

11237 2ej
89 ~~88~~



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA

COMPARACION DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPIRICO EN
COMBINACION CON EL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA DE
GRANULOCITOS Y MACROFAGOS (FEC-GM) O CON EL FACTOR
ESTIMULANTE DE COLONIA DE GRANULOCITOS (FEC-G), EN NIÑOS
CON TUMORES SOLIDOS, NEUTROPENIA GRAVE Y FIEBRE.

(Reporte preliminar)

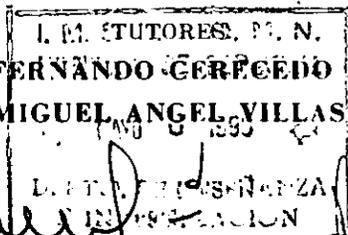
TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

DRA. ARACELI NOEMI GAYOSSO DOMINGUEZ



I. M. Tutores, P. N.
DR. FERNANDO CERECEDO DIAZ
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS K.

MEXICO, D. F.

1998



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

[Handwritten signatures and notes]
26819



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 esta 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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRIA**

**COMPARACION DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPIRICO EN
COMBINACION CON EL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA DE
GRANULOCITOS Y MACROFAGOS (FEC-GM) O CON EL FACTOR
ESTIMULANTE DE COLONIA DE GRANULOCITOS (FEC-G), EN NIÑOS
CON TUMORES SOLIDOS, NEUTROPENIA GRAVE Y FIEBRE.
(Reporte preliminar)**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:

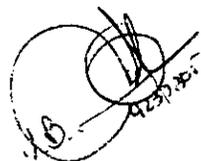
DRA. ARACELI NOEMI GAYOSSO DOMINGUEZ

TUTORES.

DR. FERNANDO CERECEDO DIAZ

DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS K.

México, DF. Febrero 1998

A handwritten signature in black ink is written over a circular stamp. The stamp contains some illegible text and a date, possibly '12/27/98'. The signature appears to be 'A. B.' followed by a flourish.

AGRADECIMIENTO

A MIS PADRES. CON AMOR. Que con su apoyo paternal y económico, han coadyuvado en mi formación profesional.

A MIS HERMANOS. Por su cariño, comprensión y ayuda a lo largo de mi preparación.

A MIS QUERIDOS MAESTROS. Que con su orientación profesional y humana supieron conducirme por el camino del conocimiento y ayuda humanitaria.

A DIOS. Por permitirme llevar ayuda a mis semejantes para aliviar un poco su dolor.

INDICE.

	PAGINA
1. Resumen	1
2. Antecedentes	3
3. Planteamiento del problema	6
4. Objetivos	7
5. Hipotesis	8
6. Justificación	9
7. Pacientes material y métodos	10
8. Definición operacional de variables	11
9. Descripción general del estudio	13
10. Resultados	16
11. Cuadros	18
12. Discusión	24
13. Conclusión	27
14. Bibliografía	28

RESUMEN.

Introducción. Los tumores sólidos producen la mayoría de las muertes, que cualquier otra enfermedad en los niños de 1 a 15 años de edad. La oncología pediátrica ha tenido avances en el tratamiento de tumores sólidos, la toxicidad hematológica causada por la quimioterapia provoca neutropenia severa, esta causa complicaciones infecciosas en un número importante de pacientes, las cuales pueden ocasionar la muerte. La terapia antimicrobiana empírica ha demostrado que disminuye la letalidad en estos pacientes. Se dispone de dos tipos de factores estimulantes de colonias Filgrastim y Molgramostim para el manejo de los pacientes que cursan con neutropenia grave y fiebre, los cuales se utilizan indistintamente.

Objetivo. Comparar el efecto del tratamiento antimicrobiano empírico en combinación con el uso de FEC-G (Filgrastim) o con el FEC-GM (Molgramostim) en pacientes pediátricos con tumores sólidos neutropenia grave y fiebre.

Tipo de estudio: Ensayo clínico controlado.

Lugar de realización. Hospital de Pediatría C.M.N. SXXI.

Pacientes, material y Métodos. Se incluyeron pacientes del servicio de Oncología Pediátrica con diagnóstico de base de neoplasia sólida en tratamiento con agentes quimioterápicos, que cursaran con neutropenia grave y fiebre, asignándose en forma aleatoria FEC-G ó FEC-GM a dosis de 10 mcg/kg/día vía subcutanea, asociado al esquema antimicrobiano empírico vigente en el hospital. La respuesta se evaluó cada tercer día con controles hematológicos. El tiempo de administración del tratamiento de los factores estimulantes de colonias fue hasta que existió en sangre periférica una cifra de neutrófilos absolutos de más de 1500cel/mm³. Se evaluó en cada grupo diagnóstico, determinación de foco infeccioso, tiempo de uso de antimicrobianos, días de estancia hospitalaria, resultados de cultivos, complicaciones durante el tratamiento.

Análisis Estadístico. Análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para cada una de las variables. Se calculó sesgo y curtosis para determinar el tipo de distribución. Debido a que las variables no tuvieron una distribución semejante a lo normal, la comparación de promedios se realizó con U-Mann Whitney. Para la comparación de proporciones se utilizó chi-cuadrada. Se calculó un tamaño de muestra de 120 tratamientos por grupo.

Resultados. Los resultados son preliminares. Se realizó el seguimiento de 83 tratamientos en un total de 40 pacientes. 22 pacientes fueron del sexo masculino (55%) y 18 del sexo femenino (45%), la edad varió entre 11 meses y 16 años 9 meses. En 49 se administró Filgrastim (Grupo 1) asociado con tratamiento antimicrobiano empírico, y en 34 pacientes la asociación fue con Molgramostim (Grupo 2).

Al comparar, entre los dos grupos, la edad, sexo tipo de quimioterapia, tiempo previo de administración de la última quimioterapia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A su ingreso se determinó foco infeccioso en 24 casos; 18 del Grupo 1 y 6 del grupo 2 ($p=0.07$). Se obtuvo crecimiento en alguno de los cultivos tomados en 11 casos; 6 del Grupo 1 y 5 del Grupo 2. La evolución en ambos grupos de tratamiento fué similar, en el tiempo de resolución de la fiebre, tiempo de uso de antimicrobianos, días de estancia hospitalaria, tiempo de aplicación de los factores estimulantes, cuenta de leucocitos y neutrofilos desde el inicio, durante y al final del tratamiento. Se determinó que los pacientes con cultivos positivos, tuvieron una cuenta significativa más baja de leucocitos al inicio y en la evaluación al tercer día de tratamiento.

Conclusiones. De continuar la tendencia de los resultados presentados actualmente, al completar el tamaño de la muestra, es posible que el uso de Filgrastim y Molgramostim en pacientes pediátricos con tumores sólidos, neutropenia y fiebre sea similar.

