



Original

Artículo español

## Evaluación de la reposición de granulocitos y aparición de los efectos adversos producidos por los factores estimulantes de colonias granulocíticas.

### Evaluation of granulocytes reposition and appearance of the adverse effects produced by the stimulating factors of granulocytic colonies.

Gracia Solera Camarasa<sup>1</sup>, Dolores Camacho Romera<sup>1,2</sup>, Borja Marcos Ribes<sup>1,2</sup>, Paola Herráiz Robles<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Farmacia. San Juan de Alicante. España

<sup>2</sup> Hospital Universitario de San Juan. España

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar los efectos adversos más frecuentes que producen los factores estimulantes de colonias disponibles en el Hospital Universitario San Juan de Alicante (filgrastim y pegfilgrastim).

**Materiales y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, desarrollado en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Hospital Universitario de San Juan de Alicante, en el período comprendido entre el 8 y el 26 de Febrero de 2016 (ambos inclusive). Variables recogidas: Sexo, edad, diagnóstico, esquema quimioterápico, fecha inicio tratamiento quimioterápico, factor estimulante y dosis prescrita, ciclos recibidos, fecha inicio tratamiento con factor estimulante y efectos adversos.

**Resultados:** De los 15 pacientes en tratamiento con factor estimulante de colonias sólo el 13,3% se estaba tratando con dosis inferiores a las demandadas según su peso. En el 100% estaba correctamente prescrito el medicamento. El principal esquema quimioterápico donde se usaron los factores como profilaxis primaria fue AC para el cáncer de mama. Los principales efectos secundarios obtenidos fueron dolor musculoesquelético, astenia/fatiga y trastornos gastrointestinales como estreñimiento y diarrea.

**Conclusiones:** El uso preventivo con factor estimulante de colonias granulocíticas ha demostrado reducir el riesgo y la duración de la neutropenia. Los efectos adversos obtenidos se encuentran dentro de la normalidad para el uso de dicho medicamento.

#### Palabras clave

*Estimulantes de granulocitos. Dolor musculo esquelético. Disnea. Alteraciones gastrointestinales*

#### Abstract

**Objective:** To evaluate the most frequent adverse effects produced by colony stimulating factors available at the University Hospital San Juan de Alicante (filgrastim and pegfilgrastim).

**Materials and methods:** Observational, retrospective study, developed at the Pharmaceutical Care Unit for External Patients (UFPE) of the Hospital Universitario de San Juan de Alicante, between February 8 and 26, 2016 (inclusive). Variables collected: Sex, age, diagnosis, chemotherapy scheme, start date chemotherapy treatment, stimulating factor and prescribed dose, cycles received, start date treatment with stimulant factor and adverse effects.

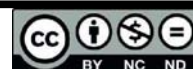
**Results:** Of the 15 patients treated with colony stimulating factor only the 13.3% were being treated with lower doses than the ones according to their weight. In 100% the medication was correctly prescribed. The main chemotherapy regimen where primary prophylaxis was used was AC for breast cancer. The main side effects were musculoskeletal pain, asthenia / fatigue, and gastrointestinal disorders such as constipation and diarrhea.

**Conclusions:** Preventive use with granulocytic colony stimulating factor has been shown to reduce the risk and duration of neutropenia. The adverse effects obtained are within the normal range for the use of said medicament.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gsoleracamarasa@gmail.com](mailto:gsoleracamarasa@gmail.com) (Gracia Solera Camarasa).

Recibido el 15 de abril de 2017; aceptado el 24 de abril de 2017.



