

11237

6



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

I.M.S.S.

RECIBIDO
24
91/83

EFFECTOS DE ADMINISTRACION DE FACTOR ESTIMULADOR DE COLONIAS GRANULOCITO-MACROFAGO A PACIENTES PEDIATRICOS CON NEUTROPENIA SECUNDARIA A LA APLICACION DE QUIMIOTERAPIA.

TESIS RECEPCIONAL

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN:

PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA. GABRIELA ARREOLA RAMIREZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

DRA. MARTHA AGUILAR MARTINEZ



MEXICO D.F.

ENERO. 1995



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.

INVESTIGADOR RESPONSABLE
DRA. MARTHA AGUILAR MARTINEZ

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Martha Aguilar Martinez', located in the lower right quadrant of the page.

DEDICATORIA:

A Dios:

Por permitirme llegar hasta este momento.

A mis padres:

Sofía Ramírez y Juan Arreola, por apoyarme a realizar mis metas.

A mis hermanos:

Lupita, Sofía, Juan y Raquel.

A mis maestros:

Por heredarme sus conocimientos.

A mis amigos:

Ma. de Jesús, Marina, Elizabeth y Juan A.

Con especial afecto a:

Manuel Angel

A la memoria de:

Hortensia

A los niños:

Porque nos brindan su sonrisa.

AGRADECIMIENTOS:

***A la Dra. Patricia Higuera Valladolid
y Dra. Sandra Sánchez Félix***

**Por su valiosa participación y apoyo
para la realización del presente estudio.**

Al Dr. Velasco Budar y Dr. Espinoza

**Por su orientación para el análisis
estadístico.**

A mi hermana Lupita

**Por su apoyo incondicional para la
impresión del trabajo.**

INDICE

INTRODUCCION	2
MATERIAL Y METODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSION	27
REFERENCIAS	31

INTRODUCCION:

Uno de los problemas más importantes en el tratamiento del paciente con cáncer es la neutropenia, hallazgo frecuente en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica y en menor grado radioterapia, ya que limita la administración de las dosis y retrasa el tratamiento. La neutropenia inducida por quimioterapia aumenta considerablemente el riesgo de infecciones graves en pacientes pediátricos con cáncer, de manera íntimamente relacionada con la gravedad y duración de la misma. (1)

Conforme disminuye el recuento de neutrófilos por debajo de 1.0, 0.5 y $0.1 \times 10^9/L$, aumenta exponencialmente la frecuencia de infecciones graves desde el 10% hasta el 19 y 28% respectivamente. A pesar de que se administren antibióticos endovenosos de amplio espectro, la muerte por sepsis ocurre en un 5-40%. La tasa global de supervivencia ha mejorado hasta en un 60-75% desde la aplicación de tratamiento antibiótico empírico y específico, no obstante, la tasa de mortalidad por neutropenia y fiebre continua oscilando entre un 5-40%, y en la mayoría la causa directa de muerte es la infección. (2,3).

El método más usado para evitar el riesgo de neutropenia, consiste en reajustar la quimioterapia citotóxica al perfil de la recuperación de la neutropenia; ello significa que la mayoría de los protocolos quimioterapéuticos se administren en una frecuencia no menor de 3-4 semanas. La incapacidad para administrar la dosis precisa de quimioterapia citotóxica o su aplazamiento compromete gravemente la respuesta y la supervivencia del paciente pediátrico con cáncer. (4)

Actualmente los esfuerzos médicos se centran en la granulocitopenia y sus consecuencias asociadas y desafortunadamente los métodos para prevenir estas, como antibioticoterapia y transfusión de granulocitos tiene una limitante muy fuerte sobre todo en el paciente tratado en forma externa. Hasta la fecha los ensayos terapéuticos de administración de litio o transfusiones de granulocitos no han dado resultados clínicos. (5)

Es por esto que en nuestro medio la opción más viable es la utilización de factores estimuladores de colonias que proporcionen una recuperación pronta y eficaz, en particular el factor estimulante de colonias granulocito- macrófago. (GM-CSF).

En la actualidad, los factores de crecimiento hematopoyético se hayan representados por un número creciente de diferentes productos genéticos como CSF de granulocitos (G-CSF), CSF de granulocitos y monocitos (GM-CSF), CSF de monocitos (M-CSF), interleucinas 1-11 (IL1-11) y eritropoyetina. Estos factores muestran funciones pleotrópicas que se superponen entre si. (6)

Los factores de crecimiento hematopoyético ejercen su acción a través de la interacción con factores específicos de la membrana celular. Las características de estos sistemas de receptores son esenciales en la regulación de las complejas interacciones que ocurren entre los factores de crecimiento, las células medulares y las células sanguíneas. (6)

Los ensayos clínicos con factores estimuladores de colonias se centran en diversas líneas de investigación, como la mielosupresión iatrogénica de los pacientes cancerosos, el trasplante de médula ósea y la neutropenia secundaria a otros procesos como enfermedades malignas, síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica y SIDA. (6)

El factor estimulador de colonias granulocito-macrófago humano (hGM-CSF) es una proteína compuesta por dos puentes disulfuro; tiene dos sitios potenciales de unión amino y un grupo oxígeno de glucosilación. La forma no glucosilada de molécula recombinante producida en *Escherichia coli* tiene un peso molecular de 14,477 Daltons. mientras que el material glucosilado producidas en célula de mamífero puede ser tan largo como 35,000 Daltons. La molécula tiene un alto grado de especificidad de especie. El gen humano que codifica para GM-CSF fue aislado originalmente de un banco de DNA complementario, derivado de una línea de células T activadas humanas. LEUCOMAX marca de rHuGM-CSF se obtiene de la fermentación bacteriana de una cepa de *E. coli* que contiene un plásmido obtenido por ingeniería genética, conteniendo el gen humano de GM-CSF Se ha

demostrado que el LEUCOMAX tiene una pureza de cuando menos 95%, se ha estudiado su composición de aminoácidos, como su consecuencia, las cuales son idénticas a las del material endógeno. Sin embargo a diferencia de la proteína natural, el factor derivado de *E. coli* no está glucosilado. (7)

