

191 11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.A.

EL USO DE FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y MACROFAGOS EN PACIENTES CON TUMORES SOLIDOS SOMETIDOS A QUIMIOTERAPIA EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O. D.

SECRETARIA DE SALUD TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA ORGANISMO DESCENTRALIZADO

DRA. ROMELIA C. LOPEZ ALVARADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O. D. MEXICO, D. F. FEBRERO DE 2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

EL USO DE FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS Y  
MACROFAGOS EN PACIENTES CON TUMORES SÓLIDOS SOMETIDOS A  
QUIMIOTERAPIA EN EL SERVICIO DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL  
DE MÉXICO, O.D.

CONTENIDO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

DR. FRANCISCOMEJIA COVARRUBIAS  
JEFE DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA  
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA  
HGM, O.D

---

<sup>N</sup>  
DR. ALEJADRO ECHEGARAY DEL VILLAR  
<sup>A</sup>  
JEFE DE ENSEÑANZA  
<sup>B</sup>  
UNIDAD DE PEDIATRIA  
HGM, O.D.

---

  
DR. ANA ESPERANZA AYON CARDENAS  
ONCÓLOGA PEDIATRA  
TUTOR DE TESIS  
HGM, O.D

---

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	04
MARCO TEORICO .....	07
HIPÓTESIS.....	14
JUSTIFICACIÓN.....	15
OBJETIVOS.....	16
DISEÑO DE ESTUDIO.....	17
MATERIAL Y METODOS.....	18
RESULTADOS.....	19
GRAFICAS.....	22
DISCUSIÓN.....	30
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA .....	33

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad uno de cada 600 niños menores de 15 años de edad, desarrollan cáncer. La incidencia relativa de los diferentes tipos de cánceres: Leucemia, Linfomas, Tumores de sistema nervioso central, sarcoma de tejidos blandos, Neuroblastoma, Tumor de Wilms, Tumores Epiteliales, Retinoblastoma, Teratomas, Sarcoma de Ewing, Tumores germinales y otros.

A diferencia de la mayoría del cáncer en el adulto, mas tumores pediátricos son curables usando quimioterapia apropiada y combinada con cirugía y radioterapia. Desde las primeras demostraciones en 1950 la actinomicina fue un efectivo agente en el tumor de Wilms dando parte al desarrollo de múltiples agentes de quimioterapia para ambos regímenes: hematológicos y tumores sólidos. En el presente se demuestra que el porcentaje de cura de cáncer en niños excede de 50% y la mayor parte de estos niños llegan a tener una vida productiva. Sin embargo el uso de quimioterapia y radioterapia también tiene un amplio rango de toxicidad hematológica y no hematológica que disminuye la calidad de vida del paciente y limita la intensidad de la dosis que se requiere para erradicar el cáncer o evitar su progresión.

Dentro de las complicaciones de la quimioterapia antitumoral encontrada una de las principales es la mielosupresión ya que la pueden producir varios agentes quimioterapéuticos y radiación; así también encontramos cardiopatías que las producen principalmente las antraciclina, nefrotoxicidad cisplatino e ifosfamida neuropatía periférica y mucositis que al igual que la mielosupresión puede ser producida por varios de los agentes mencionados además de la radioterapia. Aunque para que se

produzcan estas alteraciones dependen de la dosis empleada del medicamento.

Debido a lo antes mencionado se han desarrollado estrategias para minimizar los daños producidos por la quimioterapia así como para adecuar dosis en el tratamiento de cáncer hematológicos como no hematológicos para así mejorar la calidad de vida de los pacientes.

El perfeccionamiento en los porcentajes de cura solo ha sido posible por la inquietud de terapia de apoyo siguiendo las complicaciones de la quimioterapia perfeccionando los servicios de transfusión y el desarrollo y efectividad de antibióticos de amplio espectro.

Con el desarrollo de factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos, podemos entrar a una nueva era donde la causa más común de morbilidad al tratamiento, es decir, sepsis asociada con neutropenia se llegara a cosa del pasado.

La citotoxicidad que se produce típicamente por quimioterapia y radioterapia es una reducción en el número de células sanguíneas circulantes que se da como resultado de efectos tóxicos en la médula ósea. Esto hace que se limite los regímenes por toxicidad. La terapia de apoyo con factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos pueden ser usadas para aminorar los efectos mielotóxicos, acelerando la recuperación de las células blancas, después o entre dosis.

La toxicidad más común que limita la dosis de quimioterapia es la neutropenia que da como resultado complicaciones infecciosas. La probabilidad de desarrollar fiebre en presencia de neutropenia (definida con cuenta leucocitaria menos de 500/ml) es aproximadamente de 10% por día. Estandarizando que la fiebre por neutropenia incluye hospitalización y

uso de antibióticos intravenosos. La fiebre por neutropenia continua teniendo un alto riesgo de morbilidad con mortalidad en rangos promedio de 0 a 3% en pacientes con tumores sólidos.

El desarrollo del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos pueden ser una esperanza en el resultado de corta duración de neutropenia inducida por quimioterapia fiebre y complicaciones, corta estancia intra hospitalaria y mejor quimioterapia así como dosis intensas y mejorar la sobrevida.

En esta monografía se revisa el rol que juega el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos en pacientes sometidos a quimioterapia con tumores sólidos.

