

Uso del Hebervital en Oncopediatría del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, 2006-2016

Use of Hebervital in Oncopediatrics in the National Institute of Oncology and Radiobiology, 2006-2016

Mariuska Forteza Sáez^{1*} 

Débora García Socarras² 

Migdalia Pérez Trejo² 

José Alert Silva³ 

Jesús Reno Céspedes² 

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Servicio Oncopediatría. La Habana, Cuba.

²Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

³Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), Departamento de Radioterapia. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mforteza8324@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer constituye, la segunda causa de mortalidad infantil en el mundo. Los niños con cáncer reciben tratamiento con fármacos antineoplásico y experimentan neutropenia como una consecuencia directa del tratamiento.

Objetivo: Describir la presencia de neutropenia como reacción adversa a la quimioterapia y la efectividad del Hebervital en su prevención en pacientes tratados en el servicio de Oncopediatría en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo desde el primero de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2016, según variables demográficas, clínicas y terapéuticas. Se identificaron los pacientes a partir de las bases de datos del registro

hospitalario del servicio de Oncopediatría del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. Se seleccionaron todos los pacientes con diagnóstico de neutropenia secundaria inducida por la quimioterapia y que recibieron tratamiento con Hebervital. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 21.0.

Resultados: De los 512 pacientes con cáncer tratados en el servicio de Oncopediatría, 369 presentaron neutropenia (72 %), con mayor frecuencia el grado II (35,3 %). Existió predominio del grupo etario de 0 a 5 años, las principales localizaciones de la enfermedad fueron: linfomas y sarcomas. Se demostró una respuesta favorable al factor estimulante de colonias de granulocitos del 80 % en la neutropenia grado IV.

Conclusiones: La neutropenia se presentó en el 67 % de los casos tratados con quimioterapia, con una respuesta favorable al uso del Hebervital según el grado de neutropenia.

Palabras clave: cáncer; fiebre; neutropenia; hebervital; oncopediatría.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the second main cause of infant mortality in the world. Children with cancer are treated with antineoplastic drugs and experience neutropenia as a direct result of the treatment.

Objective: To describe the presence of neutropenia as an adverse reaction of chemotherapy and the effectiveness of Hebervital in its prevention in patients treated in the service of Oncopediatrics at the National Institute of Oncology and Radiobiology.

Methods: A descriptive, cross-sectional and retrospective study was carried out from January 1st, 2006 to December 31st, 2016 according to demographic, clinical and therapeutic variables. Patients were identified from the hospital record's databases on the service of Oncopediatrics of the National Institute of Oncology and Radiobiology. There were selected all patients with a diagnosis of secondary neutropenia induced by chemotherapy and who received treatment with Hebervital. The statistical analysis was carried out with the SPSS program 21.0 version.

Results: From the 512 patients with cancer treated in the service of Oncopediatrics, 369 presented neutropenia (72 %), most often grade II (35.3 %). There was a predominance of the age group of 0 to 5 years and main locations of the disease were: lymphomas and

sarcomas. It was demonstrated a favourable response (80%) to granulocyte colonies stimulating factor in the grade IV neutropenia.

Conclusions: Neutropenia occurred in 67% of the cases treated with chemotherapy with a favourable response to the use of Hebevital according to the grade of neutropenia.

Keywords: cancer; fever; neutropenia; Hebevital; oncopediatrics.

Recibido: 28/04/2019

Aceptado: 04/07/2019

Introducción

Las enfermedades oncológicas representan un importante problema de salud en todo el mundo. En Estados Unidos la incidencia anual de cáncer pediátrico asciende a 137 casos por un millón de habitantes.⁽¹⁾ En Argentina se estima que existen de 12 a 14 casos por cada 100 000 niños menores de 15 años de edad.^(1,2)

El 60 % de los pacientes neutropénicos que tienen fiebre presentan alguna infección^(3,4) y el 16 % de las muertes, a los cinco años del diagnóstico, son por complicaciones como resultado de la quimioterapia y su causa principal es la infección.^(5,6) Una década antes la letalidad del paciente pediátrico con neutropenia febril era del 10 %, en la actualidad se reporta una frecuencia que oscila entre el 2 % al 6 % en niños.⁽⁷⁾ En Cuba se reportaron más de 30 000 casos de enfermos de cáncer en el 2016, de ellos, aproximadamente, 300 eran niños que recibían, en la mayoría de los casos, tratamiento antineoplásico.⁽⁸⁾