La respuesta proliferativa depende de la interacción de GM-CSF con receptores a nivel de membrana específicos, de alta afinidad y saturables. Biológicamente actúa como otras hormonas peptídicas y factores de crecimiento, uniéndose a estos receptores de superficie de las células blanco; inicia una cascada de eventos intracelulares, incluyendo el aumento de la utilización de glucosa y actividad de la Na⁺/K⁺ATPasa; síntesis de RNA y proteínas nucleares, aumento de la producción de ácido araquidónico, lipo-oxigenasa y prostaglandina E. (7)

A pesar de que inicialmente se definió por su capacidad para estimular la producción de neutrófilos, monocitos y eosinófilos de la médula ósea, se ha demostrado subsecuentemente que tiene un rango más amplio en la mielopoiesis humana. In vitro aumenta la formación de células eritroides en presencia de eritropoyetina, estimula la formación de colonias de megacariocitos, y mantiene la proliferación de células leucémicas mieloides. (7)

El factor estimulador de colonias granulocito-macrófago tiene otras funciones que incluyen el incremento de la adhesión de neutrófilos y expresión de glucoproteínas de adhesión a la superficie, inhibición al azar de migración de neutrófilos, así como incremento en la migración directa (quimiotaxis); estimulación de la síntesis de membrana y de nucleoproteínas en granulocitos murinos; activar la función citotóxica y fagocítica en contra de bacterias, levaduras, parásitos y células tumorales cubiertas de anticuerpos e incrementar la supervivencia de neutrófilos y eosinófilos humanos in vitro. Incrementa también la actividad tumoricida y fagocitaria de algunas células, la destrucción celular, la citotoxicidad mediada por anticuerpos, la producción de superóxido,

la fagocitosis mediada por anticuerpos, la fagocitosis mediada por inmuglobinas y la respuesta quimiotáctica. Estimula la producción de factor de necrosis tumoral. En términos de sobrevivida celular GM-CSF incrementa la expresión de vida de neutrófilos a 6-12 hrs ex vivo. Tiene un papel central en regular células precursoras multipotenciales y su progenie. Tiene efecto restringido sobre la población de células B que producen IL-3 que es esencial para el desarrollo de progenitores de neutrófilos, macrófagos, eritrocitos, megacariocitos y líneas de eosinófilos. Induce de forma muy potente CD11b anticuerpo que interviene en la adherencia celular de granulocitos. (7,8)

En un estudio que se llevó a cabo para estudiar el efecto de rHuGM-CSF en linfocitos de monos cynomolgus sanos, se administró a dosis de 5, 10, 30 y 40 microgramos/kg IV 2 veces al día por 5 días. Se encontraron incrementos en la cuenta de leucocitos en todos los niveles de dosis. El efecto máximo se obtuvo a dosis de 15 microgramos/kg. Las cuentas diferenciales revelaron que la respuesta primaria es debida al incremento de neutrófilos seguida de linfocitos. Al administrarlo por vía IV como subcutánea resultó en respuestas biológicas equivalentes. (7)

Su toxicidad se estudió en monos cynomolgus que recibieron una dosis diaria por 16 ó 17 días consecutivos, los cuales se dividieron en 3 grupos iguales, que recibieron 15, 90 y 300 microgramos/kg. Todos los animales sobrevivieron en el periodo de tratamiento sin deterioro en su condición general, peso corporal, consumo de alimento. Un macho que recibió dosis altas desarrolló problemas dermatológicos, elevación de temperatura corporal. Los animales en estudio de administración prolongada exhibieron poliserositis relacionada a la dosis. Estas observaciones ocurrieron a dosis entre 10 y 100 veces las recomendadas para uso clínico. Se observaron un número de cambios con las dosis de 90 y 300 microgramos/kg. Estas incluyeron disminución de la albúmina e incremento en globulina, triglicéridos séricos elevados y disminución del colesterol en hembras que recibieron dosis altas. No hubo cambios en los valores de la química urinaria. (9)

En médula ósea se observó hiperplasia granulocítica y eritroide a los días 16 y 17; el mayor incremento se observó en los monos que recibieron dosis de 90 y 300 microgramos/kg. estos animales tuvieron mayor proporción de neutrófilos y eosinófilos inmaduros en médula ósea. Mínima a moderada hiperplasia megacariocítica y cambios en la morfología de algunos megacariocitos de todos los grupos que recibieron rHGM/CSF. Estos incluyeron pleomorfismo nuclear, vacuolización citoplasmática. El peso de los bazos se encontró elevado en todos los grupos que recibieron rHGM-CSF con coloración pálida en un tercio de los animales en cada grupo. (9)

La respuesta farmacodinámica se evaluó en varones masculinos sanos a los que se les administró rHGM-CSF subcutánea e intravenosa; se encontró que a la administración IV de rHGM-CSF a dosis en el rango de 3-30 microgramos/kg y posterior a la administración subcutánea a dosis en el rango de 3-20 microgramos/kg. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan en 3-4 hrs después de la administración subcutánea; la vida media más prolongada posterior a la administración subcutánea (3-4 hrs) a comparación de la administración IV (1-2 hrs) se debe probablemente a la absorción más prolongada de rHGM-CSF a nivel del sitio de inyección. Por lo tanto los resultados de farmacodinamia y farmacocinética son compatibles con el uso una vez al día subcutáneo ó intravenoso en infusión. (7)

La seguridad de GM-CSF se relaciona a la dosis y ruta de administración. La mayor toxicidad se ha observado con altas dosis administradas en bolos intravenosos ó en infusiones cortas. La incidencia de serios efectos colaterales se han reducido marcadamente cuando se administra a dosis bajas en inyección subcutánea ó infusión continua intravenosa. (10)

Se han descrito efectos como pericarditis o trombosis. Una niña de 9 años desarrolló trombosis inexplicable de la vena cava inferior mientras recibía una dosis de 32 microgramos/kg por día en infusión intravenosa por anemia aplásica. Aunque la

mayoría de los de los casos descritos tienen otras posibles causas para estos episodios, el tromboembolismo es una posibilidad relacionada a la administración de GM-CSF en altas dosis intravenosas. (6)

Otros efectos menos serios incluyen fiebre, dolor óseo, mialgias, letargia, rash en piel y disnea; la fiebre es transitoria. El dolor óseo puede ser importante, particularmente depende de bolo intravenoso ó subcutáneo. La severidad se relaciona a la dosis, especialmente cuando la dosis es mayor de 15 microgramos/kg. Efectos colaterales dermatológicos que se han descrito son: rash maculopapular y eritema local en el sitio de inyección. Las lesiones desaparecen en pocos días de suspender la infusión del tratamiento. (6)

Los objetivos del presente estudio fueron los siguientes:

Comparar los efectos de la administración de factor estimulador de colonias granulocito-macrófago sobre la neutropenia moderada y severa en pacientes pediátricos con neoplasia que reciben quimioterapia con pacientes que no reciben el factor.