## **MARCO TEORICO.**

**Uno de cada 600 niños desarrollan cáncer antes de los 15 años de edad. La relativa incidencia de los diferentes tipos de tumores en pacientes pediátricos se muestra en la siguiente lista:**

**Leucemia**

**Linfomas**

**Tumores de Sistema Nervioso Central**

**Sarcoma de tejidos blandos**

**Neuroblastoma**

**Tumor de Wilms**

**Tumores epiteliales**

**Retinoblastoma**

**Sarcoma de Ewing**

**Tumores Germinales**

**Misceláneos**

**Los tumores sólidos de origen embrionario constituyen alrededor del 40% las neoplasias malignas en los niños. El neuroblastoma, tumor de Wilms, retinoblastoma , meduloblastoma, tumores sistema nervioso central y rbdomiosarcoma muestran mayor incidencia en menores de 5 años. Los sarcomas óseos y la mayoría de los tumores cerebrales a menudo se diagnostican durante la adolescencia.**

**Los tumores infantiles son mas frecuentes en niños que en las niñas. 2.1 :1.**

La curación de los tumores sólidos pediátricos requiere su erradicación tanto local ( macro o microscópica) como sistémica. El enfoque terapéutico múltiple que se utiliza en la mayoría de los tumores, consiste en cirugía y radioterapia para conseguir el control local de tumor primario y quimioterapia, para tratamiento de tumor local o residual, como de las metástasis sistémicas. La combinación y el momento oportuno de cada uno de los componentes del tratamiento dependerán del tumor y de su estadio. En los tumores inaccesibles o en los tumores que son muy químico sensibles pero no radiosensibles, la terapia multifarmacológica precede o sustituye a la cirugía y a la radioterapia o ambas.

El plan terapéutico multidisciplinario requiere un equipo de trabajo formado por oncólogos Pediatras, oncólogos radioterapeutas, cirujanos radiólogos y patólogos, además de servicio especializados ( enfermeras pediatras, nutrición rehabilitación, asistencia social y psicología) debido a la intensidad y complejidad del tratamiento casi todos los pacientes con cáncer son tratados en centros oncológicos pediátricos o en instituciones que participan en el grupo de oncología pediátrica o en el grupo de cáncer infantil. Este enfoque asegura el recurso a las terapéuticas más eficaces disponibles y permiten hacer una evaluación adecuada de nuevas adiciones o modificaciones prometedoras diseñadas, para mejorar los índices de curación y reducen a la vez la toxicidad.

En la mayor parte de los tumores pediátricos la cirugía es el principal método de control local.

Cuando es factible, el tratamiento habitual del osteosarcoma, los sarcomas de tejidos blandos, el tumor de Wilms y los tumores de células germinales consisten en su extirpación completa combinada con quimioterapia. A medida que han aumentado los índices de curación, al mejorar la quimioterapia y la radioterapia, se han ido revisando los abordajes

quirúrgicos de la mayoría de los tumores, con objeto de conservar la función.

Aunque puede conseguirse un adecuado control local con cirugía, radioterapia o una combinación de las mismas. El tratamiento en general con quimioterapia mejora el pronóstico de los niños con tumores sólidos. Los planes terapéuticos específicos se formulan teniendo en cuenta tres principios fundamentales.

- Administración inmediata, antes de que la enfermedad progrese.
- Utilización de varios fármacos con eficacia comprobada con acciones diferentes o sinérgicas y sin superposición de toxicidades.
- Uso de dosis altas que sean seguras.

En general los planes de tratamiento con agentes quimioterapéuticos se basan en:

- 1.- Las combinaciones que han resultado satisfactorias.
- 2.- En los estudios clínicos correspondientes.
- 3.- Con la adición de nuevos fármacos con los que se han obtenido respuestas en los pacientes que han sufrido recaídas.

La intensidad del tratamiento y la combinación específica de fármacos dependen a la vez de la historia y el estadio del tumor.

Los agentes quimioterapéuticos pertenecen a diversas clases de fármacos, tales como los alquilantes, los antimetabolitos, los antibióticos, los alcaloides vegetales y las hormonas. Los nuevos agentes activos se identifican mediante un complejo proceso. En primer lugar se estudian frente a líneas celulares tumorales en modelos animales. Pasando los que son prometedores a la fase I en paciente con enfermedades malignas rebeldes en los que se valora con una posología gradualmente progresiva, las dosis máximas toleradas(DMT), las toxicidades y la facilidad de administración. Una vez determinada DMT, se realizan estudios de fase II en pacientes con diversas recidivas tumorales. Por último en los estudios

de fase III se valora el agente en la quimioterapia combinada mediante su administración a pacientes con tumores de nuevo diagnóstico.

Otro enfoque ha sido el uso de quimioterapia en altas dosis seguido de implante de médula ósea autóloga. Primero se recoge médula ósea libre de tumor del propio paciente y a continuación se administra quimioterapia a altas dosis, intentando destruir todo el tumor. Después se vuelve implantar toda la médula previamente conservada para reconstituir la médula ósea.

Se han realizado estudios del uso de los modificadores de la respuesta biológica, como son anticuerpos monoclonales, los interferones, las interleucinas y los factores estimuladores de la formación de colonias en el tratamiento de tumores sólidos.

La mielotoxicidad y su epifenómeno, la neutropenia es el factor más importante en la frecuencia y gravedad de las infecciones. Esta toxicidad varía, entre otras razones en función del fármaco empleado, de su dosis, de la frecuencia de administración y la incorporación a otras drogas (regímenes poliquimioterapéuticos). La infección se relaciona con el número total de granulocitos en la sangre periférica y con el tiempo de duración de la granulocitopenia.

Por lo común las depresiones profundas pero transitorias, tienen un menor efecto que aún las que no siendo tan intensas, son de mayor duración.

La dinámica de la leucopenia se puede esquematizar a través de las experiencias causales de Wad al estudiar individuos sanos con exposición accidental a diferentes dosis de radiación. Tras la radiación la neutropenia no es inmediata, llega a su valor más bajo alrededor del décimo día aunque pueda haber posteriormente un descenso, la recuperación parcial se puede dar de dos a tres semanas posteriores.

Cuando las dosis son mas bajas y continuas, se obtiene una neutropenia persistente sin grandes oscilaciones, posiblemente porque adaptan las dosis a la tolerancia del paciente y el tipo de infecciones. En entre éstas, predominan los trastornos de inmunomodulación.

