

ARTÍCULO ORIGINAL

Efecto del factor estimulante de colonias de granulocitos sobre el cáncer en diferentes localizaciones

Effect of the granulocyte-colony stimulating factor on cancer in different locations

MsC. María Cristina Céspedes Quevedo, MsC. Demetrio Segura López, Tec. Estrella Martínez Rodríguez, Lic. Zulema Cobas Ramos y Dr. Daniel Bronfield Caballero

Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se efectuó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo de 26 pacientes con cáncer en diferentes localizaciones asociado a leucopenia y neutropenia inducidas por citotóxicos, atendidos en el Servicio de Quimioterapia del Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez" de Santiago de Cuba, de mayo del 2011 a igual mes del 2012, con vistas a determinar el efecto del factor de colonias granulocítica recombinante Ior® LeukoCIM -- producido por el Centro de Inmunología Molecular de Ciudad de La Habana - - en ellos mediante la realización de conteos globales de leucocitos y neutrófilos, antes y después de aplicar el tratamiento. En la serie predominaron el sexo femenino, el cáncer de mama y el estadio clínico II; también se obtuvo que 92,3 % de los pacientes respondieron satisfactoriamente a la terapia, el estadio clínico del cáncer no modificó el efecto mielodepresor de los citotóxicos ni el mielostimulador de la hormona, y el cisplatino y la adriamicina se relacionaron con las neutropenias mayores y la falta de reacción al factor. Para finalizar, el Ior® LeukoCIM estimuló el sistema granulopoyético de la mayoría de los afectados.

Palabras clave: cáncer, factor estimulante de colonias de granulocitos, leucopenia, neutropenia, Ior® LeukoCIM, Servicio de Quimioterapia.

ABSTRACT

A descriptive, longitudinal and prospective study was conducted in 26 patients with cancer in different locations associated with leukopenia and neutropenia induced by cytotoxic drugs, treated at the Chemotherapy Department of "Conrado Benítez" Teaching Oncology Hospital of Santiago de Cuba, from May 2011 to the same month of 2012, with the purpose of determining the effect of the recombinant granulocyte-colony factor Ior® LeukoCIM -- produced by the Center of Molecular Immunology in Havana city -- in them by means of global counts of leukocytes and neutrophils before and after applying the treatment. Female sex, breast cancer and clinical stage II prevailed in the series. It was also found that 92.3% of patients responded successfully to the therapy, the clinical stage of cancer did not modify the myelosuppressive effect of cytotoxic drugs nor the myelostimulating effect of hormone, and cisplatin and adriamycin were related to higher neutropenia and lack of reaction to the factor. Finally, the Ior® LeukoCIM stimulated the granulopoietic system of most patients.

Key words: cancer, granulocyte-colony stimulating factor, leukopenia, neutropenia, Ior® LeukoCIM, Chemotherapy Department.

INTRODUCCIÓN

La quimioterapia con drogas citotóxicas es uno de los 3 agentes terapéuticos para del cáncer, junto con el tratamiento quirúrgico y la radioterapia. Al respecto, los fármacos antineoplásicos utilizados tradicionalmente inducen a mecanismos de apoptosis o de muerte de las células, mediante la inhibición de su crecimiento o debido a los daños que provocan en su ácido desoxirribonucleico (ADN). Sin embargo, esta acción no está dirigida de manera específica a las células tumorales y puede tener un efecto tóxico sobre los tejidos sanos, lo que limita la dosis que se debe administrar.¹

Por otra parte, la neutropenia es uno de los efectos adversos de la quimioterapia que con mayor frecuencia obliga a aplazarla o a reducir la dosis, lo que repercute desfavorablemente en la evolución de los afectados. Asimismo, si se suspende el tratamiento se deben buscar alternativas sustitutivas como la transfusión de concentrados de eritrocitos, plaquetas y leucocitos, de modo que se complica más aún el cuadro clínico del paciente y se puede precipitar su muerte. La neutropenia ha sido definida como un significativo factor de riesgo para infecciones secundarias en pacientes con enfermedades oncohematológicas, cuyo signo más frecuente es la fiebre.¹⁻⁴