## KEYWORDS

*Stimulants of granulocytes. Musculoskeletal pain. Dyspnea. Gastrointestinal disorders*

## Introducción

La neutropenia es uno de los efectos secundarios más experimentados con la quimioterapia (QT), y consiste en un recuento bajo de glóbulos blancos, caracterizado por niveles muy bajos de neutrófilos en sangre. Este efecto adverso inducido por la quimioterapia es una de las principales causas de morbimortalidad para los pacientes con este tratamiento, destacando como principales factores de riesgo la duración y severidad del estado neutropénico

La neutropenia febril (NF) se define como la reducción del número absoluto de neutrófilos en sangre, junto con episodios de fiebre y constituye una complicación grave que compromete la vida del paciente, para la cual se requiere una intervención rápida. La presencia de este efecto adverso conlleva la eficacia del tratamiento.<sup>1,2</sup>

El uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) ha demostrado reducir el riesgo, la severidad y la duración de la neutropenia hasta en un 50% y con ello, puede prevenir el desarrollo de infecciones y reducir los ingresos hospitalarios por neutropenia febril. Las evidencias de las que disponemos en la actualidad corroboran que la administración de factores de crecimiento, como profilaxis primaria en quimioterapia, está recomendada en pacientes que presentan alta probabilidad de sufrir neutropenia febril (NF) y en tratamientos con un riesgo asociado de NF mayor del 20%<sup>1,3-5</sup>.

Debto de los tratamientos con riesgo asociado a NF superior al 20% los mas destacados son: AC (doxorubicina + ciclofosfamida) en cáncer de mama, R-ICE (rituximab + ifosfamida + carboplatino + etopósido) en linfoma no Hodgkin y topotecán en cáncer de pulmón microcítico<sup>6</sup>. La quimioterapia a dosis densas<sup>1</sup>, que consiste en la administración de uno o varios fármacos a intervalos más cortos del considerado estándar. Esto se puede llevar a cabo manteniendo las dosis originales del esquema, pero acortando de tres a dos semanas el intervalo entre los ciclos, con ayuda del factor de crecimiento de colonias. Los esquemas de quimioterapia a dosis densas que han conseguido aumentar la supervivencia de los pacientes son CHOP-14 y AC, en linfoma y cáncer de mama. Actualmente, los dos fármacos aprobados más utilizados para la prevención de la neutropenia inducida por la quimioterapia son Zarzio<sup>7</sup> (filgrastim) y Neulasta® (pegfilgrastim).

## Objetivos

El objetivo planteado fué evaluar los efectos adversos más frecuentes que producen los factores estimulantes de colonias disponibles, filgrastim y pegfilgrastim.

## Material y métodos

Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, llevado a cabo en la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (UFPE) del Hospital Universitario de San Juan de Alicante.

Se incluyeron todos aquellos pacientes que acudieron a la UFPE a recoger su medicación en el período comprendido entre el 8 y el 26 de Febrero de 2016 (ambos inclusive) y que hubieran recibido previamente al menos un ciclo de un factor estimulante de colonias.

Se recogió toda la información necesaria del programa específico

Los datos registrados para constituir la base del paciente y de tratamiento: Esquema quimioterápico

- Medicamento (Zarzio®) y dosis prescrita
- Fecha de inicio y número de ciclos recibidos
- Efectos adversos

Con todo lo anterior y los criterios recogidos en las Guías Clínicas sobre el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) para definir la neutropenia. Así, cuando el recuento es menor de 1500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (1,5x10<sup>9</sup>/L), se considera que la neutropenia es leve. Por otro lado, cuando se presenta un valor entre 500-1000 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (0,5-1x10<sup>9</sup>/L) se considera neutropenia moderada y cuando el valor está por debajo de 500 neutrófilos/mm<sup>3</sup> (<0,5x10<sup>9</sup>/L) la neutropenia es severa.

## Resultados

De los pacientes estudiados (N=15), un 53,3% eran hombres y un 46,7% de mujeres, siendo la media de edad de 62,46 años, con un rango de edades de entre 39 y 87 años.