Es necesario incrementar el tamaño de muestra en el grupo con cultivos positivos para determinar si es una variable de confusión. Se incluirá una cohorte retrospectiva con pacientes similares para conocer si el uso de cualquiera de los factores estimulantes de colonias en pacientes pediátricos con cáncer neutropenia y fiebre ha modificado su evolución y pronóstico.

La indicación del uso de algunos de los factores estimulantes puede estar influido por el costo y las reacciones adversas.

ANTECEDENTES

La oncología pediátrica ha tenido avances en el tratamiento de tumores sólidos. La curación se obtiene básicamente con el uso de múltiples agentes quimioterápicos, uno de los efectos colaterales es la toxicidad a nivel hematológico y la toxicidad a este nivel que causa mayor morbilidad y mortalidad es la neutropenia severa, por la posibilidad de causar complicaciones infecciosas en un número importante de pacientes. Se conoce que este grupo de pacientes tienen hasta un 60% de posibilidades de desarrollar infección con bacterias de su propia flora, en especial de los gérmenes Gram negativos.¹⁻³

En los pacientes con cáncer y neutropenia severa el uso de antimicrobianos ha modificado la sobrevida en las última décadas. El tratamiento antimicrobiano empírico es aquel tratamiento que cubre la mayor parte de los gérmenes que causan problemas infecciosos en estos pacientes.² Los esquemas de tratamiento iniciales incluyen en general el uso combinado de un aminoglucósido y una cefalosporina de tercera generación que cubra incluso el género *Pseudomonas*, por la alta letalidad de este grupo de bacterias.⁴⁻⁶ Debido a que el tipo de gérmenes se ha modificado con el uso de catéteres con bacterias Gram positivas, el esquema empírico de estos incluye el uso de beta-láctamicos. El tratamiento antimicrobiano empírico se brinda a los pacientes dentro de hospital lo que puede generar mayor morbilidad. Aún con el tratamiento antimicrobiano moderno, la muerte por sepsis ocurre en el 5% de los episodios infecciosos en pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre.^{8,9}

Debido a que el riesgo de infección aumenta dramáticamente cuando la cuenta de neutrófilos es $< 500\text{mm}^3$, lo cual sucede frecuentemente en las dos semanas siguientes del uso de quimioterapia intensiva, ha provocado la búsqueda de fármacos que disminuyan la frecuencia de la neutropenia severa. De esta manera, desde hace una década se han utilizado los factores estimulantes de colonias para incrementar la cuenta de granulocitos en los pacientes con cáncer. Los factores estimulantes de colonias son un grupo de glucoproteínas que estimulan la producción de progenitores hematopoyéticos, los cuales han sido purificados clonados a través de tecnología recombinante de ADN a partir de cepas de *E. coli*. Existen varios factores estimulantes de colonias, los que más se han utilizado y que se encuentran en forma comercial hasta el momento son el factor estimulante de colonias granulocitos y macrófagos (FEC-GM, Molgramostim) y el factor estimulante de granulocitos (FEC-G, Filgrastim).¹⁰⁻¹⁵

Los factores estimulantes de colonias actúan como hormonas peptídicas, uniéndose a receptores de superficie de las células blanco, que condicionan una cascada de eventos intracelulares, que incluyen: aumento en la utilización de glucosa, activan la bomba de Na-K ATPasa, síntesis de ARN y proteínas nucleares, incrementan la liberación de productos del ácido araquidónico, como la lipo-oxigenasa y liberación de prostaglandina E. Los granulocitos y

macrófagos tienen receptores específicos de membrana para los diferentes factores de crecimiento hematopoyético, su concentración determinará la duración del ciclo celular y el número de células hijas producida por cada célula progenitora.^{16,17}

Los diferentes estudios en humanos con el uso de tanto el FEC-G y FEC-GM han demostrado que incrementan el número de leucocitos y de neutrófilos absolutos en los pacientes que reciben quimioterapia. El uso de estos factores, en este grupo de pacientes se han dirigido hacia dos formas de tratamiento, una de tipo profiláctico en la cual en los pacientes que reciben quimioterapia intensiva, que se conoce que desarrollarán neutropenia, se inicia su administración previa a la disminución de los leucocitos, y la otra modalidad es cuando ya existe neutropenia con y sin la presencia de fiebre. En cualquiera de las dos modalidades se ha visto la misma respuesta para la recuperación del número normal de neutrófilos.^{10,11} De esta manera con el conocimiento actual del efecto de los factores estimulantes de colonias permite establecer que los pacientes candidatos a recibir estos factores son aquellos en quienes se intenta reducir la toxicidad asociada a quimioterapia, para evitar neutropenia prolongada, lo que permite administrar ciclos subsiguientes de quimioterapia en tiempos cortos y disminuir el riesgo de sepsis.^{14,18,19}

En un estudio realizado en el Hospital de Pediatría entre los meses de marzo de 1996 y marzo de 1997, con el seguimiento de 118 tratamientos con el uso de FEC-G o de FEC-GM en niños de 2 meses a 15 años con tumores sólidos cuando se detectó neutropenia menor de 500 cel/mm³ después de un ciclo de quimioterapia se encontró una recuperación de la cuenta de neutrófilos absolutos a valores entre el tercero y sexto día del tratamiento para ambos factores, pero la recuperación fue más rápida con el FEC-G. En esta cohorte solamente en un paciente no hubo respuesta terapéutica, manteniendo la neutropenia grave por más de una semana y fue el único que desarrolló fiebre.²⁰ Estas observaciones son semejantes a otros estudios reportados previamente; es de hacer notar que los estudios realizados exclusivamente en niños son escasos.

En contraste con el uso de los factores para la recuperación de granulocitos en pacientes sin fiebre, estudios previos en adultos en grupos de pacientes con cáncer, neutropenia grave que cursan con fiebre, no han podido demostrar que con la recuperación de la cuenta de granulocitos a valores normales se pueda disminuir la frecuencia de fiebre y de esta manera reducir el tiempo de estancia hospitalaria de los pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano empírico. En este sentido existe controversia de este concepto puesto que algunos grupos han encontrado lo contrario.^{11,21}

Son escasos los estudios relacionados al uso de los factores estimulantes de colonias en niños con tumores sólidos, neutropenia grave y fiebre. En un estudio retrospectivo con el uso de FEC-G en pacientes con neuroblastoma se observó disminuir el tiempo de neutropenia pero no se logró disminuir la duración de los antimicrobianos y en consecuencia la estancia hospitalaria, los

autores concluyen que son necesarios más de 200 cursos de uso de factores estimulantes para lograr determinar si es posible disminuir los días de antimicrobianos.²² Un ensayo clínico en niños con tumores sólidos y quimioterapia a base de Ifosfamida, carbaplatino y etopósido se logró la recuperación de la cuenta normal de leucocitos, pero no disminuir el número de eventos sépticos y días de estancia hospitalaria.²³ Otros estudios también tienen resultados similares²⁴⁻²⁸ y sólo unos pocos han demostrado su utilidad para disminuir el tiempo de uso de antimicrobianos.²⁹⁻³¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En un estudio previo de los autores, además de otros estudios relacionados con los factores estimulantes de colonias de granulocitos han demostrado que son útiles para la recuperación del número de leucocitos en aquellos pacientes que cursan con neutropenia secundaria a quimioterapia.

