcutánea han sido efectivas para estimular una adecuada granulopoyesis; sin embargo la administración subcutánea tiene la ventaja sobre la I.V., de que puede ser administrada por el mismo paciente en su domicilio (13).

La dosis recomendada en E.U.A. es de 5 mcg/Kg/día SC o IV corta (10), utilizandose la primera en este caso, diariamente por 5 días, pudiendose usar por 2 semanas o mas hasta que los neutrófilos alcancen la cifra aproximada a 19,000/mm³ posterior al nadir postquimioterapia; como también se recomienda una vez alcanzado este nivel, se suspende este tratamiento para prevenir complicaciones (2).

Aunque el incremento en los niveles de neutrófilos es proporcional a la dosis, ésta varía según los pacientes, es por ésta razón que es necesario un régimen basado en el monitoreo de la cuenta leucocitaria; además se recomienda que la dosis de FEC-Gr se incremente en 5 mcg/Kg por cada ciclo de quimioterapia de acuerdo a la duración y severidad del nadir de los neutrófilos. La dosis máxima del factor recombinante no se a determinado aún, pero se recomienda no llegar a dosis mayores de 30 mcg/Kg o 10 a 15 aplicaciones (13).

Tratamiento Profiláctico y de Rescate con FEC-Gr en Neutropenia Postquimioterapia. Estudio Prospectivo.

La principal indicación del FEC-Gr en los pacientes oncológicos (9), es disminuir la intensidad y duración de la neutropenia inducida por la quimioterapia (10,26). El FEC-Gr se utiliza en forma terapéutica en pacientes con granulocitopenia severa y fiebre postquimioterapia o bien profilácticamente para evitar granulocitopenia e infección, y permitir la administración de quimioterapia en intervalos regulares a dosis completas o de mayor intensidad.

En el Hospital ABC realizamos un estudio clínico prospectivo, comparativo longitudinal en pacientes que reciben quimioterapia y FEC-Gr simultáneamente, administrados en forma profiláctica para determinar la intensidad y duración de la neutropenia, sus repercusiones ante el riesgo de infección y fiebre, características en las dosis e intervalos de la administración de la quimioterapia.

La segunda parte consistió en un estudio prospectivo longitudinal en pacientes que requieren hospitalización por presentar neutropenia severa y fiebre en el nadir postquimioterapia a dosis convencionales, administrándoles el FEC-Gr como tratamiento de rescate para determinar igualmente la intensidad y duración de la neutropenia, presencia de fiebre, uso de antibióticos, estancia intrahospitalaria y efectos colaterales.

Hipótesis.

- * El FEC-Gr aumenta la cifra de neutrófilos en pacientes con neutropenia postquimioterapia.
- * Disminuye la duración e intensidad del nadir de los neutrófilos postquimioterapia.
- * Reduce el uso de antibióticos y días de estancia intrahospitalaria.
- * Favorece la aplicación de los siguientes ciclos de quimioterapia.
- * La aplicación del FEC-Gr por vía subcutánea es la adecuada.
- * El FEC-Gr tiene pocos y fácilmente controlables, efectos secundarios.
- * Su costo-beneficio es favorable.

Material y Métodos.

Tratamiento Profiláctico:

Se estudiaron 30 pacientes divididos en dos grupos. El grupo en estudio recibió estimuladores de colonias en forma profiláctica después del primer día de quimioterapia (grupo B). El grupo control (grupo A) no recibió estimuladores. Ambos grupos presentaron características similares en edad, sexo, estado general, diagnóstico y quimioterapia utilizada. Las neoplasias para ambos grupos fueron: mama [12], linfoma [8], vejiga [6], pulmón [2] y meduloblastoma [2], (tabla 2 y 3).

EL esquema de quimioterapia fué seleccionado de acuerdo al tipo de neoplasia y administrado en dosis completas. El estimulador de colonias se aplicó por vía subcutánea en forma extrahospitalaria a una dosis de 5-8 mcg/Kg/día un día después de la quimioterapia hasta alcanzar una cifra de leucocitos de $\pm 10,000/mm^3$.