El paciente oncológico se encuentra más expuesto a padecer infecciones debido a su estado de inmunosupresión, ya sea por los efectos producidos por su enfermedad de base o por el manejo instaurado para su cura o alivio.^(9,10) Durante el tratamiento antineoplásico los agentes citotóxicos son administrados junto con otras terapias inmunosupresoras,^(7,11) lo que produce efectos secundarios múltiples en el organismo, creando alteraciones en el sistema inmune, tanto innato como adaptativo, favoreciendo la invasión por diferentes microorganismos. A nivel del sistema innato se rompe la barrera cutánea con el uso de catéteres, se produce inflamación y lesión de las mucosas debido a la quimioterapia, lo que favorece la invasión por agentes patógenos.

Uno de los efectos principales es el compromiso a nivel de los neutrófilos, monocitos circulantes y macrófagos tisulares en donde los agentes citotóxicos causan una alteración en la quimiotaxis, en la función bactericida, en la producción de agentes superóxido y disminuyen el número de neutrófilos y monocitos; lo que hace que la neutropenia sea una condición frecuente en este tipo de pacientes.⁽¹²⁾ El resultado de estas alteraciones cuantitativas y funcionales es la incapacidad del sistema inmune de responder adecuadamente a la invasión por patógenos bacterianos y fúngicos, lo que aumenta el riesgo de infección.⁽¹³⁾

La mortalidad asociada a neutropenia febril en pediatría es de alrededor del 2 % al 3 % en los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano.⁽¹⁴⁾ Se ha reportado mortalidad de hasta el 50 % en pacientes que no recibieron antibioterapia durante las primeras 48 h de iniciado el cuadro.^(15,16) Los datos de mortalidad en Estados Unidos de América (EE. UU.) son muy similares a los que se reportan en América Latina, donde la mayor parte de los estudios provienen de Chile y Argentina.⁽¹⁵⁾

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, desde el primero de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2016. El universo estuvo constituido por 512 pacientes tratados con enfermedades malignas en el servicio de Oncopediatría del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La muestra estuvo conformada por los 369 pacientes con diagnóstico de neutropenia en cualquiera de sus grados. Las variables evaluadas fueron: edad, sexo, diagnóstico histológico, grado de neutropenia y tratamiento. Para las variables estudiadas se utilizó el análisis de tablas de contingencia mediante el test exacto de Fisher, con un intervalo de confianza del 95 %.

Se identificaron los pacientes a partir de las bases de datos del registro hospitalario del servicio de Oncopediatría del INOR. Se seleccionaron todos los que tuvieran un diagnóstico de neutropenia secundaria inducida por la quimioterapia y que recibieron tratamiento con Hebevital, como criterios de exclusión se consideraron a los pacientes mayores de 18 años.

El estudio se realizó mediante revisión de historias clínicas, por lo que no hubo contacto directo con pacientes o familiares. No obstante, para su desarrollo se tuvo en cuenta los

principios éticos para el registro y manejo de la información y se tomaron las precauciones necesarias para el respeto a la confidencialidad de la información y su uso exclusivo en el contexto científico. El trabajo fue aprobado por el comité de ética del INOR. El análisis estadístico se realizó con el paquete SPSS versión 21.0.

Resultados

De los 512 pacientes con cáncer tratados en el servicio de Oncopediatría, 369 presentaron neutropenia (72 %), con una mayor frecuencia los de grado II (35,3 %). El grupo de edad más afectado fue el de 0 a 5 años (45,5 %), con predominio del sexo masculino sobre el femenino, con una relación de 1,6:1 (Fig. 1).

