

11218



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"  
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

ESTUDIO PROSPECTIVO, ALEATORIZADO, COMPARATIVO DE  
FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) CONTRA FACTOR  
ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITO (FEC-G) EN  
EL TRATAMIENTO DE LA MIELOSUPRESIÓN POST-  
QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN LEUCEMIAS AGUDAS.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA

ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. MARCO ANTONIO MARTINEZ SOLAR

ASESORES:  
DR. JORGE VELA OJEDA  
DRA. EVELIA SÁNCHEZ CORTES



MÉXICO, D.F.

2005

0350167



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.

DR. JESUS ARENAS OSUNA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA INVESTIGACION MEDICAS

UMAE ESPECIALIDADES

"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"



Dr. Marco Antonio Martinez

solar.

21/sep/2005

P.A  
*[Handwritten signature]*

DR. JORGE VELA OJEDA

JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

UMAE ESPECIALIDADES

"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

*[Handwritten signature]*

MARCO ANTONIO MARTINEZ SOLAR

SERVICIO DE HEMATOLOGIA

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

UMAE ESPECIALIDADES

"DR. ANTONIO GFRAGA MOURET"

## INDICE.

Título	Página
Abstract _____	4
Antecedentes _____	6
Planteamiento del problema y justificación _____	13
Hipótesis _____	14
Objetivos _____	15
Evaluación estadística _____	16
Resultados _____	17
Discusión _____	31
Conclusión _____	34
Bibliografía _____	35
Anexos _____	38
Carta de consentimiento _____	38
Tabla de números aleatorios _____	40
Cronograma de actividades _____	41

ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO COMPARATIVO DE FACTOR DE TRANSFERENCIA (FT) CONTRA FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITO (FEC-G) EN EL TRATAMIENTO DE LA MIELOSUPRESION POSTQUIMIOPTERAPIA INTENSIVA EN LEUCEMIAS AGUDAS

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia (días de neutropenia, días de antibióticos, días de fiebre, días de hospitalización, requerimientos transfusionales y días de trombocitopenia del FT en comparación con el FEC-G en el tratamiento de la mielosupresión posterior a quimioterapia intensiva en leucemias agudas. Comparar los costos de ambos tratamientos.

**MATERIAL Y METODOS:** De Junio del 2003 y Junio del 2005, en un ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y comparativo se incluyeron 21 pacientes mayores de 16 años, con el diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica o linfoblástica que requirieron de quimioterapia de intensificación. Los pacientes se aleatorizaron para recibir factor de transferencia (FT) o factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) posterior a la quimioterapia intensiva. Se evaluó la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG), días de neutropenia, así como la presencia de procesos infecciosos, choque séptico, niveles de células CD3, CD4, CD8, NK Y NKT pretratamiento y después de la recuperación del tratamiento, así como los costos en ambos grupos. Se determinó la SLE y SG en base a las curvas de Kaplan Meier y prueba de log rank. Todos lo pacientes firmaron cartas de consentimiento informado y se consideraron los aspectos éticos de la Declaración de Helsinki modificadas en 1993.

**RESULTADOS:** De un total de 21 pacientes, 13 fueron incluidos al grupo de FT y 8 al grupo de FEC-G, la SLE para el grupo de FT fue de 12 meses vs 10 meses para el grupo de FEC-G (P=0.4). La SG fue de 16 meses para el grupo de FT vs 15 meses para el grupo de FEC-G (P=0.6). Los días de neutropenia, niveles basales y de recuperación de células CD3,CD4,CD8, NK y NKT, no presentaron diferencias estadísticas, pero si se observó diferencia en el costo del tratamiento, mayor para el grupo de FEC-G.

**CONCLUSIONES:** La recuperación postquimioterapia es similar, tanto clínica como inmunológicamente cuando se utiliza FT o FEC-G, sin embargo el tratamiento con FT es mas barato, por lo que podría ser de utilidad en el tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia.

**Palabras claves:** factor de transferencia (FT); factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G), mielosupresión, leucemia.

PROSPECTIVE RANDOMIZED AND COMPARATIVE TRIAL OF TRANSFER FACTOR (TF) vs GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR (G-CSF) IN THE TREATMENT OF MYELOSUPPRESSION AFTER INTENSIVE CHEMOTHERAPY IN ACUTES LEUKEMIAS.

**OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy (days of neutropenia, use of antibiotics, days with fever, days of hospitalization, number of transfusions, thrombocytopenia) of TF versus G-CSF in the treatment of myelosuppression after intensive chemotherapy in acute leukemias.

**MATERIALS AND METHODS:** Between June 2003 and June 2005, 21 patients with acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia were included in a prospective randomized and comparative trial. After receiving intensive chemotherapy, the patients were randomized to receive TF vs G-CSF. Disease free survival (DFS), overall survival (OS), days with neutropenia, frequency of infection and septic shock, the values of CD3, CD4, CD8, NK and NKT cells before and after treatment as well as costs were compared.

**RESULTS:** Thirteen of 21 patients were included in the TF group and 8 to the G-CSF group. DFS was 12 months for TF group and 10 months for G-CSF group ( $P=0.4$ ). OS was 16 months and 15 months respectively ( $P=0.6$ ). There were no statistical differences between both groups for days of neutropenia, use of antibiotics, days with fever, days of hospitalization, number of transfusions, days with thrombocytopenia, neither for the values immune cells analyzed before and after treatment. Cost of G-CSF group was greater than TF group.

**CONCLUSIONS:** Clinical and immunologic recovery of patients with acute leukemia who have been exposed to intensive chemotherapy and have received TF or G-CSF after chemotherapy, are the same. Even though, the treatment with G-CSF is more expensive, so we propose that TF could be utilized in the treatment of Neutropenia induced by intensive chemotherapy, at least in acute leukemia patients.

**Keywords:** transfer factor (TF), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), mielosupresión, leukemia.

## ANTECEDENTES.

El tratamiento inicial de las enfermedades oncohematológicas (leucemias agudas, leucemias crónicas, linfomas y mieloma múltiple) incluye el uso de agentes antineoplásicos y en algunos casos radioterapia. Cuando la enfermedad es de alto riesgo (de mal pronóstico) el uso de quimioterapia intensiva es indispensable, sin embargo, la complicación que siempre está presente es el daño que produce la quimioterapia en la médula ósea (mielosupresión) lo cual se traduce en neutropenia (riesgo de infecciones) y trombocitopenia (riesgo de hemorragia) que pueden poner en peligro la vida del enfermo (1).

En estos casos, las infecciones por bacterias (Gram positivas y Gram negativas), hongos (candidiasis, aspergilosis) y virus (herpes simple, herpes zoster, citomegalovirus) son frecuentes (2). La complicación más común es la infección ocasionada por la pérdida o la deficiencia de los mecanismos básicos de defensa del organismo como son:

- 1.- Pérdida de la integridad de la piel y mucosas.
- 2.- Neutropenia.
- 3.- Inmunosupresión inducida por el tratamiento y por la misma enfermedad.
- 4.- Flora bacteriana endógena y gérmenes hospitalarios.
- 5.- Cuerpos extraños (catéteres, biopsias).
- 6.- Estado nutricional.

