

11218

7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

I.S.S.S.T.E.

SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

LA APLICACION DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE GRANULOCITOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA, QUE CURSAN CON FIEBRE Y NEUTROPENIA POST QUIMIOTERAPIA

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALIDAD EN HEMATOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ROSA MA. JIMENEZ ALVARADO



SSSTE

MEXICO, D. F.

OCTUBRE

2001

55



Universidad Nacional
Autónoma de México



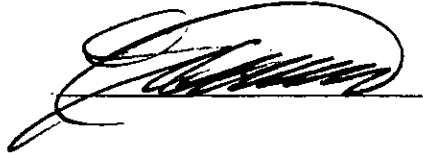
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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. MANUEL GONZALEZ VIVIAN
Subdirector de Enseñanza e Investigación



DR. SALVADOR GABIÑO AMBRIZ
Coordinador de Enseñanza



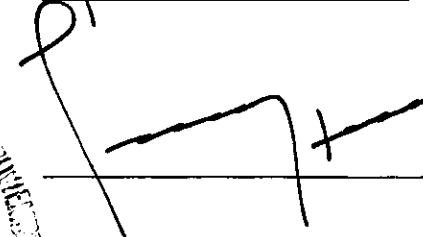
DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
Coordinador de Investigación



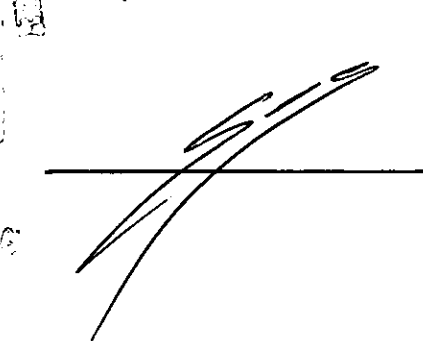
DR. MANUEL ANTONIO LOPEZ HERNANDEZ
Profr. Titular del Curso de Especialización
de Hematología



DR. MANUEL ANTONIO LOPEZ HERNANDEZ
Asesor de Tesis



DRA. SILVIA GARCIA
Jefe de Enseñanza e Investigación de
Servicios Modulares



INDICE

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCION	2
III. PACIENTES Y METODOS	4
IV. RESULTADOS	8
V. DISCUSION	11
VI. CONCLUSIONES	16
VII. BIBLIOGRAFIA	17

THE ADMINISTRATION OF THE GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WHO DEVELOP FEBRILE AND NEUTROPENIA POSTCHEMOTHERAPY.

Dra. Jiménez A RM. Dra. Anaya C. Irene. Dr. López H. MA. Service Hematology. CMN "20 NOVIEMBRE".

ABSTRACT. The study was prospective. They were included patient with lymphoblastic acute leukemia. They received intensive chemotherapy of Induction, Intensification or Consolidation. At random, a group received: initially, amikacin-ceftriaxone; if no had response after of three days, we added vancomycin and, after seven days, amphotericin. The other group received besides these antibiotics, stimulating factor of colonies of granulocytes (FEC-G). The groups were comparable in the magnitude of the initial neutropenia ($< 0.6 \times 10^9/L$), site of the infection, received chemotherapy, germens] isolated, age and sex.

The patient of the group that received FEC-G, cured in the course of 3.1 days; in the other group happened in 7.2 days ($p= 0.0001$). At last of the infectious episode, the number of neutrofiles, in the group with FEC-G, was of $1.9 \times 10^9/L$ versus $0.7 \times 10^9/L$ ($p= 0.0009$). The frailure was of 1 and 2 cases ($p= 0.46$). The global mortality was from 2.5%.

LA APLICACIÓN DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE GRANULOCITOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA, QUE CURSAN CON FIEBRE Y NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA. Jiménez A RM, Anaya C. Irene, López H. MA. Servicio de Hematología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

RESUMEN. El estudio fue prospectivo. Se incluyeron pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), que recibieron quimioterapia intensiva de Inducción, Intensificación o Consolidación. Al azar, un grupo recibió: inicialmente, amikacina-ceftriaxona; si no hubo curación: después de tres días se agrego vancomicina; después de siete días, anfotericina. Otro grupo recibió, además de estos antibióticos, factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). Los grupos fueron comparables en la magnitud de la neutropenia inicial ($<0.6 \times 10^9/L$), sitio de la infección, quimioterapia recibida, gérmenes aislados, edad y sexo.