Debido a que son escasos los estudios donde se han evaluado el resultado del efecto de los factores estimulantes cuando los pacientes pediátricos con tumores sólidos cursan con neutropenia y fiebre; que existe controversia sobre el uso de los factores y la posibilidad de disminuir el tiempo de la remisión de la fiebre y estancia hospitalaria y, que actualmente se utilizan indistintamente el FEC-G (Filgrastim) y el FEC-GM (Molgramostim), surgen las siguientes interrogantes:

1. ¿Es diferente el tiempo de remisión de la fiebre y de esta manera en el tiempo de estancia hospitalaria cuando se asocia al tratamiento antimicrobiano empírico el FEC-G (Filgrastim) o cuando se asocia con el FEC-GM (Molgramostim) en los pacientes pediátricos con tumores sólidos, neutropenia grave y fiebre?

OBJETIVO GENERAL

Comparar el efecto del tratamiento antimicrobiano empírico en combinación con el uso de FEC-G (Filgrastim) o con el FEC-GM (Molgramostim) en pacientes pediátricos con tumores sólidos, neutropenia grave y fiebre.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Comparar el tiempo de resolución de la fiebre y del tiempo de estancia hospitalaria con el tratamiento antimicrobiano empírico asociado con la utilización de FEC-G (Filgrastim) o con FEC-GM (Molgramostim) en pacientes pediátricos con tumores sólidos, neutropenia grave y fiebre, con y sin foco infeccioso detectado.
2. Comparar el tiempo de recuperación de la cifra de leucocitos totales y granulocitos a valores normales con la asociación de tratamiento antimicrobiano empírico asociado con FEC-G (Filgrastim) o con FEC-GM (Molgramostim) en pacientes pediátricos con tumores sólidos, neutropenia grave y fiebre.

HIPOTESIS

1. El tiempo de resolución de la fiebre en pacientes pediátricos con tumores sólidos, neutropenia grave y fiebre, con y sin foco infeccioso detectado con la asociación del tratamiento antimicrobiano empírico con FEC-G (Filgrastim) se logrará en menor tiempo que con la asociación FEC-GM (Molgramostim), en aproximadamente 20% de los casos.
2. En pacientes pediátricos con tumores sólidos, neutropenia grave y fiebre la cuenta de leucocitos y granulocitos llegará a límites normales en 72 horas con el uso de tratamiento antimicrobiano empírico asociado al FEC-G (Filgrastim), y con la asociación con FEC-GM (Molgramostim) en 96 horas.

JUSTIFICACION

Los tumores sólidos producen la mayoría de las muertes, que cualquier otra enfermedad en los niños de 1 a 15 años de edad. La oncología pediátrica ha tenido avances en el tratamiento de tumores sólidos, la toxicidad hematológica causada por la quimioterapia provoca neutropenia severa, esta causa complicaciones infecciosas en un número importante de pacientes, las cuales pueden ocasionar la muerte. La terapia antimicrobiana empírica ha mostrado que disminuye la letalidad en estos pacientes. La prolongación de la fiebre hasta la recuperación de la cuenta normal de leucocitos y granulocitos produce que se utilicen un mayor número de antimicrobianos y por lo tanto se prolongue su estancia hospitalaria, aumentando los costos de la atención médica. Se tiene disponibles dos tipos de factores estimulantes de colonias para el manejo de los pacientes que cursan con neutropenia severa que se utilizan indistintamente cuando el paciente con cáncer presenta fiebre en asociación de neutropenia grave.

Conocer si el FEC-GM (Molgramostim) o el FEC-G (Filgrastim) en asociación del esquema antimicrobiano empírico vigente el Hospital de Pediatría puede disminuir el tiempo de desaparición de la fiebre en estos pacientes permitirá la disminución de los costos, por la disminución de la estancia hospitalaria.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS.

Tipo de Estudio: Ensayo clínico controlado, doble ciego.

Sitio de estudio: Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional "Siglo XXI". El hospital es un lugar de referencia de hospitales generales de zona del sur de la ciudad de México y de los estados de Morelos, Guerrero, Querétaro y Chiapas.

Universo: pacientes pediátricos, con edad entre 1 mes y 16 años con diagnóstico de base de tumor sólido en cualquiera de sus variantes, quienes ingresaron al H. Pediatría CMN "Siglo XXI", con neutropenia severa y fiebre.

CRITERIOS DE SELECCION:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes con diagnóstico de neoplasia sólida en tratamiento con agentes quimioterápicos.
2. Edad comprendida entre 1 mes y 16 años.
3. Ambos sexos.
4. Con cifra de neutrófilos absolutos $< 500 \text{ mm}^3$.
5. Fiebre mayor en 38.5°C en más de una ocasión.
6. Con y sin foco infeccioso detectado.

CRITERIOS DE NO-INCLUSIÓN.

1. Con antecedente de reacciones adversas secundarias al uso de FEC-G o de FEC-GM.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes en quienes el control de la biometría hemática completa no se realizó cada tercer día.
2. Pacientes con tratamiento con uno u otro factor estimulante de colonias que se suspenda antes de una cuenta de neutrófilos absolutos por arriba de 1000 cel/mm^3 .
3. Pacientes que fallezcan dentro de las primeras 48 horas de haber iniciado el tratamiento.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES:

INDEPENDIENTES.

Tratamiento antimicrobiano empírico: Se administró tratamiento antimicrobiano en cada uno de los pacientes, según el esquema que se emplea actualmente en el hospital, de acuerdo a la existencia o no de algún foco infeccioso.

Escala: cualitativa nominal.

Filgrastim ó FEC-G: Factor estimulante de colonias de granulocitos.

Escala: cualitativa, dicotómica.

Molgramostim. Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

Escala: cualitativa, dicotómica.

DEPENDIENTES.

Respuesta terapéutica: se consideró respuesta cuando existió remisión de la fiebre por más de 24 horas

Escala: cualitativa, dicotómica.

Fiebre: presencia de temperatura axilar superior a 38.5°C.

Escala: cualitativa, dicotómica.

Tiempo de resolución de la fiebre: se consideró en días, a partir de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano empírico.

Escala: cuantitativa, de intervalo

Tiempo de estancia hospitalaria: Número de días en el que el paciente permaneció hospitalizado.