En la década de los 70's las infecciones más frecuentes eran debidas a gérmenes gram negativos, posteriormente, en la década de los 80's los gérmenes predominantes eran los gram positivos (debido al uso de antimicrobianos dirigidos en contra de bacterias gram negativas) y el 20% de los pacientes neutropénicos se infectaban con hongos.

Los principales microorganismos causantes de infección son: 1. los que provienen de la flora endógena, 2. los transmitidos por el personal médico y paramédico y 3. introducidos al organismo por procedimientos invasivos y catéteres. El espectro de los microorganismos causantes de infección cambia de acuerdo al día de neutropenia: en los primeros cinco días predominan las bacterias gram positivas en un 50%, gram negativas 40% y hongos 10%, sin embargo, en los días subsiguientes las infecciones por gram positivos tienen una frecuencia de 30%, gram negativos 30% y hongos 40%. Las bacterias gram positivas más frecuentes son: *estreptococo viridans*, *estafilococo aureus* o *epidermidis*, *corynebacterium sp* y *bacillus sp* y de las bacterias gram negativas las que predominan son: *enterobacterias* y *pseudomona aeruginosa*. Con menor frecuencia se aíslan gérmenes anaerobios que pueden ocasionar sepsis cuyo punto de partida es la zona anorectal.

En las infecciones por hongos, los principales factores predisponentes son la neutropenia, la mucositis post-quimioterapia, el tratamiento con esteroides, nutrición parenteral y el uso de antibióticos de amplio espectro.

Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G) y de granulocitos y macrófagos (FEC-GM) disminuyen la probabilidad de complicaciones por neutropenia, disminuyen los días de estancia hospitalaria, el uso de antibióticos y los días con fiebre y neutropenia (3), sin embargo, su alto costo nos obliga a utilizarlos solo en los casos en los que se ha demostrado su efecto benéfico, por medio de ensayos clínicos aleatorizados. Las guías de uso de estos factores se han publicado desde 1994 y se han actualizado en 1997 y 2001 (4,5). Estas indicaciones incluyen: 1.- profilaxis primaria de neutropenia febril (el factor es administrado un día después de que ha terminado la quimioterapia y antes de que inicie la neutropenia) y 2.- tratamiento solo en pacientes con alto riesgo de choque séptico,



junto con antibióticos (el factor es aplicado al tiempo en que ocurre la neutropenia). El esquema mayormente usado para FEC-G es: 5 µg/kg/día por vía subcutánea iniciando un día después del término de la quimioterapia y hasta la recuperación de los neutrófilos totales > 1500 mm<sup>3</sup> por 2 días consecutivos. En el caso de la leucemia mieloide crónica en fase acelerada o blástica, síndromes mielodisplásicos y leucemia mieloblástica aguda se puede acelerar la recuperación de los neutrófilos sin el riesgo de proliferación de las células tumorales (6).

#### **Factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G).**

Después de que la molécula de DNA de FEC-GM se clonó y secuenció (1984), se hizo lo mismo con el cDNA de FEC-G (1986) (7). Esta es una glicoproteína que existe en dos formas igualmente activas (glicosilada y no glicosilada). Se puede utilizar tanto por vía endovenosa como por vía subcutánea. Después de su aplicación hay un descenso leve de los leucocitos el cual revierte con las dosis subsiguientes. Utilizando dosis mayores a 10µg/kg puede existir un incremento en los monocitos y linfocitos. La neutrofilia inducida por este factor, se acompaña de desviación a la izquierda (mielocitos, promielocitos y ocasionalmente blastos). Posterior a la aplicación de 4-5 dosis de 5-10µg/kg, aumentan 50-100 veces la cantidad de células progenitoras hematopoyéticas, las cuales se pueden utilizar en trasplante. Después de suspender el tratamiento, los neutrófilos descienden a sus valores normales en 4-7 días. Los neutrófilos de pacientes tratados con FEC-G tienen actividad normal, incluso se ha descrito una mayor capacidad para producir superóxido. Dosis de 30µg/kg/día inducen leucocitosis > 50 000/mm<sup>3</sup> al día 3-5 de su aplicación.

Efectos adversos. El dolor óseo es su complicación más común (20% de los pacientes). Con el uso de analgésicos comunes, este síntoma se controla. La fiebre es otro síntoma frecuente y en raras ocasiones se han reportado casos de vasculitis y reacciones

anafilactoides. La vía preferida de aplicación es la subcutánea, sin embargo, cuando se infunde por vía endovenosa, debe realizarse en un periodo corto de tiempo (15-20 minutos) (8). La vida media de eliminación del FEC-G no glicosilado usado a dosis de 3-60µg/kg por vía endovenosa, oscila entre 1.3 a 7.2 horas. Cuando se utiliza por vía subcutánea, los niveles séricos del factor se mantienen en 10 ng/ml durante 10 a 16 horas. Su mecanismo de eliminación no está bien claro.

#### **Factor de transferencia.**

Desde 1949, Lawrence demostró que el extracto de células o el lisado de células sanguíneas y el resultado de la diálisis de este producto, podía ser usado para transferir pasivamente la reactividad a tuberculina de donadores con prueba cutánea positiva a receptores con prueba cutánea negativa (9). El extracto dializado de leucocitos posee efectos específicos dependientes de antígeno y efectos no específicos. Este dializado contiene distintos componentes incluyendo algunos con efectos no específicos (adyuvante) y al menos uno con efectos específicos dependientes de antígeno que es el factor de transferencia (FT). Los efectos no específicos del extracto se sabe que son función de moléculas pequeñas farmacológicamente activas como nucleótidos cíclicos, prostaglandinas, serotonina, histamina, ascorbato, nicotinamida y ciertos aminoácidos y purinas; en cambio, los efectos específicos están dados por péptidos o complejos péptido-RNA que están presentes en el dializado, lo cual es el FT específico de antígeno (10,14). Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud. Los efectos inespecíficos del dializado que se han reportado incluyen: aumento en la actividad quimiotáctica de monocitos y neutrófilos, aumento de la migración de neutrófilos, acumulo de nucleótidos cíclicos (cGMP) en monocitos, aumento en la formación de rosetas T y aumento en la respuesta blastogénica a antígenos y mitógenos.

Ensayos de actividad de factor de transferencia *in vivo* e *in vitro*.