El factor estimulante de colonias granulocíticas humano (G-CSF, por sus siglas en inglés), es una citosina -- hormona glicoproteica producida por monocitos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales--, su liberación está regulada por IL-1, endotoxina y factor de necrosis tumoral. Sobre sus células diana, que son progenitores mieloides tardíos vinculados a la serie granulocítica, el G-CSF aumenta su índice mitótico, acorta el tiempo de tránsito de los neutrófilos en la médula ósea y reduce también la apoptosis de neutrófilos, aunque además de sus efectos cuantitativos en la cifra de neutrófilos, el factor estimulante también modula la actividad de los neutrófilos maduros y de los progenitores granulocíticos tardíos.^{3,5}

Con referencia a lo anterior, esa hormona aumenta los valores de neutrófilos en sangre periférica en un período de 24 horas, a niveles que generalmente exceden los valores básicos. Es producida por el organismo en pequeñas cantidades, pero la producción de G-CSF recombinante ha permitido disponer de las cantidades necesarias para tratar a los pacientes con neutropenia provocada por diferentes causas.^{1,3}

Desde 1994, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica recomienda en sus guías el empleo de dicho factor estimulante en el tratamiento de la neutropenia causada por medicamentos citotóxicos o radiaciones, lo que ha permitido que la mayoría de los pacientes reciban el tratamiento de quimioterapia o radioterapia en el tiempo establecido, la atención a los afectados con neutropenia mejore y el número de ingresos hospitalarios y el uso de antimicrobianos disminuyan.

Al respecto, Ior[®] LeukoCIM es un factor de colonias granulocíticas recombinante producido por el Centro de Inmunología Molecular de La Habana (Cuba), cuya extensión nacional a través de ensayos clínicos en fase IV ha producido un impacto en la asistencia médica cubana, lo cual ya ha sido revelado en publicaciones científicas.^{4,6,7}

En el Hospital Oncológico de la provincia de Santiago de Cuba se comenzó a utilizar este medicamento considerado como antineoplásico, pero surgió la necesidad de determinar su efecto en el sistema hematopoyético de los pacientes con cáncer tratados con citotóxicos, de manera que se decidió llevar a cabo esta investigación.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo de 26 pacientes con cáncer en diferentes localizaciones asociado a leucopenia y neutropenia inducidas por citotóxicos, atendidos en el Servicio de Quimioterapia del Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez" de Santiago de Cuba, de mayo del 2011 a igual mes del 2012, y por lo cual necesitaron tratamiento con el factor estimulante de colonias granulocíticas.

A los pacientes que tuvieron conteo global de leucocitos y neutrófilos menores de $4,5 \times 10^9/L$ y $1,5 \times 10^9/L$, respectivamente, como resultado del hemograma con conteo diferencial de leucocitos indicado durante el tratamiento con citotóxicos, se les administró el Ior® LeukoCIM (G-CSF), 1 bulbo de 300 µg, en dosis única diaria por vía subcutánea durante 7 días.⁷

El seguimiento clínico se realizó al tercero y séptimo días después del tratamiento por medio de estos mismos ensayos analíticos. En todos los casos la sangre se extrajo mediante punción venosa, y con el empleo de anticoagulante (heparina), se siguió el procesamiento de las muestras según los procedimientos operacionales estándares del Servicio.

Se siguieron los procesos indicados para las fases preanalítica, analítica y posanalítica contenidos en el Manual de calidad del servicio, para así garantizar la calidad, que fue evaluada mediante los procedimientos del control interno de esta para los ensayos analíticos de Hematología.

Los resultados hematológicos de cada paciente se registraron de forma individual en una planilla elaborada a los efectos, de la cual se obtuvieron los datos para efectuar el informe final y análisis de los resultados.