Escala: cuantitativa, de intervalo.

Número de leucocitos totales: cuenta total de glóbulos blancos en sangre periférica, tomado del resultado de la biometría hemática completa.

Escala: cuantitativa, de intervalo.

Número de neutrófilos absolutos: cuenta de leucocitos polimorfonucleares en sangre periférica, tomado del resultado de la biometría hemática completa.

Escala: cuantitativa, de intervalo.

Tiempo de recuperación de la cifra de neutrófilos absolutos: se consideró el número de días que fueron necesario para tener una cuenta superior a 1500 neutrófilos absolutos en sangre periférica.

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

191

CONFUSIÓN.

Respuesta inflamatoria sistémica antes y durante el tratamiento: se consideró sí existió descompensación hemodinámica (estado de choque) en algún momento después de que el paciente inició con fiebre.

Escala: cualitativa, dicotómica.

Foco infeccioso detectable: se registró la presencia o no de algún foco infeccioso, como neumonía, gastroenteritis, celulitis, etc.

Escala: cualitativa, dicotómica.

Tipo de quimioterapia administrada. Sustancia química con efecto de destrucción tumoral utilizada previo al último evento de neutropenia grave y fiebre que motivó el inicio del tratamiento.

Escala: cualitativa, nominal.

Radioterapia. Terapéutica en la que contacta directamente el radioelemento con la zona tumoral objeto del tratamiento en forma simultánea con la quimioterapia, se consideró si se administró antes del inicio del último evento de neutropenia grave y fiebre que motivó el inicio del tratamiento.

Escala: cualitativa, dicotómica.

Intervalo entre última dosis de quimioterapia y el inicio de la fiebre: se determinó en días, a partir del día de inicio del tratamiento hasta el primer día que se documente la fiebre.

Escala: cuantitativa, de intervalo.

Número de leucocitos al inicio de último ciclo de quimioterapia. Cantidad de glóbulos blancos por mm^3 al iniciar el último ciclo de quimioterapia.

Escala: cuantitativa, de intervalo.

Date	Descriere	Cantitate	Valoare
2023-01-15	Salariu lunar	1500	1500
2023-01-20	Bona	100	100
2023-02-01	Plata chirii	-200	-200
2023-02-15	Salariu lunar	1500	1500
2023-02-20	Bona	100	100
2023-03-01	Plata chirii	-200	-200
2023-03-15	Salariu lunar	1500	1500
2023-03-20	Bona	100	100
2023-04-01	Plata chirii	-200	-200
2023-04-15	Salariu lunar	1500	1500
2023-04-20	Bona	100	100
2023-05-01	Plata chirii	-200	-200
2023-05-15	Salariu lunar	1500	1500
2023-05-20	Bona	100	100
2023-06-01	Plata chirii	-200	-200
2023-06-15	Salariu lunar	1500	1500
2023-06-20	Bona	100	100

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Antes del inicio del estudio se obtuvo la autorización por los Comité de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI,

I. Reclutamiento de los pacientes:

1. Se detectaron a pacientes con diagnóstico de base de neoplasia sólida a través del servicio de urgencias o por la consulta externa que presentaron neutropenia grave y fiebre; o bien, que tuvieron esta misma condición estando hospitalizados.
2. Una vez que cumplieron los criterios de neutropenia grave y fiebre por más de una ocasión de más de 38.5°C, se procedió al escrutinio habitual de estos pacientes para identificar la causa de la fiebre que incluyó una exploración física detallada buscando sitios específicos de focalización, posteriormente se tomarán hemocultivos, radiografía de tórax, urocultivo, proteína C reactiva. En caso de la existencia de catéter permanente se tomará, además, un hemocultivo de cada una de las vías. Si presentó algún sitio que sospechoso de infección se tomó el cultivo de la región (ej. : coprocultivo, cultivo por punción aspiración, etc.).
3. Se procedió al inicio de los antimicrobianos de acuerdo a la existencia o no de foco infeccioso de acuerdo al esquema vigente.

II. Aleatorización:

2. El médico oncólogo encargado del paciente inició el tratamiento a base de alguno de los factores estimulantes de colonias, según el tipo de tratamiento que le correspondiera. De acuerdo a una tabla de números aleatorios se asignó el tipo de tratamiento.
3. La dosis que se administró fue tanto para el FEC-GM (Molgramostim) como para el FEC-G (Filgrastim) de 10 µg/kg., vía subcutánea, cada 24 horas.
4. El tiempo de administración del tratamiento de los factores estimulantes de colonias fue hasta que existió en sangre periférica una cifra de neutrófilos absolutos de más de 1500 cel/mm³.

III. Ceguedad:

1. El paciente desconoció el tipo de factor estimulante de colonias que se le administró.
2. Los médicos que evaluaron al paciente desde el punto de vista de la resolución o no de la fiebre desconocían las hipótesis planteadas en el presente protocolo.

3. El personal de laboratorio involucrado en la realización de la biometría hemática completa desconoció el tipo de tratamiento a que fueron sometidos cada uno de los pacientes.

IV. Seguimiento:

1. La evolución clínica de cada uno de los pacientes fue realizada diariamente por la tesista hasta el egreso del paciente. Se registró la modificación en la curva térmica, la existencia de descompensación hemodinámica, si existieron o no complicaciones, el tipo de tratamiento antimicrobiano, los días de estancia; el resultado de los cultivos, de los exámenes de laboratorio y de gabinete.
2. Para la evaluación del tratamiento desde el punto de vista del número de leucocitos se tomó una biometría hemática cada tercer día.
3. El tiempo del tratamiento antimicrobiano empírico se mantuvo de acuerdo a la indicación del servicio de Infectología, quienes también decidieron los cambios en esquema de acuerdo a la evolución clínica y/o resultados de cultivos.
4. El egreso del paciente se decidió por el médico tratante; ninguno de los investigadores intervino en esta decisión. En este sentido, si el paciente permaneció por otras razones diferentes al proceso que condicionó el inicio del tratamiento con antimicrobianos y factores estimulantes, solamente se consideró el tiempo de estancia hasta el término de este tratamiento. Cuando algún paciente egresó con indicación de continuar con algún tratamiento antimicrobiano en forma ambulatoria, también se consignó

ANALISIS ESTADISTICO.

1. Análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para cada una de las variables.
2. Para cada una de las variables se calculó sesgo y curtosis para determinar el tipo de distribución.
3. Debido a que la distribución de las variables no tuvo una distribución semejante a lo normal, la comparación de promedios se realizó con U-Mann Whitney.
4. Para la comparación de proporciones se utilizó chi-cuadrada.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se calculó un tamaño de muestra de 120 tratamientos por grupos, tomando en cuenta alfa 0.5 y una beta 0.20 y con una diferencia esperada del 20%, de acuerdo a fórmula para ensayos clínicos controlados.