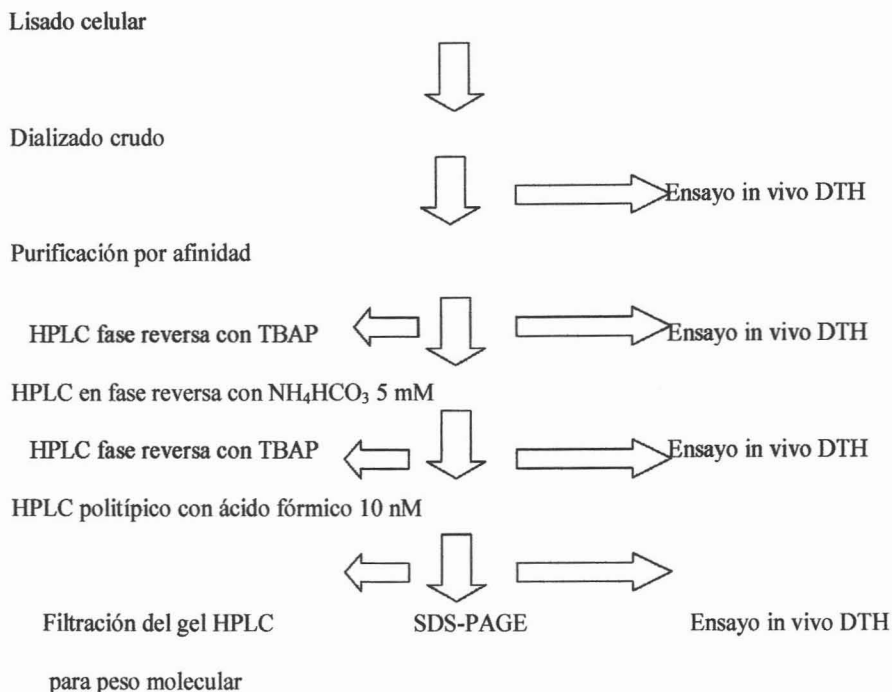
Después de un tratamiento con FT se usan las pruebas cutáneas para demostrar la transferencia de la hipersensibilidad de tipo tardío. Los ensayos *in vitro* para correlacionar con la hipersensibilidad de tipo tardío incluyen: transformación de linfocitos por síntesis de DNA, estimulación de linfocitos por síntesis de proteínas o producción de citocinas que afectan la migración de leucocitos y macrófagos. Se han logrado producir factores de transferencia en varios modelos animales como cobayos, primates, ganado bovino, perros, ratón, rata, conejos y cerdo. En algunos casos, el FT se puede usar entre diversas especies.

El material presente en el dializado del extracto de leucocitos se ha pensado que sea un complejo polipéptido fosfodiéster o un complejo péptido-RNA, sin embargo este material ha demostrado su resistencia a: fosfatasa alcalina, fosfodiesterasa, ribonucleasa, desoxiribonucleasa y tripsina, mientras que se inactiva el efecto de especificidad antigénica con el tratamiento con fosfodiesterasa I, pronasa o proteinasa K.

Los posibles mecanismos de acción que se han postulado incluyen: des-represión de genes que influyen sobre la actividad del linfocito, actividad de superantígeno, expansión clonal y activación de linfocitos y monocitos, los cuales directa o indirectamente producen linfocinas (11).

El FT se ha utilizado por vía parenteral sin embargo se ha demostrado que también es activo por vía oral (12).

**Purificación del FT.** La estructura propuesta por Burguer et al (13) es de un péptido unido a un oligonucleótido que posee un grupo hidroxilo 3' a través de una unión fosfodiéster y que es lábil a la fosfodiesterasa II y estable con la fosfodiesterasa I. El esquema de purificación del FT propuesto por Rozzo et al (14) es el siguiente:



Un bazo de un ratón sensibilizado que contiene  $10^8$  leucocitos mononucleares posee FT suficiente para transferir la hipersensibilidad de tipo retardado a 1000-10 000 receptores no sensibilizados, es decir, femtomolas de FT son suficientes para inducir respuesta. El peso molecular del FT específico oscila entre 4900 a 5400 KDa.

El procedimiento para preparar el FT es el siguiente: De donadores sanos previamente estudiados, se extraen 500 ml de sangre total heparinizada, se agrega 250 ml de solución dextran 70 al 6% en solución de NaCl 0.9%, se mezcla y deja en reposo 60 min. a 25°C. Se separa la fracción del plasma rica en leucocitos y se centrifuga a 2000g por 10 min a 25°C, el contenido se resuspende en 1 ml de agua bidestilada y posteriormente se

congela a  $-70^{\circ}\text{C}$  y se descongela a  $37^{\circ}\text{C}$  en 10 ocasiones. La mezcla se transfiere a un saco de diálisis y se dializa en contra de 100 ml de agua destilada. El dializado se liofiliza y se almacena a  $-20^{\circ}\text{C}$  y se esteriliza por filtración a través de un filtro de miliporo de 0.45 micras.

1ml de FT=  $1 \times 10^9$  leucocitos (15).

La aplicación del FT carece de efectos colaterales o efectos secundarios.

Las principales enfermedades en las que se ha usado el FT hasta la fecha incluyen: enfermedades infecciosas (coccidioidomicosis anérgicas, leishmaniasis, toxoplasmosis, candidiasis mucocutánea, infecciones por gérmenes piógenos, herpes genital, herpes zoster, varicela, sarampión, hepatitis viral, SIDA), enfermedades autoinmunes, enfermedades alérgicas y enfermedades neoplásicas benignas (16). Es de resaltar la importancia del FT en el tratamiento de enfermedades virales como el herpes zoster, en donde ha demostrado su superioridad cuando se ha comparado con el estándar de oro que es aciclovir (17).

Fernández et al. (18) utilizaron FT posterior a quimioterapia intensiva en 22 pacientes con leucemia aguda. Once pacientes recibieron FT y 11 fueron el grupo control. La recuperación de neutrófilos fue más rápida en el grupo de FT (5 VS 22 días), así mismo, los días en tratamiento con antibiótico (10 VS 25 días) y los requerimientos transfusionales de plaquetas y eritrocitos. También se observó en este estudio un mejor control de la sepsis en los pacientes que recibieron FT.

No existen hasta la fecha estudios que comparen FT con FEC-G, motivo del presente estudio.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.**

El cáncer es un problema de salud mundial. En algunos países, después de los padecimientos cardiovasculares, constituye la segunda causa de defunciones en la población adulta. El pronóstico ha mejorado en estos pacientes debido al advenimiento de nuevos medicamentos quimioterapéuticos, mejores técnicas de radioterapia y cirugía y sobre todo debido al uso de dosis intensivas de quimioterapia, las cuales pueden ir seguidas de trasplante de células hematopoyéticas o de factores de crecimiento hematopoyético.

En este último caso, la quimioterapia intensiva es capaz de producir complicaciones que pueden poner en peligro la vida del enfermo, como por ejemplo: infecciones (bacterianas, por hongos y virus) y hemorragia por trombocitopenia. Para disminuir el riesgo de hemorragia, al enfermo se le transfunden concentrados plaquetarios obtenidos por el método de aféresis y para prevenir infecciones el paciente recibe antimicrobianos en forma profiláctica. Está demostrado que la utilización de FEC-G o FEC-GM después de la quimioterapia intensiva, produce disminución en los días de estancia hospitalaria, los días con fiebre, días con antibióticos y los días con neutrófilos  $< 500 \text{ mm}^3$ , sin embargo, no se ha demostrado una mejor supervivencia libre de enfermedad ni supervivencia global. Además estos factores de crecimiento hematopoyético tienen un alto costo, por lo que es necesario contar con algún medicamento que logre los mismos o mejores efectos, sin toxicidad y a un costo menor.