Además del trastorno cuantitativo existen otros de carácter cuallitativo causados por la propia enfermedad y la medicación. Algunos medicamentos disminuyen la fagocitosis y la motilidad así como otros la función bactericida. La importancia que adquieren estos se debe en parte al desequilibrio producido en la flora endógena. De la población hematopoyetica, los neutrofilos y las plaquetas son los más sensibles, y en la mayor parte de los casos imponen limites a la quimioterapia. Desde el punto de vista de la susceptibilidad a la infección, en el caso de la neutropenia , las funciones que están alteradas no son funciones especificas inmunitarias, pero desempeñan un papel fundamental en su producción.

El factor recombinante estimulador de la formación de colonias de granulocitos-macrófagos o de granulocitos puede permitir una quimioterapia más intensa, reduciendo la magnitud de la supresión medular provocada por aquella. Estos factores y otras hormonas pueden ser útiles al reducir la morbilidad y la mortalidad secundaria a las infecciones que desarrollan los pacientes con cáncer que presentan fiebre y neutropenia.

El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) es una proteína esencial implicada en la hematopoyesis y la actividad funcional leucocitaria. El Factor recombinante humano estimulador de colonia de granulocitos y macrófagos, es una proteína hidrosoluble, no glucosilada que contiene 127 aminoácidos y presenta un peso molecular de

14,477 daltones. Es el factor estimulante de colonias de granulocitos es una línea específica de factor de crecimiento, estimula la proliferación y apresura la maduración de la célula mieloide progenitora y compromete la liberación de neutrófilos, el factor estimulante de colonias de macrófagos tiene efectos hematológicos semejantes con resultado en la estimulación de células progenitoras de macrófagos, y al mismo tiempo resulta un incremento en la reducción de granulocitos macrófagos y eosinófilos. Después de la administración de estos agentes, hay un decremento transitorio de cuenta de células blancas periféricas probablemente por un incremento en la adhesión de neutrofilos a células endoteliales.

El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos son glucoproteínas involucradas en la regulación, proliferación y diferenciación de células sanguíneas. Factor estimulante de colonias de granulocitos y factor estimulante de colonias de macrófagos pueden ser purificados clonados y producidos en una larga escala de recombinación de DNA. Factor estimulante de colonias de granulocitos es primariamente un estimulador para formas de granulocitos neutrófilos y el factor estimulante de colonias de macrófagos es para la serie de macrófagos y monocitos. Otros factores como son interleucinas 1, 3 y 6 pueden ser estimulados por la célula madre progenitora.

Algunos tipos celulares semejantes a fibroblastos, células estromales, células endoteliales, macrófagos, linfocitos B y linfocitos T, pueden ser producidos por factor estimulante hematopoyético. Los genes para el factor estimulantes de macrófagos son el brazo largo del cromosoma 5, y para factor estimulante de granulocitos es el cromosoma 17. Esto es importante por el cariotipo con anomalías en el cromosoma 5, están

asociados con displasia mieloide y leucemia mielocítica, en cambio las alteraciones del cromosoma 17 se asocian leucemia promielocítica aguda.

El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (FECGM) es producido por una cepa de *Escherichia coli* portadora de un plásmido genéticamente manipulado que contiene un gen de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

#### **COMPLICACIONES:**

Se puede presentar hipersensibilidad aguda grave, que amenaza la vida del paciente, tanto como anafilaxis, angioedema o broncoconstricción; también se ha asociado a neumonitis, disnea, fiebre, náuseas, dolor inespecífico, vómito, diarrea e hipotensión. Puede presentar exacerbación de procesos autoinmunes y trastornos cerebrovasculares, como confusión y crisis convulsivas entre otras.

El FECGM está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad o antecedentes de enfermedades autoinmunes.

La dosis varía de acuerdo a la patología, se recomienda mantener el recuento leucocitario deseado.

En caso de quimioterapia contra el cáncer se utiliza para acelerar la recuperación de leucopenia inducida por esta. Se recomienda usar de 5 a 10 microgramos por Kg. día por un periodo de 7 a 10 días por vía subcutánea.

Se presenta en frasco ampolla con liofilizado de 400mcg, que se diluye en un ml de agua inyectable. Se debe almacenar a temperatura de entre 2 y 8 grados centígrados y proteger de la luz.

## **HIPOTESIS**

**Debido a que en el Hospital General De México. O.D. los pacientes con tumores sólidos sometidos a quimioterapia presentan, neutropenia, se requieren desarrollar estrategias para acelerar la recuperación previniendo así procesos infecciosos que requieran estancia hospitalaria y mejorar así la calidad de vida del paciente.**

## **JUSTIFICACIÓN.**

**Conocer si el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos es eficaz para tratamiento y profilaxis de la neutropenia inducida por quimioterapia en paciente pediátricos con tumores sólidos en el Hospital General De México O.D.**

## **OBJETIVOS.**

### **OBJETIVO GENERAL.**

**Determinar la eficacia del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos para evitar mielosupresión en paciente pediátricos con tumores sólidos sometidos a quimioterapia.**

### **OBJERTIVOS ESPECIFICOS:**

**Ver tiempo de recuperación de neutropenia**

**Estancia hospitalaria de los pacientes con mielosupresión.**

## **DISEÑO DE ESTUDIO.**

**Estudio retrospectivo, longitudinal, observacional con revisión de expediente clínico en paciente con tumores sólidos a quienes se les aplicó factor estimulante de colonias de granulócitos y macrófagos posterior al tratamiento con quimioterapia.**

### **CRITERIOS DE INCLUSION**

**Expedientes de pacientes del Hospital General de México O.D. con tumores sólidos a quienes se les aplicó factor estimulante de colonias posterior al tratamiento con quimioterapia, con control de biometría hemática.**

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

**Expedientes de pacientes del Hospital General De México con tumores sólidos a quienes se les aplico factor estimulante de colonias posterior al tratamiento con quimioterapia que no se les dio seguimiento con biometrías hemáticas.**

## **MATERIAL Y METODOS.**

**Expediente clínico de 10 pacientes tratados en el servicio de oncología pediátrica del Hospital General De México O.D. con diagnostico de tumores sólidos excluyendo 6 por faltar Biometría hemática de control.**