POBLACION TRATADA CON FEC-Gr EN NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA

GRUPO EN ESTUDIO (B)

DIAGNOSTICO	EDAD	SEXO	TRATAMIENTO
1.- Ca MAMA	56	F	ADRIA + VLB
2.- Ca MAMA	46	F	5FU+MITO+VP16+PLATINO
3.- MEDULOBLASTOMA	34	F	PLATINO+VP16+ADRIA
4.- Ca MAMA	46	F	VLB+MTX
5.- LINFOMA	43	M	ASHAP
6.- Ca VEJIGA	76	M	M-VAC
7.- Ca VEJIGA	70	M	M-VAC
8.- LINFOMA	40	M	MINE
9.- Ca MAMA	70	F	FAC
10.- LINFOMA	52	M	MINE
11.- Ca MAMA	64	F	FAC
12.- Cel. Peq. PULMON	56	F	VP16+ADRIA+PLAT
13.- Ca VEJIGA	78	M	M-VAC
14.- Ca MAMA	54	F	VP16+MTX
15.- LINFOMA (HIV +)	40	M	MINE

Tabla 2

POBLACION DEL GRUPO CONTROL QUE NO RECIBIO FEC-Gr CON LA QT.

GRUPO CONTROL (A)

DIAGNOSTICO	EDAD	SEXO	TRATAMIENTO
1.- Ca MAMA	53	F	ADRIA + VLB
2.- Ca MAMA	46	F	5FU+MITO+VP16+PLATINO
3.- MEDULOBLASTOMA	31	F	PLATINO+VP16+ADRIA
4.- Ca MAMA	45	F	VLB+MTX
5.- LINFOMA	55	M	ASHAP
6.- Ca VEJIGA	76	M	M-VAC
7.- Ca VEJIGA	52	M	M-VAC
8.- LINFOMA	48	M	MINE
9.- Ca MAMA	72	F	FAC
10.- LINFOMA	59	M	VP16+ADRIA+PLAT
11.- Ca MAMA	60	F	M-VAC
12.- Cel. Peq. PULMON	61	F	VP16+MTX
13.- Ca VEJIGA	72	M	M-VAC
14.- Ca MAMA	51	F	VP16+MTX
15.- LINFOMA (HIV +)	28	M	MINE

Tabla 3

A los 30 pacientes se les practicó biometría hemática el 1^o y 15^o día del ciclo de quimioterapia, para evaluar la cuenta de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y plaquetas, además de los efectos colaterales.

Fué utilizado el método estadístico de prueba t de Student para grupos independientes a una probabilidad de 0.05 a dos colas.

Tratamiento de Rescate:

Se captaron 15 pacientes que se hospitalizaron en el servicio de medicina interna por neutropenia severa (< 500 neutrófilos/mm³) y fiebre post quimioterapia, se cultivaron a todos niveles, se inició antibióticos de amplio espectro, antimicóticos, aislamiento inverso y FEC-Gr desde el primer día de estancia intrahospitalaria a razón de 5-8 mcg/Kg/día por vía subcutánea con monitoreo diariamente de biometría hemática, evaluando la cifra de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos y plaquetas hasta alcanzar la cifra de ± 10.000 leucocitos/mm³.

Fué utilizada la prueba t de Student para muestras pareadas a una probabilidad de 0.5.

En ambos grupos en estudio, se vigiló que el FEC-Gr (filgrastim) se conservara en refrigeración, a temperatura constante entre 2 y 8 °C sin exponer a temperatura ambiente por más de 6 horas. Se utilizó jeringa graduada en mililitros, se aplicaron 1.2 ml de FEC-Gr (filgrastim) en promedio, correspondientes a 360 mcg cada 24 horas (5-8 mcg/Kg/día) (1 ml contiene 300 mcg en esta presentación).

Resultados.