El FT ha demostrado ser de utilidad en procesos infecciosos, enfermedades autoinmunes y en algunos casos de cáncer.

¿Tiene el FT la misma o mejor utilidad que FEC-G en el manejo de la mielosupresión posterior a quimioterapia intensiva?

## **HIPOTESIS.**

H<sub>0</sub>. El factor estimulante de colonias de granulocito (FEC-G) es más eficaz que el factor de transferencia (FT) en el tratamiento de la mielosupresión posterior a quimioterapia intensiva.

H<sub>1</sub>. El FT es más eficaz al FEC-G en el tratamiento de la mielosupresión posterior a quimioterapia intensiva.

H<sub>2</sub>. El FEC-G es igual de eficaz que el FT en el tratamiento de la mielosupresión posterior a quimioterapia intensiva.

## **OBJETIVOS.**

- 1.0 Evaluar la eficacia (días de neutropenia, días con antibióticos, días con fiebre, días de hospitalización, requerimientos transfusionales, días de trombocitopenia) del FT en comparación al FEC-G en el tratamiento de la mielosupresión posterior a quimioterapia intensiva.
- 2.0 Estudiar la recuperación inmunológica post-quimioterapia de ambos tratamientos (estudio basal y post-quimioterapia de linfocitos CD3, CD4, CD8, CD19, NK, TNK).
- 3.0 Comparar costos de cada uno de los esquemas de tratamiento.
- 4.0 Comparar supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en ambos grupos.



## 6. EVALUACIÓN

- 6.1 Se analizarán a los pacientes por medio de estratificación en dos grupos: patologías mieloides y patologías linfoides. Las variables cualitativas se analizarán utilizando la prueba de  $X^2$  o exacta de Fisher (según el número de variables en cada celdilla). Las variables cuantitativas se analizarán por medio de la prueba de U de Mann Whitney para variables independientes. Las cuentas de linfocitos se estudiarán por medio de la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas. El análisis de supervivencia libre de enfermedad se realizará por medio de las curvas de Kaplan y Meier y su diferencia utilizando la prueba de Log-Rank. El evento ocurrido en cada grupo se manejará con 1 y los pacientes censados con 0. El evento se considerará cuando un paciente muera o tenga recaída de la enfermedad. La supervivencia global se analizará con las mismas pruebas que la supervivencia libre de enfermedad. En este caso un evento se considerará cuando el paciente muera. Los pacientes censados serán aquellos que estén vivos (en recaída o no).
- 6.2 **Aleatorización.** A cada paciente se le asignará un número de tratamiento que se estratificará de acuerdo al tipo de tratamiento y de acuerdo al tipo de patología (linfoide o mieloide). Ver anexo 2.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 21 pacientes: 12 femeninos y 9 masculinos (Tabla 1), con una mediana de edad 30.7 años (rango 16 a 59 años) con diagnóstico de leucemia aguda mieloblástica (4/21) y linfoblástica (17/21) (Tabla 2), los cuales fueron aleatorizados para recibir durante la etapa de postquimioterapia factor de transferencia o factor estimulante de colonias de granulocitos, de los cuales 13/21 (masculinos 6/13, 46% y femeninos 7/13, 54%) pacientes recibieron factor de transferencia y 8/21 (masculinos 3/8, 37.5% y femeninos 5/8, 62.5%) factor estimulante de colonias de granulocitos ( $P=0.9$ ).

**Tabla 1. Género de acuerdo al tipo de tratamiento recibido**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Factor de transferencia</b>		
Masculino	6	46.2%
Femenino	7	53.8%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>
<b>FEC-G</b>		
Masculino	3	37.5%
Femenino	5	62.5%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

Con una mediana de edad de 33 años (rango = 16 a 59 años) para el grupo de factor de transferencia vs. 28 años (rango = 16 a 50 años) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos ( $p=0.4$ ) (Tabla 2).

**Tabla 2. Promedio de edad de acuerdo a tratamiento recibido**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Edad mínima</i>	<i>Edad máxima</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	16	59	33.31
FEC-G	16	50	28.13

Trece pacientes fueron tratados con factor de transferencia y de ellos, 3/13 (23%) recibieron quimioterapia de inducción a la remisión para leucemia mieloblástica aguda y 10/13 (77%) quimioterapia de inducción para leucemia linfoblástica aguda; los pacientes que recibieron factor estimulante de colonias de granulocitos fueron en total 8 de los cuales 1/8 (12.5%) recibió quimioterapia de inducción a la remisión para leucemia aguda mieloblástica y 7/8 (87.5%) recibieron quimioterapia para leucemia linfoblástica aguda (P=0.9) (Tabla 3).

**Tabla 3. Tipo de quimioterapia y tratamiento recibido**

<i>Tratamiento post-OT</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Factor de transferencia</b>		
Inducción remisión LMA	3	23.1%
Inducción remisión LLA	10	76.9%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>
<b>FEC-G</b>		
Inducción remisión LMA	1	12.5%
Inducción remisión LLA	7	87.5%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

De los pacientes que recibieron factor de transferencia, 4/14 (31%) presentaron procesos infecciosos y en el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos 1/7 (12.5%) (P=0.6) (Tabla 4).

**Tabla 4. Infección presentada de acuerdo al tipo de tratamiento**

<i>Tratamiento post-OT</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Factor de transferencia</b>		
No	9	69.2%
Si	4	30.8%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>
<b>FEC-G</b>		
No	7	87.5%
Si	1	12.5%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

Los agentes infecciosos confirmados para el grupo de factor de transferencia fueron 3/13 (23%): bacterias en dos pacientes y hongos en otro (Tabla 5). Del grupo del factor estimulante de colonias de granulocitos un paciente (12.5%) tuvo infección bacteriana, sin embargo presentó cuadro de choque séptico (Tabla 6).

**Tabla 5. Agente infeccioso por grupo de tratamiento recibido**

<i>Tratamiento post-OT</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Factor de transferencia</b>		
Ninguna	10	76.9%
Bacterias	2	15.4%
Hongos	1	7.7%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>
<b>FEC-G</b>		
Ninguna	7	87.5%
Bacterias	1	12.5%
Hongos	0	0
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

**Tabla 6. Choque séptico y tratamiento recibido**

<i>Tratamiento post-OT</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Factor de transferencia</b>		
No	13	100%
<b>FEC-G</b>		
No	7	87.5%
Si	1	12.5%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

Los pacientes en recaída que fueron incluidos en ambos grupos fueron en total 9/21, de los cuales 6/13 (46%) fueron incluidos en el grupo de factor de transferencia y 3/8 (37.5%) en el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.9) (Tabla 7).

**Tabla 7. Pacientes con recaída incluidos en el estudio**

<i>Tratamiento post-OT</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<b>Factor de transferencia</b>		
No	7	53.8%
Si	6	46.2%
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>100%</b>
<b>FEC-G</b>		
No	5	62.5%
Si	3	37.5%
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100%</b>

La mediana de dosis de factor de transferencia administradas postquimioterapia fueron de 19.9 (mínima=14 y máxima=28) vs. 13.5 (mínima=10 y máxima=17) para el grupo de factor estimulante de granulocitos (P=0.0008) (Tabla 8).