Comparar la presencia clínica y de laboratorio de infección entre pacientes pediátricos que cursan con neutropenia moderada o severa por quimioterapia tanto en ciclos que recibieron factor estimulador de colonias granulocito-macrófago como en ciclos que no lo recibieron.

Comparar los días de hospitalización en caso de infección de pacientes pediátricos con neoplasia que recibieron quimioterapia en ciclos en que se administró factor estimulador de colonias granulocito-macrófago y en ciclos de quimioterapia en que se no se administró el factor estimulador de colonias.

Analizar la toxicidad del factor estimulador de colonias granulocito-macrófago de pacientes pediátricos que reciben quimioterapia.

Las hipótesis planteadas fueron las siguientes:

- Ho 1.** El nadir de granulocitopenia de pacientes pediátricos con neoplasia que reciben quimioterapia y factor estimulador de colonias granulocito-macrófago es igual al nadir de granulocitopenia de pacientes que no reciben el factor estimulador de colonias.
- Hi 1.** El nadir de granulocitopenia de pacientes pediátricos con neoplasia que reciben quimioterapia y factor estimulador de colonias granulocito-macrófago es menos que el nadir de granulocitopenia de pacientes que no reciben el factor estimulador de colonias.
- Ho 2.** La frecuencia de hospitalización por infección de pacientes pediátricos con neoplasia en quimioterapia que se les administró factor estimulador de colonias granulocito-macrófago es igual a los pacientes que no recibieron el factor estimulador de colonias.
- Hi 2.** La frecuencia de hospitalización por infección de pacientes pediátricos con neoplasia en quimioterapia que recibieron el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago es menor que los pacientes que no recibieron el factor estimulador de colonias.
- Ho 3.** No existe toxicidad por la administración de factor estimulador de colonias granulocito-macrófago detectable clínica y por laboratorio en pacientes pediátricos con neutropenia por quimioterapia que recibieron el factor.
- Hi 3.** Existe toxicidad por la administración de factor estimulador de colonias granulocito-macrófago detectable clínica y por laboratorio en pacientes pediátricos con neutropenia por quimioterapia que recibieron el factor.

MATERIAL Y METODOS:

Se procedió a buscar en el registro de Consulta Externa de Oncología Pediátrica a todos los pacientes con diagnóstico de tumor sólido en quimioterapia a los que se les administró factor estimulador de colonias granulocito-macrófago (GM-CSF), se obtuvo nombre y número de cédula.

Se localizó el expediente correspondiente del archivo clínico del Hospital General Centro Médico La Raza. Se captó edad, sexo, diagnóstico, fecha de diagnóstico.

Se buscó en el expediente clínico ciclos en los que se haya administrado quimioterapia tomando datos de laboratorio completos previos a la misma: Biometría hemática completa, neutrófilos absolutos, eritrocitos, hemoglobina. Pruebas de funcionamiento hepático: transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica, bilirrubinas, proteínas totales, albúmina globulinas, triglicéridos y colesterol. Pruebas de funcionamiento renal: química sanguínea y electrolitos.

Posterior a la administración de quimioterapia se obtuvieron los mismos exámenes de laboratorio mencionados.

En ciclos de quimioterapia en los cuales se les haya administrado factor estimulador de colonias por neutropenia moderada o severa se obtuvieron los mismos datos de laboratorio mencionados antes y después de su administración. Se captó la dosis del factor y los días de administración.

Se captó la presencia o no de infección en base al diagnóstico sustentado en el expediente en el curso de un ciclo de administración de quimioterapia, tanto que haya recibido el factor estimulador de colonias granulocito-macrófago como en ciclos que no lo hayan recibido, en caso de haber positividad de cultivos se documentó el sitio y el germen aislado.

Se captó los días de hospitalización en caso de haberla requerido en ciclos de quimioterapia en que se administró el factor como en ciclos en que no se administró el factor estimulador de colonias.

Se analizaron los efectos tóxicos de acuerdo a lo descrito en el expediente tanto clínicos como de laboratorio.

Se compararon los variables en ciclos de quimioterapia en los que se administró el factor como en los que no se haya administró, de tal manera que el mismo paciente fue su propio control.

Se aplicó estadística descriptiva: promedio, desviación estandar, error estandar.

Se analizaron las variables por medio de la prueba T de Student para la media de dos muestras apareadas para variables cuantitativas; y por medio de estadística paramétrica Chi cuadrada para variables cualitativas.

El presente trabajo es un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

RESULTADOS:

Se encontraron 24 pacientes pediátricos de las hojas de registro de consulta externa a los que se les administró GM-CSF desde el mes de Septiembre de 1992 al mes de Diciembre de 1993, fecha de inicio de la aplicación del medicamento en el Servicio de Oncología Pediátrica.

De los pacientes captados sólo se encontró los expedientes de 15 niños en el archivo del Hospital General Centro Médico La Raza.

De un total de 15 pacientes 10 (66.66%) fueron del sexo femenino y 5 (33.33%) del sexo masculino. (Cuadro y Gráfica No. 1), Con edades comprendidas entre 4 años 7 meses y 15 años; con promedio de edad de 8.6 años.

El factor estimulante de GM-CSF se administró a dosis de 5-7 mcgs x día, subcutáneo en 27 casos e intravenoso en 2 casos. El rango de días de administración fue de 4-19 días con un promedio de 7 días.

De los diagnósticos correspondieron 6 casos (40%) a Enfermedad de Hodgkin, 2 casos (13.3%) a Osteosarcoma, 2 casos (13.3%) a Rabdomiósarcoma, 2 casos (13.3%) a tumor de Wilms; 1 caso (6.6%) a Carcinoma de Células Acinares de Parótida, 1 caso (6.6%) a Astrocitoma anaplásico y 1 caso (6.6%) a Linfoma no Hodgkin. (Cuadro y Gráfica No. 2)

De los 15 pacientes encontrados se les administró GM-CSF un total de 29 ocasiones considerandose cada uno como caso; requiriendo 5 pacientes la administración del factor en dos ocasiones y 3 pacientes hasta tres, cuatro y cinco veces respectivamente. Los criterios para haberse administrado el factor fueron cursar con neutropenia absoluta leve ($>1,000-1,500$), moderada ($>500-1,000$) y severa (<500).