Los diagnósticos oncológicos de los pacientes estudiados fueron: cáncer de mama, linfoma Hodgkin, mieloma múltiple, Linfoma B de células grandes, tumoración ovárica, adenocarcinoma de pulmón no microcítico, carcinoma en la unión esófago-estómago, osteosarcoma osteoblástico. Los esquemas quimioterápicos seguidos se representan en la tabla. (Tabla 1)

**Tabla 1.** Esquemas quimioterápicos junto a sus diagnósticos

Diagnóstico oncológico	Número de pacientes	% pacientes	Esquemas quimioterápicos
Cáncer mama	5	33,3	AC60 TC DOCETAXEL-CARBOPLATINO PACLITAXEL
Mielóma múltiple	2	13,3	CICLOFOSFAMIDA ORAL REVLIMID/BORTEZOMIB- BENDAMUSTINA
Linfoma B células grandes	2	13,3	R-CHOP
Linfoma Hodgkin	2	13,3	ABVD
Osteosarcome osteoblástico	1	6,6	DOCETAXEL-GEMCITABINA
ADC pulmón microcítico	1	6,6	CISPLATINO-GEMCITABINA
Carcinoma unión esófago-gástrica	1	6,6	RAMUCIRUMAB/PACLITAXEL
Tumoración ovárica	1	6,6	PACLITAXEL-CARBOPLATINO

En el Hospital Universitario de San Juan se dispone de dos presentaciones para el Zarzio®, las cuales son: 30MU/0,5LM y 48MU/0,5ML.

La dosis diaria recomendada para pautar el factor estimulante de colonias es de 5µg/kg, siendo éste dependiente del peso del paciente.

El 12,5% de pacientes tenía neutropenia leve, un 37,5% neutropenia moderada, y ningún paciente neutropenia severa. También obtuvimos un 50% de pacientes que no presentaban una neutropenia propiamente definida

En relación a los efectos adversos aparecidos en nuestros pacientes, se encuentran recogidos en la siguiente (Tabla 2), encontrándose entre ellos y siendo los más frecuentes: dolor musculoesquelético (24%), astenia/fatiga (16%) y trastornos gastrointestinales, estreñimiento (12%) y diarrea (8%).

<b>Tabla 2:</b> Efectos adversos del tratamiento de factor estimulante de colonias granulocíticas.	
Efectos adversos	Porcentaje
Disminución apetito	4%
Hipotensión	6%
Disnea	4%
Diarrea	8%
Estreñimiento	12%
Alopecia	0%
Astenia/fatiga	16%
Dolor orofaríngeo	4%
Dolor musculoesquelético	24%
Cefalea	2%
Tos	4%
Hemoptosis	0%
Náuseas/vómitos	2%
Prurito, erupción	4%
Disuria	4%
Inflamación de las mucosas	0%
Dolor torácico	6%
Reacción en el lugar de la inyección	0%

## Discusion

Según el estudio, el factor estimulante de colonias también se pudo utilizar como profilaxis primaria en otro de los esquemas quimioterápicos, como el R-CHOP, el cual demostró una **disminución severa en el recuento de neutrófilos. Con ello se pudo evitar una neutropenia más grave y además otras reacciones adversas más complicadas e incluso comprometedoras de la vida de los pacientes.**

## Conclusiones

El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos para tratar los efectos secundarios de la quimioterapia no recuperan la neutropenia totalmente en un 50%.

El uso preventivo de factor estimulante de colonias granulocíticas, filgrastim y pegfilgrastim, han demostrado reducir el riesgo y la duración de la neutropenia, además de prevenir el desarrollo de infecciones.

Los efectos adversos asociados al uso de G-CSF en nuestro estudio fueron los esperables según los estudios publicados en la bibliografía.

## Referencias

1. Carrato A, Rodríguez LP-A, Rodríguez A. *Consenso sobre el manejo de factores de crecimiento*. Sociedad Española de Oncología Médica. 2006
2. 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. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3158-3167.
3. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33(28): 3199-212
4. Ozer et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. Am Soc Clin Oncol Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3558-85.
5. Crawford J, Althaus B, Armitage J, et al. Myeloid Growth Factors. Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Network* 2005; 3: 540-55.
6. Segal B, Robert L, Brown E, Casper C, Dubberke E. Prevention and treatment of cancer related infections. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2008, 01/16/2008 National Comprehensive Cancer Network. Accessed: 2008 May 17. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
7. Agencia Europea de Medicamentos. Ficha técnica o resumen de las características producto. Zarzio.