**Se aplica factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos posterior a la administración de quimioterapia inmunosupresora, con control biometrías hemática previas y a los 7 días posterior a la aplicación de la misma a 4 pacientes que son los analizados.**

## RESULTADOS.

**CASO 1 :** Paciente femenino de 12 años de edad con diagnóstico de Osteosarcoma, a quien se le aplicó adriamicina y cisplatino ( primera fase), ciclofosfamida y VPI6 (segunda fase) , posterior a la aplicación de la misma se aplicó factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos por 10 días. La paciente presentó neutropenia severa en 3 ocasiones, presentando además fiebre, por lo que requirió hospitalización en dichas ocasiones. En el primer internamiento se reportó disminución de los neutrofilos de 8064 a 544 a los 5 días posterior a la aplicación de quimioterapia, con un tiempo de recuperación de 15 días (Grafica 1). Para lo que requirió paso de antibiótico con dos esquemas, con incremento en este lapso a 4368. en el segundo internamiento disminuyeron los neutrófilos de 4071 a 39 neutrófilos totales con presencia de fiebre por lo que requirió doble esquema de antibióticos con cambio del mismo a los 7 días y uso de antimicótico sistémico por continuar con neutropenia y presentar posteriormente bandemia con un lapso de recuperación de 21 días, incrementando a. 6984 (Gráfica 2). En el tercer internamiento disminuyeron los neutrófilos a los 6 días de la quimioterapia de 2077 a 0 neutrófilos con una recuperación de 7 días a 4158 (Gráfica 3).

**CASO 2:** Paciente masculino de 14 años con diagnóstico de tumor de senos endodérmicos. a quien se le aplicó 12 ciclos de quimioterapia con

adriamicina, cisplatino y ciclofosfamida posterior a la misma se aplicó factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, 10 días posteriores a la aplicación de la quimioterapia. Durante este periodo presento neutropenia en dos ocasiones con internamiento en éstas y paso de antibiótico. En el primer internamiento presentó disminución de los neutrofilos a los 8 días después de la aplicación de la quimioterapia de 5850 a 26 totales por lo que se inicia esquema con cefalotina y amikacina presentando posteriormente neutrofilia y fiebre por lo que cambia esquema a ceftriaxone además paso de antimicótico sistémico con un lapso de recuperación de 15 días con cuenta de neutrofilos de 4278 (Gráfica 3). En el segundo internamiento presentó decremento de 4256 a 621 a los 9 días de aplicada la quimioterapia requiriendo paso de antibiótico con una recuperación de 7 días con incremento a 3528 (Gráfica 5).

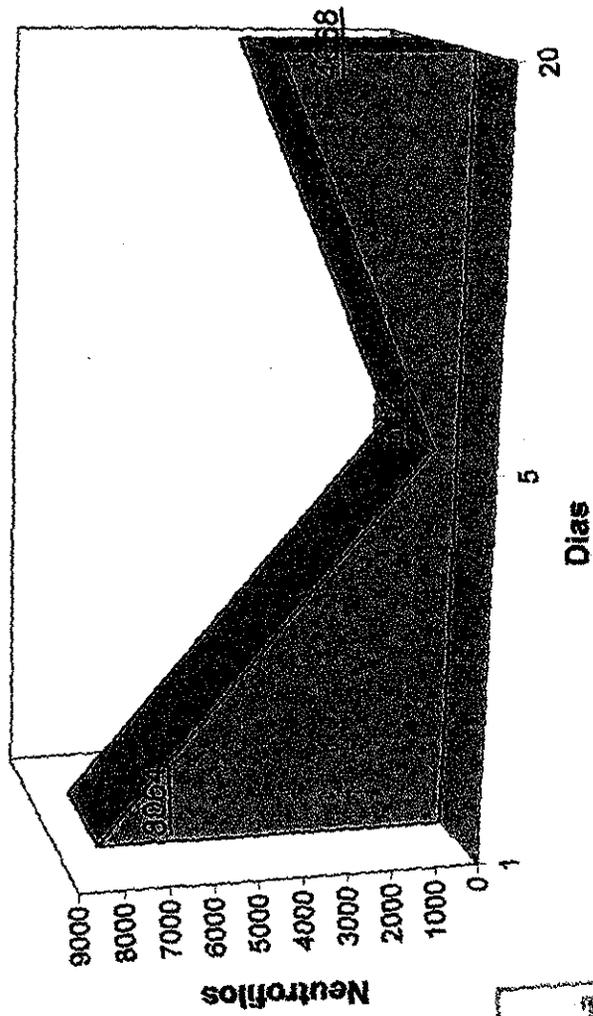
**CASO 3:** Paciente femenino de 12 años de edad con disgerminoma de ovario. A quien se le aplicaron 12 ciclos de quimioterapia con adriamicina cisplatino y ciclofosfamida la primera se suspendió al cuarto ciclo por disminución de la fracción de eyección. Posterior a cada ciclo se dio factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos por 10 días. En este caso la paciente no fue hospitalizada sin embargo requirió en cuatro ocasiones la suspensión de ciclofosfamida por inmunosupresión. En la primera ocasión disminuyeron los neutrofilos de 1870 a 1200; las siguientes fueron consecutivas de 1064, 1176 y 1048, con incremento al siguiente ciclo de 1490 con los que se le aplicó quimioterapia completa (Gráfica 6).

**CASO 4:** Paciente masculino de 2 años de edad con sarcoma renal de células claras quien recibió como tratamiento vincristina en 12 ocasiones semanales y posteriormente cada mes, con actinomicina D y

ciclofosfamida Además se aplicó conjuntamente radioterapia , ifosfamida y carbaplatino en 6 ocasiones por recaída, con aplicación de FECGM por 10 días a la aplicación de la misma, presentando neutropenia en una ocasión de 1806 a 480 , requiriendo internamiento con paso de antibiótico un esquema y recuperación en 7 días con incremento a 3136 (Gráfica 7).