RESULTADOS.

Los resultados que se presentan en este trabajo son preliminares, de los resultados obtenidos entre marzo de 1997 y enero de 1998. Falta completar el tamaño de muestra.

Durante este periodo se realizó el seguimiento de 83 tratamientos, en un total de 40 pacientes. 22 pacientes fueron del sexo masculino (55%) y 18, del sexo femenino (45%); la edad varió entre 11 meses y 16 años 9 meses. Los diagnósticos de más frecuentes de la enfermedad de base, están descritos en el Cuadro 1. La quimioterapia previa recibida más frecuente fue la asociación de VP16, Ifosfamida y Cisplatino (Cuadro 2.)

De los 83 tratamientos, en 49 se administró Filgrastim (Grupo 1) asociado al tratamiento antimicrobiano empírico; mientras que en 34 la asociación fue con Molgramostim (Grupo 2).

Al comparar, entre los dos grupos, la edad, sexo, tipo de quimioterapia, tiempo previo de administración de última quimioterapia, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Cuadros 1-3).

Cincuenta y seis pacientes (33 del grupo 1 y 23 del grupo 2), recibieron como tratamiento antimicrobiano empírico únicamente Ceftazidima + Amikacina; al resto de pacientes se les cambió el esquema o se agregó un tercer antibiótico. El tratamiento con anfotericina fue necesario en 10 pacientes (6 del grupo 1 y 4 del grupo 2).

A su ingreso se determinó foco infeccioso en 24 casos; 18 del Grupo 1 y 6 del Grupo 2 ($p = 0.07$). Se obtuvo crecimiento en alguno de los cultivos tomados en 11 casos; 6 del Grupo 1 y 5 del Grupo 2 (Cuadro 4 y 5).

La evolución en ambos grupos de tratamiento fue similar; la comparación de las medianas del tiempo de resolución de la fiebre, del tiempo de uso de antimicrobianos y del tiempo de estancia intrahospitalaria no tuvieron diferencia estadística (Cuadro 3). Ocurrieron cinco defunciones (3 pacientes del Grupo 1 y 2 del Grupo 2), todos presentaron choque séptico (Cuadro 6).

La cuenta de leucocitos y neutrófilos desde el inicio, durante y al final del tratamiento se mantuvo en valores similares entre ambos grupos (Cuadros 7 y

8); de esta manera el tiempo de la aplicación de los factores estimulantes en ambos grupos fue también similar (Cuadro 3).

Se determinó que los pacientes con cultivo positivo (11/83) tuvieron una cuenta significativa más baja de leucocitos al inicio y en la evaluación al tercer día de tratamiento (600 vs 400 leucocitos, $p = 0.02$; 1550 vs 400, $p = 0.01$). La comparación entre los dos tratamientos en el grupo de pacientes con cultivo positivo no mostró diferencias.

Se observaron reacciones adversas en los dos grupos. En 17 casos en el Grupo 1 y en 8 casos en el Grupo 2 ($p = 0.27$); la más frecuente fue dolor en el sitio de aplicación (Cuadro 9).

Cuadro 1. Diagnóstico de la enfermedad de base, de acuerdo al grupo de aplicación de factor estimulante de colonias.

DIAGNOSTICO	FILGRASTIM	MOLGRAMOSTIM	TOTAL
Neuroblastoma	10	5	15
Rabdomiosarcoma	10	4	14
Osteosarcoma	6	4	10
Tumor de Wilms	4	5	9
Linfoma no Hodgkin	5	3	8
Sarcoma de Ewing	5	2	7
Tumor Neuroectodérmico Primitivo	0	4	4
Linfoma Cutáneo	3	0	3
Carcinoma de Ovario	1	2	3
Sarcoma sinovial	1	1	2
Disgerminoma de Ovario	1	1	2
Retinoblastoma	1	1	2
Ependinoma anaplásico	1	0	1
Hepatoblastoma	1	0	1
Enfermedad de Hodking	0	1	1
Teratoma testicular	0	1	1
TOTAL	49	34	83

Cuadro 2. Última quimioterapia administrada, previo al desarrollo de neutropenia y fiebre, de acuerdo al grupo de factor estimulante de colonias.

QUIMIOTERAPIA	FILGRASTIM n	MOLGRAMOSTIM n
VP 16/ Ifosfamida/ Cisplatino	26	14
Ciclofosfamida/Cisplatino/Epirrubicina	4	3
Cisplatino/Epirrubicina	4	3
Vincristina/Actinomicina/Ciclofosfamida/ Epirrubicina	3	2
Ifosfamida/Carbaplatino/VP 16	2	1
Vinblastina/Bleomicina/Cisplatino	1	3
Otros	9	8
Total	49	34

Cuadro 3. Comparación de algunas variables al inicio y final del estudio, de acuerdo con el tipo de factor estimulante de colonias administrado.

VARIABLE	Filgrastim		Molgramostim		p
	Intervalo	Mediana	Intervalo	mediana	
Edad. (meses)	11 - 203	89	73	12 - 192	0.67
Sexo (n)					
Masculino		26		16	0.40
Femenino		23		18	
Tiempo previo de quimioterapia (días)	4 - 30	13	5 - 36	13	0.53
Fiebre (días)	1 - 11	2	1 - 5	2	0.80
Tiempo de administración de antimicrobianos (días)	2 - 15	6	3 - 20	6.5	0.52
Tiempo de administración de factor estimulante de colonias (días)	3 - 15	6.5	3 - 11	6.8	0.53
Estancia hospitalaria (días)	3 - 15	7	4 - 20	7.5	0.72

Cuadro 4. Sitio de localización de foco infeccioso por grupo de estudio.

FOCO INFECCIOSO	FILGRASTIM	MOLGRAMOSTIM	TOTAL
	n	n	
Sin foco detectado	31	28	59
Gastroenteritis	2	3	5
Faringoamigdalitis	2	0	2
Colon neutropénico	2	0	2
Neumonía	2	0	2
Candidiasis	1	1	2
Absceso tejido blando	1	0	1
Colon N + Neumonía	1	0	1
Absceso piel cabelluda	1	0	1
Absceso periungueal	1	0	1
Otitis media	1	0	1
Neumonía + Otitis media	1	0	1
Esofagitis	1	0	1
Esofagitis + Colon neutropénico	0	1	1
Blefarconjuntivitis	1	0	1
Celulitis	1	0	1
Sinusitis	0	1	1
TOTAL	49	34	83

Cuadro 5. Sitio y germen aislado en cultivos en ambos grupos de estudio.

