

11237⁸⁵
2 eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

Utilidad del factor estimulador de Colonias de Granulocitos y
Macrófagos en Niños con Cancer que cursan con Infección y
Neutropenia Severa de cualquier causa Revisión de Diez meses

T E S I S

Que presenta para obtener el grado de especialidad en
Pediatria Médica

El Médico Cirujano

Dr. Clemente Luna Arriaga

Hermosillo. Sonora, Febrero 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

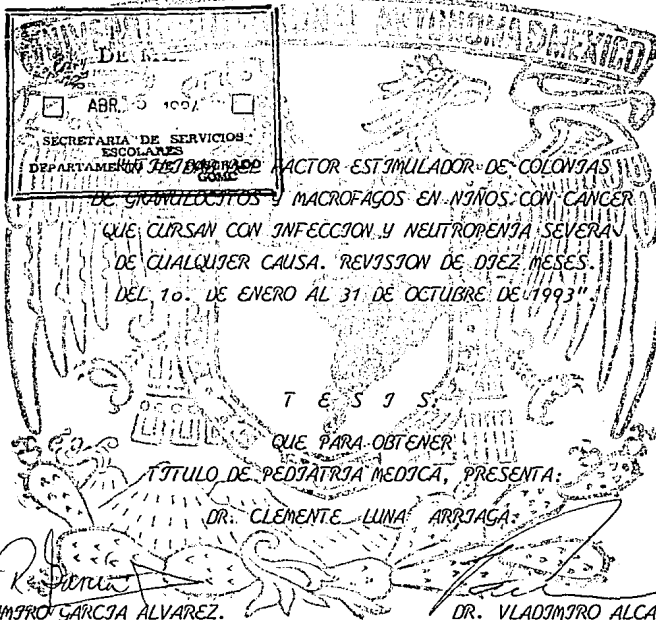
11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA



SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
 DEPARTAMENTO DE BREVETADO

FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACROFAGOS EN NIÑOS CON CÁNCER QUE CURSAN CON INFECCION Y NEUTROPENIA SEVERA DE CUALQUIER CAUSA. REVISION DE DIEZ MESES DEL 10 DE ENERO AL 31 DE OCTUBRE DE 1993

T E S I S

QUE PARA OBTENER TITULO DE PEDIATRIA MEDICA, PRESENTA:

DR. CLEMENTE LUNA ARRJAGA

R. Garcia
 DR. RAMIRO GARCIA ALVAREZ

Vladimir Alcaraz Ortega
 DR. VLADIMIRO ALCARAZ ORTEGA
 DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA MEDICA, Y DIRECTOR DE ENSEANZA E INV.

A S E S O R :

DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA



ENSEANZA

A DIOS; POR PERMITIRME LLEGAR A
ESTE MOMENTO, Y HABERME DADO ENERGIA
PARA CONCLUIR SATISFACTORIAMENTE ESTA META.

A MIS PADRES Y HERMANOS; POR EL
APOYO MORAL CONSTANTE Y SU CONFIANZA
EN MI DEPOSITADA DURANTE ESTA TAREA.

AL DR. GILBERTO COVARRUBIAS ESPINOZA; POR EL APOYO,
ENSEÑANZA Y COLABORACION PARA LLEVAR A CABO EL
PRESENTE.

A TODOS LOS NIÑOS; QUE HICIERON POSIBLE
CON SU DISPONIBILIDAD INCONDICIONAL EN
MI FORMACION. MI AGRADECIMIENTO
I N F I N I T O .

I N D I C E

	PAGINA
INTRODUCCION	1
RESUMEN	6
OBJETIVOS	7
HIPOTESIS	8
MATERIA Y METODOS	9
FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACROFAGOS ..	12
RESULTADOS	16
CONCLUSIONES	28
DISCUSION	29
BIBLIOGRAFIA	32

INTRODUCCION

Las complicaciones infecciosas, siguen siendo la principal causa de Morbilidad y Mortalidad en los niños con cáncer; se asocia a esto, los regímenes terapéuticos mielosupresivos intensos, necesarios para mantener la remisión completa del proceso maligno, con el riesgo de mayor predisposición a la infección. El factor más importante, es el déficit cuantitativo de los neutrófilos, entre más marcada y prolongada sea la Neutropenia, mayor será la incidencia de infecciones graves y se incrementa la mortalidad. (24)

Otros factores que predisponen directamente a infección, incluyen: Alteración de los mecanismos normales de defensa, los cuales pueden ser secundarios automáticamente a la malignidad o consecuencia de la terapia citotóxica. La deficiencia más importante en los mecanismos de defensa, es la Granulocitopenia. La severidad e incidencia de infección está inversamente relacionada a el número absoluto de leucocitos polimorfonucleares y bandas circulantes (cuenta de Neutrófilos absolutos o CNA). Con una CNA de 500 por mm_3 , parece ser un valor muy crítico, porque el riesgo de infección aumenta cuando la cuenta desciende por abajo de este parámetro. El riesgo máximo de infección, ocurre cuando la CNA es inferior a 100 por mm_3 (11)

Los resultados del tratamiento citotóxico y fundamentalmente la malignidad, pueden ser también una anomalía cuantitativa de la función de neutrófilos incluyendo la deficiencia de la fagocitosis, quimiotaxis y capacidad bacteri-

cida. (11, 7)

Los tratamientos emprendidos para la fiebre y granulocitopenia en niños con cáncer, difieren de acuerdo a los resultados Institucionales, las variaciones del espectro de infección, susceptibilidad antimicrobiana, de los patrones de microorganismos patógenos y, fundamentalmente de la etiología de la granulocitopenia.