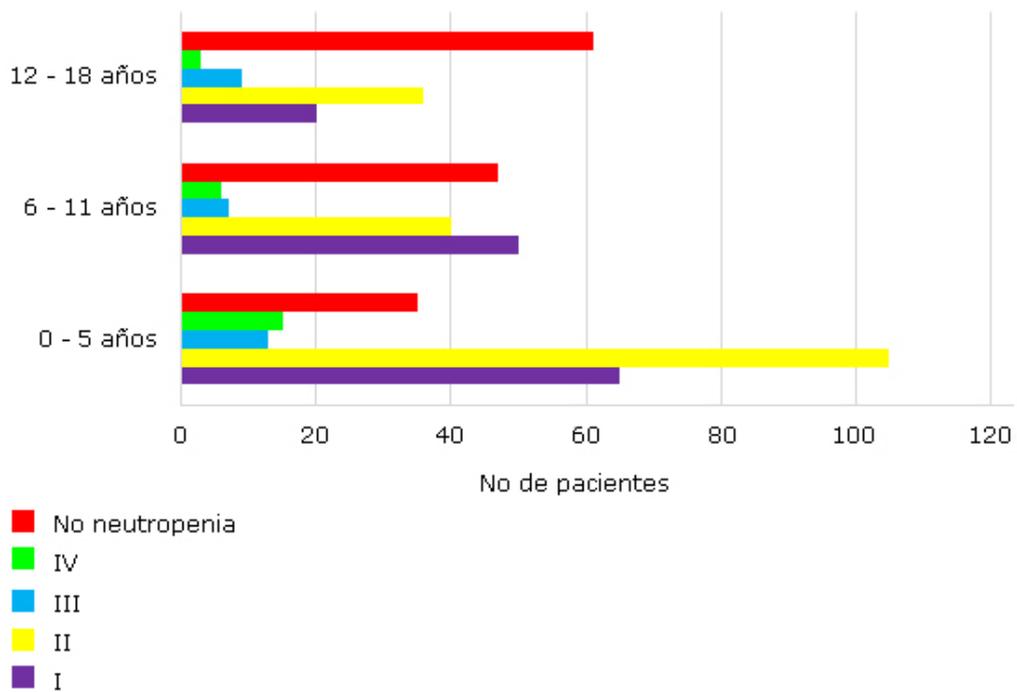


Fig. 1 - Distribución de pacientes por edad y grados de neutropenia.

Los principales tipos histológicos relacionados con eventos de neutropenia fueron: 53 % con linfomas Hodgkin y no Hodgkin y 31 % con sarcomas óseos y de partes blandas (Fig. 2).

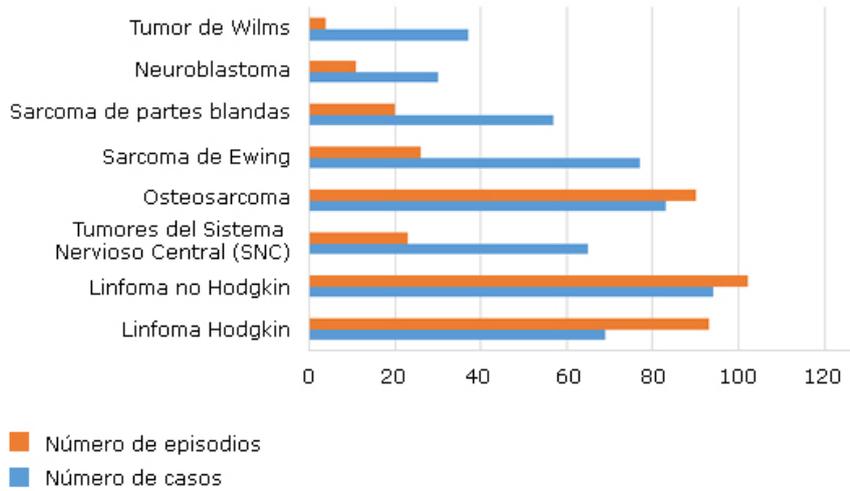


Fig. 2 - Distribución de pacientes por tipo histológico y neutropenia.

En la serie estudiada se encontró una recuperación excelente con el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos, que varió según el grado de neutropenia: del 98 % en el grado I y del 80 % en el grado IV (Fig. 3).

