



Respuesta a Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos en Eventos de Neutropenia Febril

Trabajo de Graduación previo a la obtención del
Título de Médico

Autores

Hernando José Cordero Fernández de Córdova

Juan Andrés Staël Apolo

Director

Dr. Miguel Jerves Andrade

Asesor

Dr. Fray Martínez Reyes

Cuenca, Ecuador

Septiembre de 2012

Respuesta a Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos en Eventos de Neutropenia Febril

Cordero, Hernando¹, Staël, Juan¹, Jerves, Miguel², Martínez, Fray³.

1. Estudiante Facultad de Medicina Universidad del Azuay
2. Médico Tratante Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca.
3. Asesor Estadístico Facultad de Medicina Universidad del Azuay, Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca

E-mail:

C, H., hernandocordero@hotmail.com

S, J., juanstaël88@hotmail.com

J, M., mjerves@uazuay.edu.ec

M, F., fraymartinezreyes@hotmail.com

Dirección para entrega de correo:

Juan Bautista Vázquez, 5-18, Parroquia Sucre, Cuenca, Ecuador.

[593] 72 814 637 - [593] 84 399 799 - [593] 74 175 561 - [593] 84927512

Fecha de recepción del proyecto: Julio 16 de 2012.

Fecha de aceptación para la elaboración: Julio 16 de 2012.

CÓDIGO DE TESIS DE LA UDA:

2012-41020-41248

AGRADECIMIENTOS

A nuestros padres quienes han sido un ejemplo y apoyo incondicional durante nuestra formación.

A la Universidad del Azuay y la Facultad de Medicina, por la formación integral que nos brindó.

Al Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca por permitir la realización de este trabajo, de manera especial a los Doctores Miguel Jerves y Fray Martínez por su guía y consejo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
Marco teórico	1
Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos (G-CSF)	2
Manejo: G-CSF en la Neutropenia Febril	4
Justificación.....	6
OBJETIVOS	7
Objetivo General	7
Objetivos Específicos	7
METODOLOGÍA	8
Tipo y diseño general de estudio	8
Universo	8
Muestra	8
Técnicas y procedimientos	8
Criterios de inclusión y exclusión	9
Definiciones operacionales.....	9
Análisis estadístico	10
Aspectos éticos	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIÓN.....	19
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20
ANEXOS	24

ABSTRACT

BACKGROUND: Febrile Neutropenia is a potentially fatal complication of cancer treatment, related to higher morbidity, mortality, dose reduction or retard in chemotherapy cycles, and poor final outcomes. Previous studies have demonstrated the benefit of G-CSF (Granulocyte – Colony Stimulating Factors) in reduction of hospital stay, the use of intravenous antibiotics, fever and absolute neutrophil count (ANC) recovery. There is no data about the management and treatment response in our population.

METHODS: This is a descriptive retrospective study, developed in SOLCA – Cuenca Cancer Institute. 83 febrile neutropenia events met the inclusion and exclusion criteria, medical records from years 2010 to 2011 were reviewed. The analyzed variables were: number of days hospital stay, fever, intravenous antibiotics use, and neutropenia recovery to a level $>500/\text{mm}^3$ and $>1000/\text{mm}^3$.

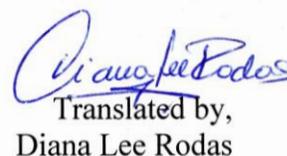
RESULTS: The median of hospital stay was 6 days, the duration of IV antibiotic therapy was the same as the days of hospital stay. 79 events recovered to an ANC $>500/\text{mm}^3$, with a median of 4 days; 72 events recovered to $>1000/\text{mm}^3$ with a median of 4 days. The majority of events became afebrile with a median of 1 day.

CONCLUSIONS: The results in the variables hospital stay, use of intravenous antibiotics and fever duration, were similar to those described in previous studies. The ANC recovery was delayed, showing important differences with cited references.

Key words: *Febrile neutropenia, neutropenia, fever, filgrastim, G-CSF, colony stimulating factors*



UNIVERSIDAD DEL
AZUAY
DPTO. IDIOMAS



Translated by,
Diana Lee Rodas

RESUMEN

INTRODUCCION: La Neutropenia Febril (NF) es una complicación potencialmente fatal del tratamiento del cáncer, relacionada con mayor morbilidad, mortalidad, disminución de dosis o retardo en los ciclos de quimioterapia, y resultados finales pobres. Estudios anteriores han demostrado el beneficio de G-CSF (Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos) en la reducción de tiempo de hospitalización, antibióticos intravenosos, fiebre y recuperación del conteo absoluto de neutrófilos (ANC), no existen datos respecto al manejo y respuesta al tratamiento en nuestro medio.

MATERIALES Y METODOS: Es un estudio descriptivo retrospectivo, realizado en el Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca. 83 eventos de neutropenia febril cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, se revisaron las historias clínicas del período 2010 – 2011. Las variables analizadas fueron: número de días de hospitalización, fiebre, uso de antibióticos intravenosos, y días de recuperación de neutropenia a $>500/\text{mm}^3$ y $>1000/\text{mm}^3$.

RESULTADOS: la estancia hospitalaria tuvo una mediana de 6 días, los días de terapia antibiótica IV fueron iguales a los días de hospitalización. 79 eventos se recuperaron a un ANC $>500/\text{mm}^3$, en una mediana de 4 días; 72 eventos se recuperaron a $>1000/\text{mm}^3$ en una mediana de 4 días. La mayoría de los eventos se volvieron afebriles en una mediana de 1 día.