Los pacientes del grupo que recibieron FEC-G, curaron en el curso de 3.1 días; en el otro grupo sucedió en 7.2 días ($p= 0.0001$). Al final del episodio infeccioso, la cuenta de neutrófilos, en el grupo con FEC-G fue de $1.9 \times 10^9/L$ versus $0.7 \times 10^9/L$ ($p= 0.0009$). Los fracasos fueron de 1 y dos casos ($p= 0.46$). La mortalidad global fue de 2.5%.

THE ADMINISTRATION OF THE GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA WHO DEVELOP FEBRILE AND NEUTROPENIA POSTCHEMOTHERAPY.

Dra. Jiménez A RM. Dra. Anaya C. Irene. Dr. López H. MA. Service Hematology. CMN "20 NOVIEMBRE".

ABSTRACT. The study was prospective. They were included patient with lymphoblastic acute leukemia. They received intensive chemotherapy of Induction, Intensification or Consolidacion. At random, a group received: initially, amikacin-ceftriaxone; if no had response after of three days, we added vancomycin and, after seven days, amphotericin. The other group received besides these antibiotics, stimulating factor of colonies of granulocytes (FEC-G). The groups were comparable in the magnitude of the initial neutropenia ($< 0.6 \times 10^9/L$), site of the infection, received chemotherapy, germens] isolated, age and sex.

The patient of the group that received FEC-G, cured in the course of 3.1 days; in the other group happened in 7.2 days ($p= 0.0001$). At last of the infectious episode, the number of neutrofiles, in the group with FEC-G, was of $1.9 \times 10^9/L$ versus $0.7 \times 10^9/L$ ($p= 0.0009$). The frailure was of 1 and 2 cases ($p= 0.46$). The global mortality was from 2.5%.

LA APLICACIÓN DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE GRANULOCITOS EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA, QUE CURSAN CON FIEBRE Y NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA. Jiménez A RM, Anaya C. Irene, López H. MA. Servicio de Hematología. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

RESUMEN. El estudio fue prospectivo. Se incluyeron pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), que recibieron quimioterapia intensiva de Inducción, Intensificación o Consolidación. Al azar, un grupo recibió: inicialmente, amikacina-ceftriaxona; si no hubo curación: después de tres días se agrego vancomicina; después de siete días, anfotericina. Otro grupo recibió, además de estos antibióticos, factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). Los grupos fueron comparables en la magnitud de la neutropenia inicial ($<0.6 \times 10^9/L$), sitio de la infección, quimioterapia recibida, gérmenes aislados, edad y sexo.

Los pacientes del grupo que recibieron FEC-G, curaron en el curso de 3.1 días; en el otro grupo sucedió en 7.2 días ($p= 0.0001$). Al final del episodio infeccioso, la cuenta de neutrófilos, en el grupo con FEC-G fue de $1.9 \times 10^9/L$ versus $0.7 \times 10^9/L$ ($p= 0.0009$). Los fracasos fueron de 1 y dos casos ($p= 0.46$). La mortalidad global fue de 2.5%.

INTRODUCCION.

La infección asociada a neutropenia es una complicación de la quimioterapia, responsable de elevada morbi-mortalidad en pacientes con leucemia aguda.

Un paciente inmunocomprometido tiene como dato clínico más frecuente, muchas veces el único, la fiebre. En pacientes con neutropenias intensas ($<1 \cdot 10^9/L$), los sitios infectados no presentan los habituales cambios inflamatorios y, por lo mismo, no se observan los conocidos síntomas y signos asociados. (4)

Los actuales regímenes de quimioterapia, para los pacientes con leucemia aguda, son sumamente intensivos y ocasionan, inevitablemente, neutropenia intensa por períodos de 14 a 21 días, con un nadir entre los 7 a 10 días (5,6,7). Este efecto indeseable de la quimioterapia se justifica por los mejores resultados obtenidos, en relación con la actividad de la enfermedad: mayor número de remisiones, aumento en la sobrevida libre de enfermedad y mayor frecuencia de curaciones (5, 9).