En un estudio consecutivo de pacientes pediátricos con cáncer, cuando la cuenta de neutrófilos absolutos fue igual o menor de 500 por mm³, presentaron episodios febriles en el 80%; aproximadamente, la mitad de estos episodios febriles, tuvieron una etiología clínica y microbiológica definida. Los pacientes con mayor riesgo de seria infección incluyen a todos aquéllos con granulocitopenia prolongada o mayor de diez días de duración.

En el paciente con cáncer, que cursa con fiebre y neutropenia (granulocitopenia), la pronta evaluación y el inicio de la terapia antibiótica empírica son aceptados como un criterio de cuidado. Existen actualmente principios de tratamiento que dependen de las siguientes condiciones:

- 1.- Un número creciente de niños con cáncer están recibiendo a pulso quimioterapia citotóxica intensiva y, después y por largos períodos de tiempo presentan mayor granulocitopenia.*
- 2.- La granulocitopenia, ha sido afectada por una transición de la flora patógena. En los años sesentas y setentas, predominaban los Gram negativos,*

y en los ochentas y noventas se han aislado los Gram positivos.

3.- La disponibilidad de nuevos antibióticos, usados como monoterapia y con cobertura de amplio espectro.

4.- La dificultad de reconocer un diagnóstico prematuro de infección invasiva micótica.

5.- La disponibilidad de agentes antivirales y antimicóticos efectivos y de mayor seguridad. (11)

Los granulocitos, juegan un papel importante en los sistemas de defensa, tales como: La quimiotaxis, fagocitosis y habilidad microbicida. De cualquier modo, éstos son no proliferativos y tienen muy corta vida. Cuando ocurren cambios tisulares causados por la invasión de hongos y bacterias patógenas, los neutrófilos son rápidamente movilizados a ese sitio. Cuando las bacterias atacan, éstos se meten a la fuerza y pronto mueren. Por lo tanto, para preservar estos sistemas de defensa en el cuerpo, los neutrófilos deben estar continuamente restaurándose y a una constante velocidad durante las infecciones por la producción de éstos a nivel de la médula ósea; pero, si agregamos el efecto de los medicamentos citotóxicos, la producción será insignificante, y una de las alternativas en estos casos, es el uso de factores estimuladores de la serie afectada, como lo es la granulocítica y, de esta manera disminuir el riesgo de infecciones severas. (7, 18)

El crecimiento, diferenciación y función de las células hematopoyéticas, son regulados por glucoproteínas que son referidas como Factores Estimuladores de Colonias (CSFs) Factores de Crecimiento o Hematopoyetinas. La aplicación de estos nuevos agentes, tienen el potencial de cambiar dramáticamente la vida de los pacientes con neutropenia sintomática de cualquier causa. Estudios preliminares de estos factores y otras Hematopoyetinas relacionadas, han producido un nuevo sentido de optimismo en el tratamiento de los pacientes con Neutropenia.

El descubrimiento de estos Factores, es producto del desarrollo de técnicas de cultivo semisólidas para células progenitoras de crecimiento hematopoyético y en los setentas fue crucial para el descubrimiento de los Factores Estimuladores de Colonias, e hizo posible el estudio de sus efectos en progenitores de células sanguíneas. Utilizando este concepto, varios Laboratorios encontraron que los Factores derivados de las células, eran requeridos para la proliferación y diferenciación de las células sanguíneas y que los diferentes factores estimularon las células progenitoras para crear diferentes linajes. Sin embargo, sobrenadantes crudos de suspensiones celulares, generalmente contenían estos factores a concentraciones muy bajas, las cuales bloquearon la identificación específica de la proteína y previno la determinación de su especificidad de la célula blanca (7, 18, 21)

En los setentas, mejoramientos en la purificación de proteínas hizo posible

determinar las estructuras protéicas de las hematopoyetinas y así predecir las estructuras de sus genes codificados. El Gene que codifica el Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos, fué clonado en 1985.

La habilidad resultante para obtener niveles elevados de la expresión de este gene en bacterias y levaduras a proveído una virtual fuente ilimitada del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, protéico humano para investigación y uso clínico. (7)

R E S U M E N

Se estudiarán todos los pacientes que ingresen al Servicio de Oncología del H.J.E.S., que cursen con Infección y Neutropenia Severa, durante el periodo de diez meses, con el propósito de administrar el FECGM, para conocer la respuesta de recuperación granulocítica indispensable para disminuir el riesgo de infección y continuar el tratamiento de quimioterapia.