CONCLUSIONES: Los resultados de las variables estancia hospitalaria, uso de antibióticos intravenosos y la duración de la fiebre fueron similares a los ya descritos en estudios anteriores, la recuperación del ANC, fue más tardía, mostrando diferencias importantes con la bibliografía.

Palabras clave: *Neutropenia febril, neutropenia, fiebre, filgrastim, G-CSF, factor estimulante de colonias*

INTRODUCCIÓN

Marco teórico

La neutropenia febril (NF) es una complicación potencialmente fatal del tratamiento del cáncer cuando se asocia a infección y sepsis, se presenta más en los ciclos iniciales de terapia anticancerosa.¹ Es definida por la European Society for Medical Oncology (ESMO) como un conteo absoluto de neutrófilos (ANC) $<0.5 \times 10^9/L$, o un ANC $<1.0 \times 10^9/L$ que se predice descenderá a menos de $0.5 \times 10^9/L$ dentro de 48 horas, sumado a fiebre (temperatura oral >38.5 °C al menos por una hora, o dos lecturas consecutivas >38.0 °C por 2 horas) y signos clínicos de sepsis.²

La U.S. National Cancer Institute (NCI) así como la Organización mundial de la Salud (OMS-WHO) clasifican a la neutropenia según el conteo absoluto de neutrófilos en: Grado 0 ($\geq 2000/mm^3$ o $\geq 2.0 \times 10^9/L$), Grado 1 (≥ 1500 a $<2000/mm^3$ o ≥ 1.5 a $<2.0 \times 10^9/L$), Grado 2 (≥ 1000 a $<1500/mm^3$ o ≥ 1.0 a $<1.5 \times 10^9/L$), Grado 3 (≥ 500 a $<1000/mm^3$ o ≥ 0.5 a $<1.0 \times 10^9/L$), y Grado 4 $<500/mm^3$ o $<0.5 \times 10^9/L$.³

La fiebre ocurre frecuentemente durante la neutropenia inducida por quimioterapia: 10%–50% de pacientes con tumores sólidos y más del 80% de las malignidades hematológicas desarrollaran fiebre durante más de un ciclo de quimioterapia asociada con neutropenia.⁴ Solamente en un 20 a 30% de ellos hay una infección clínicamente documentada y la bacteriemia se da en 10%–25% de todos los pacientes generalmente durante neutropenia severa y prolongada (<100 neutrófilos/ mm^3)⁵.

La prevención de la NF reduce las admisiones a hospital, el uso de antibióticos y la necesidad de reducción o retraso en las dosis de quimioterapia, que a su vez suponen resultados finales pobres.⁶

Para evaluar el riesgo de NF se deben tomar en cuenta algunas características de los regímenes de quimioterapia administrados, los esquemas dosis-densos (aumento de frecuencia), más que los dosis-intensos (aumento de la dosis total de fármaco), están siendo usados para mejorar los resultados del tratamiento oncológico a largo plazo, junto con terapia de soporte con G-CSF¹, pero son los que mayor riesgo de desarrollar NF conllevan. Las tasas de mortalidad en pacientes que desarrollan NF en tumores sólidos, linfoma y leucemia llegan hasta 8.0%, 8.9%, y 14.3% respectivamente⁷, los que indican la importancia de esta patología y su adecuado manejo.

Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos (G-CSF)

Los G-CSF endógenos son glicoproteínas que actúan en las células del sistema hematopoyético uniéndose a receptores de superficie específicos que estimulan la proliferación de dichas células, su diferenciación y activación final, es producido por monocitos, fibroblastos y células endoteliales. El G-CSF no es específico de especie y se ha demostrado que posee otras capacidades para estimular la proliferación de células distintas de neutrófilos.

Filgrastim es un factor estimulador de colonias de granulocitos humano producido por tecnología de ADN recombinante (r-metHuG-CSF). Es una proteína de 175 aminoácidos producida por *Escherichia coli* (*E. coli*), bacteria en la que se insertó el gen de G-CSF humano. Tiene un peso molecular de 18,800 daltons. La proteína tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la secuencia natural excepto por la adición de un N-metionina terminal necesario para la expresión en la *E. coli*. Al ser derivado de esta bacteria, el producto es no glicosilado por lo que difiere de la forma aislada en las células humanas.⁸

Datos del fármaco Filgrastim han sido evaluados en varios estudios iniciales, en los que se buscaba demostrar su eficacia y seguridad.

Tras los estudios de fase I y la aprobación del medicamento en cuestión, se han realizado varios trabajos clásicos que han sido usados como referencia para la elaboración de guías clínicas y recomendaciones de manejo.

El realizado por Mayordomo et al.⁹ en el años 1995, fue un ensayo clínico abierto, donde se intentó evaluar los beneficios de adicionar G-CSF y GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor) a la terapia antibiótica estándar para pacientes con neutropenia febril inducida por quimioterapia, incluyeron 121 pacientes que se asignaron a 3 grupos, uno con cada factor de crecimiento y uno placebo controlado, concluyendo que la duración de la fiebre y la neutropenia se acorta en los pacientes que reciben estos factores, además de una tendencia no significativa estadísticamente a un menor costo por cuidado de cada paciente.

Otro estudio español, realizado más adelante en 2001 por García-Carbonero et al.¹⁰ que fue un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, busco evaluar de manera prospectiva la eficacia de añadir G-CSF a la terapia antibiótica en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo en el ámbito de tumores sólidos. Éste abarcó 210 pacientes que fueron asignados a grupos con antibiótico y otro con antibiótico más factor estimulante, demostrando también una reducción de la duración de la neutropenia, la terapia antibiótica y la hospitalización, además de una reducción en costos de hospital.