Del análisis de la biometría hemática se encontró que de los 29 casos antes de la administración del GM-CSF 28 (96%) cursaban con Leucopenia (<500 leucocitos) y 1 caso con leucocitos normales, con un promedio de 1,541 y SD \pm 1,124. Posterior a la

administración del factor, 11 casos (37.9%) persistieron leucopénicos, 14 casos (48.2%) con leucocitos normales y 4 casos (13.79%) con leucocitos por arriba de 10,000 con un promedio de 6,106 y $SD \pm 3,257$. (Cuadro y Gráfica No. 3)

Se encontró diferencia significativa en el incremento de leucocitos posterior a la administración del factor ($p < 0.001$). (Gráfica No. 4 y 5)

El grupo de pacientes a los que solo se les administró quimioterapia antes de la misma 11 casos (37.9%) se encontraron leucopénicos, 15 casos (51.72%) con leucocitos normales y 3 casos (10.34%) con leucocitos por arriba de 10,000; promedio 6,089, $SD \pm 2,707$. Posterior a la administración de la quimioterapia 25 casos (86.2%) se encontraron leucopénicos y 4 casos (13.7%) con leucocitos normales; promedio 2,284, $SD \pm 1,839$. (Cuadro No. 4, Gráfica No. 6)

Hubo diferencia significativa en el decremento de leucocitos posterior a la administración de quimioterapia ($p < 0.001$).

Del análisis de neutrófilos absolutos; de los 29 casos antes de la administración del GM-CSF, 17 (58.62%) tuvieron neutropenia severa, 9 (31%) neutropenia moderada y ninguno con neutropenia leve, 3 casos (10.3%) con neutrófilos por arriba de 1,500; promedio 553, $SD \pm 637.9$. Posterior a la administración del factor, 28 casos (96.5%) se encontraron con neutrófilos absolutos por arriba de 1,500 y 1 caso persistió con neutropenia moderada; promedio 4,428, $SD \pm 3,037.8$. (Cuadro No. 5, Gráfica No. 7)

Hubo diferencia significativa en el incremento de neutrófilos absolutos por la administración de GM-CSF ($p < 0.001$). (Gráfica No. 8 y 9)

Del grupo que solo recibió quimioterapia, 2 cursaron con neutropenia moderada, ningún caso con neutropenia severa o leve y 27 casos con neutrófilos por arriba de 1,500; promedio 3,701, $SD \pm 2,129$. Posterior a la quimioterapia, 5 casos cursaron con neutropenia severa, 9 moderada, 5 leve y 10 casos con neutrófilos absolutos por arriba de 1,500; promedio 1,623, $SD \pm 1,570$. (Cuadro No. 6, Gráfica No. 10)

Se encontró diferencia significativa en el decremento de neutrófilos absolutos por quimioterapia ($p < 0.001$).

Con respecto a las plaquetas, el grupo que recibió GM-CSF 16 casos tenían previamente plaquetopenia y 13 cifras normales con un promedio de 153,200 y SD $\pm 87,614$. Posterior a la administración del factor, 11 casos persistieron con plaquetopenia, 16 con cifras normales y 2 casos con cifras mayores a 350,000; promedio 191,655 y SD $\pm 114,646$.

Hubo diferencia significativa en el incremento de plaquetas por GM-CSF ($p < 0.05$). (Cuadro No. 7, Gráfica No. 11)

Del grupo que no recibió el factor, 5 casos tuvieron plaquetopenia, 19 cifras normales y 5 mayores a 350,000; promedio 283,931, SD $\pm 150,818$. Posterior a la administración de quimioterapia 6 casos se encontraron plaquetopénicos, 18 con cifras normales y 5 con cifras por arriba de 350,000; promedio 240,655, SD $\pm 131,691$. (Cuadro No. 7, Gráfica No. 12)

No se encontró diferencia estadística significativa antes y después de la administración de la quimioterapia.

En relación a la hemoglobina, el grupo que recibió GM-CSF previamente se encontró con un promedio de 10.2 g/dl, SD ± 1.82 . Sus resultados posteriores fueron un promedio de 11.47, SD ± 1.23 . Se encontró diferencia estadística significativa en el incremento de hemoglobina por el factor ($p < 0.001$).

El grupo que solo recibió quimioterapia, su promedio de hemoglobina previa fue de 11.9, SD ± 1.61 , posteriormente con promedio de 11, SD ± 1.57 con significancia estadística en el descenso de hemoglobina ($p < 0.05$).

Se presentaron 7 casos de hospitalización en el grupo que recibió GM-CSF de los cuales 5 correspondieron como causa a infección, 1 caso para resección tumoral y otro caso para la administración de quimioterapia. Siendo la frecuencia de infección del 24.1% con promedio de 13.4 días de estancia intrahospitalaria, SD ± 10.5 , con rango entre 5-34

días. (Cuadro No. 9)

El grupo que no recibió GM-CSF tuvo 6 casos de hospitalización por infección siendo la frecuencia del 20.6% con promedio de 13.5 días, $SD \pm 4.03$ con rangos entre 10-21 días.

No hubo diferencia estadística significativa entre ambos grupos comparados por el uso de GM-CSF (Cuadro No. 9)

La frecuencia de infección fue de 12 casos en el grupo que recibió quimioterapia, siendo la gartoenteritis y la sepsis los dos sitios más frecuentes de infección. Se encontraron cultivos positivos, siendo los agentes aislados Criptosporidium, Pseudomonas sp., E. Coli y Candida.

La frecuencia de infección en el grupo que recibió GM-CSF fue de 9 casos, siendo además de la sepsis la rinoфарингитис los sitios más frecuentes de infección; con cultivos positivos para Criptosporidium y Pseudomonas sp. Cuadro No. 10, 11 y 12.

No hay diferencia estadística significativa en la presencia de infección en ambos grupos por el uso de GM-CSF

En relación a los efectos tóxicos durante la administración de CM-CSF un paciente refirió dolor óseo en una ocasión; se presentó además mialgias, fiebre y ataque al estado general en 3 pacientes.