PACIENTE INFECTADO: Todo paciente que reúna los parámetros clínicos y de laboratorio que lo justifique.

NEUTROPENIA SEVERA: Cuenta de Neutrófilos absolutos, igual o menor de 1000 por mm.

Se realizarán controles de fórmula blanca c/24 hrs., después de la administración de *Leucomax y se suspenderá la aplicación al lograr una CNA igual o mayor a 1000 x mm³.

-- FECGM: Factor estimulador de colonias de granulocitos y macrófagos.
* Leucomax: Nombre comercial.

OBJETIVOS

- 1.- *Conocer la respuesta de recuperación Granulocítica al tratamiento con Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos en niños con cáncer, que cursan con Neutropenia Severa.*
- 2.- *Conocer la eficacia del medicamento en el momento de alto riesgo de adquirir infecciones agregadas.*
- 3.- *Conocer el tiempo de acción del medicamento, de acuerdo a los controles de fórmula blanca, así como la duración del tratamiento necesario.*
- 4.- *Determinar las causas del fracaso del medicamento.*

H I P O T E S I S

Si la Neutropenia Severa, (Neutrófilos absolutos igual o menor de 500 por mm_3) en pacientes con cáncer, generalmente infectados y predispuestos a la muerte, la administración del Factor Estimulador de Colonias de granulocitos y macrófagos en estos momentos críticos del paciente, ofrecerá una recuperación granulocítica rápida y efectiva.

En estudios anteriores en este Hospital, en pacientes oncológicos que cursaron con Neutropenia Severa, fiebre y que desarrollaron infecciones severas (Septicemias, Fungemias, Neumonías, Celulitis, etc.) la respuesta al tratamiento antimicrobiano primario o secundario administrado en forma empírica, previa toma de hemocultivos, tuvieron un tiempo mínimo de recuperación granulocítica de dos días y máximo de veinte días, con una media de 11 días. Esto es un antecedente que retomar y a partir de este estudio tratar de reducir más el tiempo de recuperación granulocítica con la administración del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, que a su vez disminuye el riesgo de infección en estos pacientes, en los cuales es la causa de muerte. (24)

Si la recuperación granulocítica posterior a la administración del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, se comprueba con los controles de fórmula blanca con una cuenta total de neutrófilos absolutos igual o mayor de 1000 x mm_3 , el medicamento será suspendido y utilizado como un elemento terapéutico necesario en estos pacientes de alto riesgo de morir.

MATERIAL Y METODOS

Se registraron los pacientes admitidos en el Servicio de Oncología del Hospital Infantil del Estado de Sonora, durante un período comprendido de 10 meses. Del 1o. de Enero al 31 de Octubre de 1993, con las siguientes características:

Portadores de una enfermedad maligna de base, y que cursaron con Neutropenia Severa de cualquier causa, incluyendo a aquéllos que presentaron datos clínicos y de Laboratorio de proceso infeccioso, así como los que presentaron Neutropenia Secundaria a Quimioterapia.

Se practicaron a estos pacientes a su ingreso: Exámenes de Laboratorio, que fundamentaron y corroboraron la Neutropenia Severa, y, se complementó trabajo de Sepsis a aquéllos con sospecha de Proceso infeccioso agregado.

Una vez confirmado el diagnóstico de proceso infeccioso, se inició antibióticos de amplio espectro, de acuerdo al tipo de infección, además de la aplicación del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos por vía subcutánea a razón de 5 microgramos por kilo de peso al día, con intervalos de 24 horas y aplicación a la misma hora del día, hasta llevar a una CNA igual ó mayor de $1000 \times \text{mm}_3$, con los controles diarios de fórmula blanca y se suspendió el tratamiento al lograr esta cuenta.

CLASIFICACION DEL ESTUDIO.

- 1.- Longitudinal.
- 2.- Observacional.

3.- *Prospectivo. Fecha de Inicio: 1o. de Enero de 1993.*

Fecha de término: 31 de Octubre de 1993.

4.- *Anabítico.*

LA INFORMACION CLINICA, OBTENIDA DE LOS EXPEDIENTES.

- *Edad.*
- *Sexo.*
- *Tipo de cáncer.*
- *Tipo de Infección agregada.*
- *Cuenta de Neutrófilos absolutos, antes del tratamiento.*
- *Condiciones de la Médula Osea.*
- *Tratamiento antimicrobiano utilizado.*
- *Germenes aislados.*
- *Defunciones.*
- *Tiempo de hospitalización.*
- *Tiempo de recuperación granulocítica.*

CRITERIOS DE INCLUSION.

- 1.- *Todo paciente portador de Enfermedad maligna de base (cáncer), además de cursar con:*
- 2.- *Neutropenia Severa (CNA menor de 500 por mm₃) de cualquier causa (con o sin proceso infeccioso agregado).*

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1.- *Todo paciente oncológico que curse con proceso infeccioso sin Neutropenia Severa, y:*

2.- *Todo paciente que fallezca al primer día de administrado el Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos.*

FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACROFAGOS

Nombre Comercial: LEUCOMAX.