Tratamiento Profiláctico:

En el grupo en estudio (grupo B) la edad promedio fué de 55 años con 7 hombres y 8 mujeres, (Tabla 2) , en el grupo control la edad promedio fué de 53 años con 7 hombres y 8 mujeres, (Tabla 3).

Para el día 1 de la quimioterapia los leucocitos totales en el grupo B fueron de 5.600/mm³ \pm 1.8 y para el grupo A de 5,400/mm³ \pm 2.6 con una p = 0.80. Las cuentas de neutrófilos totales eran de 3,500/mm³ \pm 0.6 para el grupo B y de 3,500/mm³ \pm 0.5 para el grupo A con una p = 1.0. En tanto que la cifra de linfocitos para el grupo B fué de 1,600/mm³ \pm 0.7 y de 1,500/mm³ \pm 0.6 para el grupo A con una p=0.6 (Tabla 4).

TRATAMIENTO PROFILACTICO CON FEC-Gr EN NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA

	DIA 1				p=
	Control		con FEC-Gr		
	media	D.S.	media	D.S.	
LEUCOCITOS	5.4	2.6	5.6	1.8	0.80
SEGMENTADOS	3.5	0.6	3.5	0.5	1.0
LINFOCITOS	1.5	0.6	1.6	0.7	0.65

Tabla 4

Las cuentas para el día 15 de la quimioterapia fueron: para los leucocitos totales en el grupo A 2,700/mm³ \pm 1.2 y para el grupo B 12,500/mm³ \pm 8.9 (con FEC-Gr) con una p < 0.0001, (Tabla 5). Los neutrófilos totales para el grupo A fueron de 1,100/mm³ \pm 0.4 y para el grupo B de 7,200/mm³ \pm 2.7 con una p < 0.0001. (Figura 1). En tanto que la cuenta de linfocitos

para el grupo A fué de $1,100/\text{mm}^3 \pm 0.3$ y para el grupo B de $3,600/\text{mm}^3 \pm 2.7$ con una $p < 0.001$. En cuanto a la cifra de plaquetas sólo se observó una disminución leve a moderada en el grupo B.

TRATAMIENTO PROFILACTICO CON FEC-Gr EN NEUTROPENIA .POSTQUIOTERAPIA

DIA 15

	Control		con FEC-Gr		p<
	media	D.S.	media	D.S.	
LEUCOCITOS	2.7	1.2	12.5	8.9	0.0001
SEGMENTADOS	1.1	0.4	7.2	2.7	0.0001
LINFOCITOS	1.1	0.3	3.6	2.7	0.001

Tabla 5

**TRATAMIENTO PROFILACTICO CON FEC-Gr
 DIA 15 DESPUES DEL TRATAMIENTO**

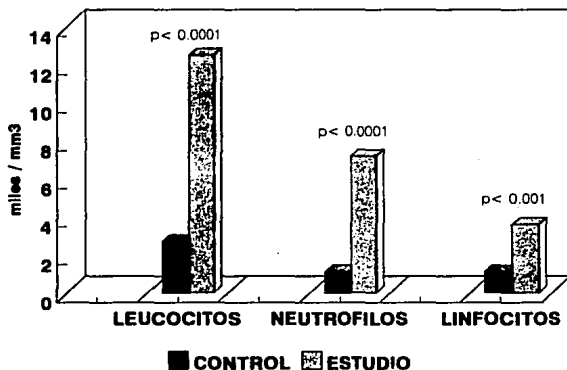


FIGURA 1

La duración de la neutropenia para el grupo A fué de 14 días llegando al nadir alrededor del día 8-12 postquimioterapia, en tanto que, para el grupo en estudio (grupo B) la duración de neutropenia fué de 4 días y el nadir postquimioterapia se presentó al cuarto día, (Figura 2).