Una revisión de Cochrane publicada en 2005 por Clark et al.¹¹, que contenía 13 estudios con 1.518 pacientes, no logró mostrar una influencia significativa sobre la mortalidad de los pacientes, sin embargo, sí se mostró un beneficio en la reducción de tiempo de hospitalización, y el tiempo de recuperación de neutrófilos.

Manejo: G-CSF en la Neutropenia Febril

Todo paciente requiere una evaluación inicial del riesgo de NF previo a su quimioterapia según lo sugiere las guías EORTC¹ (European Organization for Research and Treatment of Cancer). Se los catalogará como riesgo bajo: <10%, intermedio: 10-20% y alto: >20%, según el tipo de malignidad y el esquema de quimioterapia a utilizar, para tomar la decisión de iniciar G-CSF de manera profiláctica o no.

Las guías actuales para el uso de G-CSF de Estados Unidos (American Society of Clinical Oncology [ASCO]¹², National Comprehensive Cancer Network [NCCN]),¹³ Canada¹⁴, Europa (EORTC¹ y ESMO del 2006), recomiendan consistentemente un umbral de riesgo del 20% para la administración de rutina de G-CSF en pacientes con tumores sólidos y linfoma.

La recomendación indica usar Filgrastim 5 µg/kg/día de G-CSF vía subcutánea (s.c.) 24–72h luego del último día de quimioterapia hasta una recuperación del ANC post-nadir suficiente o estable. Pegfilgrastim, un medicamento similar pero en forma pegilada que permite la administración de una sola dosis con duración prolongada, inyectado subcutáneo en dosis única de 100 µg/kg o una dosis total de 6 mg es considerada igual de efectiva.¹⁵

Por otra parte, los pacientes que desarrollen fiebre durante su tratamiento deben ser evaluados mediante el score desarrollado por la Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)¹⁶ que valora además el riesgo de realizar bacteriemia y sepsis en pacientes que ya tienen un diagnóstico de neutropenia febril. Una tasa relativamente baja de complicaciones (18%) y muerte (3%) se observa en pacientes con bajo riesgo y bacteriemia, (MASCC score de >21). Con un MASCC de 15-20 que corresponde a un riesgo intermedio, suponen complicaciones de 40% y 14% respectivamente; pero cuando el MASCC score fue <21 las complicaciones fueron de 49% y la mortalidad del 19% (P < 0.001). Un score <15, implicó complicaciones globales (79%) y mortalidad (36%) aún mayores. La identificación de pacientes con riesgo de bacteriemia facilita el inicio oportuno de antibióticos, consecuentemente la

reducción del impacto de la NF durante las hospitalizaciones así como la tasa de mortalidad.¹⁷

El score MASCC sin embargo tiene sus limitaciones en malignidades hematológicas así como en población pediátrica, que se han tratado de suplir agregando otros predictores que no tienen una sensibilidad y especificidad establecidas por lo tanto aún no validados.¹⁸

Teniendo en consideración la eventualmente rápida progresión de la infección en pacientes con NF, las guías de práctica clínica para manejo de antimicrobianos en pacientes con cáncer del 2010 publicadas por el Infectious Diseases Society of America (IDSA), recomiendan también la terapia empírica urgente dentro de las primeras 2 horas de presentación de fiebre.¹⁹

Las guías de la ESMO^{20,2} indican que el seguimiento diario y la frecuencia de evaluación de la respuesta clínica será determinada por la severidad del cuadro de NF, pero puede ser requerida hasta cada 2 a 4 horas. La evaluación diaria de los patrones febriles, función medular y renal, están indicadas hasta que el paciente esté apirético o con un ANC $>0.5 \times 10^9/L$. Estudios de imagen a repetición son necesarios en pacientes con persistencia de fiebre.²

En los pacientes con infecciones documentadas clínica o microbiológicamente, la duración de la terapia está ordenada por el microorganismo o el sitio de infección; los antibióticos apropiados se deberán continuar por lo menos durante la duración de la neutropenia (>500 células/ mm^3) o por más tiempo si es clínicamente necesario¹⁹. En los pacientes con fiebre inexplicada es recomendado que el régimen antibiótico inicial se continúe hasta que haya signos claros de recuperación medular, la referencia es un ANC en aumento sobre 500 neutrófilos/ mm^3 .

En los pacientes afebriles y con un ANC $>0.5 \times 10^9/L$ a las 48 h, y catalogados de bajo riesgo sin encontrarse causa de infección, se puede considerar el cambio a antibióticos vía oral; por otro lado, en pacientes considerados de alto riesgo y sin causa identificada

se reevaluará el esquema de tratamiento. Cuando se encuentre la causa se dará tratamiento específico de acuerdo a perfiles de resistencia conocidos.

De persistir febril a las 48h, se continuara el tratamiento siempre y cuando la condición clínica sea estable; si es inestable, se rotara el antibiótico o se ampliará la cobertura según se menciona en las guías IDSA, previa interconsulta con infectólogo y/o microbiólogo. Cuando la fiebre persiste por más de 4 a 6 días se deberá iniciar tratamiento antifúngico profiláctico.

Justificación

A pesar de existir guías internacionales para el manejo de G-CSF y referencias sobre su efecto en el curso clínico de la patología, en nuestro país no existen datos que muestren la respuesta en nuestra población al tratamiento con estos fármacos.

Este estudio busca obtener datos basales, que reflejen la situación actual del tratamiento con G-CSF en el Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca, con datos que muestran los puntos de referencia esenciales, clínicos y de laboratorio, que se deben tener en cuenta al momento de tomar decisiones como inicio de terapia, evolución y respuesta al tratamiento.