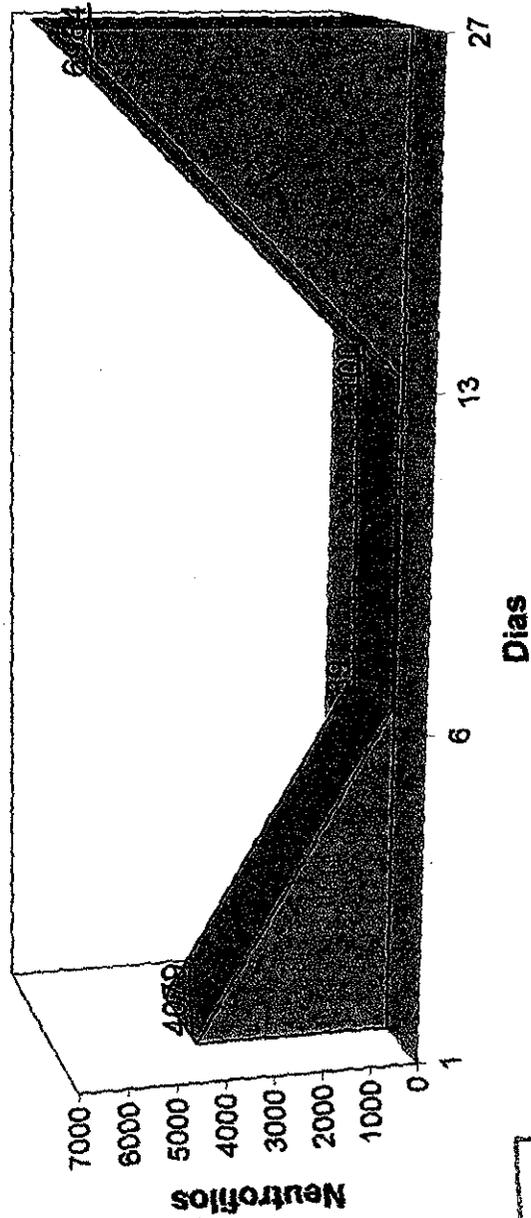
La neutropenia se presento en el 100% de los pacientes con tumores sólidos sometidos a quimioterapia aun con el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, sin embargo se presentó neutropenia sin proceso infeccioso en un 25%.

Gráfica 1



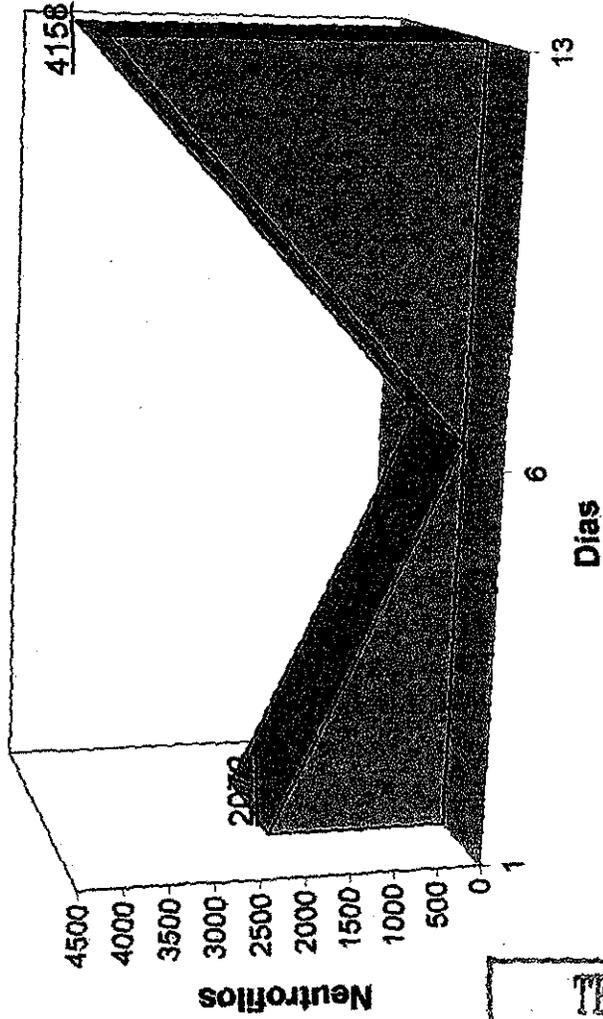
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 2



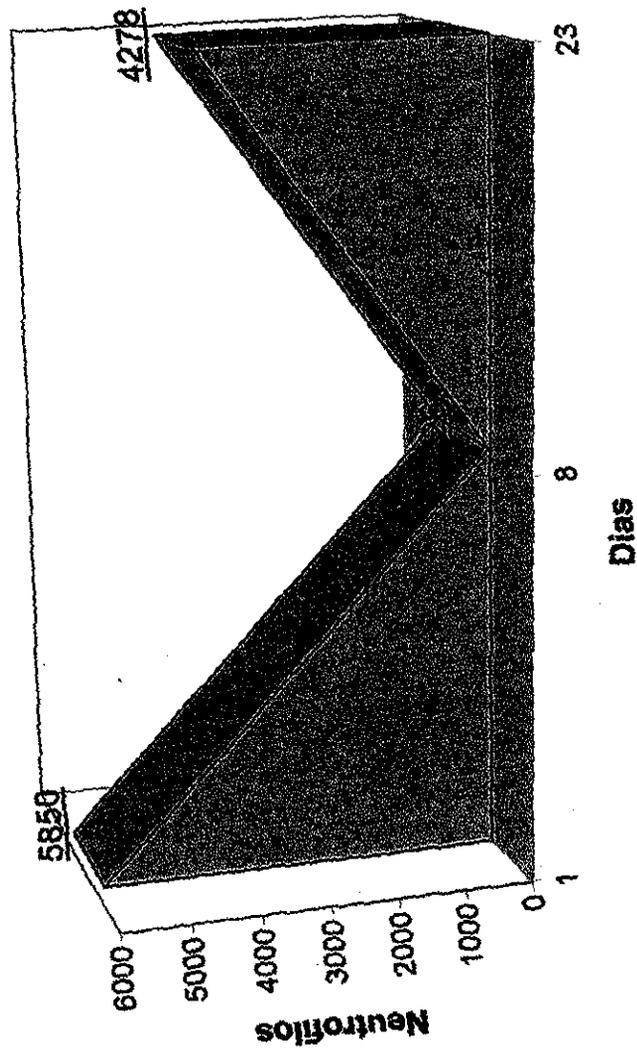
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 3