Polvo estéril para inyección.

Presentación: 150, 300, 400 y 700 mcgs./ 1 ml.

Es una Proteína hidrosoluble, no glucosilada, que contiene 127 aminoácidos y tiene un peso molecular de 14, 477 Daltones. Es producido por una cepa de E.Coli, portadora de un plásmido genéticamente manipulado que contiene un gen de GM-CSF Humano.

Es capaz de estimular la producción de granulocitos, monocitos y linfocitos T, y cuando se agregaron células de médula ósea obtenidas de donantes humanos, el Gene indujo la formación de colonias de Granulocitos y Macrófagos.

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA EN HUMANOS.

El Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y macrófagos, es una proteína esencial implicada en la regulación de la hematopoyesis y de la actividad funcional leucocitaria.

Estudios In Vitro, realizados usando células de sangre de cordón umbilical de humano en caldo de cultivo, mostraron que el Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos estimulaba la proliferación y diferenciación de células precursoras hematopoyéticas. La concentración necesaria para obtener la mitad de la actividad máxima, fué de 0.5 ng/ml. (aproximadamente 30 pM). Los experimentos con ciertas subpoblaciones celulares seleccionadas, demostraron que el FECSM, estimulaba la producción de granulocitos, monoci-

tos y linfocitos T, pero no la de linfocitos B. Se registraron aumentos en el número de células maduras. Cuando se agregaron células de médula ósea, obtenidas de donantes humanos, el FECSM indujo la formación de unidades formadoras de colonias de granulocitos, unidades formadoras de colonias de macrófagos y unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos. Se observaron tanto en el tamaño como en el número de colonias.

Otros estudios *In vitro*, demostraron que el FECSM, por sí solo puede estimular y aumentar la lisis de células tumorales causada por macrófagos y monocitos en presencia de anticuerpo monoclonal (AcM 17-1A).

INDICACIONES TERAPEUTICAS.

- 1.- Tratamiento o Profilaxis de leucopenia, asociada con Terapia Mielodepresiva.
- 2.- Insuficiencia de Médula Osea y leucopenia asociada.
- 3.- Acelera la recuperación mieloide en pacientes con infección y neutropenia.
- 4.- Profilacticamente contra las complicaciones infecciosas potenciales de la leucopenia.

CONTRAINDICACIONES.

- 1.- Hipersensibilidad.
- 2.- Historia de Púrpura Trombocitopénica Autoinmune.

D O S I S .

Régimen recomendado para la Leucopenia, asociada con:

- Síndrome Mielodisplásicos / Anemia Aplástica.

3 mcg/Kg. Subcutánea . Una vez al día.

- S.I.D.A.

Monoterapia 1 mcg/Kg./día. Una vez al día.

Con Zidovudina 1 a 3 mcg/Kg./día.

Con Ganciclovir 3 a 5 mcg/Kg./día

- Quimioterapia contra el cáncer.

5 a 10 mcg/Kg./día. Una vez al día.

- Transplante de Médula Osea.

5 a 10 mcg/Kg./día. Intravenosa. Infusión en 4 a 6 horas. (3, 20)

PRECAUCIONES.

- Utilizado por Médicos con experiencia en el Tratamiento de Trastornos oncológicos hematopoyéticos o enfermedades infecciosas.

- R a r o . Reacciones graves.

Hipersensibilidad (anafilaxia, angioedema, broncoconstricción)

Síndrome de Poliserositis (Pleuritis, Efusión Pleural, Pericarditis, Efusión Pericárdica y Aumento de peso).

- Produce Trombocitopenia, cuando se asocia a agentes citotóxicos (Zidovudina).

- Se recomiendan controles de BHC y Plaquetas periódicamente.

- *Reacciones más comunes: Erupción cutánea, Hipotensión, Náuseas, dolor de pecho, Dolor óseo y Diarrea.*

RESULTADOS

En un estudio prospectivo de seis pacientes que ingresaron al Servicio de Oncología en el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en un período de 10 meses del 10. de Enero al 31 de Octubre de 1993. Portadores de una enfermedad maligna de base, además de cursar con Neutropenia Severa (Neutrófilos absolutos totales, menor de 500 por mm_3) de cualquier causa, con o sin proceso infeccioso agregado. Se les aplicó el Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos con el propósito de conocer la respuesta de recuperación granulocítica, eficacia del medicamento, tiempo de acción y determinar las causas del fracaso.

Los pacientes estudiados eran portadores de: Leucemia Aguda Linfoblástica (4), Osteosarcoma (1), y Leucemia Aguda No Linfoblástica (1). La edad, fué variable entre los tres y 17 años de edad. Las condiciones clínicas de los pacientes fué variable. La Médula Osea, se encontró: Depresión por quimioterapia (2), Depresión por infección (1), y Normales (3). Cabe aclarar que a un paciente se le aplicó el Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos en dos ocasiones, lo que da un total de siete casos estudiados.