Los resultados de esta investigación servirán como aproximación inicial para posteriores estudios sobre el beneficio del uso de estos fármacos.

OBJETIVOS

Objetivo General

- Describir la respuesta al tratamiento con Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos (G-CSF) en los eventos de Neutropenia Febril, del Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca.

Objetivos Específicos

- Describir las características generales de los eventos de Neutropenia Febril y que reciben G-CSF.
- Describir el tiempo de hospitalización luego de recibir tratamiento con G-CSF.
- Identificar la duración de la fiebre tras la administración de G-CSF
- Establecer la duración de la terapia antibiótica intravenosa desde el inicio del G-CSF.
- Definir el tiempo de recuperación del Conteo Absoluto de Neutrófilos (ANC).

METODOLOGÍA

Tipo y diseño general de estudio

Es un estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca, a partir de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, en los años 2010 y 2011, se procedió a recolectar la información de las variables en estudio para su procesamiento acorde a los objetivos planteados.

Universo

Todos los pacientes tratados con quimioterapia durante los años 2010 y 2011.

Muestra

Todos los pacientes que presentaron neutropenia febril durante los años 2010 y 2011. Se obtuvieron 112 pacientes, de los cuales se excluyeron 43 del estudio, por tratarse de eventos de Neutropenia Afebril también codificada como D70, o por tratarse de pacientes que ya se encontraban en tratamiento profiláctico con Filgrastim al momento del diagnóstico de NF. De los 69 pacientes restantes, se excluyeron 9 debido a que ingresaron con un conteo de neutrófilos mayor a $500/\text{mm}^3$, quedando 60 pacientes y 83 eventos de NF, tomando en cuenta que algunos pacientes tuvieron más de un evento los cuales se analizan por separado.

Técnicas y procedimientos

La búsqueda en el sistema informático para seleccionar los eventos de Neutropenia Febril que se incluyeron en el estudio se realizó mediante los términos: D70, que corresponde al diagnóstico de Agranulocitosis según el CIE-10, utilizado como análogo para el término Neutropenia Febril que no consta en el listado; además se realizó la búsqueda entre los pacientes que tenían descargos de farmacia del medicamento Filgrastim, excluyéndose otros medicamentos similares del tipo G-CSF como Pegfilgrastim.

Se revisaron uno a uno los registros de las historias clínicas electrónicas de los pacientes encontrados a través de los dos criterios de búsqueda, desde el año 2010 al 2011, la información requerida se registró en las fichas de recolección de datos que se presenta en el Anexo N°1.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron eventos con diagnóstico de Neutropenia Febril que fueron admitidos al hospital, sea éste de ingreso o en el transcurso de una hospitalización para administración de quimioterapia; con un ANC $<500/\text{mm}^3$ y a quienes se les administró Filgrastim desde el momento de diagnóstico de NF; que se haya administrado terapia antibiótica según protocolo de manejo de NF; y que tuvieron controles de laboratorio de ANC al inicio de la terapia con G-CSF y durante su evolución, toda esta información debía estar especificada en la Historia Clínica electrónica.

Fueron excluidos los eventos que presentaron Neutropenia sin fiebre, los que ya se encontraban recibiendo G-CSF como profilaxis, los que tuvieron un ANC $>500/\text{mm}^3$ al momento del diagnóstico; quienes tuvieron registros insuficientes de temperatura a pesar de constar el diagnóstico en las evoluciones clínicas, quienes no tuvieron un conteo de neutrófilos inicial o controles posteriores y los que recibieron G-CSF distintos a Filgrastim como Pegfilgrastim.

Definiciones operacionales

Duración de Hospitalización: número de días que el paciente permaneció hospitalizado en cada evento, tomando como inicio el día de administración de Filgrastim

Duración de Fiebre: número de días consecutivos o cualquier día subsecuente en que el paciente presentó una temperatura mayor a 37.5°C , iniciando el día de administración de Filgrastim.

Duración de Antibióticos: número de días de terapia antibiótica intravenosa, iniciando el día de administración de Filgrastim.

Duración de Neutropenia: número de días que tardaron los pacientes en cada evento hasta que tuvieron un control de ANC $>500/\text{mm}^3$ y $>1000/\text{mm}^3$.

Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos inicial en el programa Microsoft Excel 2007, luego se realizó el análisis estadístico en el Software IBM SPSS Statistics Versión 19.0, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. La información se presenta en tablas y gráficos.

Aspectos éticos

Es un estudio descriptivo retrospectivo que no involucra intervención en pacientes sino solamente observación y descripción de eventos; el Comité de Investigación y Desarrollo Institucional del Instituto del Cáncer SOLCA - Cuenca aprobó realizar el presente trabajo de investigación previa presentación del diseño del proyecto en sesión conjunta.

La confidencialidad de los datos se garantizó mediante la asignación de números de identificación por evento, no se incluyen datos personales que permitan identificar a los pacientes.

Los autores no tienen relación con ninguna casa farmacéutica que produzca y/o comercialice el fármaco en cuestión.

Los autores principales presentarán este estudio a las autoridades de la Facultad de Medicina de la Universidad del Azuay como Trabajo de Graduación previo a la obtención de Título de Médico, así como a la comunidad médica científica del Instituto del Cáncer SOLCA – Cuenca.

RESULTADOS

Un total de 83 eventos de neutropenia febril que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión fueron seleccionados para el estudio. De ellos, 43.4% corresponden al año 2010 y 56.6% al año 2011. Del total de casos 49.4% fueron hombres y 50.6% mujeres. El diagnóstico más frecuente fueron las Leucemias Agudas (67.5%), y el esquema de quimioterapia involucrado en la mayor parte de eventos fue Total XV en el 54.2%, como se muestra en la Tabla N°1.