Como variables cualitativas se emplearon: sexo, localización del tumor, estadios clínicos de la enfermedad, tratamiento con G-CSF, citotóxicos empleados, número de pacientes con leucopenia, grado de leucopenia, conteo diferencial de leucocitos; y como variables cuantitativas se consideraron: conteo global de leucocitos y conteo global de neutrófilos antes del tratamiento, y posteriores al tercer día y séptimo días.

Para identificar a los afectados con leucopenia o neutropenia tratados con citotóxicos según los estadios clínicos de la enfermedad, se utilizaron los resultados del conteo de leucocitos y de neutrófilos (informado en el hemograma) antes de comenzado el tratamiento con el factor, y se agruparon según los grados de la leucopenia y neutropenia, los citostáticos aplicados y el sexo. La información de estas variables cualitativas fue calculada y ofrecida en porcentaje como medida de resumen.

Con vistas a precisar la respuesta de los pacientes al tratamiento con G-CSF, se usaron los resultados del conteo de leucocitos y el de neutrófilos, antes de iniciar la terapia y luego de aplicada al tercer y séptimo días. Se halló el promedio a través de la desviación estándar como medida de resumen de las variables cuantitativas y la prueba t de Student, para definir la diferencia entre las medias del primer y tercer días, el primero y séptimo días, el tercero y séptimo días, en todos los pacientes agrupados por estadios clínicos.

Asimismo, para identificar a los integrantes de la serie que no reaccionaban al tratamiento o con respuestas disminuidas, se comparó el conteo de leucocitos y el de

neutrófilos antes y después tratamiento con G-CSF, con la posterior evaluación de la respuesta según criterios definidos.

Criterios de evaluación

- Respuesta a la G-CSF y valores de referencia⁸
- Conteo absoluto de leucocitos: $4,5 \times 10^9 /L$ o más
- Conteo absoluto de neutrófilos: $2 \times 10^9 /L$ o más
- Criterios⁹ para evaluar leucopenia grave de grado 4
- Conteo absoluto de leucocitos: igual o menor de $1 \times 10^9 /L$
- Criterios para evaluar la neutropenia^{2,4,6,9}
- Neutropenia leve: conteo absoluto de neutrófilos de 1 a $1,5 \times 10^9 /L$
- Neutropenia moderada: conteo absoluto de neutrófilos de 1 a $0,5 \times 10^9 /L$
- Neutropenia grave (grado 4): conteo absoluto de neutrófilos menores de $0,5 \times 10^9 /L$

En todos los casos que se realizó la prueba t de Student, se prefijó como significativa la probabilidad de error obtenida (p) menor que 0,05, equivalente a un nivel de confianza de 95 %, y se aceptó la hipótesis de que existía diferencia entre las medias.

RESULTADOS

Durante un año, 2 339 pacientes recibieron terapia con citostáticos, de ellos 26 (1,11 %) presentaron leucopenia-neutropenia inducida y fueron tratados con G-CSF.

En la tabla 1 se muestra que las localizaciones tumorales más frecuentes estuvieron en la mama y el cérvix, y los estadios clínicos predominantes fueron el II y III. Del total de la serie, 18 correspondían al sexo femenino (69,2 %).

Tabla 1. Pacientes según localización tumoral y estadios clínicos

Localización tumoral	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV	Total
Mama	1	6	2		9
Cérvix		2	2		4
Próstata		2			2
Vejiga			2		2
Tiroídes	1		1		2
Laringe-nasofaringe	1			1	2
Hombro				1	1
Recto			1		1
Ovario	1				1
Útero		1			1
Ano		1			1
Total	4	12 (46,1 %)	8 (30,7 %)	2	26

En la casuística se detallaron los valores medios del conteo absoluto de leucocitos y neutrófilos de todos los afectados (tabla 2 y tabla 3) y las medias obtenidas, antes y después del tratamiento con G-CSF, en pacientes seleccionados según la localización del tumor.