GERMEN	Sitio de aislamiento	GRUPO 1	GRUPO 2	TOTAL
Sin aislamiento	-	43	29	72
<i>Staph. aureus</i>	Hemocultivo	1	2	3
<i>Staph. aureus + enterococcus</i>	Punción aspiración, absceso perianal	1	0	1
Bacilos difteroides	Punción aspiración, absceso piel.	1	0	1
<i>Strep. alfa hemolítico</i>	Espuito inducido	1	0	1
<i>Candida sp. + Staph. Aureus</i>	Hemocultivo	2	0	2
<i>Enterococcus + E. Coli</i>	Hemocultivo	0	1	1
<i>Enterococcus + E. Coli + Klebsiella pn.</i>	Hemocultivo	0	1	1
<i>Staph. coagulasa negativo</i>	Hemocultivo	0	1	1
TOTAL		49	34	83

Cuadro 6. Descripción de los pacientes que fallecieron durante el seguimiento.

Grupo	Diagnóstico	Edad	Sexo	Causa
1	Osteosarcoma	12 a.	masculino	Gangrena de Fournier + choque séptico
1	Linfoma no Hodgkin	15 a.	masculino	Colon neutropénico + choque séptico
1	Disgerminoma de ovario	13 a 6m	femenino	Neumonía + choque séptico
2	Carcinoma de ovario	13 a 6m	femenino	Choque séptico
2	Tumor de Wilms	10 a 8m	femenino	Sepsis por <i>enterococcus</i> + choque séptico

- Los dos pacientes del Grupo 2 (Molgramostim), tuvieron recuperación en la cuenta de Neutrofilos.

Cuadro 7. Modificación de los valores de leucocitos (cel/mm^3) durante el uso de los factores estimulantes de colonias.

Día	Filgrastim			Molgramostim			P
	n	mediana	intervalo	n	mediana	intervalo	
Inicial	49	500	100-4400	33	500	100-4800	0.98
3er. día	49	1500	100-54500	33	1300	200-16700	0.6
5º día	36	4000	100-53000	32	4050	400-99590	0.7
7º día	20	5750	100-25000	19	7100	1000-28800	0.3
9º día	7	2500	100-57600	2	2745	2500-2990	0.8
11º día	3	1600	400-2100	1	2400		0.1
13º día	2	600 3200					
15º día	1	1700					

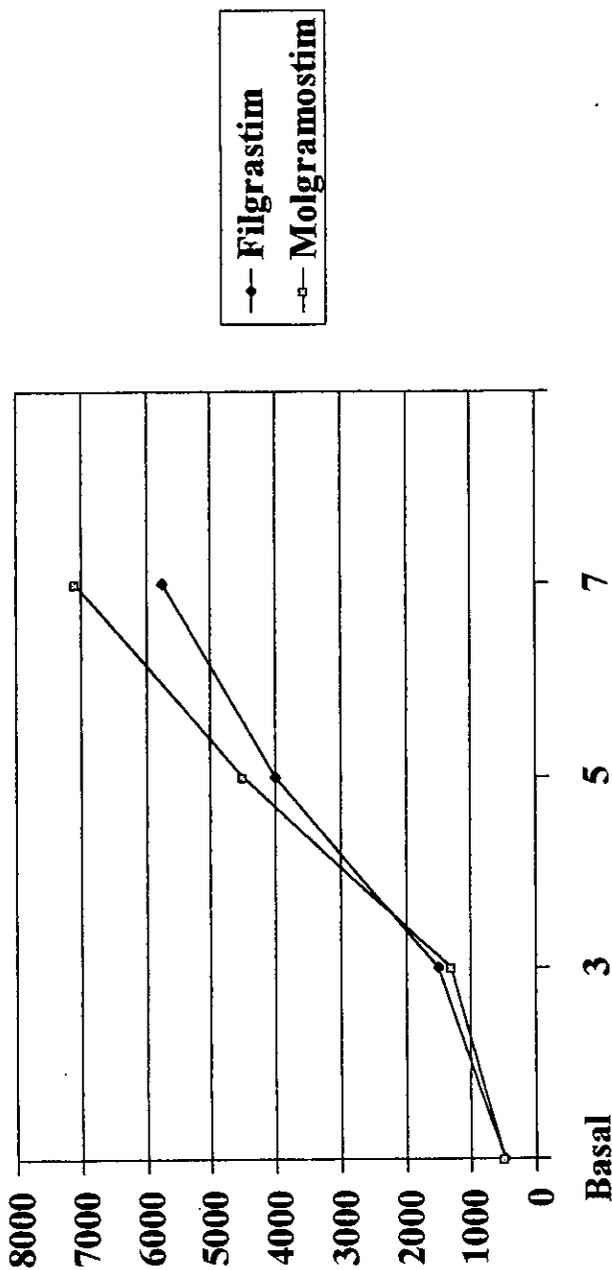
Cuadro 8. Modificación de los valores de neutrófilos absolutos (cel/mm^3), durante el uso de los factores estimulantes de colonias.

DIA	Filgrastim			Molgramostim			p
	n	mediana	intervalo	n	mediana	intervalo	
Inicial	49	42	0-500	33	35	0-360	0.6
3er. día	49	576	0-33790	33	221	0-10354	0.3
5º día	35	2580	2-39895	32	1413	22-69048	0.45
7º día	20	2783	12-21896	19	4423	250-19178	0.16
9º día	9	1350	0-35712	2	1033	816-1250	0.28
11º. día	3	1100	260-1540	2	1439	1023-1856	0.56
13º. Día	2	310 2624					
15º. Día	1	1500					

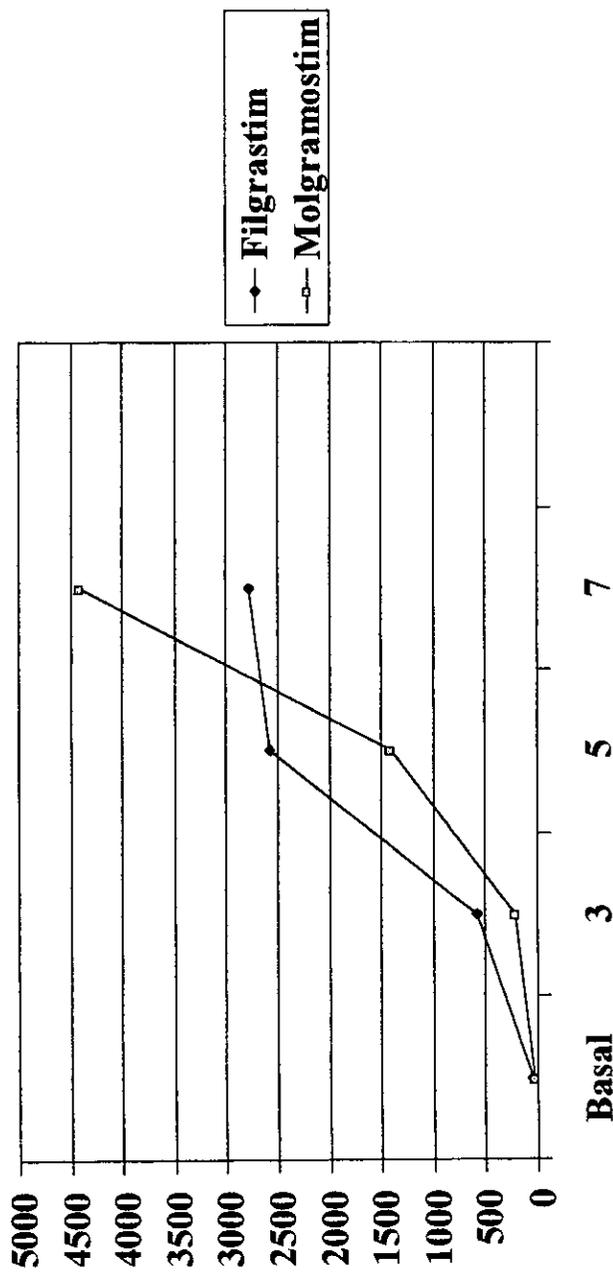
Cuadro 9. Reacciones adversas secundario al uso de factor estimulante de colonias, por grupo de factor.