TRATAMIENTO PROFILACTICO CON FEC-G

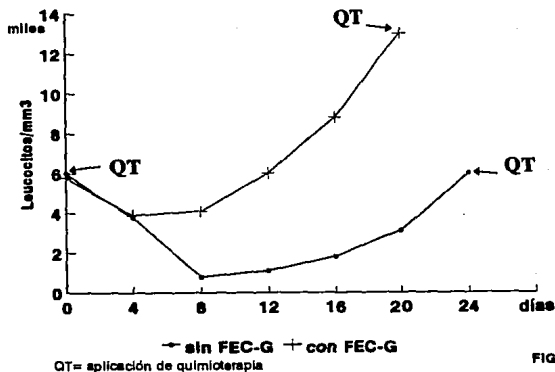


FIGURA 2

El grupo en estudio requirió un promedio de 8.5 días (5 - 12 días) de administración del factor estimulante a la dosis e intervalo ya especificadas. Cuatro pacientes cursaron con mucositis leve (2 en cada grupo) y dos con trombocitopenia moderada en el grupo B.

Los efectos secundarios para el grupo que recibió los estimuladores fueron trombocitopenia en 2 pacientes, cefaléa en 2, dolor óseo en 1 y astenia en 1, los cuales revirtieron al suspender el tratamiento con FEC-Gr o con analgésicos comunes.

Tratamiento de Rescate:

La edad promedio para este grupo en estudio fué de 51 años igualmente con 7 hombres y 8 mujeres, (Tabla 6).

POBLACION CON TRATAMIENTO DE RESCATE CON FEC-Gr EN NEUTROPENIA Y FIEBRE.

DIAGNOSTICO	EDAD	SEXO	TRATAMIENTO
1.- Ca TESTICULO	31	M	CISCA II/VB IV
2.- Ca VEJIGA	52	M	M-VAC
3.- LINFOMA (recurrente)	78	M	CTX (dosis)
4.- LINFOMA (alto grado)	72	F	MINE
5.- LINFOMA	73	M	CHOP
6.- LINFOMA GASTRICO	55	F	MINE
7.- Ca MAMA	24	F	VLB+MTX
8.- Ca MAMA	46	F	VLB+MTX+leucov.
9.- LINFOMA	65	F	ESHAP
10.- Ca. Cel. Peq. PULMON	66	M	VP16+adria+plat
11.- MIELOMA	70	M	VAD
12.- CORIOCARCINOMA	24	F	EP
13.- TIROIDES ANAPLASICO	56	F	VP16+adria+plat
14.- Ca VEJIGA	76	M	M-VAC
15.- Ca MAMA (Mo)	45	F	VLB+MTX

TABLA 6

La cuenta basal en promedio de leucocitos en el primer día de estancia intrahospitalaria era de 900/mm³ \pm 3.8, la cuenta de neutrófilos totales de 160/mm³ \pm 0.2 y la de linfocitos 570/mm³ \pm 0.2, (Tabla 7).

Después del tratamiento de rescate con FEC-Gr la cuenta en promedio de leucocitos era de 9,200/mm³ \pm 8.1, de neutrófilos totales 6,800/mm³ \pm 1.3 y de linfocitos de 1,300/mm³ \pm 0.8, (Tabla 7).

La recuperación para las cifras de leucocitos tuvo una $p < 0.002$, para los neutrófilos totales una $p < 0.001$, y un descenso en los linfocitos con una $p < 0.003$, (Figura 3).

TRATAMIENTO DE RESCATE CON FEC-Gr EN NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA.

	ANTES DE FEC-Gr BASAL		DESPUES DE FEC-Gr DIA 6-8		p
		D.S.		D.S.	
LEUCOCITOS	0.9	3.8	9.2	8.1	<0.002
SEGMENTADOS	0.16	0.2	6.8	1.3	<0.001
LINFOCITOS	0.57	0.2	1.3	0.8	<0.003

TABLA 7

TRATAMIENTO DE RESCATE CON FEC-Gr
EN NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA