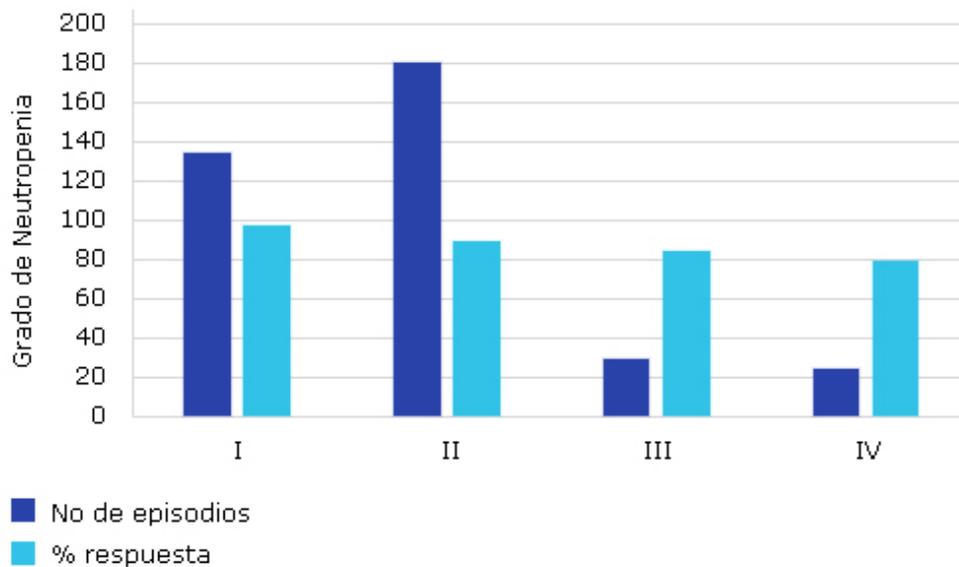


Fig. 3 - Número de episodios y respuesta al factor estimulante de colonias de granulocitos según el grado de neutropenia.

Discusión

Los neutrófilos desempeñan una función vital en la protección del organismo ante infecciones bacterianas y micóticas.^(9,16) El tratamiento con drogas citotóxicas en el paciente con neoplasia tiene como toxicidad limitante de dosis más común la neutropenia y sus complicaciones infecciosas.⁽¹⁷⁾ Su aparición provoca retrasos y reducción de dosis en los ciclos posteriores de quimioterapia y deterioro en la calidad de vida de los pacientes.^(2,18,19)

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), después de los ciclos de quimioterapia intensa, disminuye la frecuencia de complicaciones infecciosas asociadas y como efecto produce el aumento de los valores de neutrófilos en sangre periférica.^(10,20)

El predominio del sexo masculino encontrado en la serie es similar al de otros estudios publicados.⁽²¹⁾ Los tipos histológicos también coinciden con los de otras investigaciones,^(22,23) predominando los tumores hematológicos, los pacientes con linfoma Hodgkin y no Hodgkin en los que se utilizaron esquemas de citotóxicos, al parecer más invasivos. Estas publicaciones sugieren disminuir las neutropenias febriles con el uso del G-CSF.^(22,23)

La respuesta al tratamiento en la serie fue excelente. Cabe agregar que la respuesta global del G-CSF sobre el sistema granulopoyético-neutrófilos fue positiva, los conteos absolutos de leucocitos y neutrófilos estuvieron muy por encima de $4,5 \times 10^9/L$ y $1,5 \times 10^9/L$, respectivamente (niveles superiores de corte declarados para la leucopenia y neutropenia). Estos resultados se corresponden con lo señalado por otros investigadores,^(4,6,7) aunque estos obtuvieron cifras menores que las descritas. Además, hubo concordancia en cuanto a la respuesta máxima del conteo global de leucocitos y neutrófilos al tercer y séptimo días.^(24,25)

La desviación a la izquierda observada en los conteos diferenciales de leucocitos de determinado porcentaje de pacientes, después del tratamiento, se relaciona con la estimulación granulopoyética del G-CSF. No se demostró analogía estadística entre los estadios clínicos avanzados, la mayor neutropenia por citostáticos y una menor respuesta granulopoyética, contrario a lo observado en otra investigación sobre el tema.^(2,26)