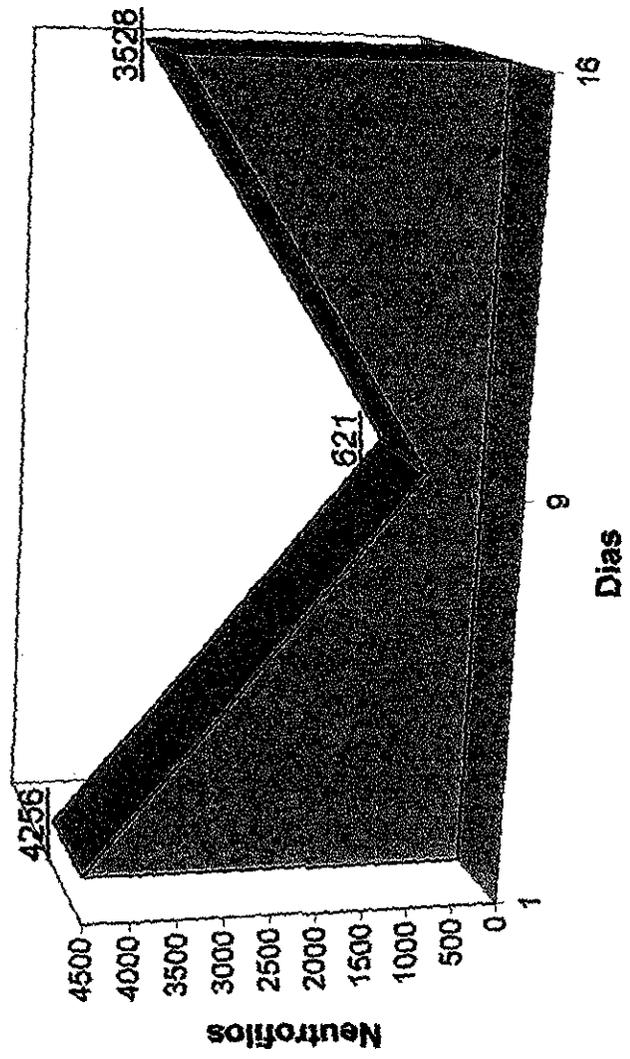
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 4



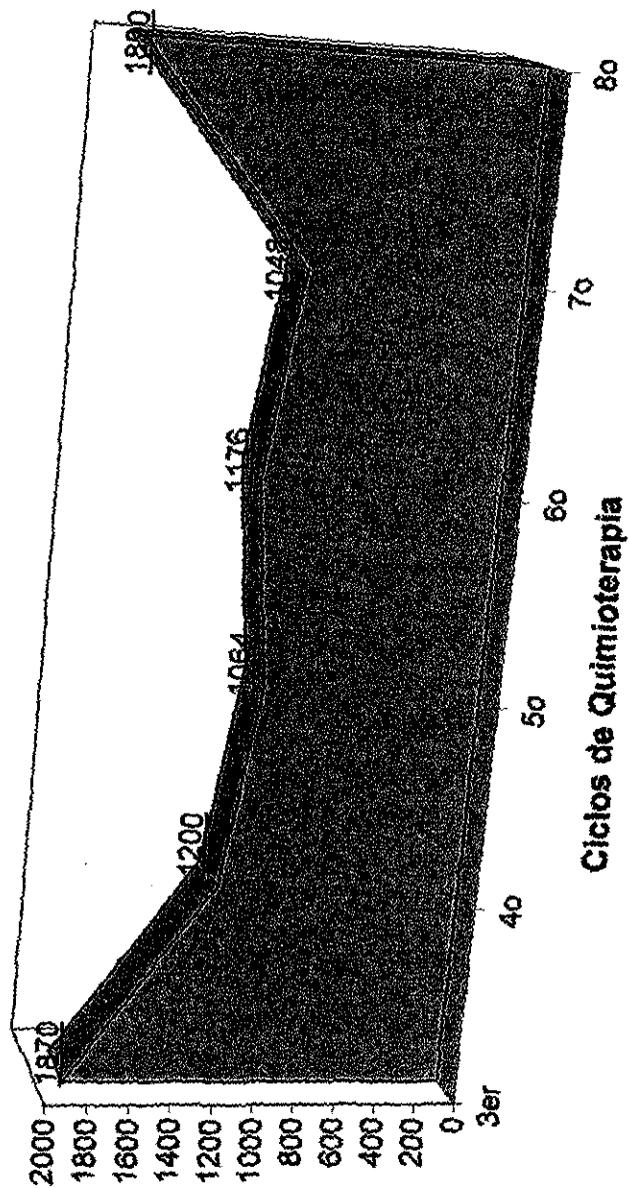
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Gráfica 5