REACCIONES ADVERSAS	Filgrastim	%	Molgramostim	%
	n		n	
Ninguna	32	65.3	26	76.4
Dolor en sitio de aplicación	11	22.4	5	14.7
Prurito	0	0	1	2.9
Dolor óseo	3	6.1	1	2.9
Dolor en sitio de aplicación + dolor óseo	3	6.1	1	2.9
TOTAL	49	100	34	100

Comparación de la cuenta de leucocitos (cel/mm³) durante el tratamiento.



Comparación de la cuenta de neutrófilos absolutos (cel/mm^3) durante el tratamiento.



DISCUSIÓN.

La experiencia de FEC-G (Filgrastim), y FEC-GM (Molgramostim), en la profilaxis de complicaciones sépticas es limitada y aún menos el conocimiento en niños que cursen con neutropenia grave y fiebre.^{2, 4, 18} Por esta razón nos propusimos realizar este ensayo clínico, ya que la evaluación de estos factores se ha hecho, hasta el momento, en forma independiente sin que se conozca las ventajas de la aplicación de uno u otro cuando existe un paciente con tumor sólido, neutropenia grave y fiebre.

Si bien es cierto que el inicio de tratamiento antimicrobiano empírico ha disminuido la mortalidad en niños con fiebre y neutropenia, con el advenimiento, desde hace unos años, de los factores estimulantes de colonias es posible que esta mortalidad se reduzca aún más. En este sentido, no se ha demostrado, a pesar del acortamiento en el tiempo de recuperación de la cuenta de neutrófilos, que se disminuya el empleo de antimicrobianos y el tiempo de estancia hospitalaria, cuando el paciente ya cursa con neutropenia y fiebre.^{17,21,25} Apoyados en otras observaciones y en las mismas de los autores,²⁰ se ha determinado que su aplicación, al disminuir el tiempo de neutropenia, disminuye la frecuencia con la que los pacientes desarrollan fiebre; por lo que no se discute su uso en estos pacientes.

Haber demostrado en el estudio anterior,²⁰ que el Filgrastim incrementa el número de neutrófilos en forma más temprana que el Molgramostim, nos condujo a creer que en los pacientes con cáncer, neutropenia y fiebre, si se disminuía el tiempo de recuperación de neutrófilos podría reducirse también el tiempo de remisión de la fiebre, el uso de antimicrobianos y, consecuentemente, el tiempo de estancia hospitalaria; lo que podría ser más factible con el Filgrastim. Con los resultados preliminares, no podemos llegar a esta conclusión, pues aparentemente parecen ser similares en este grupo de pacientes. En un estudio similar,²⁴ se consideró que el Filgrastim puede ser

El primer paso es
definir el problema
que se quiere resolver.
Por esta razón es
necesario tener un
claro conocimiento del
problema y de los
recursos disponibles.

Una vez definido el
problema, se debe
analizar y descomponer
en subproblemas más
pequeños y sencillos.
Esto se puede hacer
mediante el uso de
diagramas de flujo o
pseudocódigo.

El siguiente paso es
diseñar un algoritmo
que resuelva el
problema de manera
eficiente y correcta.
Este algoritmo debe
ser claro y preciso,
de modo que pueda
ser implementado en
un lenguaje de programación.

Finalmente, se debe
implementar el algoritmo
en un lenguaje de programación
y probarlo con diferentes
datos de entrada para
verificar su correcto funcionamiento.

Este proceso es iterativo
y puede requerir varias
veces el análisis y el
diseño de algoritmos.
Además, es importante
documentar cada paso del
proceso para facilitar la
revisión y el mantenimiento
del programa.

El algoritmo debe ser
correcto y eficiente.
Para ello, se debe utilizar
técnicas de optimización
y pruebas exhaustivas.
Una vez implementado,
se debe probar el programa
con diferentes datos de
entrada y salida para
verificar su correcto
funcionamiento.

El algoritmo debe ser
correcto y eficiente.
Para ello, se debe utilizar
técnicas de optimización
y pruebas exhaustivas.

mejor que el Molgramostim, pero otro estudio más reciente ²⁸ concuerda con lo reportado en la presente serie.

Una observación interesante fue el hecho de haber encontrado que los pacientes con cultivos positivos (11) tuvieron una cuenta significativamente menor leucocitos en comparación al grupo que no tuvieron crecimiento en los cultivos. El análisis inicial mostró que los pacientes en quienes se aplicó Filgrastim mostraron una tendencia más rápida a la recuperación de neutrófilos. Es posible que al incrementar el tamaño de muestra se podría encontrar alguna diferencia en este grupo de tratamiento.

Aún cuando no se ha demostrado que un factor es mejor que el otro, es importante recordar que la mielosupresión con neutropenia febril es la principal limitante para continuar tratamiento quimioterápico. Este hecho tiene importancia por la posibilidad de incrementar la quimioresistencia, ²⁹⁻³¹ por lo que con los resultados del presente trabajo podemos considerar que el empleo de uno u otro puede ser útil para la recuperación de la cuenta de leucocitos en más del 50% de los casos en 7 días de tratamiento y en alrededor del 90% a los 9 días.

La hipótesis planteada en este trabajo en cuanto a la asociación de tratamiento antimicrobiano empírico con FEC-G (Filgrastim), se lograría en menor tiempo en el 20% de los casos, no se comprobó, y de continuar la tendencia de los resultados, es posible que Filgrastim y Molgramostim en este tipo de pacientes se similar.

La indicación del uso de alguno de los factores estimulantes de colonias puede estar influido por el costo y las reacciones adversas. A pesar que no hubo deferencia estadística en el porcentaje de reacciones adversas con el empleo de uno u otro factor, parece ser que el Filgrastim ocasiona más reacciones, por lo que esto sería uno de los puntos a favor del Molgramostim.