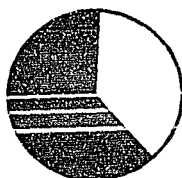
No hubo diferencia estadísticamente significativa por la administración del factor en cuanto a variaciones en las cifras de proteínas totales (6 casos analizados), transaminasas (12 casos analizados), bilirrubinas totales (7 casos analizados), sodio y calcio (12 casos analizados), creatinina sérica (9 casos analizados), colesterol (9 casos analizados) y urea (9 casos analizados).

CUADRO No. 1
PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ACUERDO A
SEXO QUE RECIBIERON GM-CSF.
HGCMR SER 1992 - DIC. 1993

SEXO	FRECUENCIA	%
MASCULINO	5	33.33
FEMENINO	10	66.66
TOTAL	15	99.99

FUENTE: EXPEDIENTE CLÍNICO HGCMR, 1993

GRAFICA No. 1
PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ACUERDO A
SEXO QUE RECIBIERON GM-CSF.
HGCMR SER 1992 - DIC. 1993



■ FEMENINO
□ MASCULINO

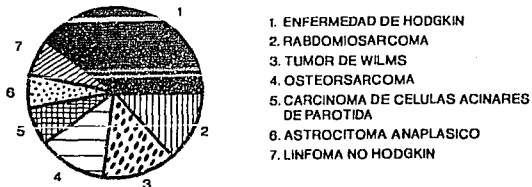
FUENTE: CUADRO ANTERIOR

CUADRO No. 2
 PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ACUERDO A
 DIAGNOSTICO QUE RECIBIERON GM-CSF
 HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993

DIAGNOSTICO	No.	TOTAL	%
1. ENFERMEDAD DE HODGKIN			
Esclerosis nodular	4		
Celularidad mixta	1	6	40
Indiferenciado de células pequeñas	1		
2. RABDOMIOSARCOMA			
Embrionaria	1	2	13.33
Alveolar	1		
3. TUMOR DE WILMS			
Blastomal	2	2	13.33
4. OSTEOSARCOMA	2	2	13.33
5. CARCINOMA DE CELULAS ACINARES DE PAROTIDA	1	1	6.66
6. ASTROCITOMA ANAPLASICO	1	1	6.66
7. LINFOMA NO HODGKIN	1	1	6.66
T O T A L	15	15	100

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR, 1993

GRAFICA No. 2
 PACIENTES PEDIÁTRICOS DE ACUERDO A
 DIAGNOSTICO QUE RECIBIERON GM-CSF
 HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993



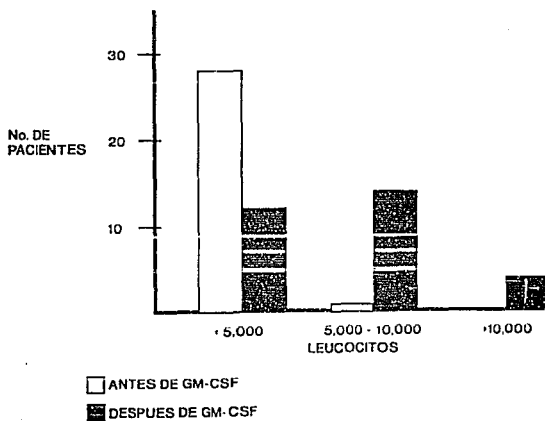
FUENTE: CUADRO ANTERIOR

CUADRO No. 3
CAMBIOS EN LA CUENTA DE LEUCOCITOS ANTES Y DESPUES
A LA ADMINISTRACION DE GM-CSF.
HGCMR SEP 1992 - DIC. 1993

LEUCOCITOS	ANTES	DESPUES
< 5,000	28	11
5,000 - 10,000	1	14
> 10,000	0	4
TOTAL	29	29

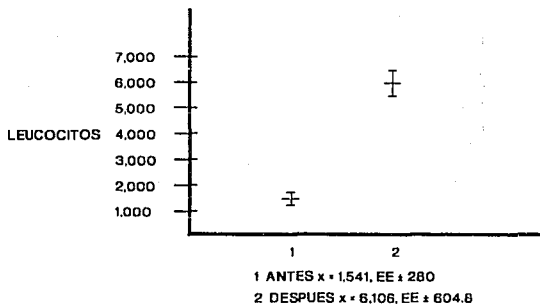
FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR, 1993

GRAFICA No. 3
CAMBIOS EN LA CUENTA DE LEUCOCITOS ANTES Y DESPUES
A LA ADMINISTRACION DE GM-CSF.
HGCMR SEP 1992 - DIC. 1993

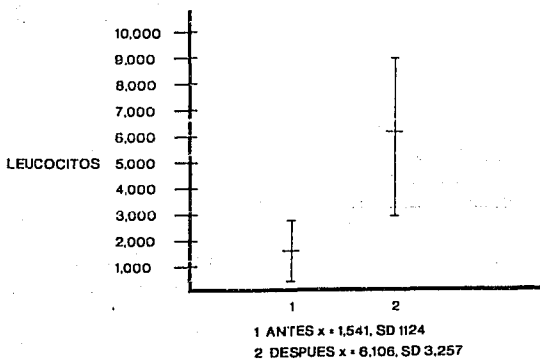


FUENTE: CUADRO ANTERIOR

GRAFICA No. 4
PROMEDIO DE LEUCOCITOS Y ERROR ESTANDAR ANTES Y
DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE GM-CSF
HGCMR, SER 1992 - DIC. 1993



GRAFICA No. 5
PROMEDIO DE LEUCOCITOS Y DESVIACION ESTANDARES ANTES Y
DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE GM-CSF
HGCMR, SER 1992 - DIC. 1993

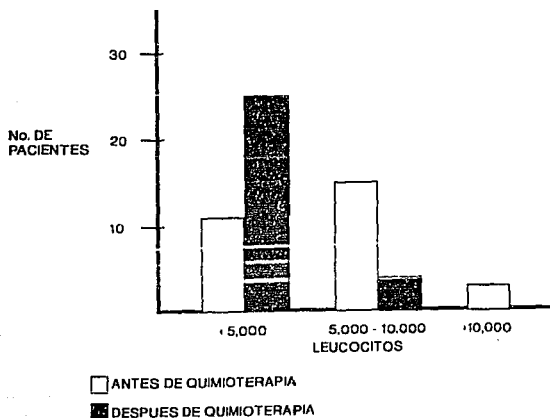


CUADRO No. 4
CAMBIOS EN LOS LEUCOCITOS POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA
DE PACIENTES PEDIATRICOS QUE NO RECIBIERON GM-CSF.
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
SEP 1992 - DIC. 1993