Tabla N°1. Características Generales de 83 eventos de Neutropenia Febril en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca

Características de Pacientes		N°	%
		(n = 83)	
Año	2010	36	43.4
	2011	47	56.6
Sexo	Hombres	41	49.4
	Mujeres	42	50.6
Edad	0 a 9 años	33	39.8
	10 - 14 años	20	24.1
	15 a 39 años	17	20.5
	40 a 64 años	10	12.0
	> 65 años	3	3.6
Diagnósticos	Leucemias Agudas	56	67.5
	Linfomas	11	13.3
	Sarcomas	7	8.4
	Tumores Germinales	5	6.0
	Otros*	4	4.8
Esquemas Quimioterapia	Total XV	45	54.2
	Antraciclina + Otros	14	16.9
	Hyper CVAD	11	13.3
	Sales de Platino + Otros	7	8.4
	Sales de Platino + Antraciclina	5	6.0
	Otros**	1	1.2

* Ca. de mama, Ca. Neuroendocrino, Ca. de ovario estromal, Meduloblastoma.

** Citarabina + Etopósido

De 83 eventos de NF, 79 se recuperaron a un conteo de neutrófilos $>500/\text{mm}^3$, y 72 eventos se recuperaron a $>1000/\text{mm}^3$, más detalles en la Tabla N°2.

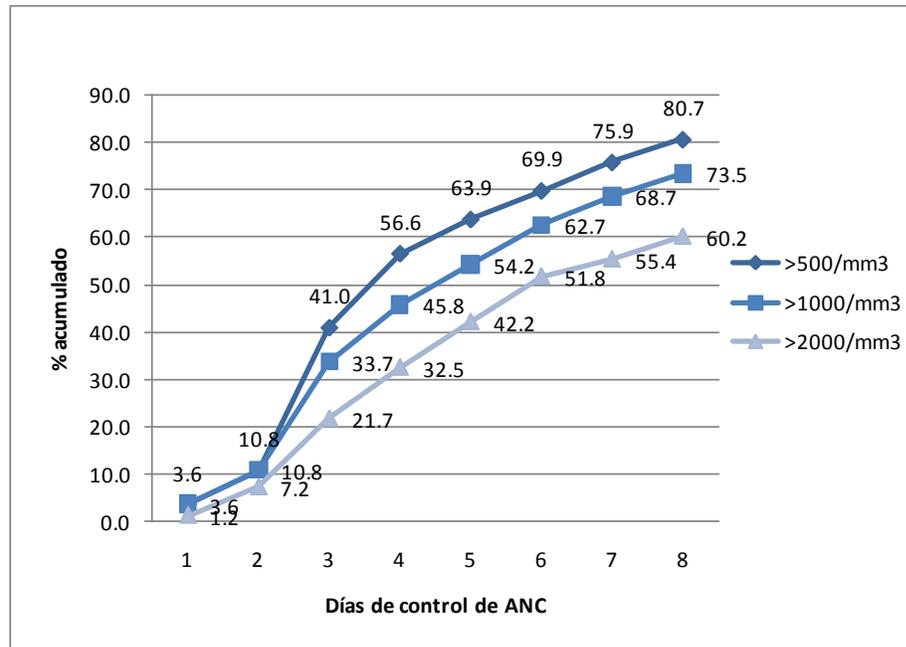
Tabla N°2. Indicadores de las variables principales en 83 eventos de Neutropenia Febril en el Instituto del Cáncer SOLCA-Cuenca

	Mediana	Media	DS	IC Media 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hospitalización	6.0	7.2	3.9	6.4	8.1
Fiebre	1.0	2.6	2.8	2.0	3.2
Antibióticos IV	6.0	7.2	4.0	6.4	8.1
Neutropenia $<500/\text{mm}^3$	4.0	5.1	3.1	4.4	5.8
Neutropenia $<1000/\text{mm}^3$	4.0	5.5	3.9	4.6	6.4

La distribución de los datos de las variables en el tiempo no presenta un modelo normal, por lo que los resultados se presentan en medianas, como en la bibliografía existente.

El porcentaje acumulado de pacientes que se recuperaron de la neutropenia se muestra en la Figura N°1.

Figura N°1. Porcentaje acumulado de recuperación en controles de ANC en eventos de Neutropenia Febril



No se alcanza una recuperación del ANC en la totalidad de eventos. El 69.9% de los eventos alcanzó una recuperación a $>2000/\text{mm}^3$, el 88% se recuperó a $>1000/\text{mm}^3$ y el 95,2% a $>500/\text{mm}^3$. Sólo el 4.8% no logró conteos mayores a $500/\text{mm}^3$ hasta el final de la evaluación.

Tabla N°3. Tiempo de Hospitalización, duración de fiebre, antibióticos IV y recuperación de Neutropenia en días según sexo y grupo de edad.