**Tabla 8. Dosis de FT y FEC-G**

<i>Tratamiento post-OT</i>	<i># Dosis mínima</i>	<i># Dosis máxima</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	14	28	19.92
FEC-G	10	17	13.50

La mediana de días de neutropenia ( $<100/\text{mm}^3$ ) fue de 9.5 (mínima = 4 y máxima = 19) para el grupo de factor de transferencia vs. 6 (mínimo = 3 y máximo = 14) para el grupo de FEC-G (P=0.1).

**Tabla 9. Días de Neutropenia  $<100$**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	4	18	9.54
FEC-G	3	14	5.88

La mediana de días de neutropenia  $<500/\text{mm}^3$  fue de 3.7 (mínima 2 y máxima 5) para el grupo de factor de transferencia vs. 2.7 (mínima = 0 y máxima = 5) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.1) (Tabla 10).

**Tabla 10. Días de Neutropenia  $<500$**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	2	5	3.77
FEC-G	0	5	2.75

La mediana de días de plaquetopenia  $< 20\ 000/\text{mm}^3$  fue de 6.6 (mínima de 0 y máxima de 20) para el grupo de factor de transferencia vs. 6.2 (mínima = 3 y máxima = 12) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.8) (Tabla 11).

**Tabla 11. Días de trombocitopenia  $<20\ 000$**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	0	20	6.62
FEC-G	3	12	6.25

La mediana de transfusión de concentrados eritrocitarios fue de 2 (mínima de 0 y máxima de 5) para el grupo de factor de transferencia vs. 2.5 (mínima=0 y máxima=6) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.5) (Tabla 12).

**Tabla 12. Transfusiones de paquete globular**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	0	5	2.00
FEC-G	0	6	2.50

La mediana de transfusión de concentrados plaquetarios fue de 3.6 (mínima de 0 y máxima de 8) para el grupo de factor de transferencia vs. 4.2 (mínima = 1 y máxima = 11) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P= 0.6) (Tabla 13).

**Tabla 13. Transfusiones de plaquetas**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	0	8	3.69
FEC-G	1	11	4.25

La mediana de CD3 basal fue de 228.7/ $\mu$ L (mínima = 3.7 y máxima = 572) para el grupo de factor de transferencia vs. 182.0286/ $\mu$ L (mínima = 11.00 y máxima = 546) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.6) (Tabla 14).

**Tabla 14. Niveles basales de CD3/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	11	546.00	182.0286
FEC-G	3.71	572.00	228.7469

La mediana de CD4 basal fue de 125.2/ $\mu$ L (mínima = 3.2 y máxima = 431) para el grupo de factor de transferencia vs. 95.0 / $\mu$ L (mínima = 3.3 y máxima = 324.0) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.6) (Tabla 15).

**Tabla 15. Niveles basales de CD4/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	3.21	431.00	125.2546
FEC-G	3.30	324.00	95.0429

La mediana de CD8 basal fue de 98.8/ $\mu$ L (mínima = 9.0 y máxima = 200.0) para el grupo de factor de transferencia vs. 83.7/ $\mu$ L (mínima = 4.5 y máxima = 283.0) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.7) (Tabla 16).

**Tabla 16. Niveles basales de CD8/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	9.00	200.00	98.8231
FEC-G	4.50	283.00	83.7000

La mediana de NK basal fue de 34.6/ $\mu$ L (mínima = 1.4 y máxima = 124.0) para el grupo de factor de transferencia vs. 48.8/ $\mu$ L (mínima = 0.5 y máxima = 164.5) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.6) (Tabla 17).

**Tabla 17. Niveles basales de NK/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	1.40	124.00	34.6091
FEC-G	.50	164.50	48.8571



La mediana células NKT basal fue de 21.8/ $\mu$ L (mínima = 0 y máxima =119.0) para el grupo de factor de transferencia vs. 44.4/ $\mu$ L (mínima = 0.9 y máxima = 194.0 para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.4) (Tabla 18).

**Tabla 18. Niveles basales de NKT/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	00.00	119.00	21.8273
FEC-G	.90	194.00	44.4429

La mediana de células CD3+ post-tratamiento fue de 649.6/ $\mu$ L (mínima = 7.8 y máxima = 1162.0) para el grupo de factor de transferencia vs. 695.5/ $\mu$ L (mínima = 4.2y máxima = 1 870.0) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.9) (Tabla 19).

**Tabla 19. Niveles post-tratamiento de CD3/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	7.81	1162.00	649.6810
FEC-G	4.21	1870.00	695.5525

La mediana de CD4+ post-tratamiento fue de 417.1/ $\mu$ L (mínima = 64.0 y máxima = 648.0) para el grupo de factor de transferencia vs. 536.0/ $\mu$ L (mínima = 28.0 y máxima = 1342.0) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos, con una P=0.7 (Tabla 20).

**Tabla 20. Niveles post-tratamiento de CD4/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	64.00	648.00	417.1000
FEC-G	28.00	1342.00	536.0000

La mediana de CD8+ post-tratamiento fue de 338.3/ $\mu$ L (mínima = 53.0 y máxima = 493.0) para el grupo de factor de transferencia vs. 419.5/ $\mu$ L (mínima = 38.0 y máxima = 112.0) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos, con una P=0.7 (Tabla 21).

**Tabla 21. Niveles post-tratamiento de CD8/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	53.00	493.00	338.3000
FEC-G	38.00	1112.00	419.5000

La mediana de células NK post-tratamiento fue de 61.4/ $\mu$ L (mínima = 10.0 y máxima = 155.0) para el grupo de factor de transferencia vs. 291.7/ $\mu$ L (mínima = 0.9 y máxima = 772.0) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.2) (Tabla 22).

**Tabla 22. Niveles post-tratamiento de NK/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	10.00	155.00	61.4375
FEC-G	.90	772.00	291.7250

La mediana de células NKT post-tratamiento fue de 58.2/ $\mu$ L (mínima = 8.0 y máxima = 147.0) para el grupo de factor de transferencia vs. 205.0/ $\mu$ L (mínima = 1.1 y máxima = 705.0) para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos. (P=0.4) (Tabla 23).

**Tabla 23. Niveles post-tratamiento de NKT/ $\mu$ L**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	8.00	147.00	58.2000
FEC-G	1.10	705.00	205.0250

La mediana del costo de día-cama fue de \$52 143.6 para factor de transferencia vs. \$50 400 para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (p=0.8) (Tabla 24).

**Tabla 24. Costo día cama**

<i>Tratamiento post-OT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	\$ 6039	\$ 80528.00	\$ 52143.615
FEC-G	\$ 6327	\$ 71900.00	\$ 50400.125

La mediana del costo de antimicrobianos fue de \$638.1 para el grupo de factor de transferencia vs. \$284.5 para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.4) (Tabla 25).