El control de las casi inevitables infecciones asociadas a la neutropenia depende de la prontitud con que se inicie el tratamiento antimicrobiano, la adecuada selección de antibióticos, el manejo de apoyo para las complicaciones y la duración de la neutropenia (10,12 ,21).

La duración de la neutropenia puede acortarse si se usa factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G). Existen varios informes al respecto, en relación al acortamiento de la neutropenia y la consecuente disminución en la severidad de las infecciones, días de hospitalización y, posiblemente, menores costos hospitalarios (1, 7, 23,24). En la mayoría de los estudios, el FEC-G se inicia al concluir la quimioterapia mielosupresiva y se mantiene hasta que los neutrófilos son superiores a $0.5 \times 10^9/L$ (11 a 18 días). Estos esquemas tienen el inconveniente del alto costo invertido en FEC-G (12). Algunos estudios alternos sugieren la posibilidad de emplearlos sólo en el caso

de que se presente infección, a partir del inicio de la misma, hasta su curación; el tiempo de administración es menor y los resultados parecen ser comparables al uso de FEC-G por mayor tiempo (2, 10, 11).

El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de la aplicación de FEC-G, en pacientes con LLA que han recibido quimioterapia y cursan con infección y neutropenia, en la duración de la neutropenia y en el destino de la infección.

PACIENTES Y METODOS.

El estudio fue prospectivo, comprendido en el período de agosto de 1997 a agosto de 1998, en pacientes con LLA que cursaron con fiebre atribuible a infección y neutropenia, posterior a la aplicación de quimioterapia, atendidos en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de cualquier sexo con leucemia linfoblástica aguda que hubieran recibido quimioterapia intensiva, con menos de $1 \times 10^9/L$ neutrófilos y una o más de las siguientes características:

- a) Foco infeccioso evidente,
- b) Fiebre persistente de $38^{\circ}C$ o más, en 24 horas no asociada a quimioterapia o uso de hemoderivados.
- c) Un episodio de fiebre de más de $38.5^{\circ}C$. no asociada a quimioterapia o uso de hemoderivados.

Los criterios de exclusión: Pacientes que estuvieran recibiendo factores estimulantes de colonias de granulocitos al momento de entrar al estudio; con hipersensibilidad conocida a los factores estimulantes de colonias de granulocitos; con antibióticos de amplio espectro en el curso de las últimas 48 horas; con creatinina superior a la normal; con evidencia clínica y radiológica de *N. carinii*. Negativa del paciente o familiares a ingresar al estudio.

Se consideraron criterios de eliminación: Insuficiencia renal o alteraciones vestibulo-acústicas atribuibles al régimen de antibióticos. Intolerancia al FEC-G. Defunción por causas ajenas al proceso infeccioso durante el curso del tratamiento.

Los programas de quimioterapia usados para el tratamiento de LLA están diseñados para niños y adultos. Todos tienen fases de *Inducción*, *Intensificación*, *Consolidación*, *Profilaxis al Sistema Nervioso Central* y *Mantenimiento*. De ellos, para los fines del

presente estudio, se consideraron como quimioterapia intensiva a los siguientes esquemas:

Niños (Hasta 20 años):

Inducción:

Daunorubicina, 120 mg/m² SC, IV a goteo continuo por 48 horas, día 0.

Ciclofosfamida, 1'200 mg/m² SC, IV en bolo, día 2.

Vincristina, 1.5 mg/m² SC, IV durante 30 minutos, días 2, 9, 16 y 23

Prednisona, 60 mg/m² SC al día, PO durante 30 días.

Ara C, 20 a 70 mg (ajustado a la edad), vía IT los días 0, 7, 14 y 30.

Intensificación:

Ara C, 3'000 mg/m² SC, IV diluido en solución salina, días 28, 29, 35, 36.

Adultos (21 a 65 años):

Inducción:

Epirubicina, 130 mg/m² SC, IV a goteo continuo por 48 horas, día 0

Vincristina, 2 mg IV durante 30 minutos, días 1, 8, 15 y 22.

Prednisona, 100 mg/m² SC al día, VO las semanas 1 y 3.