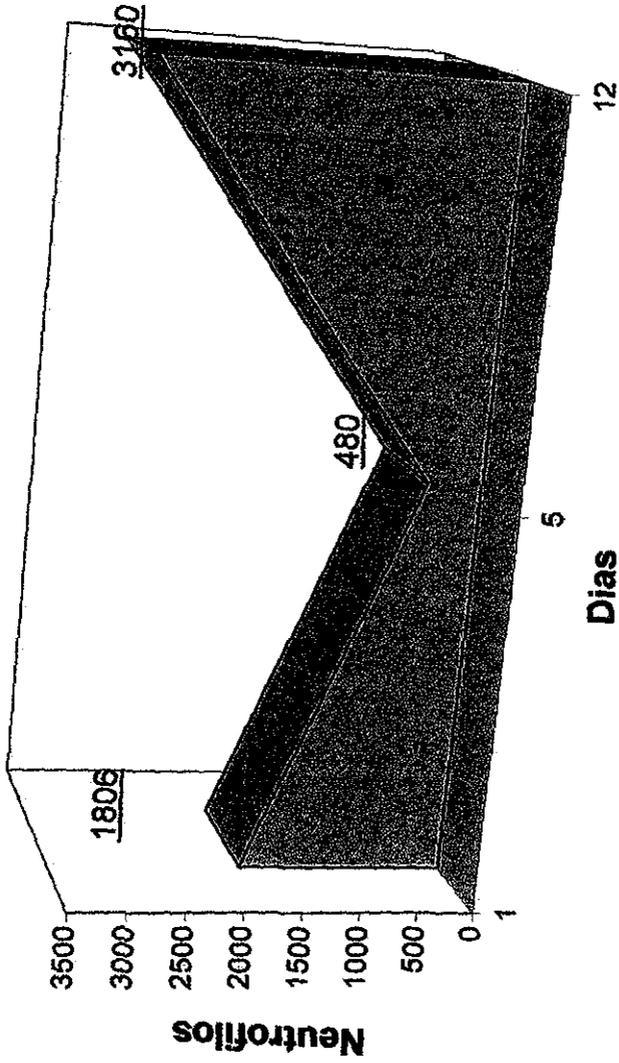
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Gráfica 6**



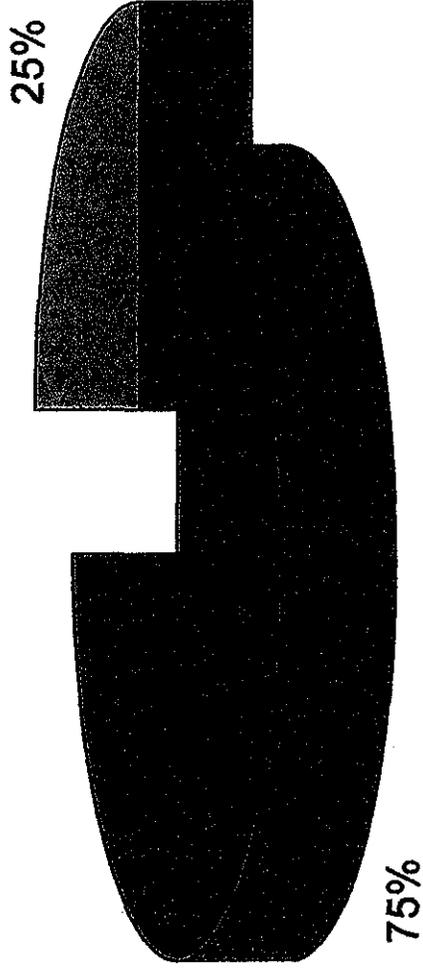
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Gráfica 7**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

# Frecuencia de Neutropenia con uso de Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos



- Neutropenia sin proceso infeccioso
- Neutropenia con proceso infeccioso

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN:

La neutropenia es la toxicidad más común que limita la dosis convencional de quimioterapia en pacientes con tumores sólidos. El factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos es una estrategia que se utiliza para estimular la proliferación y maduración de células mieloides progenitoras y reducir la neutropenia y las complicaciones(1) Una de las complicaciones que de la neutropenia que hay que tomar en cuenta es la enterocolitis secundaria ya que ésta puede llevar a la muerte hasta en un 50% de los pacientes. (5). También un incremento en los regímenes de dosis intensas puede ser permitido con el uso de leucomax como apoyo para disminuir la toxicidad (7).

Existen controversias en cuanto a la efectividad del factor estimulantes de colonias de macrófagos y granulocitos. Sin embargo hay diversidad de estudios que demuestran la efectividad de este; tanto en tratamiento de neutropenia, con o sin fiebre, profiláctico posterior al uso de quimioterapia y en las complicaciones como mucositis, como inmunomodulador, y en la terapia de trasplante de médula. (2)

En 1997 Pelt L.J., De Craen A.J. Demuestran que el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos reduce el periodo de neutropenia en niños con tumores sólidos quienes fueron tratados con dosis convencionales de quimioterapia; se revisaron pacientes con osteosarcoma, sarcoma de Ewing y rhabdomyosarcoma quienes recibieron dosis de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos en dosis de 5 microgramos por Kg de peso por 10 días posterior al paso de quimioterapia (combinación de diferentes agentes de quimioterapia) en el segundo ciclo de la misma , demostrando disminución del periodo de neutropenia.(8).

En 1998. Chybicka A., Boguslwska Jaworska J, demostraron que el uso de factor estimulantes de granulocitos y macrófagos en el periodo de neutropenia reduce el número de días febriles y una disminución de procesos infecciosos así como duración y complicaciones de las mismas. En la aplicación de 306 ciclos de factor estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos ( 5 microgramos por Kg. peso) a 146 niños de 5 a 18 de años de edad durante periodo de neutropenia asociada a quimioterapia en paciente con tumores sólidos (5)

Así tambien hay diversidad de estudios que demuestran que el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y mácrofagos puede tener efectos importantes en diversos órganos.

Sin embargo en este estudio los resultados no fueron satisfactorios ya que de los 4 expedientes de pacientes que se revisaron presentaron neutropenia severa en mas de 3 ocasiones requiriendo internamiento en dos de ellos los cuales recibieron antibióticos y presentaron micosis sistémicas con periodos largos de internamiento, disminuyendo así la calidad de vida del paciente. En una paciente no fue necesario internamiento y aplicación de antibióticos sin embargo presentó neutropenia en 5 ocasiones por lo que se requirió suspender quimioterapia inmunosupresora hasta contar con una cuenta de neutrofilos superior a 1500, por lo que esto retrasa la recuperación del paciente. Otro paciente presentó neutropenia severa en dos ocasiones requiriendo internamiento y administración de antibiótico aunque en este caso la neutropenia fue moderada, el efecto esperado con la aplicación de FECGM no fue el esperado.