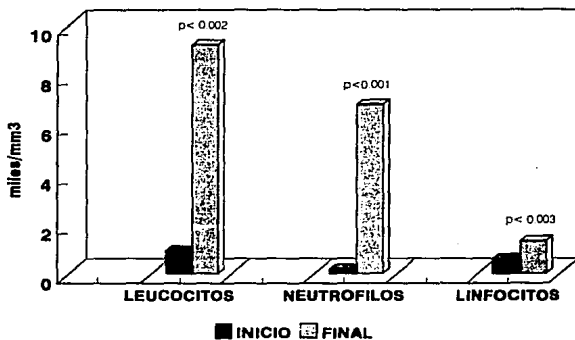


FIGURA 3

Este grupo requirió un promedio de 5 días (3-7 días) de administración del factor estimulante con una duración promedio de 4 días en neutropenia (2-6 días), (Figura 4). Y un lapso de alto riesgo por neutropenia y fiebre de 3.5 días (3-4 días), (Figura 5).

TRATAMIENTO DE RESCATE CON FEC-G

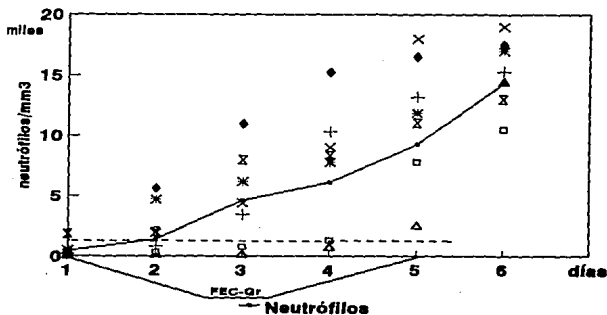


FIGURA 4

TRATAMIENTO DE RESCATE CON FEC-Gr EN NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA

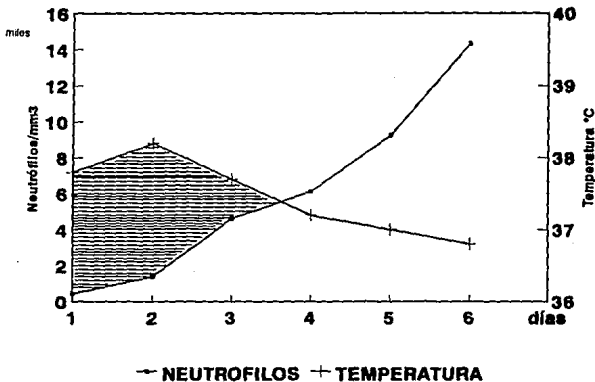


FIGURA 5

Cinco pacientes resultaron con cultivos positivos para infección, se requirió de 10 días en promedio de administración de antibióticos (5-15 días), cuatro pacientes cursaron con mucositis con mejoría moderada durante el tratamiento y otros cuatro presentaron trombocitopenia. El tiempo promedio de estancia intrahospitalaria fué de 7 días (4-10 días), algunos continuando antibióticos en forma extrahospitalaria.

Los efectos secundarios fueron cefaléa en 2 pacientes, dolor óseo en 2 y astenia en 1, también revirtieron al suspender el tratamiento con FEC-Gr o con analgésicos. Cuatro pacientes cursaron con trombocitopenia que no pudo ser relacionada al FEC-Gr o bien al nadir postquimioterapia.

Discusión.

Varios estudios corroboran nuestros resultados (9,27), reportandose el beneficio de la aplicación profiláctica del factor estimulante de colgias (en forma extrahospitalaria) al terminar el ciclo de quimioterapia, en aquellos pacientes que han presentado neutropenia severa en ciclos previos, reduciendo el tiempo del nadir postquimioterapia y mejorando la cifra de neutrófilos al iniciarse el siguiente ciclo.

En pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia (20-30%), (4) . la cuenta de los neutrófilos también aumenta proporcionalmente a la amplitud de la dosis de FEC-Gr y generalmente en los 4-5 días de tratamiento a dosis de 5-8 mcg/Kg/ día (28), concordando con lo reportado en nuestro estudio. Se recomienda discontinuar la administración del FEC-Gr varios días después hasta alcanzar la cifra de $\pm 10,000$ leucocitos/mm³ (21), con el fin de abolir el efecto "rebote" que representa el efecto mielosupresivo de estos agentes y que se observa al suspenderlo prematuramente, lo cual vigilamos en nuestro estudio.