LEUCOCITOS	ANTES	DESPUES
< 5,000	11	25
5,000 - 10,000	15	4
> 10,000	3	0
T O T A L.	29	29

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR, 1993

GRAFICA No. 6
CAMBIOS EN LOS LEUCOCITOS POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA
DE PACIENTES PEDIATRICOS QUE NO RECIBIERON GM-CSF
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
SEP 1992 - DIC. 1993



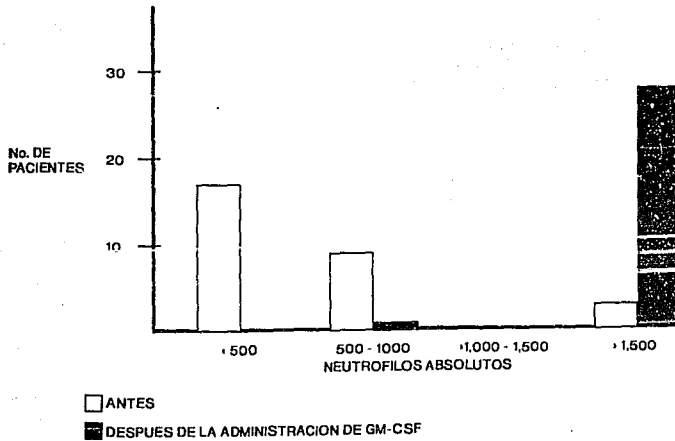
FUENTE: CUADRO ANTERIOR

CUADRO No. 5
GRADO DE NEUTROPENIA ANTES Y DESPUES DE
LA ADMINISTRACION DE GM-CSF.
HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993

NEUTROFILOS ABSOLUTOS	ANTES	DESPUES
< 500	17	0
500 - 1.000	9	1
> 1.000 - 1.500	0	0
> 1.500	3	28
T O T A L	29	29

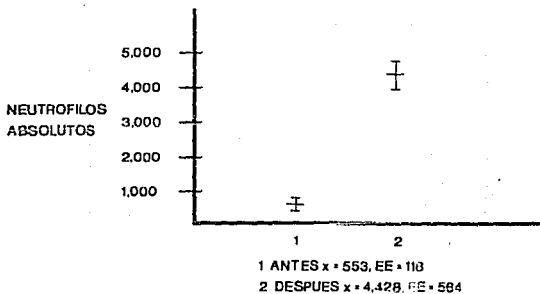
FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR DIC. 1993

GRAFICA No. 7
GRADO DE NEUTROPENIA ANTES Y DESPUES DE
LA ADMINISTRACION DE GM-CSF.
HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993

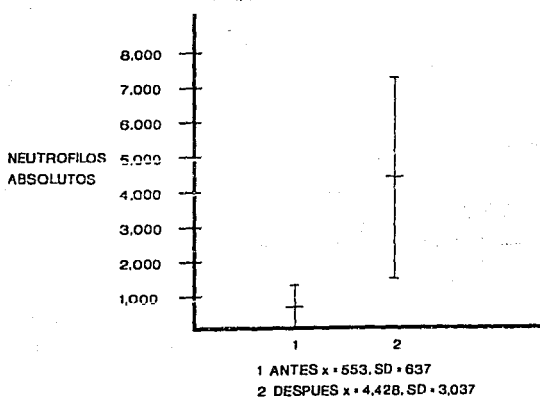


FUENTE: CUADRO ANTERIOR

GRAFICA No. 8
 PROMEDIO DE NEUTROFILOS ABSOLUTOS Y ERROR ESTANDAR
 ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE GM-CSF
 HGCMR, SER 1992 - DIC. 1993



GRAFICA No. 9
 PROMEDIO DE NEUTROFILOS ABSOLUTOS Y DESVIACION ESTANDAR
 ANTES Y DESPUES DE LA ADMINISTRACION DE GM-CSF
 HGCMR, SER 1992 - DIC. 1993

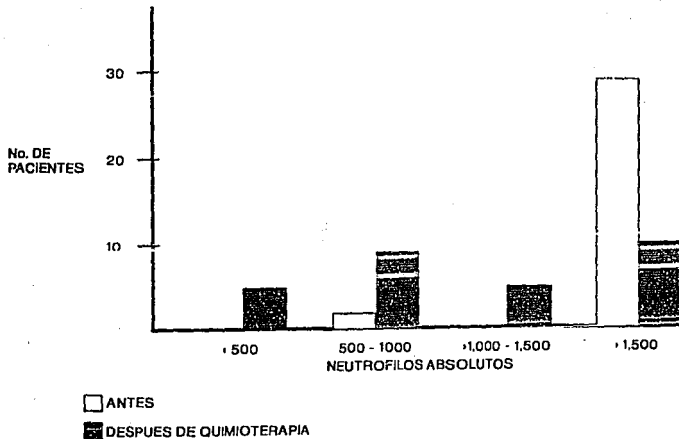


CUADRO No. 8
GRADO DE NEUTROPENIA ANTES Y DESPUES DE QUIMIOTERAPIA
HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993

NEUTROFILOS ABSOLUTOS	ANTES	DESPUES
< 500	0	5
500 - 1,000	2	9
> 1,000 - 1,500	0	5
> 1,500	27	10
TOTAL	29	29

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR DIC. 1993

GRAFICA No. 10
GRADO DE NEUTROPENIA ANTES Y DESPUES DE QUIMIOTERAPIA
HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993