**Tabla 25. Costo tratamiento con antimicrobianos**

<i>Tratamiento post-OT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	\$ 00	\$ 4639.37	\$ 638.1569
FEC-G	\$ 00	\$ 612.43	\$ 284.4800

La mediana del costo en transfusiones fue de \$3255.3 para el grupo de factor de transferencia vs. \$3915.0 para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos, (p=0.4) (Tabla 26).

**Tabla 26. Costo transfusiones**

<i>Tratamiento post-OT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	\$ 00	\$ 5800.00	\$ 3255.3846
FEC-G	\$ 580.00	\$ 7540.00	\$ 3915.0000

La mediana del costo de exámenes de laboratorio fue de \$683.0 para el grupo de factor de transferencia vs \$534.0 para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.02) (Tabla 27).

**Tabla 27. Costo laboratorios**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	\$ 432.00	\$ 864.00	\$ 683.0769
FEC-G	\$ 288.00	\$ 768.00	\$ 534.0000

La mediana del costo de aspirado de médula ósea y biopsia de hueso fue de \$98.0 para ambos grupos (Tabla 28).

**Tabla 28. Costo aspirado médula ósea**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Costo</i>
Factor de transferencia	\$ 98.00
FEC-G	\$ 98.00

La mediana del costo de cultivos fue de \$33.9 para el grupo de factor de transferencia vs. \$36.7 para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos (P=0.7) (Tabla 29).

**Tabla 29. Costo de cultivos**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	\$ 00	\$ 49.00	\$ 33.9231
FEC-G	\$ 00	\$ 49.00	\$ 36.7500

La mediana del costo del medicamento usado después de la quimioterapia (FT o FEC-G) fue de \$10 961.5 (mínima = \$7980 y máxima = \$15 960) vs. \$19948.5 (mínima = 14 509.0 y máxima = 26 116.0 respectivamente) (P=0.0001) (Tabla 30).

**Tabla 30. Costo tratamiento**

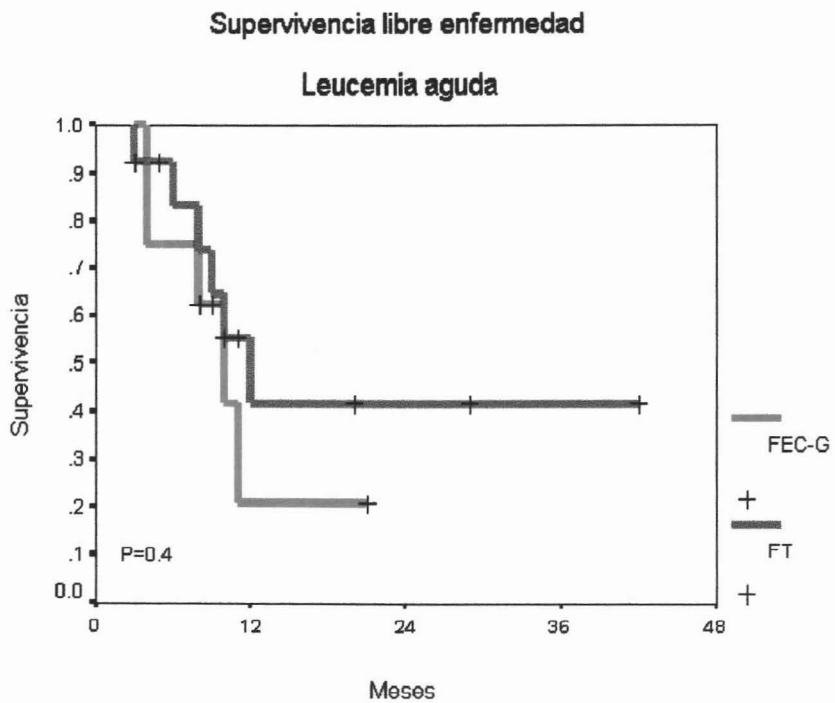
<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	\$ 7980.00	\$ 15960.00	\$ 10961.5380
FEC-G	\$ \$ 14509.00	\$ 26116.00	\$ 19948.5000

La mediana del costo total del tratamiento para el grupo del factor de transferencia fue de \$67 814.8 (mínima = \$ 21 355.6 y máxima = \$ 101 063.3), y para el grupo del FEC G de \$ 75 216.8 (mínima = \$34 991.0 y máxima = \$ 101 281.4 (P=0.4) (Tabla 31).

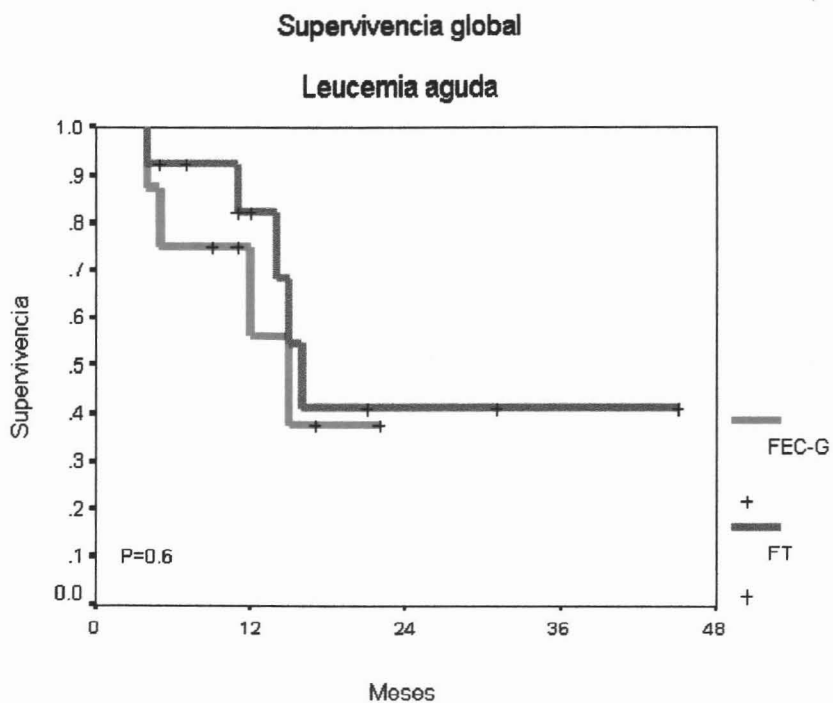
**Tabla 31. Costo total del tratamiento**

<i>Tratamiento post-QT</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>Promedio</i>
Factor de transferencia	\$ 21355.66	\$ 101063.32	\$ 67814.080
FEC-G	\$ 34991.00	\$ 101281.43	\$ 75216.8550

El tiempo de supervivencia libre de enfermedad para el grupo de FT fue de 22 meses con una mediana de 12 meses, y para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos de 11 meses con una mediana de 10 meses ( $P=0.4$ ) (Figura 1).



El tiempo de supervivencia global fue de 26 meses con una mediana de 16 meses para el grupo de factor de transferencia y para el grupo de factor estimulante de colonias de granulocitos de 14 meses con una mediana de 15 meses ( $P=0.6$ ) (figura 2).