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre las medias del conteo de leucocitos y neutrófilos de todos los pacientes, antes y después del tratamiento (al tercer

y séptimo días). En cada una de las localizaciones se observaron también amplias diferencias, con lo cual se evidenció una buena respuesta del sistema granulopoyético medular al tratamiento con Ior® LeukoCIM; sin embargo, entre el tercero y séptimo días no se observó significación en las medias de la totalidad. Estos resultados demostraron respuestas granulopoyéticas similares a partir del tercer día de aplicado el factor.

Tabla 2. Respuesta granulopoyética de los pacientes tratados con G-CSF según conteo global de leucocitos y localización tumoral

Localización tumoral	Conteo global de leucocitos					
	Antes del tratamiento	Tres días después	Siete días después	Entre el tercero y séptimo días		
	\bar{x}	\bar{x}	p	\bar{x}	p	p
Todas	2,89	12,9	0,000	13,5	0,000	0,67
Mama	3,16	13,25	0,001	15,9	0,002	0,27
Cérvix	2,87	8,45		12,02		
Próstata	2,85	6,45		12,00		
Vejiga	4,4	9,6		8,5		
Tiroides	3,4	12,5		15,5		

Nota: número de leucocitos $\times 10^9/L$

p<0,05

Tabla 3. Respuesta granulopoyética de los pacientes tratados con G-CSF según conteo global de neutrófilos y localización tumoral

Localización tumoral	Conteo global de neutrófilos					
	Antes del tratamiento	Tres días después	Siete días después	Entre el tercero y séptimo días		
	\bar{x}	\bar{x}	p	\bar{x}	p	p
Todas	1,28	10,55	0,000	10,98	0,000	0,77
Mama	1,33	10,90	0,001	13,22	0,002	0,35
Cérvix	1,12	6,32		9,97		
Próstata	0,8	4		9,1		
Vejiga	1,4	7,9		6,7		
Tiroides	1,3	10,5		13,1		

Nota: número de neutrófilos $\times 10^9/L$

p<0,05

Al comparar los valores medios de los 3 momentos en que se determinaron los conteos globales de leucocitos y neutrófilos según los estadios clínicos (tabla 4), se observó similar respuesta entre los grupos de pacientes de los 4 estadios, antes y después del tratamiento con G-CSF. Llamó la atención que las medias obtenidas del séptimo día en los afectados con estadio clínico IV fueron menores que las del tercer día. En 12 integrantes (46,0 %) hubo desviación a la izquierda en el conteo diferencial de los leucocitos al tercer y séptimo días del tratamiento.

Tabla 4. Respuesta granulopoyética de los pacientes tratados con G-CSF según conteo global de leucocitos-neutrófilos y estadios clínicos

Estadios clínicos y número de pacientes	Antes del tratamiento		Tres días después		Siete días después	
	Leucocitos X̄	Neutrófilos X̄	Leucocitos X̄	Neutrófilos X̄	Leucocitos X̄	Neutrófilos X̄
I - 4	2,70	1,12	12,7	14,2	14,0	11,3
II - 12	2,6	1,04	13,2	11,0	14,9	12,1
III- 8	3,5	1,9	9,8	7,8	12,3	10,0
IV- 2	2,1	0,6	13,4	11,5	9,3	7,0

Nota: número de leucocitos $\times 10^9/L$

Se compararon los valores medios del conteo global de leucocitos y neutrófilos, realizados en iguales momentos, de los pacientes agrupados por estadios clínicos, tomando como referencia para la comparación el estadio clínico I (tabla 5). Se observaron semejanzas entre los valores de leucocitos y neutrófilos en los afectados de los 4 estadios clínicos, pero no existieron diferencias significativas entre ellos ni existió asociación entre los estadios clínicos y la neutropenia inducida por los citostáticos, ni entre los estadios clínicos y el efecto del tratamiento con G-CSF, a pesar de que la respuesta de los pacientes con estadio IV de la entidad fue más débil al séptimo día, en comparación con los restantes.