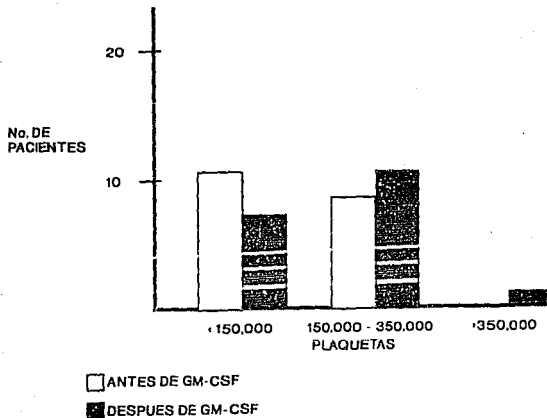
FUENTE: CUADRO ANTERIOR

CUADRO No. 7
 PLAQUETAS ANTES Y DESPUES DE LA
 ADMINISTRACION DE GM-CSF
 HGCMR SEP 1992 - DIC. 1993

PLAQUETAS	ANTES	DESPUES
< 150,000	18	11
150,000 - 350,000	3	16
> 350,000	0	2
T O T A L	29	29

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR, 1993

GRAFICA No. 11
 PLAQUETAS ANTES Y DESPUES DE LA
 ADMINISTRACION DE GM-CSF
 HGCMR SEP.1992 - DIC. 1993



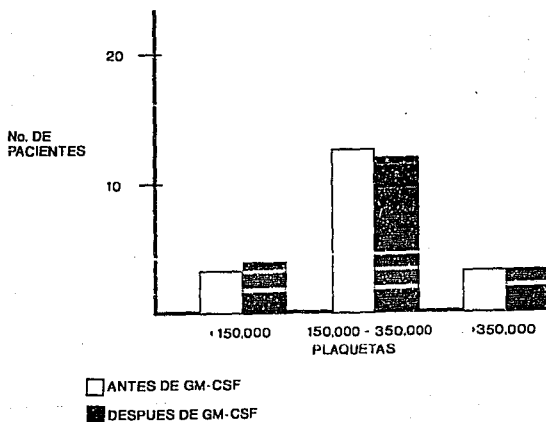
FUENTE: CUADRO ANTERIOR

CUADRO No. 8
 PLAQUETAS ANTES Y DESPUES DE LA
 ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA
 HGCMR SEP 1992 - DIC. 1993

PLAQUETAS	ANTES	DESPUES
< 150,000	5	6
150,000 - 350,000	19	18
> 350,000	5	5
TOTAL	29	29

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR, 1993

GRAFICA No. 12
 PLAQUETAS ANTES Y DESPUES DE LA
 ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA
 HGCMR SEP 1992 - DIC. 1993



FUENTE: CUADRO ANTERIOR

CUADRO No. 9
CASOS DE HOSPITALIZACION POR INFECCION
DE PACIENTES EN QUIMIOTERAPIA CON Y SIN GM-CSF
HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993

GM-CSF	SI	NO	TOTAL
SIN	6	23	29
CON	5	24	29
TOTAL	11	47	58

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR, 1993

CUADRO No. 10
CASOS DE INFECCION CON Y SIN LA ADMINISTRACION
DE GM-CSF
HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993

INFECCION	SI	NO	TOTAL
SIN GM-CSF	12	17	29
CON GM-CSF	9	20	29
TOTAL	21	37	58

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR, 1993

CUADRO No. 11
CASOS DE INFECCION DE PACIENTES QUE NO RECIBIERON GM-CSF
HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993

INFECCION	CASOS	HOSPITALIZACION	CULTIVOS
GASTROENTERITIS	3	2	CRIPTOSPORIDIUM PSEUDOMONAS
SEPSIS	2	2	PSEUDOMONAS
FIEBRE Y NEUTROPENIA	2	1	-
COLONIZACION DE CATETER	1	1	-
CANDIDIASIS ORAL	1	-	CANDIDA
RUBEOLA	1	-	-
VULVOVAGINITIS	1	-	E. COLI
INFECCION VIAS URINARIAS	1	-	-
TOTAL	12	5	-

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR, 1993

CUADRO No. 12
CASOS DE INFECCION DE PACIENTES QUE RECIBIERON GM-CSF
HGCMR SEP. 1992 - DIC. 1993

INFECCION	CASOS	HOSPITALIZACION	CULTIVOS
SEPSIS	2	2	PSEUDOMONAS
RINOFARINGITIS	2	-	-
GASTROENTERITIS	1	1	CRIPTOSPORIDIUM
MASTOIDITIS	1	-	-
MUCOSITIS	1	1	-
FARINGOAMIGDALITIS	1	-	-
CANDIDIASIS ORAL	1	-	-
NEUTROPENIA Y FIEBRE	1	1	-
TOTAL	9	5	-

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO HGCMR, 1993

DISCUSION:

El grupo de pacientes que recibió GM-CSF solo pudo recibir quimioterapia posterior a la recuperación de neutrófilos, siendo requisito el no cursar con neutropenia, anemia ni plaquetopenia. El grupo que sólo recibió quimioterapia debía tener como requisito encontrarse en condiciones clínicas y hematológicas adecuadas; es por ello que ambos grupos no son comparables, sin embargo ello demuestra y confirma que los agentes citotóxicos causan mielosupresión. (1, 11)

El efecto de GM-CSF fue el esperado ya que incrementó la cuenta de neutrófilos absolutos en el 96% de los casos con controles de laboratorio posteriores desde 4, 6, 7 y 8 días a dosis de 5-7 mcgs x kg x día, con respuesta de neutrofilia máxima de 15,531 y mínima de 2,000 neutrófilos absolutos.

Lo anterior está de acuerdo a lo reportado por Gianni y cols. en que GM-CSF puede reducir la duración de la neutropenia en un 50% o más, lo que permite administrar ciclos de quimioterapia al tiempo y a la dosis deseada. (12)

Con respecto a la hemoglobina, encontramos un incremento significativo posterior a la administración de GM-CSF sin embargo, varios pacientes fueron previamente transfundidos por cursar con anemia lo que explica estos cambios encontrados. No se realizó el análisis para células eritroides, sin embargo en caso de haberse presentado algún cambio en incremento no sería valorable dado que tiene la misma explicación para los cambios en la hemoglobina. De realizarse estudios posteriores en los que sea posible diferir la transfusión de paquete globular, confirmaría lo encontrado en el presente estudio.

Se ha reportado que in vitro GM-CSF aumenta la formación de células eritroides pero en presencia de eritropoyetina. (7)

En relación a las plaquetas aunque se encontró un incremento significativo posterior

al uso del factor, no podemos afirmar que haya sido efecto del mismo dado que los pacientes que cursaban con plaquetopenia severa requirieron administración de concentrados plaquetarios. Otros autores han reportado un modesto decremento en la cuenta de plaquetas en algunos pacientes que han recibido GM-CSF aunque en otros estudios se ha demostrado que el factor no retrasa la recuperación normal de plaquetas posterior a quimioterapia. (8). Gulati reporta que pacientes con enfermedad de Hodgkin que recibieron quimioterapia tuvieron una duración más corta de administración de plaquetas. (13)

Se ha reportado que GM-CSF produce proliferación de megacariocitos; por lo que sugerimos estudios posteriores en los cuales sea posible administrar el factor a pacientes en que sea posible diferir la administración de concentrados plaquetarios, lo que confirmaría los resultados de nuestro estudio.