Como probablemente el FEC-G permite la liberación de citoquinas/linfoquinas con recuperación de tejido lesionado (13), mejorando la mucositis postquimioterapia (29), se observó que en 4 de los pacientes del grupo de tratamiento de rescate, presentaron esta mejoría, sin poder determinar por nuestra parte una relación directa con la aplicación del FEC-Gr o bien por recuperación propia del paciente.

La neutropenia es el factor primordial en la causa de infecciones en estos pacientes. La detección y manejo de la infección ante neutropenia y cáncer es complicado por dos importantes factores. En primer lugar la neutropenia altera importantemente la respuesta inflamatoria del huesped, haciendo difícil la detección de presencia de infección. En segundo lu-

gar, una infección no detectada y sin tratamiento en pacientes neutropénicos puede ser rápidamente letal (26). Se ha documentado que el 40-50% de los pacientes con neutropenia y fiebre cursan con infección por cultivos positivos (10,23), ligeramente menor para el grupo tratamiento de rescate en este estudio (30%).

Cuando la vía es SC la C max persiste por mas de 6 horas, eliminandose completamente del suero en las siguientes 48 horas (2), por lo que esta última vía de administración fué la elegida para el tratamiento de nuestros pacientes con el beneficio de su autoadministración para el grupo de tratamiento profiláctico.

El principal efecto adverso reportado secundario al uso de FEC-Gr es el dolor óseo leve a moderado en el 25% de los casos (25) y en otros, lo cual se atenúa con analgésicos y desaparece cuando se suspende el FEC-Gr. Los efectos adversos se presentan en un rango del 12-20% de los casos y en nuestro estudio del 28% concordando con otros reportes (10).

También se ha observado en algunos casos (9) la posibilidad de mantener o incrementar la intensidad y duracion de tratamientos con quimioterapia, aun cuando no fué el propósito del estudio, pero si deja ver la posibilidad de facilitar la continuidad de los siguientes ciclos de quimioterapia.

Desde el punto de vista costo-beneficio, el factor estimulante de colonias ha tenido un fuerte impacto en el tratamiento de pacientes con tumores sólidos, hematológicos y en transplante de médula ósea (27,20), debido a la reducción en el tiempo de administración de antibióticos y días de hospitalización, sin poder ser comprobado totalmente en este estudio ya que para el grupo de rescate sólo se podría comparar con un control

histórico, en tanto que para el grupo profiláctico de este estudio en comparación con el grupo control, ninguno requirió de hospitalización ni de antibióticos por presencia de fiebre y neutropenia ya que no hubo ningún caso para este grupo.

Conclusiones.

* El FEC-Gr incrementa rápida y significativamente el número de neutrófilos en el nadir de la quimioterapia y acorta su duración en días.

* En el tratamiento profiláctico con FEC-Gr, se puede favorecer la continuidad de la aplicación de los siguientes ciclos de quimioterapia.

* Las cifras de linfocitos ascendieron en los pacientes que no recibieron estimulador durante la quimioterapia. No se observaron descensos plaquetarios secundarios a la aplicación de los estimuladores.

* Los efectos secundarios fueron mínimos y fácilmente controlables o reversibles al suspender los estimuladores o con analgésicos comunes.

* La administración subcutánea favoreció la autoaplicación por el paciente en forma extrahospitalaria.

* Los estudios costo beneficio pueden ser aplicables y valorables.

* Su impacto en neoplasias específicas debe ser evaluado.

Bibliografia.