		Hospitalización			Fiebre			Antibióticos IV			Neutropenia <500/mm ³			Neutropenia <1000/mm ³		
		Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana
HOMBRES	0 a 9 años	6.7	3.8	6.0	3.0	3.0	1.0	6.6	3.6	6.0	4.6	2.9	3.0	4.8	3.0	4.0
	10 - 14 años	5.6	2.4	5.0	1.6	1.1	1.0	5.6	2.4	5.0	4.9	2.3	4.0	5.1	2.4	4.5
	15 a 39 años	8.2	2.9	9.0	3.6	2.6	3.0	8.2	2.8	9.0	6.3	3.5	7.5	6.3	3.5	7.5
	40 a 64 años	12.0	7.8	8.0	8.7	10.0	5.0	12.0	7.8	8.0	7.0	7.9	4.0	8.3	8.7	6.0
	> 65 años	7.0	.	7.0	4.0	.	4.0	6.0	.	6.0	4.0	.	4.0	4.0	.	4.0
	TOTAL	7.2	3.9	6.0	3.3	3.7	1.0	7.1	3.8	6.0	5.2	3.4	4.0	5.5	3.6	4.0
MUJERES	0 a 9 años	8.2	5.3	7.0	1.5	0.8	1.0	8.3	5.5	7.0	5.8	3.0	5.0	7.4	6.0	5.5
	10 - 14 años	6.3	3.1	6.0	1.2	0.4	1.0	6.3	3.1	6.0	4.6	2.3	4.0	5.2	2.4	5.0
	15 a 39 años	7.1	2.8	6.0	3.4	2.1	4.0	8.0	2.9	7.0	5.6	3.4	4.0	5.6	3.4	4.0
	40 a 64 años	6.3	3.0	6.0	2.4	1.4	2.0	5.7	3.8	6.0	3.5	2.4	2.5	3.5	2.4	2.5
	> 65 años	9.5	4.9	9.5	1.5	0.7	1.5	9.5	4.9	9.5	2.0	0.0	2.0	2.0	0.0	2.0
	TOTAL	7.3	4.0	6.0	1.9	1.4	1.0	7.3	4.2	6.0	4.9	2.8	4.0	5.6	4.3	4.5
TOTAL	0 a 9 años	7.4	4.5	6.0	2.3	2.4	1.0	7.3	4.6	6.0	5.1	3.0	4.0	5.9	4.6	4.0
	10 - 14 años	6.0	2.7	5.0	1.4	0.8	1.0	6.0	2.7	5.0	4.8	2.3	4.0	5.2	2.3	5.0
	15 a 39 años	7.8	2.8	7.0	3.5	2.3	3.0	8.1	2.8	9.0	6.1	3.3	7.0	6.1	3.3	7.0
	40 a 64 años	8.0	5.2	6.5	4.3	5.7	2.5	7.6	5.7	6.5	4.7	4.7	3.0	5.1	5.3	3.0
	> 65 años	8.7	3.8	7.0	2.3	1.5	2.0	8.3	4.0	6.0	2.7	1.2	2.0	2.7	1.2	2.0
	TOTAL	7.2	3.9	6.0	2.6	2.8	1.0	7.2	4.0	6.0	5.1	3.1	4.0	5.5	3.9	4.0

La duración de la neutropenia aparentemente fue mayor en adolescentes y adultos-jóvenes de 15 a 39 años con una media de 6.1 días, en comparación a niños de 0 a 9 años con 5.1 días. (Tabla N°3). Los días de terapia antibiótica IV fueron tanto en promedio como en la mediana, equivalentes a los días de hospitalización.

La mayoría de los eventos se volvieron afebriles en una media de 2.6 días (DS 2.8), con una mediana de 1 día. Se aprecia entre hombres y mujeres una media de 3.3 días (DS 3.7), y 1.9 días (DS 1.4) respectivamente, ambos grupos con una mediana de 1 día. Los que más tardaron en volverse afebriles fueron los adultos de 40 a 65 años con una media de 4.3 días (DS 2.1), al contrario, quienes menos días de fiebre presentaron fueron los adolescentes de 10 a 14 años con 1.4 días en promedio. (Tabla N°3).

Tabla N°4. Duración de Hospitalización, Fiebre, Antibióticos IV y Recuperación de Neutropenia en días según Diagnóstico y Esquema de Quimioterapia.

	Hospitalización			Fiebre			Antibióticos IV			Neutropenia <500/mm ³			Neutropenia <1000/mm ³		
	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana	Media	DS	Mediana
Diagnóstico															
Leucemias Agudas	7.4	4.2	6.5	2.8	3.3	1.0	7.6	4.2	7.0	5.4	3.2	4.0	6.1	4.2	5.0
Linfomas	8.4	3.5	9.0	2.2	1.7	1.0	7.8	3.9	9.0	5.1	3.6	3.5	5.3	3.7	4.0
Sarcomas	4.6	1.7	5.0	1.6	1.0	1.0	4.4	1.8	5.0	4.3	1.5	4.0	4.3	1.5	4.0
Tumores Germinales	7.0	3.8	6.0	1.8	1.3	1.0	7.0	3.8	6.0	4.2	2.9	3.0	4.2	2.9	3.0
Otros*	6.3	2.5	6.5	3.3	1.7	3.5	6.0	2.4	6.0	2.5	1.3	2.5	2.5	1.3	2.5
Esquema de Quimioterapia															
Total XV	7.1	4.1	6.0	2.2	2.2	1.0	7.2	4.2	6.0	5.0	2.8	4.0	5.8	4.2	4.0
Antraciclina + Otros	7.2	4.6	6.0	3.3	5.0	1.0	6.9	5.0	6.0	5.1	4.4	4.0	5.2	4.8	4.0
Hyper CVAD	8.7	2.4	10.0	3.3	2.6	2.0	8.6	2.3	9.0	7.0	2.9	7.0	7.0	2.9	7.0
Sales Platino + Otros	7.3	4.2	6.0	2.7	1.6	2.0	7.1	4.2	6.0	3.6	2.5	3.0	3.6	2.5	3.0
Sales Platino + Antraciclina	5.0	1.6	5.0	1.8	1.1	1.0	4.8	1.8	5.0	4.4	1.7	4.0	4.4	1.7	4.0
Otros**	8.0	.	8.0	5.0	.	5.0	8.0	.	8.0	4.0	.	4.0	6.0	.	6.0

* Ca. de mama, Ca. Neuroendocrino, Ca. de ovario estromal, Meduloblastoma.