Se determinó la cantidad de hemoglobina, hematocrito, leucocitos totales y plaquetas a estos pacientes antes de iniciar el tratamiento. Se reportó un mínimo de leucocitos totales de 500 por mm_3 , y plaquetas de 20 000 por mm_3 . La mitad de los pacientes cursaban con Anemia importante y requirieron de

transfusión sanguínea todos los pacientes. Las pruebas de funcionamiento renal y hepático, fueron normales en todos los pacientes.

Todos los pacientes cursaron con proceso infeccioso: *Parasitosis* (1), *Septicemia* (2), *Bronconeumonía* (3) una probable micótica, *Celulitis* (2), e *Infección por Herpes Zoster* (1). El tratamiento antimicrobiano de inicio fué favorable en la mayoría, solo un paciente requirió de un segundo esquema con *Anfotericina B* (Caso 5), con una respuesta muy buena. Los resultados de los hemocultivos: negativos en tres pacientes y solamente uno positivo para *Estafilococo Coagulasa Negativo*.

La dosis aplicada de Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, fué de 5 mcgs./kg. de peso/ dosis, diario, vía de aplicación: subcutánea. Los efectos secundarios del medicamento fueron mínimos, solo un paciente presentó Rash cutáneo (el mismo paciente que recibió dos aplicaciones), sin requerir tratamiento médico. (Caso No.6)

Se logró antes de iniciar el tratamiento, cuantificar por Laboratorio los Neutrófilos totales, solamente en tres pacientes; el mínimo fué de 145 por mm_3 , y máximo de 663 por mm_3 ; sin embargo, en el resto de los no cuantificados, la cuenta de leucocitos totales, fué menor de 1000 por mm_3 y solamente uno de 2000 por mm_3 .

El número máximo de dosis aplicadas, fué de siete y la mínima de tres, teniendo un tiempo promedio de cinco días y siendo éste el tiempo promedio de

recuperación granulocítica.

Solamente un paciente no respondió al tratamiento con FECM y, fué necesario la suspensión del mismo al séptimo día (Caso No.2). Otro paciente recibió tres dosis del medicamento, por su buena evolución clínica, fué suspendido (Caso No.1). Cinco de los pacientes, presentaron muy buena respuesta al tratamiento en promedio a la 4a. dosis; considerando finalmente como tiempo de recuperación granulocítica en este estudio de cinco días.

El tiempo de hospitalización, fué en promedio de 16.5 días. No se reportaron Defunciones en los pacientes estudiados.

TIPOS DE CANCER Y NUMERO DE CASOS

L. L. A. (4)

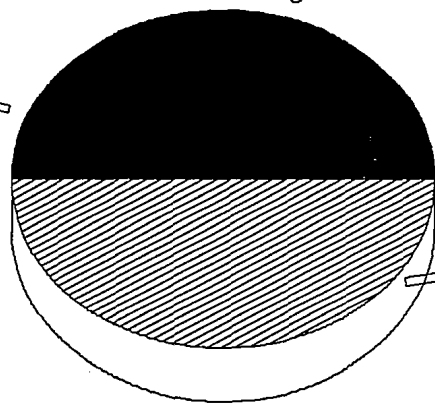
OSTEOSARCOMA (1)

L. A. N. L. (1)

EDAD Y SEXO DE PACIENTES EN QUIENES SE APLICO EL FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACROFAGOS

EDADES
3, 10 Y 14 AÑOS

FEMENINO
3



EDADES
4, 13 Y 17 AÑOS

MASCULINO
3

CUADRO CLINICO

V A R I A B L E

CONDICIONES DE MEDULA OSEA, ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO

- DEPRESION POR INFECCION.	2
- DEPRESION POR QUIMIOTERAPIA	1
- N O R M A L	3

LABORATORIO

No. DE CASOS Hb., Hto., LEUC.TOTALES Y PLAQUETAS ANTES DE INICIAR TRATAMIENTO

	Hb.gr./dl	Hto. %	LEUC. TOT.	PLAQUETAS X mm ³
1	4	11	500 x mm ³	320,000
2	10.6	31	1350	65,000
3	10	30	500	40,000
4	12	36	1300	40,000
5	4.6	12	2000	60,000
6	12.6	37	800	380,000
7	8.0	24	600	200,000

PFH NL

PFR NL

HEMOCULTIVOS:

SIN DESARROLLO 3

ESTAFILOCOCO

COAG. NEGATIVO 1

TIPO DE INFECCION Y SU TRATAMIENTO

DIAGNOSTICO

TRATAMIENTO

<i>Pansinusitis</i>	<i>Amoxicilina V.O.</i>
<i>Septicemia</i>	<i>Ceftazidima/Amikacina/Estreptomicina Rifater. (Rifampicina, Tsiniacida, Pirazinamida).</i>
<i>Septicemia</i>	<i>Ceftazidima/Amikacina.</i>
<i>BMM/ Celulitis. H. Zoster</i>	<i>Ampicilina/Amikacina/Dicloxacilina.</i>
<i>Moniliasis Oral</i>	<i>Viruserol Gel. Nistatina</i>
<i>BMM Pb. micótica</i>	<i>PGSC. Anfotericina B.</i>
<i>B. N. M.</i>	<i>PGSC. Amikacina.</i>
<i>Celulitis Submaxilar izq.</i>	<i>Dicloxacilina/Amikacina.</i>