No se encontró diferencia entre la frecuencia de infección de ambos grupos ni en los días de hospitalización. No obstante, el grupo de pacientes infectados que recibieron el factor tuvieron igual recuperación en la cuenta de neutrófilos a los no infectados.

Los gérmenes aislados en cultivos fueron los esperados para pacientes inmunocomprometidos: gram negativos y oportunistas. (11)

Gulati y cols. reportan disminución en los días de hospitalización de pacientes con enfermedad de Hodgkin que recibieron quimioterapia y GM-CSF (9, 13)

Kaplan reporta resultados similares en pacientes con Linfoma no Hodgkin pero portadores de virus de inmunodeficiencia humana en quienes se encontró periodos más cortos de neutropenia, menores ciclos que quimioterapia complicada con neutropenia y fiebre así como menor número de días de hospitalización por fiebre y neutropenia (14); lo que sugiere que aun por la infección el GM-CSF permite la recuperación adecuada de neutrófilos absolutos, ello es explicable porque nuestros pacientes no tienen comprometida la función medular.

La habilidad de GM-CSF para ampliar la función de neutrófilos, eosinófilos y línea monocito-macrófago ha sugerido su uso para prevenir la defensa del huésped contra infecciones, sin embargo Jensen y cols. reportaron que GM-CSF no tiene efecto antibacteriano en monocitos de sangre periférica y macrófagos pulmonares in vitro. (6)

Con respecto a los efectos tóxicos, en nuestro estudio aunque se presentó dolor óseo en un caso; fiebre, malestar y mialgias en 3 casos, es importante mencionar que consideraron en los pacientes que cursaban con sepsis o ingresaron por fiebre y neutropenia, de tal manera que de nuestros resultados no podemos afirmar que haya sido por la administración del factor, por su proceso infeccioso o patología de fondo.

Anthony y cols. refieren en pacientes con Linfoma no Hodgkin efectos secundarios como derrame pericárdico y pleural, trombosis, dolor óseo y disnea que coincide a lo reportado por otros autores. (15)

La fiebre se refiere como transitoria, el dolor óseo puede ser importante; sin embargo se menciona que la severidad se relaciona con la dosis cuando es mayor a 15 mcgs x kg x día. Los efectos dermatológicos descritos: rash maculopapular y eritema local en el sitio de inyección, estas lesiones desaparecen en pocos días después de la suspensión del tratamiento. Se ha reportado una niña de 9 años que desarrolló trombosis inexplicable de la vena cava inferior mientras recibía una dosis de 32 mcgs en infusión para anemia aplásica; aunque los casos descritos tienen otras posibles causas para estos episodios, el tromboembolismo es una posibilidad relacionada a la administración del factor. (6)

En nuestro estudio no observamos efectos clínicos severos a lo reportado por otros autores, probablemente porque las dosis fueron menores a las reportadas y la vía de administración subcutánea y solo en dos casos intravenosa; y aún así obtuvimos los efectos esperados en la recuperación pronta de neutrófilos.

Usando dosis máximas intravenosas en monos cynomolgus, se ha reportado disminución de la albúmina e incremento de las globulinas y triglicéridos y disminución

del colesterol. (7, 9)

En nuestro estudio no se encontró diferencia estadística significativa antes y después de la administración del factor para las proteínas totales, triglicéridos, colesterol, urea, creatinina, electrolitos séricos y bilirrubinas; sin embargo no se evaluaron los 29 casos para cada uno de los estudios por no encontrarse en el expediente clínico los exámenes de laboratorio completos, por lo que no es concluyente a este respecto y sugerimos en próximos estudios para confirmar estos datos contar con exámenes completos.

REFERENCIAS:

- (1) Dexter M. How does cancer therapy cause neutropenia?. Clinician. 1989; 7(1): 11-18.
- (2) Gurney H. The problem of neutropenia resulting from cancer therapy. Clinician. 1989; 7(1): 2-10.
- (3) Pizzo P A. Granulocytopenia and cancer therapy. Can. 1984; 54: 2649-2661.
- (4) Blackledge, G. Doce modification in oncology. Clinician. 1989; 7(1): 38-42.
- (5) Klastersky J. Current management of neutropenia and infectious complications. Clinician. 1989; 7(1): 19-26.
- (6) Howard Scarffe J. Emerging clinical uses for GM-CSF Eur J Can. 1991; 27: 1493-1504.
- (7) Royal society of medicine services limited. Howard Scarffe J. Breakthrough in citokine therapy: an overview of GM-CSF 1991.
- (8) Griffin J. D. Hemopoietins in oncology: factoring out myelosuppression. J Clin Oncol. 1989; 7(2): 151-155.
- (9) Hollienshead L. M. Goa K. L. Recombinant granulocyte colony stimulating factor (rG-CSF). Drugs. 1991; 42(2): 300-330.
- (10) Graham J. L., Burgess A. W. Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. N Eur J Med. 1992; 337(1): 28-35.
- (11) Honigman R. Chemotherapy. En: Lanzkowsky ed. Pediatric oncology, USA: Mc Graw Hill, 1983: 386-416.
- (12) Gianni A. M., Siena S., Orazi A., Stern A. C. Gandola L. Recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor reduces hematologic toxicity and widens clinical applicability of high-dose cyclophosphamide treatment in breast cancer and none-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol. 1990; 8(5): 768- 778.
- (13) Gulati S. C., Beneth c.l. Granulocyte-macrophage colony- stimulating factor (GM-

CSF) as adjunct therapy in relapsed Hodgkin disease. *Ann Intern Med.* 1992; 116(3): 177-182.

(14) Kaplan L. D., et al. Clinical and virologic effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients receiving chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma results of a randomized trial. *J. Clin Oncol.* 1991; 9(6): 929-940.

(15) Ho Anthony, et al. Mitoxantrone/high-dose ARA C and recombinant human GM-CSF in the treatment of refractory non-Hodgkin's lymphoma. *Can.* 1990; 65(3): 423-430.