Tabla 5. Asociación del conteo absoluto de leucocitos y neutrófilos en los pacientes agrupados por estadios clínicos y tratados con G-CSF

Momento del conteo	Estadio clínico I		Estadio clínico II		Estadio clínico III		Estadio clínico IV	
	X̄	p	X̄	p	X̄	p	X̄	p
Leucocitos antes de tratamiento	2,70		2,6	0,83	3,5	0,09	2,1	0,65
Neutrófilos antes de tratamiento	1,12		1,04	0,64	1,9	0,07	0,6	0,65
Leucocitos 3 días después de tratamiento	12,75		13,2	0,85	13,2	0,61	13,4	0,67
Neutrófilos 3 días después de tratamiento	14,24		11,01	0,45	7,8	0,19	11,5	0,32
Leucocitos 7 días después de tratamiento	14,05		14,90	0,85	12,3	0,61	9,3	0,67
Neutrófilos 7 días después de tratamiento	11,3		12,1	0,88	10,05	0,67	7,0	0,31

Nota: número de leucocitos $\times 10^9/L$

p<0,05

Los valores del conteo absoluto de leucocitos y neutrófilos antes del tratamiento estuvieron por encima de 1 y $0,5 \times 10^9/L$, respectivamente. De forma global, las leucopenias-neutropenias no fueron consideradas como graves; sin embargo, las localizaciones de neoplasia en el útero, la laringe y el ano constituyeron las únicas con neutropenias menores de $0,5 \times 10/L$. El cisplatino estuvo presente en los 3 esquemas de citotóxicos, de los cuales los más usados fueron la adriamicina (13 pacientes) y endoxan (11 pacientes).

En la serie, 2 féminas no respondieron al tratamiento con Ior® LeukoCIM, una con cáncer de vejiga y la otra con neoplasia de cérvix (ambas en estadio III). Por otra parte, 2 tuvieron una débil respuesta: una con cáncer de útero (estadio III) y la otra con tumor de mama (estadio II), en las que se había aplicado el esquema terapéutico cisplatino y adriamicina. El primero fue el citostático que indujo leucopenias-neutropenias más graves.

De los 26 pacientes tratados con G-CSF, 24 (92,3 %) manifestaron una buena respuesta.

DISCUSIÓN

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

El uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), después de los ciclos de quimioterapia intensa, ha disminuido la frecuencia de complicaciones infecciosas asociadas y como efecto aumentan los valores de neutrófilos en sangre periférica.¹⁰

La mayor frecuencia del cáncer de mama en este estudio concordó con los resultados de Lami Casaus *et al*,² quienes estudiaron 42 pacientes con neutropenia, y con los de Rondón Ayala *et al*,⁶ sin embargo, estos autores encontraron que el cáncer de pulmón ocupaba el segundo lugar de frecuencia, lo cual no coincidió con los resultados de la serie, pues dicha localización de neoplasia no es atendida en esta institución hospitalaria.

Por otra parte, el sexo femenino fue el más frecuente en la casuística, lo cual concordó parcialmente con lo obtenido en otros estudios.^{2,4,7} Los estadios clínicos II y III fueron los más frecuentes, lo que se correspondió con los hallazgos de Lami Casaus *et al*² en cuanto a un mayor número de afectados en estadio clínico III.

Cabe agregar que la respuesta global del G-CSF Ior® LeukoCIM 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 correspondieron con lo señalado por otros investigadores,^{4,6,7} aunque ellos 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.

Igualmente, la desviación a la izquierda hallada 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

Dadas las condiciones que anteceden, puede señalarse que la mayoría de los pacientes de la serie mostraron una buena respuesta al tratamiento con G-CSF, lo cual superó los resultados de los 3 estudios, a través de los ensayos clínicos, de pacientes afectados con cáncer, para la extensión del Ior® LeukoCIM en todo el territorio cubano.^{4,7}