D O S I S

DOSIS UTILIZADA DE LEUCOMAX:

5 mcg/Kg./dosis/día

Vía: Subcutánea

Reacciones Secundarias:

Rash Cutáneo 1

TIEMPO DE HOSPITALIZACION

DIAS ESTANCIA	PROMEDIO
3	
30	
19	
10	16.5 Dias
16	
7	
5	

DEFUNCIONES:

0

Transfusiones Sanguíneas:

TODOS

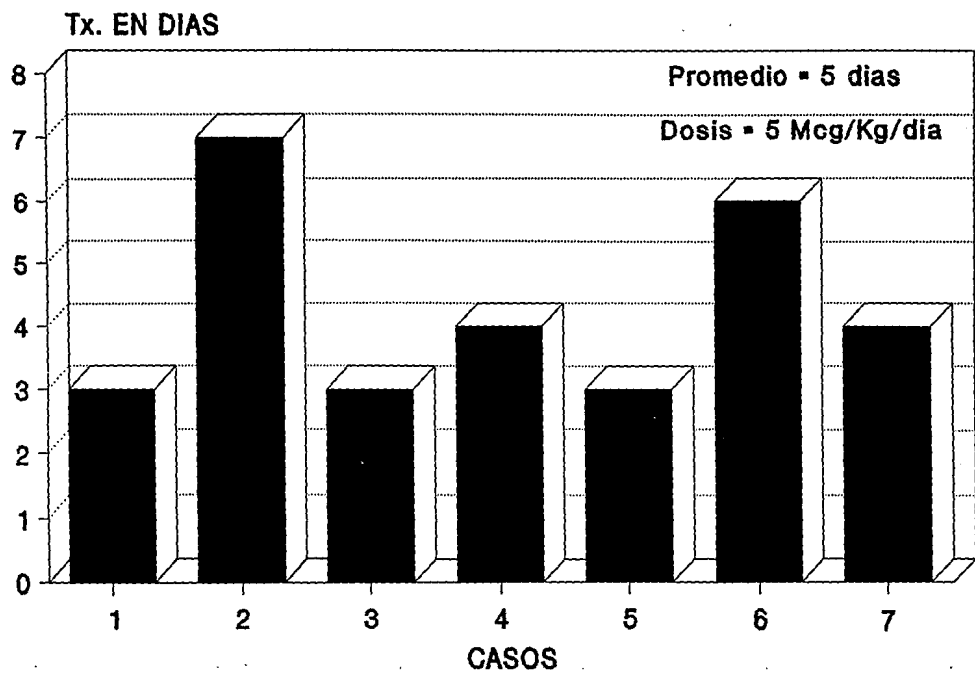
RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

No. de Casos	A N T E S		No. de Dosis	D E S P U E S	
	LEUCOCITOS TOT. X mm ³	CNA		LEUCOCITOS TOT. X mm ³	CNA
1	500	(145)	3	1200	(NC)
2	1350	(175)	7	1600	(NC)
3	1300	(663)	3	4600	(3588)
4	500	(NC)	4	5100	(3876)
5	2000	(NC)	3	6800	(1224)
6	800	(NC)	6	10400	(3224)
7	600	(NC)	4	3680	(1008)

NC = No cuantificada.

CNA= Cuenta de Neutrófilos Absolutos.

TIEMPO DE RECUPERACION GRANULOCITICA CON EL USO DE FECGM EN SIETE CASOS DE NIÑOS CON CANCER Y NEUTROPENIA SEVERA



CONCLUSIONES

1.- *La etiología de la Neutropenia en los pacientes oncológicos, siguen siendo:*

Infección.

Quimioterapia Citotóxica.

2.- *El tiempo promedio de recuperación granulocítica en los pacientes con Cáncer y Neutropenia Severa, tratados con Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, fué de cinco días.*

3.- *La dosis utilizada de 5 mcg./Kg!dosis, puede considerarse efectiva en estos pacientes que tienen alto riesgo de morir.*

4.- *Las reacciones secundarias del medicamento, fueron mínimas:*

Rash Cutáneo.