CONCLUSIONES:

Con los resultados de este reporte preliminar podemos comentar que:

1. De continuar la tendencia de los resultados presentado actualmente, al completar el tamaño de muestra, es posible que el uso de Filgrastim y Molgramostim en pacientes pediátricos con tumores sólidos, neutropenia y fiebre sea similar.
2. Es necesario incrementar el tamaño de muestra en el grupo con cultivos positivos para determinar si es una variable de confusión.
3. Los resultados de la serie anterior (pacientes similares pero sin fiebre) se contrastarán con los de este ensayo clínico para determinar si existe diferencia con el grupo con fiebre.
4. Se incluirá una cohorte retrospectiva con pacientes similares para conocer si el uso de cualquiera de los factores estimulantes de colonias en pacientes pediátricos con cáncer, neutropenia y fiebre ha modificado su evolución y pronóstico.

BIBLIOGRAFIA

1. Mueller BU, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr* 1995; 126: 1-10.
2. Pizzo PA, Rubin M, Freifeld A, Walsh TJ. The child with cancer and infection. I. Empiric therapy for fever neutropenia, and preventive strategies. *J Pediatr* 1991; 119:679-93.
3. Rikonen P, Jaakkola M, Hovi L, Saarinen UM. Fever and neutropenia in children with cancer: diagnostic parameters at presentation. *Acta Paediatr* 1993; 82: 217-25.
4. Hathorn WJ; Lyke K. Empirical treatment of febrile neutropenia: evolution of current therapeutic approaches. *Clin Infect Dis* 1997; 24S: 56-65.
5. Alastair JJ; Wood M. Management of fever in patients with cancer and treatment induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328: 1323-32.
6. Cordonnier C, Herbrecht R; Pico JL; Gardembas M, Delmer A; Delain M et al. Cefepime/Amikacin versus ceftazidime/ Amikacin as empirical therapy for febrile episodes in neutropenic patients A comparative study. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 41-51.
7. Aquino VM; Pappo A; Buchanan GR; Tkaczewski I; Mustafa MM. The changing epidemiology of bacteremia in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 140-3.
8. Bodey G. Infection in cancer patients: a continuing association. *Am J Med* 1986; 81:11-26.
9. Pizzo PA. Granulocytopenia and cancer therapy. past problems, current solutions, future challenges. *Cancer* 1984; 54: 2649-2661.
10. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (first of two parts). *N Engl J Med* 1992; 327: 28-35.
11. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (second of two parts). *N Engl J Med* 1992; 327: 99-106
12. Neumunaitis J. Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor a review from preclinical development to clinical application. *Transfusion* 1993; 33: 70-83.

13. Gropman JE, Molina JM, Scalden DT; Haematopoietic growth factor biology and clinical applications. *N Engl J Med* 1989; 321: 1449-59.
14. Metcalf D, Burges AW, Johnson GR. In vitro actions on hematopoietic cells of recombinant murine GM-CSF purified after production in *Escherichia coli*, comparison with purified native GM-CSF. *J Cell Physiol* 1986; 128: 421-31.
15. Glapsy JA; Golde DW. The colony-stimulating factors. Biology and clinical use. *Oncology* 1990; 4: 25-34.
16. Morstyn G, Campdell L, Souza LM et al. Effect granulocyte colony stimulating factor on neutropenia induced by cytotoxic chemotherapy. *Lancet* 1988; i: 667-72.
17. Metcalf D. The colony stimulating factors. Discovery, development and clinical applications. *Cancer* 1990; 65: 2185-95.
18. Sakurai M, Hanwa Y, Isukimoto Y et al. Clinical study of recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in pediatric field. Effectiveness on neutropenia by various causes and safety. *Rinsho Ketsu* 1993; 34: 111-118.
19. Kojima S, Fukuda M, Miyajima Y, Matsuyama T, Haribe K. Treatment of aplastic anemia in children with recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Blood* 1991; 77: 937-44.
20. Rosas FA, Cerecedo DF, Villasis KM. Efecto del factor estimulante de granulocitos (Filgrastim), vs factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Molgramostim), en pacientes pediátricos con tumores sólidos y neutropenia secundaria a quimioterapia. Tesis de especialidad en Pediatría Médica. México, 1997.
21. Maher FD, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Leschke G, Wolf M et al. Randomized, placebo-controlled trial of filgrastim in patients with febrile neutropenia following chemotherapy. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1993; 12: 434-45.
22. Housholder SE, Rackoff WR, Goldman J, Breitbart P. A case-control retrospective study of the efficacy of granulocyte-colony-stimulating factor in children with Neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol-Oncol* 1994; 16: 132-7.
23. Marina NM, Shema SJ, Browman LC, Rodman J, Douglass EC, Furman WL. Failure of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reduce febrile neutropenia in children with recurrent solid tumors treated with ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23: 328-34.

24. Lydaki E, Bolonaki E, Stiakai E, Dimitriou H, Kalamantis T, Kalmanti M et al. Efficacy of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor and recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neutropenic children with malignancies. *Pediatra Hematol Oncol* 1995; 12: 551-8.
25. Riikonen P, Saarinen UM, Mäkipernaa A, Hovi L, Komulainen A, Pihkala J et al. Rh-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 197-202.
26. Mayordomo JL, Rivera F, Días MT, Linares MP, López M, López P. et al. Decreasing morbidity and cost of treating febrile neutropenia by adding G-CSF and GM-CSF to standard antibiotic therapy: results of a randomized trial. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 1993; 12: 437-52.
27. Vellenga E, Uyl de Groot CA, de Wit R, Keizer HL, Lowenberg B, ten Haaf MA et al. Randomized placebo controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14: 619-27.
28. Wexler LH, Weaver McClure L, Steinberg SM, Jacobson J, Jarosinski P, Avila N, Pizzo PA. Randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pediatric patients receiving intensive myelosuppressive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1996; 14: 901-10.
29. Fink FM, Maurer-Dengg K, Fritsch G, Mann G, Zoubek A, Falk M, Gadner H. Recombinant Human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in septic neutropenic pediatric cancer patients: detection of circulating hematopoietic precursor cells correlates with rapid granulocyte recovery. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25: 365-71.
30. Juliusson G, Lenkei R, Tjonnfjord G, Heldal D, Liliemark J. Neutropenic fever following cladribine therapy for symptomatic hairy-cell leukemia: predictive factors and effects of granulocyte-macrophage. *Ann-Oncol* 1995; 6: 371-5.
31. Riikonen P. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in combination with antibiotic in the treatment of febrile neutropenia in children. *Stem Cells Dayt* 1995; 13: 201-5.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**