## DISCUSION

Las leucemias agudas son un grupo heterogéneo de neoplasias que afectan a la célula progenitora hematopoyética o a la célula comisionada. Tienen la capacidad de detener el proceso de diferenciación en sus diferentes etapas lo cual es la base de la clasificación fenotípica.

Son divididas en dos grandes grupos: linfoblásticas y mieloblásticas, basadas en la célula de origen y difieren una de otra por la presentación clínica, curso, y respuesta a la terapia (1).

La quimioterapia usada para su tratamiento es causante de una complicación que siempre esta presente como lo es el daño a la médula ósea (mielosupresión) lo cual se traduce en neutropenia grave, que causa en los pacientes procesos infecciosos por agentes bacterianos Gram positivos (especies de *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus faecalis*, etc) y Gram negativos (*E.coli*, especies de *Klebsiella*, *Pseudomona aeruginosa*, especies de *Enterobacter*, *Proteus*, *Salmonella*, *Haemophilus influenzae*, etc) principalmente, para lo cual contamos con lineamientos para inicio de antimicrobianos profilácticos, sobre todo cuando el paciente tiene una cifra de neutrófilos  $<500/\text{mm}^3$  o bien cuando existe fiebre  $>38.0^{\circ}\text{C}$   $>$  de 1 hora de duración o cuando se identifica algún agente viral (herpes simple, herpes zoster, citomegalovirus) o micótico (cándidiasis, aspergilosis).

Para acortar el periodo de mielosupresión postquimioterapia es factible el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos, con los cuales se han demostrado resultados favorables, que han sido la base para la publicación de lineamientos para el uso



de FEC-G (los últimos del año 2000) en los que se recomienda el uso de este factor en pacientes con leucemias agudas. (19)

Con FEC-G usado en pacientes con LMA, se ha demostrado acortamiento en el número de días de hospitalización, al disminuir el tiempo de neutropenia y la incidencia de infecciones severas, sin embargo no se ha demostrado beneficios en términos de prolongación de la duración de la respuesta completa o supervivencia global, no obstante la evidencia disponible indica que el FEC-G puede recomendarse después de completar la quimioterapia de consolidación. (20)

En la LLA se ha documentado que puede administrarse al finalizar la terapia de inducción a la remisión o en el primer curso de postremisión, con un acortamiento en la duración de la neutropenia de  $<1\ 000/\text{mm}^3$  por una semana, disminuyendo la incidencia y duración de las hospitalizaciones y la adquisición de infecciones graves, sin demostrar prolongación en la supervivencia libre de enfermedad o en la supervivencia global.(2).

Así mismo el uso del factor de transferencia en pacientes portadores de leucemia aguda fue utilizado posterior a la administración de quimioterapia intensiva, reportándose resultados de recuperación rápida de neutrófilos en el grupo que recibió factor de transferencia con respecto al grupo control (5 vs 22 días), así como los días de tratamiento antimicrobiano (10 vs 25 días) y los requerimientos transfusionales de plaquetas y eritrocitos, y baja frecuencia de infecciones en el grupo de factor de transferencia. Por lo que de acuerdo a lo reportado en la literatura los dos factores pueden ser utilizados en el tratamiento postquimioterapia, pero hasta el momento no se había realizado ningún trabajo comparativo entre los dos factores, motivo del presente estudio.

Este estudio se realizó en pacientes con diagnóstico de leucemias agudas con un predominio de la leucemia linfoblástica aguda con edades entre 16 a 59 años que recibieron

quimioterapia de consolidación en primera remisión completa (12/21) o en segunda remisión completa (9/21).

En el grupo de factor de transferencia se presentaron más casos de fiebre en total fueron 4, 3 de los casos por infecciones, de los cuales dos fueron atribuidos a bacterias y uno a origen viral, en el otro caso no se demostró agente causal. En el grupo de FEC G, se observó un caso de fiebre por bacterias que finalizó en choque séptico, sin embargo no hubo diferencias en los dos grupos en cuanto a procesos infecciosos.

Dentro de los valores que si tuvieron diferencias estadísticas, se encontró el número de dosis del medicamento aplicado, administrándose un número mayor de dosis en el grupo de factor de transferencia, esto debido a que en algunos pacientes se aplicó una dosis cada 12 horas.

El costo del tratamiento tuvo significado estadístico, siendo el del grupo del factor de transferencia mas barato \$ 10 961.54 (\$7980.0-\$15960.0) comparado con el grupo de FEC G \$ 19 948.50 (\$14 509.0-\$26 116.0). Esto es importante debido a que contamos con un fármaco que es útil para el manejo de la mielosupresión post-quimioterapia de pacientes posterior en países en vías de desarrollo y además de que resulta el manejo mucho más económico en casi un 50% en comparación al costo del FEC-G. Además de poder utilizar este medicamento sin presentar riesgo alguno de reactivación de la enfermedad, esto sobre todo en LMA.

El lo referente a la supervivencia libre de enfermedad (SLE), para el grupo del factor de transferencia fue 12 meses y FEC G de 10 meses, sin presentar diferencias estadísticas.

En la supervivencia global (SG) el grupo de factor de transferencia presentó 16 meses y el grupo del FEC G de 15 meses, sin diferencia estadística.

## CONCLUSIONES

En nuestro estudio se confirmó que el factor de transferencia produjo resultados similares a los obtenidos por el FEC-G, pero el costo resultó mucho menor (50% menor del costo del tratamiento), por lo que este medicamento podría ser un buen sustituto del FEC-G en el manejo de pacientes con mielosupresión postquimioterapia, al menos en pacientes con leucemias agudas.

Así mismo es importante resaltar que este es el primer estudio comparativo que se realiza en la literatura mundial, ya que el FT se comparó contra el estándar de oro (FEC-G) y no contra un grupo control como fue realizado en el primer estudio realizado en 1993 y al no haber diferencias significativas en contra del FT se considera que podría ser utilizado en pacientes con mielosupresión postquimioterapia por lo menos en países en vías de desarrollo.

Las conclusiones anteriores deben tomarse con precaución, debido a que el tamaño de la muestra calculado no se ha completado y estos resultados son preliminares.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Savarese DMF, Hsieh CH, Stewart FM. Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2981-2995.
2. Chanock SJ, Pizzo PA. Infectious complications of patients undergoing therapy for acute leukemia: Current status and future prospects. *Semin Oncol* 1997;24(1):132-140.
3. Buchner T, Hiddemann W, Wormann B, et al. Hematopoietic growth factors in acute myeloid leukemia: Supportive and priming effects. *Semin Oncol* 1997;24(1):124-131.
4. Bennett CH, Weeks JA, Somerfield MR, et al. Use of hematopoietic colony stimulating factors: comparison of the 1994 and 1997 American Society of Clinical Oncology surveys regarding ASCO clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17(11):3676-3681.
5. Ozer H, Armitage J, Bennet L, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3558-3585.
6. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1992;327(2):99-106.
7. Souza LM, Boone TC, Gabrilove J, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986;232:61-65.
8. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1992;327(1):28-35.