Intensificación:

Ara C, 2'000 mg/m² SC, cada 12 horas, IV diluido en solución salina, días 40 a 43.

Consolidación:

VP 16, 150 mg/m² SC al día, IV por tres días.

Ara C, 300 mg/m² SC al día, IV por tres días.

Los pacientes se asignaron a una de las dos siguientes ramas de acuerdo a números aleatorios.

Rama A : FEC-G 5µg/Kg/día, vía subcutánea a partir del día 1 y hasta que los neutrófilos fueran superiores a $0.5 \times 10^9/L$ en dos determinaciones sucesivas. El manejo restante fue igual al de la **Rama B**.

Rama B : Estos pacientes no recibieron FEC-G, los medicamentos utilizados en ambas ramas del estudio fueron:

MEDICAMENTO	DOSIS	FRECUENCIA	VIA	DIA DE INICIO
AMIKACINA	15 mg/Kg/día	goteo continuo	IV	1
CEFTRIAXONA	50 mg/Kg/día	cada 8 horas	IV	1
VANCOMICINA	30 mg/Kg/día	cada 6 horas	IV	4
ANFOTERICINA	1 mg/Kg/día	pasar en 4 horas	IV	8

La Amikacina se administró en 500 ml de solución fisiológica (250 ml para menores de 10 años). Para ambas ramas: Después de 3 días (72 hrs.), si la fiebre persiste y no hay evidencia microbiológica de resistencia a los antibióticos utilizados se agregó Vancomicina a la dosis de 30 mg/Kg/día dividido en 4 dosis c/6 horas. Los antibióticos se suspendieron luego de 96 horas de desaparecida la fiebre y sin evidencia de foco infeccioso. Si después de 7 días de tratamiento la fiebre persistió se agregó Anfotericina.

Este antimicótico se administró de la siguiente manera: se realizó prueba de sensibilidad (1 mg de Anfotericina B en 100 ml de solución glucosada al 5% para infusión de 2 horas), de no detectarse anafilaxia se continuó con 0.2 mg/Kg/día. La dosis se incrementó diariamente en 0.2 mg/kg, hasta alcanzar 1 mg/Kg/día. Siempre se aplicó difenhidramina, 50 mg en bolo, 30 minutos antes del antimicótico. La Anfotericina se diluyó en solución glucosada al 5% de manera que la concentración fuera de 1 mg por cada 10 ml de solución. A la solución se agregaron 25 mg de hidrocortisona. La Anfotericina se mantuvo hasta alcanzar 750mg/kg como dosis acumulativa.

Se realizaron cultivos rutinarios, cada cinco días a partir del inicio del estudio, de conducto auditivo externo, fosas nasales, exudado faríngeo, sangre, orina, materia fecal y de cualquier sitio accesible con evidencia de infección; después de los primeros cinco días, se incluyeron cultivos para hongos.

Se tomaron radiografías de tórax, cada cinco días a partir del inicio del estudio. Otros estudios radiológicos dependieron del sitio de infección. La cuenta de neutrófilos se realizó tres veces por semana. Cada semana se cuantificó la creatinina sérica y la depuración de la misma.

Los criterios de respuesta fueron:

Curación: Si la fiebre desapareció antes de 15 días, por 96 horas continuas, sin que persistiera un foco infeccioso.

Fracaso: Persistencia de la fiebre por más de 15 días o si la curación se obtuvo con un antibiótico diferente a los señalados.

Los datos obtenidos fueron analizados para la obtención de medias, desviación standard y varianza. Las proporciones se compararon con la prueba de Fisher y las variables continuas con la de Kruskal-Wallis. El límite de confianza se estableció en 95%.

RESULTADOS

Fueron incluidos 29 pacientes que presentaron 40 episodios de infección y neutropenia.

Un total de 21 episodios fueron tratados con FEC-G (Rama A) y 19 sin FEC-G (Rama B). Los grupos fueron comparables en la mayoría de las variables estudiadas (Tabla 1). Solo se encontró diferencia estadística en la magnitud de la temperatura inicial (mayor en la rama con FEC-G) y en el número de inclusiones en este estudio (más en la rama con FEC-G). El promedio de edad, en ambas ramas, fue de 18 años con un rango de 1 a 61 años no encontrándose diferencia estadística entre ambas ($p= 0.35$). En ambos grupos la neutropenia inicial fue inferior a $0.6 \times 10^9/L$ con una media cercana a 0.