** Citarabina + Etopósido

La estancia hospitalaria fue en promedio 7.2 días (DS 3.9), con una mediana de 6 días.

Los eventos con diagnóstico de Linfoma fueron los que más días de hospitalización tuvieron con una media de 8.4 días (DS 3.5) y mediana de 9 días. Así mismo quienes recibieron el esquema de quimioterapia Hyper-CVAD tuvieron la estancia hospitalaria más prolongada con una media de 8.7 (DS 2.4) y una mediana de 10 días. (Tabla N°4)

DISCUSIÓN

Varios estudios han concluido que la adición de G-CSF a la terapia antibiótica para pacientes con NF reducen el tiempo de hospitalización, los días de uso de antibióticos intravenosos, promueven una recuperación del recuento de neutrófilos más rápida, y acortan la duración de la fiebre. El metaanálisis más reciente que incluía 13 publicaciones sobre el tema con 1.518 pacientes realizado por Clark et al.¹¹ en 2005 así lo establece, a pesar de que no muestra una reducción en la mortalidad general. Una tabla comparativa de resultados con otras publicaciones se presenta en el Anexo N°2.

La mediana de la duración de hospitalización luego de la administración de Filgrastim en nuestro estudio fue 6 días, mayor a los resultados reportados en el estudio de Mayordomo et al.⁹, el cual mostró una mediana de 5 días tanto en los grupos de G-CSF y GM-CSF (Granulocyte Macrophage- Colony Stimulating Factor) comparado a la mediana de 7 días en el grupo de placebo. Estos resultados son similares a los publicados por otro ensayo clínico prospectivo multicéntrico aleatorizado realizado por García-Carbonero et al¹⁰. en años posteriores; cabe mencionar que en este último, no se incluyeron pacientes con leucemias ni quimioterapia mieloablative.

En otro estudio doble ciego placebo controlado en población pediátrica menor de 17 años realizado por Mitchell et al.²¹, que incluyó 186 eventos de NF, se reportó una mediana de hospitalización de 5 días vs. 7 en el grupo placebo. En nuestro estudio se reportó una mediana de 6 días para el grupo de 0 a 9 años, y una mediana de 5 días para el grupo de 10 a 14 años, ambas similares o algo mayores a las del estudio mencionado, pero mejores que las de la rama asignada a placebo. La organización por grupos de edad descritos en nuestro estudio fue realizada de acuerdo a los intervalos de edad tomados por la NCCN para la elaboración de sus guías de tratamiento²².

Nuestros eventos mostraron una mediana de duración de fiebre de 1 día, y una media de 2.6 días, Mayordomo et al.⁹ reporta un resultado igual al nuestro, frente a 2 días en el

grupo placebo. El tiempo de duración de fiebre y el tiempo que tomó dejar los antibióticos intravenosos fueron pobremente reportados en los estudios revisados según el metaanálisis de Clark et al.¹¹, excepto en García-Carbonero et al.¹⁰ que se describe una terapia con antibióticos IV por una mediana de 5 días frente a 6 días en el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Los antibióticos intravenosos fueron administrados durante toda la hospitalización en todos los eventos con una mediana de 6 días, a pesar de que en las guías de manejo de neutropenia febril se establece que se puede cambiar la vía de administración cuando el ANC supere los 500/mm³, lo que en nuestro estudio sucedió en una mediana de 4 días.¹⁹

Es necesario mencionar que la fidelidad de la evaluación de la fiebre puede haberse visto afectada en nuestro estudio por la administración de medicación antipirética a ciertos pacientes.

La duración de la neutropenia grado 4 (<500/mm³) que reportamos tiene una mediana de 4 días, al igual que la de grado 3 (<1000/mm³). En el estudio de Mayordomo et al.⁹ la mediana de neutropenia grado 4 fue 2 días, con 3 días en grupo placebo, y para neutropenia de grado 3 la mediana fue 3 días en el grupo de tratamiento frente a 5 días en el grupo placebo, la cual fue una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$), mostrando resultados similares al otro estudio español de García-Carbonero et al.¹⁰. Presumiblemente la diferencia encontrada en nuestro estudio se debe a que los controles del conteo absoluto de neutrófilos (ANC) no fueron tomados con la frecuencia diaria como en los dos estudios mencionados, sino según el juicio clínico, lo que puede ocultar una mejoría más temprana debido a que no está protocolizado el intervalo de controles.

El esquema de quimioterapia que tuvo la mejoría más tardía fue el protocolo Hyper-CVAD, con una mediana de hospitalización de 10 días, siendo la más prolongada de la serie, así mismo los días de fiebre (mediana: 2 días), uso de antibióticos (mediana: 9 días) y recuperación de neutropenia a $>500/\text{mm}^3$ y $>1000/\text{mm}^3$ con medianas de 7 días cada uno. En nuestro estudio se recogieron datos relacionados al diagnóstico y al esquema de quimioterapia administrado, sin embargo en la mayoría de estudios sobre el

tema no se hace una diferenciación ni comparación de estos datos con las variables en los resultados finales.