9. Lawrence HS. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1949;71:516-522.
10. Lawrence HS. Transfer factor in cellular immunity. *Harvey Lect* 1974;68:239-250.
11. Klesius PH, Fudenberg HH, Smith CL. Comparative studies of dialyzable leukocyte extracts containing transfer factor. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 1980;3:247-260.
12. Jeter WS, Kibler R, Soh TC, Stephens CAL. Oral administration of bovine and human dialyzable transfer factor to human volunteers. In Khan et al. (Eds), *Immune Regulators in Transfer Factor* 1979: p.451, Academic Press, New York.
13. Burger DR, Vanderbark AA, Dunnick W, et al. Human transfer factor: structural properties suggested by hprp chromatography and enzymatic sensitivities. *J Immunol* 1979;122:1091-1098.
14. Rozzo SJ, Kirkpatrick CH. Purification of transfer factors. *Mol Immunol* 1992;29(2):167-182.
15. Schulkind ML, Adler III WH, Altemeier III WA, et al. Transfer factor in the treatment of a case of chronic mucocutaneous candidiasis. *Cellular Immunol* 1972;3:606-615.
16. Estrada-Parra S, Cabezas-Q R, Velasco-C O, et al. El sistema inmune y el uso del factor de transferencia. *Ciencia UANL* 1999;2(3):237-243.
17. Estrada-Parra S, Nagaya A, Serrano E, et al. Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Inter J Immunopharmacology* 1998;20:521-535.

18. Fernández O, Díaz N, Morales E, et al. Effect of transfer factor on myelosuppression and related morbidity induced by chemotherapy in acute leucemias. *Br J Haematol* 1993;84:423-427.
19. Ozer H, Armitage JO. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: evidence- based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 3558-3585.

## ANEXO I.

### Carta de consentimiento informado

Lugar y fecha: \_\_\_\_\_

Se me ha informado que padezco una enfermedad llamada leucemia aguda \_\_\_\_\_  
Para controlar mi enfermedad, es necesario el uso de medicamentos llamados quimioterapia, los cuales producirán disminución de mis defensas y de mis plaquetas por espacio de 2 a 3 semanas, por lo cual yo estaré en riesgo de padecer alguna infección grave o sangrado que pueden poner en peligro mi vida. Para prevenir estas complicaciones, mis médicos me aplicarán, cuando ellos juzguen conveniente, antibióticos y transfusiones de plaquetas, lo cual disminuye el riesgo de complicaciones. Se me ha informado también, que existen dos tipos de medicamentos, que pueden ayudar a que mi recuperación de la quimioterapia, sea más rápida. Estos medicamentos se llaman "filgrastim o factor estimulante de colonias de granulocitos" y "factor de transferencia". Los dos medicamentos ya han sido probados en humanos en todo el mundo y los únicos efectos que pudieran ocasionar en mi organismo después de aplicarlos son: fiebre, dolor muscular, escalofrío. Se me ha informado también que si acepto participar en este estudio, por medio del azar, se me designará solo alguno de los dos medicamentos. El aceptar entrar a este estudio me asegura que se me apliquen los medicamentos sin ningún costo, por lo que por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado "ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO COMPARATIVO DE FACTOR DE TRANSFERENCIA CONTRA FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITO (FEC-G) EN EL TRATAMIENTO DE LA MIELOSUPRESIÓN POST-QUIMIOTERAPIA INTENSIVA EN ENFERMEDADES ONCOHEMATOLÓGICAS", registrado ante el Comité Local de Investigación con el número \_\_\_\_\_. El objetivo de este estudio es comparar la eficacia y la toxicidad de los dos tratamientos que actúan haciendo más rápida la recuperación de las complicaciones de mi quimioterapia. Se me ha explicado que mi participación consistirá en: recibir uno de los dos tratamientos durante 10-14 días, para lo cual necesitare estar internado en el Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. Durante mi participación en el estudio se me realizará una historia clínica y un examen físico completo, así mismo, se me tomará en 6 ocasiones (dos veces por semana) sangre de una vena para exámenes de laboratorio y cultivos de sangre. Se me realizará un aspirado de médula ósea antes y después del tratamiento con quimioterapia. Los beneficios esperados de mi participación en el presente estudio son el acortamiento en el número de días en que mis defensas estarán bajas y en el número de días en que permanezca yo internado. Sólo utilizaré el medicamento indicado por mi médico y/o el investigador clínico. Cualquier información nueva

que esté disponible sobre los medicamentos y que pueda alterar mi deseo de participar en el estudio clínico, ésta me será dada rápidamente. Entiendo que los expedientes médicos usados para documentar mi tratamiento serán mantenidos en confidencialidad, pero que la información necesaria para el análisis estadístico en la interpretación del estudio clínico en todos los pacientes que estén involucrados, podrá ser revisada por las autoridades regulatorias. Entiendo que estas autoridades pueden inspeccionar estos expedientes, pero mi identidad no será descubierta, excepto en circunstancias extraordinarias, y que seré informado si se presenta el caso. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta a mis médicos acerca de mi participación en el programa. Entiendo que puedo abandonar el estudio clínico en cualquier momento sin perjuicio de otras oportunidades de tratamiento en la Institución en la cual se llevará a cabo el estudio clínico. También entiendo que el estudio clínico puede ser suspendido en cualquier momento y que si esto sucede esta suspensión es en interés de mi bienestar. Entiendo que mi participación inicial y continua en el estudio clínico es voluntaria, y que mi rechazo a participar no involucrará una pena o pérdida de beneficios a los cuales yo tengo derecho.

Nombre del Investigador: <b>Jorge Vela Ojeda Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Seris y Zaachila s/n Col. La Raza, teléfono: 57821088 ext. 1703</b>			
Firma			
Nombre de la Paciente:			
Firma			
Nombre del Testigo			
Firma			
Nombre del Testigo			
Firma			
Fecha:			
	DÍA	MES	AÑO

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



**ANEXO 2.**

**TABLA DE NUMEROS ALEATORIOS.**

FT LINFOIDES	FT MIELOIDES	FEC-G LINFOIDES	FEC-G MIELOIDES
1		2	
5		3	4
6	9		8
7	10		11
12			13
14		15	16
17	18		
	19	20	21
22			23
27	26	25	24
28		29	30
31	33		32
		35	34
	37	38	36
			39
			40
42			41
43	45	44	
	46	47	
50	49	48	
52		51	
53	55		54
58	56	57	
	60	59	
	61		62
64	63	65	
	67	66	
	68		
	69	70	
		71	72

**ANEXO 3. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.**

	Abril 2003	Mayo-2003- Abril 2004	Mayo 2004	Mayo 2005	Junio 2005	Julio 2005
Presentación protocolo	X					
Inclusión de pacientes		X				
Término de inclusión			X			
Seguimiento de pacientes				X		
Escritura del trabajo					X	
Envío a publicación						X

	Día -6 a 0	Día + 1- +14	Día+3,+6,+10,+13,+17,+20,	Día -6, +21
Revisión criterios inclusión	X			
Firma consentimiento	X			
Aplicación QT	X			
Aplicación FEC-G/FT		X		
BH, QS, cultivos			X	
C. Linfocitos	X			X
Aspirado médula ósea				X