La mayoría de los pacientes de la serie mostraron una buena respuesta al tratamiento con G-CSF, similar a los resultados encontrados en tres estudios que realizaron ensayos

clínicos con pacientes afectados con cáncer para la extensión del Ior[®]LeukoCIM en Cuba.^(27,28,29) Se demostró que el G-CSF estimuló el sistema granulopoyético medular de la mayoría de los pacientes estudiados, con la consecuente elevación de los leucocitos y neutrófilos a niveles que excedieron los básicos.^(28,29,30)

Se puede concluir que la neutropenia se presentó en el 67 % de los casos tratados con quimioterapia, con respuesta favorable al uso del Hebevital según el grado de neutropenia.

Referencias bibliográficas

1. Uribe C, Amado A, Ramírez G, Alarcón I. Cáncer infantil en el área metropolitana de Bucaramanga 2003-2007. MedUNAB. 2011;14(2):86-93.
2. González-Galvis MP, Sosa-Ávila LM, Rueda-Arenas E. Abordaje del paciente pediátrico con neutropenia febril y enfermedad oncológica. MÉD UIS. 2015;28(3):353-62.
3. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2014;90:190-199. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2013.12.006](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2013.12.006)
4. Der Simonian R, Laird N Meta-analysis in clinical trials revisited. Contemp Clin Trials 2015;45:139-145.
5. Phillips B, Wade R, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropenic episodes in children and young people. Eur J Cancer. 2010;46(16):2950-64.
6. 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;33:3199-3212. DOI: [10.1200/JCO.2015.62.3488](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488)
7. Matloob M, Fadoo Z. Febrile neutropenia in pediatric cancer patients: Experience from a tertiary health care facility of Pakistan. Pediatr Infect Dis J. 2014;6(3):89-93.
8. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: 2015.

9. Barton C, Waugh L, Nielsen M, Paulus S. Febrile neutropenia in children treated for malignancy. *J Infect* 2015;71:S27-35.
10. Nahon S, Rastkhah M, Ben AM, Soumoudronga RF, Gasnereau I, Labourey JL. Zarzio®, biosimilar of filgrastim, in prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in routine practice: a French prospective multicentric study. *Support Care Cancer*. 2016;24:1991-1998. DOI: [10.1007/s00520-015-2986-0](https://doi.org/10.1007/s00520-015-2986-0)
11. Tai E, Guy G, Dunbar A, Richardson L. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations, United States, 2012. *J Oncol Pract* 2017;13(6):e552-e61
12. Link H, Nietsch J, Kerkmann M, Ortner P, Supportive Care Group of the German Cancer S Adherence to granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) guidelines to reduce the incidence of febrile neutropenia after chemotherapy--a representative sample survey in Germany. *Support Care Cancer*. 2016;24:367-376. DOI: [10.1007/s00520-015-2779-5](https://doi.org/10.1007/s00520-015-2779-5)
13. Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Consenso sobre el cuidado del paciente oncológico neutropénico febril. Actualización 2008-2009. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(2)47-70.
14. Paganini H, Santolaya M, Álvarez M, Araña Rosaínz M, Arteaga Bonilla R, Bonilla A, y col. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chil Infect* 2011;28:10-38.
15. Paganini H, Aguirre C, Puppa G, Garbini C, Javier R G, Ensinck G, et al. A prospective, multicentric screening system to predict mortality in febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2007;109:2572-9.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Myeloid Growth Factors Version 1. 2016.
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Common Drug Review – Subsequent Entry Biologic Review Report for Grastofil. 2016 [acceso 28/09/2017]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/seb/SE0446_Grastofil_SEB_Report.pdf
18. Gascon P, Aapro M, Ludwig H, Bokemeyer C, Boccadoro M, Turner M, et al. Treatment patterns and outcomes in the prophylaxis of chemotherapy-induced (febrile)

neutropenia with biosimilar filgrastim (the MONITOR-GCSF study) Support Care Cancer. 2016;24:911-925. DOI: [10.1007/s00520-015-2861-z](https://doi.org/10.1007/s00520-015-2861-z)

19. The National Comprehensive Cancer Network practice guidelines for myeloid growth factors v2.2018. [acceso 21/09/2018]. Disponible en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf.