Con respecto al cisplatino y la adriamicina y su relación con las neutropenias mayores y con la débil respuesta al tratamiento, o la falta de esta, es posible que las neutropenias graves, antes del tratamiento con G-CSF, constituya el efecto del citotóxico empleado y, a su vez, un factor que disminuya la respuesta de movilización granulopoyética del medicamento. Lo anterior, unido al tiempo de demora en el comienzo del tratamiento, el número de ciclos previos de quimioterapia, el tratamiento previo con agentes alquilantes, el mitoxantrone, los conteos de plaquetas menor de $150 \times 10^9/L$, fueron declarados como factores asociados a una pobre movilización granulopoyética.¹¹ Los citotóxicos más usados en la casuística fueron la adriamicina y el endosan, de igual forma fueron empleados por otros especialistas en su estudio.²

Se demostró que el Ior® LeukoCIM estimuló el sistema granulopoyético medular de la gran mayoría de los pacientes estudiados, con la consecuente elevación de los leucocitos y neutrófilos a niveles que excedieron los básicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pérez Ruiz L, Fernández Águila JD, Ramos Cedeño AM. Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento ambulatorio de la neutropenia posterior a la quimioterapia. Rev Panam Salud Publica. 2009 [citado 10 Ago 2012]; 26(3). Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892009000900013
2. Lami Casaus L, Arbesú Michelena MA, Alsina Sarmiento S, Brito Iglesia R. Aparición de episodios de neutropenia febril tras la quimioterapia citostática en el paciente oncológico. Rev Cubana Farm. 2009 [citado 6 Jun 2012]; 43(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000400008
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Centro para el desarrollo de la Farmacología. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
4. Mendoza Hernández I, Cachimaille Benavides Y, Guerra Chaviano PP, Robaina García M, Damaso Fernández J, Wilford de León M, et al. 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 [citado 10 Ago 2012]; 2009. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol44_sup2_10/Impacto%20en%20la%20asistencia%20medica%20cubana%20de%20la%20extension%20nacional%20del%20Ior%20LeukoCIM%20a%20traves%20de%20EC.pdf
5. Abad Esteve A, Acitores Suz I, Alba Conejo E, Albanell Mestres J, Alberola Candel V, Almenar Cubell D, et al. Tratado de oncología. T 1. Barcelona: Editorial Publicaciones Permanyer; 2009.
6. Rondón Ayala JA, Concepción Pérez ML, Negrín Marrero R, Ruiz Calabuch H, Rodríguez Castañeda H. Evaluación del tratamiento con el factor estimulante de colonias granulocíticas en pacientes oncológicos con riesgo de neutropenia. Hospital General de Sancti Spíritus. Año 2008 -2009. Gaceta Médica Espirituana. 2009 [citado 10 Ago 2012]; 11(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gme/pub/vol.11.%283%29_05/vol.11.3.05.pdf

7. Ramos Cedeño AM, Pérez Ruiz L, Fernández Águila JD, Guerra T, Cabrera Zamora M, Bobillo López H. Evaluación de la eficacia del ior® Leukocim en pacientes con neutropenia. Medisur. 2007 [citado 10 Ago 2012]; 5(3). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/289/441>
8. Kamoun, Frejaville JP. Guía de Exámenes de Laboratorio. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1984: 283-95.
9. Núñez Quintana A, Nordet Carrera I, Menéndez Veitia A, González Otero A. Neutropenias congénitas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2004 [citado 16 Abr 2012]; 20(1). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol20_1_04/hih06104.htm
10. Arencibia Núñez A. Neutropenia febril: convertir el bajo riesgo en cero riesgo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2009 [citado 3 Jun 2012]; 25(2). Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_2_09/hih04209.htm
11. Mendrone Junior A. Coleta de células progenitoras hematopoéticas de sangue periférico após administração de ciclofosfamida e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF): uma análise de 307 pacientes. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2007.

Recibido: 13 de septiembre de 2012.

Aprobado: 10 de octubre de 2011.

María Cristina Céspedes Quevedo. Hospital Oncológico Docente "Conrado Benítez", avenida de los Libertadores, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico:
maria.cespedes@medired.scu.sld.cu