- 1) Metcalf D. The granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. *Science*. 1985; 229: 16-22.
- 2) Lisa M. Hollingshead, et al. Recombinant granulocyte Colony-stimulating Factor (rG-CSF): A review of its Pharmacological Properties and prospective Role in Neutropenic Conditions. *Drugs* 42 (2); 300-330. 1991.
- 3) Nicola NA, et al. Purification of a factor inducing differentiation in murine myelomonocytic leukemia cells: identification as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Journal of Biological Chemistry*. 258: 9017-9023. 1983.
- 4) Souza LM, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 232: 61-65. 1986.
- 5) Yamanishi K, et al. Renaturation, purification, and characterization of human truncated macrophage colony-stimulating factor expressed in *Escherichia coli*. *J Biochem (Tokyo)*. 109(3). Mar 1991.
- 6) Lu HS, et al. Disulfide and secondary structures of recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 268: 81-92. 1989.
- 7) Kubota N, et al. Structural characterization of natural and recombinant human granulocyte colony-stimulating factors. *Journal of Biochemistry*. 107: 486-492. 1990.
- 8) Clark SC, et al. The human hematopoietic colony-stimulating factors. *Science*. 236: 1229-1237. 1987.
- 9) Graham J. Lieschke, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and

- Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. New England Journal of Medicine. 327(1): 28-35. 1992.
- 10) Angen-Roche. Neupogen (Filgrastim) G-CSF. Product Monograph. Second Edition. September 1992.
 - 11) Metcalf D. The colony stimulating factors. Discovery, development, and clinical applications. Cancer 1990; 65(10): 2185-2195.
 - 12) Gropman JE, et al. Hematopoietic growth factors: biology and clinical applications. New England Journal of Medicine 1989; 321: 1449-1459.
 - 13) Martin J. Murphy Jr. Blood Cell Growth Factors: Their Present and Future Use in Mematology and Oncology. Proceedings of the Beijing Symposium. August 1991. 21-24.
 - 14) Ulich TR, et al. Kinetics and mechanism of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor induced neutrophilia. American Journal of Pathology. 133: 630-638. 1988.
 - 15) Vellenga E, et al. Independent regulation of M-CSF and G-CSF gene expression in human monocytes. Blood 71: 1529-1532. 1988.
 - 16) Broxmeyer HE, et al. The suppressive influences of human tumor necrosis factors on bone marrow hematopoietic progenitor cells from normal donors and patients with leukemia: synergism of tumor necrosis factor and interferon. Journal of Immunology. 136: 4487-4495. 1986.
 - 17) Lopez AF, et al. Activation of granulocyte cytotoxic function by purified mouse colony-stimulating factors. Journal of Immunology. 131: 2983-2988. 1983.
 - 18) Weisbart RH, et al. Colony stimulating factors and host defense. Annals of Internal Medicine. 110: 297-303. 1989.
 - 19) Graham J. Lieschke, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. New England

Journal of Medicine. 327(2): 99-106. 1992.

- 20) Gianni AM. et al. High dose cyclophosphamide and GM-CSF in autologous bone marrow transplant using peripheral blood stem cells. J Clin Onc. 8: 776-778. 1990.
- 21) Aglietta M. et al. Kinetics of human hematopoietic cells after in vivo administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. J Clin Invest. 83: 551-557. 1983
- 22) Pistoia V. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF); sources, targets and mechanism of action. Leukemia. 1991. 5 Suppl 1P 114-8.
- 23) Morstyn G. et al. Effect of granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. Lancet 1: 667-672. 1988.
- 24) Nemunaitis J. et al. Phase I trial of recombinant human macrophage colony-stimulating factor in patients with invasive fungal infections. Blood. 78(4). 907-13. Aug 1991.
- 25) Ronilla MA. et al. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia in patients with congenital agranulocytosis. New England Journal of Medicine. 320: 1574-1580. 1989.
- 26) Crawford J., et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small cell lung cancer. New England Journal Medicine 1991; 325: 164-170.
- 27) Graham J. Lieschke. et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor. New England Journal Medicine. 327(2): 99-106. 1992.

- 28) Olivares G., Gerson R., et al. Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos. Indicaciones. Revisión de un caso y la literatura. Anales Médicos, Hospital ABC. 38(2): 54-57. 1993.
- 29) Gabrilove JL., et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. New England Journal of Medicine: 318(22): 1414-1422. 1988.