## **CONCLUSIONES**

**Al realizar este estudio, se puede concluir que la neutropenia continua siendo la toxicidad más común que limita la dosis convencional de quimioterapia.**

**La neutropenia y fiebre es la causa mas común de internamiento en pacientes sometidos a quimioterapia.**

**Los procesos infecciosos durante el periodo de neutropenia prolongan la estancia intrahospitalaria de estos pacientes disminuyendo así la calidad de vida de los mismos.**

**La efectividad de los antibióticos de amplio espectro continua siendo un pilar importante para el manejo coadyuvante de pacientes con neutropenia y procesos infecciosos secundaria al uso de quimioterapia.**

**Según los resultados reportados en este estudio se demuestra que el uso de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos como profilaxis para neutropenia y tratamiento de la misma no fue significativo.**

**Se abre una ventana para continuar investigando sobre otros efectos de el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos para disminuir la toxicidad de la quimioterapia así como para el desarrollo de nuevas estrategias o medicamentos para minimizar los efectos tóxicos de la quimioterapia a nivel hematopoyético.**

## BIBLIOGRAFIA

1. Eileen M. Johnston and Jeffrey Crawford: Hematopoietic Growth factors in the reduction of chemotherapeutic toxicity. *Seminars in Oncology*, Vol. 25, N° 5 (October), 1998: pp 552-561.
2. Blackwell S. Crawford J: Filgrastim (r met HuG- CFS ) in the chemotherapy setting in Morstyn G Dexter TM (eds):NY, Marcell Dekker, 1994, pp 103-116.
3. Thatcher N, Lee SM: Dose intensity in small cell lung cancer. *Seminars Oncology* 1998 Apr; 25 (suppl 4): p 8-12.
4. Couderc LJ: Pulmonary toxicity of chemotherapy and G/GM-CSF: a report five cases. *Respir Med* 1999 Jan; 93(1) pp 65-68.
5. Graham J Liescheke. GJ. Burgess A: Drug therapy granulocyte colony stimulating factor and granulocyte macrophage stimulating factor. *Engl J Med* 1992 Vol 32 pp 99-106.
6. David. S: Neutropeni and enterocolitis; *Cancer* , January 1, 1992 Vol 69, N° 1.
7. Sugimoto M. G- CSF producing gastric anaplasitic large cell lymphoma complicating esophageal cancer. *Dig Dis Sci* 1999 oct; 44 (10):p 2035-8.
8. Maher DW, Lieschkle GJ, Green M, et al Filgrastim in patients with chemotherapy\_induced febril neutropenaia. *Ann Intern Med* 121:492\_501,1994.
9. Spiekerrmann K, Roesler J, et al: Funtional features of neutrophils induced by G-CSF and GM -CSF treatment: Differential effects and clinical implications. *Leukemia* 11:466-478,1997.
10. ASCO Ad Hoc Colony- Stimulating Factor Granulocyte colony stimulation factor in vivo . *Proct Natl Acad Sci USA* 50:26-31, 1992.

11. Saverese DMF, Chung- Chang H, Stewart FM . Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors J. Clin Oncol 15:2981-2995,1997.
12. Negro S, Nasuda N, Furuse K, et al: Dose -intensive chemotherapy in extensive stage small- cell lung cancer chemotherapy Pharmacol 40 S570-73,1997.
13. Jones SE, Scottstaedt MW, Duncan LA, et al: Randomized double-blind prospective trial to evaluate the effects of sargramostim versus placebo in a moderate-dose fluorouracil, dexorubicin, and cyclophosphamide adjuvant chemotherapy program for stage II and III breast cancer. J. Clin Oncol 14:2976:2983, 1996.
14. Yau JC, Eidhart JA, Triozzi P, et al Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor support for dose intensive cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin. Am J Hematol 51:289-295, 1996.
15. Kaku K, Takashashi M, Moriyama Y, et al: Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after chemotherapy in patients with non Hodgkin's lymphoma; A placebo controlled double blind phase III trial Leuk lymphoma 11:229-238, 1993.
16. Mitchell PLR, Morland BJ, Dick G et al: Clinical benefits and cost savings of interventional G-CSF therapy in patients with febrile neutropenia following chemotherapy. Blood 86:500, 1995 (suppl 1, abstr).

17. **Mayordomo vera JI, Rivera F, Diaz-Puente MT, et al: Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony stimulating factors. J Natl Cancer Inst 87:803-808, 1995.**
18. **Anaissie EJ, Vartivarian S, Bodey GP, et al: Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ( Eschericia coli- derived) in cancer patients whit fever and neutropenia. Am J Med 100: 17-23, 1996.**
19. **Vallenga E, Uvl-de Groot CA, de Wit R, et al: Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony- stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia.J Clin Oncol 14:619-627,1996.**
20. **Ravaud A, Chevreau C, Bonichon F, et al A phase III trial of recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factot (GM-CSF) as corrective treatment in patients with neutropenic fever following antineoplastic chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 14:261, 1995 (abstr).**
21. **Aviles A, Guzman R, Garcia E, et al: Results of a rendomozed trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with infection and severe granulocytopenia. Anticancer Drugs 7:392-397, 1996**
22. **Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of filgrastim *jn* remission induction and consolidation therapy for adults with *de novo* acute myeloid leukemia. Blood 90:4710-4718, 1997.**
23. **Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al: Effect of granulocyte colony-stimulating factot on neutropenia and associte morbidity due to**

chemotherapy for transitional cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 318:1414 – 1422, 1988.

24. Garst J, O'Rourke MA, Herndon J, et al: G-CSF titration based on the absolute neutrophil count (ANC) for use in weekly solid tumor chemotherapy regimens. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:119a, 197 (abstr).
25. Crawford J, Kreisman H, Garewal H, et al: The impact of filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post chemotherapy. *Ann Oncol* 8:1-9, 1997.