5.- *No se encontraron contraindicaciones para el uso del medicamento.*

6.- *Todos los pacientes estudiados, cursaron con proceso infeccioso a diferente nivel, y su evolución fué favorable con el Tratamiento combinado antimicrobiano y FECM.*

7.- *El uso del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos en los niños con cáncer, debe ser utilizado profilacticamente cuando se encuentran con infección severa y post quimioterapia para prevenir la Neutropenia Severa de diversas causas, protegiéndolos de la muerte.*

D I S C U S I O N

La Neutropenia Severa (Cuenta de Neutrófilos Absolutos, menor de 500 por mm_3) es producida por muchas causas y en los niños con cáncer, la causa predominante es la producida por la quimioterapia y otra menos frecuente, producida por la infiltración maligna a la médula ósea. La Neutropenia Severa, es el factor de riesgo más importante para la adquisición de infección en estos pacientes ya que la severidad e incidencia de infección están inversamente relacionadas a el número absoluto de leucocitos polimorfonucleares y bandas circulantes (CNA) (11).

En el estudio realizado, se obtuvo como causa de la Neutropenia: Secundaria a quimioterapia un caso; Secundaria a infección dos casos; y, tres se reportaron como Médula Osea normal.

En este estudio, todos los pacientes cursaron con Proceso infeccioso a diferente nivel; uno de los pacientes cursó con datos clínicos de Bronconeumonía por hongos, dada por su mala evolución clínica, mala respuesta al tratamiento antimicrobiano y posteriormente a su buena respuesta al tratamiento con Anfotericina B; más aún, por el uso conjuntamente con el Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, apoyado en los reportes de la literatura Médica, en los que se menciona que el tratamiento profiláctico con Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, puede aumentar la resistencia en pacientes inmunosuprimidos contra las infecciones sistémicas por *Candida Albicans*. (15)

La dosis activa del Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos, es de uno a 10 mcgs./Kg. de peso/por día, subcutánea y hasta por periodos de 11 semanas, sin tener datos de toxicidad (20). A nuestros pacientes se les aplicó una dosis estandar de 5 mcgs./Kg/día, por tiempo de siete días máximo. Se menciona que la dosis fuera de efectos secundarios es de dos a 20 mcg/Kg/dosis, con dosis mayores de 20 mcg/Kg/día, se tiene riesgo de desarrollar Pericarditis, Arritmias Auriculares, y, con dosis más altas Derrame Pericárdico, Trombosis de Grandes Vasos y Embolia Pulmonar. (20). En nuestros pacientes hubo mínimas reacciones secundarias, solo un paciente desarrolló Rash cutáneo en dos periodos diferentes de aplicación, sin requerir de tratamiento médico.

Existen tratamientos específicos con Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos y Macrófagos en pacientes con diferentes enfermedades, por ejemplo: En Neutropenia cíclica, en donde se requiere de aplicaciones intravenosas por periodos de siete días a dosis de 4 mcg/Kg/día ó 250 mcg/M²/día (20); En Neutropenia Inducida por drogas, en la que la recuperación se observa con dosis de 10 mcgs/Kg/dosis subcutánea por tres dosis (19). Y, en el trasplante de Médula Osea, que necesita por lo menos de seis dosis. Nuestros pacientes recibieron una dosis estándar independientemente de la causa de la Neutropenia y los resultados en general fueron favorables; la dosis máxima en tiempo fue de siete y la mínima de tres, con promedio de cinco, lo cual está dentro de lo referido en la Literatura Médica, tomando en cuenta que el au-

mento de polimorfonucleares aparece de 24 a 72 horas de iniciado el tratamiento.

Es importante mencionar que la mortalidad aumenta durante el estado neutropé-
nico y en nuestros pacientes la mortalidad fue de: cero.

Actualmente los adelantos científicos, han permitido superar los grandes Fac-
tores Hematopoyéticos, Estimuladores de Colonias y, existen ensayos clínicos
con el uso exclusivo de Factor Estimulador de Colonias de Granulocitos en pa-
cientes que recibieron quimioterapia mielosupresiva, Neutropenia Severa Cró-
nica, Síndromes Mielodisplásicos, Leucemia y SIDA con aplicación subcutánea,
diariamente con resultados favorables, disminuyendo el riesgo de morir a es-
tos pacientes (23)

Estos resultados pueden ser usados como una ayuda práctica en el tratamiento
general de los pacientes con cáncer y se espera un mayor impacto en la sobre-
vida de varias enfermedades, además de ser utilizadas con confianza en el
transplante de células del Sistema Hematopoyético.

Los estudios invasivos básicos y clínicos, son una esperanza, los cuales es-
tán ya encaminados a resolver problemas que ampliarán el uso de estos gran-
des Factores Hematopoyéticos.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Laurie AG; Gibson FM; Joster KM. Childhood Polyclonal T Cell Lymphocytosis with Neutropenia: Effects of antilymphocyte Globulin and Granulocyte Colony Stimulating Factor in Vitro and in Vivo. Br. J. Haematol; 1992, Apr. 80 (4), Pag. 446-451.
- 2.- Campbell LJ; Maher UW; Marrow Proliferation and the Appearance of Granulocyte Neutrophils in response to recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor (rhG - CSF). Br. J Haematol; 1992, Mar; 80 (3); pag. 298-304.
- 3.- Kareko T, Takaku F; Ogawa M. Outline of Clinical Studies on Recombinant human granulocyte Colony Stimulating Factor (KRN 860 1) in Japan. Tokai J Exp. Clin. Med; 1991, Mar; 16 (1); Pag. 51-61.
- 4.- Shishido K. Niihara K; Akizawa T; Koshikawa S. The effects and Pharmacokinetics of rhG-CSF on the treatment of Neutropenia in patients with renal failure. Nippon-Jinzo-Gakkai-Shi; 1991 Oct; 33 (10); pag. 973-981.
- 5.- F. Hoffmann; La Roche Ltd, Basel, Switzerland. Protective effects of Human Granulocyte Colony Stimulating Factor (rhG - CSF) on Candida Infections in Normal and Immunosuppressed Mice. Mycoses; 1991, Mar-Apr; 34 (3-4); Pag. 109-118.
- 6.- Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Tokai University, Kanagawa, Japan. Effect of recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor (rhG - CSF) on allogeneic bone marrow Transplantation