El diseño observacional retrospectivo de nuestro estudio conlleva limitaciones importantes al no tener establecido un protocolo con intervalo de controles del conteo de neutrófilos y el registro de la evolución de la fiebre; como se lo ha realizado en estudios con diseños experimentales, esto significa vacíos de datos en puntos clave para el análisis estadístico que pudieron ser la causa de los resultados no concordantes con la bibliografía internacional, sin embargo, los resultados que se aportan motivan a la aplicación de protocolos específicos que posibiliten la realización de estudios de mayor alcance.

CONCLUSIÓN

El presente estudio pretendió mostrar la respuesta a G-CSF en eventos de NF en nuestra población, y comparar con los estudios iniciales en los que se han fundamentado las recomendaciones y guías clínicas a lo largo del tiempo.

Los resultados referentes a estancia hospitalaria, uso de antibióticos intravenosos y la duración de la fiebre fueron similares a los ya descritos en estudios anteriores, sin embargo la principal medida de respuesta, recuperación del ANC, fue más tardía, mostrando diferencias importantes con la bibliografía. Creemos que eso se debe a la falta de un protocolo de control que pudiera haber mostrado datos más fidedignos.

Consideramos que el siguiente paso es plantear una investigación de mayor alcance en la que la evaluación y seguimiento de los pacientes se realice bajo un protocolo estandarizado, cuyos resultados demuestren con mayor fidelidad la evolución del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron D a, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011;47(1):8-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095116>. Accessed August 21, 2012.
2. de Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5(Supplement 5):v252-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555092>. Accessed March 10, 2012.
3. Gascón P, Aapro M, Ludwig H, et al. Background and methodology of MONITOR-GCSF, a pharmaco-epidemiological study of the multi-level determinants, predictors, and clinical outcomes of febrile neutropenia prophylaxis with biosimilar granulocyte-colony stimulating factor filgrastim. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;77(3):184-97. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20189821>. Accessed July 2, 2012.
4. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2004;39 Suppl 1(Suppl 1):S32-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250018>.
5. Ramphal R. Changes in the etiology of bacteremia in febrile neutropenic patients and the susceptibilities of the currently isolated pathogens. *Clinical infectious diseases : an*

official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2004;39 Suppl 1:S25-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15250017>.

6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients With Cancer. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(6):730-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850858>.

7. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575919>. Accessed April 5, 2012.

8. Buxeraud J, Skrzypek A. Neupogen® – filgrastim. *Actualités Pharmaceutiques*. 2008;47(470):53-56. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0515370008703124>.

9. Mayordomo JI, Rivera F, Díaz-Puente MT, et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(11):803-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7540696>.

10. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001;93(1):31-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136839>.

11. Clark O a C, Lyman GH, Castro A a, Clark LGO, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(18):4198-214. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961767>. Accessed March 10, 2012.

12. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: an Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3187-205. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16682719>. Accessed March 7, 2012.

13. Crawford J, Allen J, Armitage J, et al. Myeloid growth factors. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2011;9(8):914-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21900221>.

14. Kouroukis CT, Chia S, Verma S, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Current oncology (Toronto, Ont.)*. 2008;15(1):9-23. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2259432&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

15. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 5(Supplement 5):v248-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20555091>. Accessed April 9, 2012.

16. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(16):3038-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944139>.

17. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, 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. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*.

2007;25(21):3158-67. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634496>. Accessed May 12, 2012.

18. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2011;78(3):185-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413323>. Accessed July 2, 2012.

19. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz K a, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2011;52(4):e56-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21258094>. Accessed March 10, 2012.

20. Marti FM, Cullen MH, Roila F. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical recommendations. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2009;20 Suppl 4(Supplement 4):166-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19454445>. Accessed March 4, 2012.

21. Mitchell PL, Morland B, Stevens MC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1163-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9060560>.

22. Alvarnas J, Brown P, Aoun P, et al. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. JNCCN: 2012 Jul 1;10(7):858-914. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22773801>

ANEXOS

Anexo N°1

FICHA PARA RECOLECCIÓN DE DATOS			
RESPUESTA A G-CSF EN NEUTROPENIA FEBRIL			
NUMERO:		HC:	
EDAD:		SEXO:	

QUIMIOTERAPIA			
MALIGNIDAD:			
ESQUEMA DE QT:			
RIESGO DE NF:			
N° CICLO DE QT:			
N° EVENTO DE NF:	OBSERVACIONES:		
	FECHA:	INGRESO: NF <input type="checkbox"/> QT <input type="checkbox"/>	AÑO:

TERAPIA CON G-CSF				
	TOTAL	FECHA INICIO	FECHA FIN	OBSERVACIONES
DIAS DE FIEBRE:				
DIAS HOSPITALIZACION:				
DÍAS DE ANTIBIOTICOS:				

ANC						
	FECHA	LEUCOCITOS	NEUTROFILOS	ANC		
ANC AL INGRESO:					GN:	
CONTROL					GN:	
CONTROL					GN:	
CONTROL					GN:	
CONTROL					GN:	
OBSERVACIONES						

Anexo N°2

Tabla N°5. Comparación de resultados con otras publicaciones

	Cordero - Staël et al.	Mayordomo et al 9		García - Carbonero et		Mitchell et al ²¹	
		G-CSF	Control	G-CSF	Control	G-CSF	Control
Hospitalización	6.0	5.0	7.0	5.0	7.0	5.0	7.0
Fiebre	1.0	1.0	2.0	-	-	2.0	3.0
Antibióticos IV	6.0	-	-	5.0	6.0	5.0	6.0
ANC <500/mm ³	4.0	2.0	3.0	2.0	3.0	3.0	5.0
ANC <1000/mm ³	4.0	3.0	5.0	3.0	4.0	-	-

* Mitchell et al. solo incluyeron población pediátrica hasta 17 años