20. Blackwell K, Semiglazov V, Krasnozhon D, Davidenko I, Nelyubina L, Nakov R, et al. Comparison of EP2006, a filgrastim biosimilar, to the reference: a phase III, randomized, double-blind clinical study in the prevention of severe neutropenia in patients with breast cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol. 2015;26:1948-1953. DOI: [10.1093/annonc/mdv281](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv281)

21. Callenco-Serrano R, Gómez-Barreto D. Manejo del paciente neutropénico febril. Bol Med Hosp Infant Mex 2000;57:404-15.

22. Pettengell R, Schwenkglens M, Bacon P, Lawrinson S, Duehrsen U. Pegfilgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin lymphoma: results from an integrated analysis. Hematol Oncol. 2015;29(4):117-84.

23. Damaj GL, Benbrahim O, Hacini M, Voronina I, Benabed K, Soumoudronga RF, et al. ZOHé: A Prospective Study of the Use of Biosimilar Filgrastim Zarzio in Clinical Practice in Patients Treated with Chemotherapy for Lymphoid Malignancies. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17:362-9.e2. DOI: [10.1016/j.clml.2017.05.002](https://doi.org/10.1016/j.clml.2017.05.002)

24. Sorgel F, Schwebig A, Holzmann J, Prasch S, Singh P, Kinzig M. Comparability of biosimilar filgrastim with originator filgrastim: protein characterization, pharmacodynamics, and pharmacokinetics. BioDrugs. 2015;29:123-131. DOI: [10.1007/s40259-015-0124-7](https://doi.org/10.1007/s40259-015-0124-7)

25. Schwartzberg LS, Lal LS, Balu S. Clinical Outcomes of Treatment with Filgrastim Versus a Filgrastim Biosimilar and Febrile Neutropenia-Associated Costs Among Patients with Nonmyeloid Cancer Undergoing Chemotherapy. J Manag Care Spec Pharm. 2018:1-9.

26. James E, Trautman H, Szabo E, Tang B. Budget impact analysis of switching chemotherapy patients using granulocyte colony-stimulating factors (G-CSFs) from pegfilgrastim to short-acting G-CSFs in the United States [Abstract 4668] American Society of Hematology; 2017.

27. Ramos Cedeño AM, Pérez Ruiz L, Fernández Ávila JD. Evaluación de la eficacia del Ior® LeukoCIM en pacientes con neutropenia. Medisur. 2007;5(3).
28. Mendoza Hernández I, Cachimaille Benavides Y, Guerra Chaviano PP, Robaina García M, Damaso Fernández J, Wilford de León M, y col. Impacto en la asistencia médica cubana de la extensión nacional del Ior® LeukoCIM a través de ensayos clínicos. La Habana: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. MEDISAN. 2013;17(1):45
29. Pérez R, Fernández A, Ramos C. Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento ambulatorio de la neutropenia posterior a la quimioterapia. Revista panamericana de salud. Revista Panamericana de Salud Pública, 2009;26(3):281-282.
30. Zarzio® Summary of Product Characteristics. Sandoz, Holzkirchen, Germany. [acceso 28/10/2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/zarzio-epar-product-information_en.pdf

Conflicto de interés

Los autores declaran que no presentan conflicto de interés.

Contribución de los autores

Mariuska Forteza Sáez: redactó el trabajo en su primer borrador y en su versión final, realizó la aplicación de la quimioterapia, la indicación del Hebevital y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo.

Débora García Socarras: realizó la aplicación de la quimioterapia, la indicación del Hebevital y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo.

Migdalia Pérez Trejo: realizó la aplicación de la quimioterapia, la indicación del Hebevital y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo.

José Alert Silva: realizó la planeación del tratamiento radiante y el seguimiento clínico durante la irradiación. Aprobó la versión final del trabajo.

Jesús de los Santos Reno Céspedes: realizó la aplicación de la quimioterapia, la indicación del Hebevital y seguimientos clínicos. Aprobó la versión final del trabajo.