- tion in mice. Toka; *J-Exp. Clin.-Med*; 1990 Mayo; 15 (2-3); pag. 261-262
- 7.- Sigetaka Ajano, M.D. Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor: Its Basic Aspects and Clinical Applications. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 1991. 13 (4); pag. 400-413.
 - 8.- Jan K. Mc Niece, Ph. D. Synergism of Hematopoietic Colony Stimulating Factors. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 1992, 14 (1); pag. 31-38.
 - 9.- Laura Battishi, M.D. G - CSF or GM - CSF to Ameliorate Chemotherapy-Induced Cytopenia. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 1993. 15 (1); pag. 135-138.
 - 10.- D. Hurst, M.D. L Kilpatrick, Ph D., Recombinant Human GM - CSF Treatment of Neutropenia in Glycogen Storage Disease 1b. *The American Journal of Pediatric hematology/Oncology.* 1993. 15 (1), pag. 71-76.
 - 11.- Julie A. Katz, MD and Mahmoud M. Mustaja M.D.; Management of Fever in Granulocytopenic children with Cancer. *Pediatr Infect Dis. J.* 1993; 12: pag. 330-339.
 - 12.- Charles H. Lang, Gregory J. Bagby, Conner Dubnescu, Steve Nelson, and John J. Spitzer. Effect of Granulocyte Colony Stimulating Factor on Sepsis Induced Changes in Neutrophil Accumulation and Organ Glucose Uptake. *The Journal of Infections Diseases.* 1992; 166: pag. 336-343.
 - 13.- Franco Locatelli, Paulo Pedrazzol. Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (α HuGM-CSF) in Cyclic Neutropenia

- Haematologica. 1991; Vol. 76; pag. 238-239.
- 14.- By Gail E. Besner, Philip L. Glick, Melvin P. Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor Promotes Wound Healing in a Patient with Congenital Neutropenia. Journal of Pediatric Surgery, 1992; Vol.27. No. 23 (March); pag. 288-291.
- 15.- John A. Hamilton. Colony Stimulating Factors, Cytokines and Monocyte-Macrophages Some Controversies. Immunology Today. 1993; Vol.14 No.1 pag. 18-24.
- 16.- Akira Suzuki, M.D. Ph D. Takayuki Takahashi, M.D. Liver Damage in Patients with Colony Stimulating Factor Producing Tumors. The American Journal of Medicine. 1993; Vol. 94 February, pag. 126-132.
- 17.- Sandoz. Congress American Society of Hematology. 33rd. Annual Meeting. Denver. 1991 December; 1992 April. No.41.
- 18.- T.M. Dexter. Paterson Institute for Cancer Research Christie Hospital and Holt Radium Institute Manchester, UK. Haemopoietic Growth Factors British Medical Bulletin. 1989; Vol.45 No.2; pag. 337-349.
- 19.- Sucha Nand, Robert Bayer Richard A. Prinz, William Felten, and John E. Godwin. Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor for The Treatment of Drug Induced Agranulocytosis. American Journal of Hematology. 1991; 37: pag. 267-269.

- 20.- George D. Demetri and Karen H.S. Antman. Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM) - CSF; Preclinical and Clinical Investigations Seminars in Oncology, 1992; Vol.19 No.4: pag. 362-385.
- 21.- Friedhelm Hermann, Wolfram Brugger, Lathar Kanz, and Roland Merte Ismann. In vivo Biology and Therapeutic Potential of Hematopoietic Growth Factors and Circulating Progenitor Cells. Seminars in Oncology. 1992; Vol.19 No.4 (August): pag. 422-431.
- 22.- Steven H. Bernstein and Donald W. Kute. Future of Basic Clinical Hematoparesis Research in the Era of Hematopoietic Growth Factor Availability Seminars in Oncology. 1992; Vol. 19 No.4 (August): pag. 441-448.
- 23.- John A. Glaspy and David W. Golde. Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF): Preclinical and Clinical Studies. Seminars in Oncology, 1992; Vol.19 No.4 (August): pag. 386-394.
- 24.- Dr. Hugo Trejo Carbajal. Infecciones Severas en Niños con Cáncer. Tesis Hospital Infantil del Estado de Sonora. Febrero 1992.