El sitio de infección más frecuentemente encontrado fue en las vías respiratorias con 47.6% para el grupo experimental mientras que para el grupo control fue de 42.1%. Sólo un paciente presentó septicemia, y fue en el grupo experimental.

En la tabla 2 se muestra la frecuencia de los gérmenes aislados según el sitio de infección. La mayoría de los gérmenes son gram positivos, con predominio de estreptococo y estafilococo, sin diferencia entre ambos grupos.

Los resultados finales se encuentran en la tabla 3. Las diferencias básicas, estadísticamente significativas, fueron la mayor cuenta de neutrófilos y la menor duración de la infección, en los enfermos que recibieron FEC-G.

En el grupo con FEC-G hubo un fracaso: fue una mujer de 32 años que falleció al segundo día de tratamiento. Se encontraba con quimioterapia de Inducción y presentó septicemia. Se aisló E coli y Acinetobacter en el hemocultivo. La cuenta de neutrófilos fue de cero.

En el otro grupo se presentaron dos fracasos que correspondieron a un paciente de 16 años y una mujer de 17 años. Recibían quimioterapia de Inducción e Intensificación, respectivamente. No se encontró foco infeccioso y los cultivos fueron negativos. La cuenta de neutrófilos fue de cero.

No se encontró influencia pronóstica en ninguna de las siguientes variables: Edad, sexo, número de veces incluidos en el programa, fase terapéutica, fiebre inicial, neutrófilos iniciales, sitio de la infección, tipo de germen o neutrófilos finales.

No se encontraron reacciones colaterales atribuibles al FEC-G.

El costo promedio de cada tratamiento se calculó con base en los días de hospitalización, el costo de los antibióticos y del FEC-G. Los resultados se encuentran en la tabla 4.

Tabla 1. Características iniciales de ambos grupos.

VARIABLE	CON FEC	SIN FEC	p=
Masculino	11	9	0.75
Femenino	10	10	
Total	21	19	
Edad (1-61 años)	18	16	0.35
Fase de Tratamiento:			
Inducción	6	10	
Intensificación	10	7	
Consolidación	5	2	0.25
Días previos con fiebre (1-6)	1	1.4	0.46
Temperatura máxima	38.8°C	38.5°C	0.009
Ingresos a protocolo (media)	1.6	1	0.04
Sin foco infeccioso	6	7	
Sitio de infección:			
Vías respiratorias superiores	7	5	
Vías respiratorias inferiores	3	3	
Catéter	2	0	
Absceso	1	3	
Vías digestivas	1	1	
Septicemia	1	0	0.63
¹Neutrófilos x 10 (9)/L	(0-0.5)	(0-0.4)	0.31
	0.05	0.06	

¹ (Límite) media

Tabla 2. Resultados de los cultivos ($p > 0.46$)

VRS	CON FEC	SIN FEC
Negativo	1	1
E viridans	10	10
S coagulasa negativo	18	12
S aureus	1	1
Neisseria sp	4	4
P aeruginosa	-	1
Candida albicans	-	2
Acinetobacter	2	1
Citrobacter	-	1
Corynebacterium	1	1
SANGRE		
Negativo	20	16
E coli	1	-
Bacillus sp	-	1
Acinetobacter	1	-
S epidermidis	-	2
HECES		
Negativo	6	8
K neumonie	2	4
E coli	7	10
P aeruginosa	1	-
Enterobacter sp	1	-
Pseudomona sp	2	-
C freudii	-	3
CATETER		
Negativo	20	18
S epidermidis	1	1
ABSCESO		
S coagulasa negativa	-	1
E coli	1	1
Proteus sp	1	-
OTROS CULTIVOS		
S coagulasa negativa	1	1
S epidermidis	1	1

Tabla 3. Resultados finales.

VARIABLES	FEC	SIN FEC	p[≠]
Neutrofilos x 10(9)/L ¹	(0-8) 1.9	(0-1.8) 0.7	0.0009
Días con fiebre	(2-14) 3.1	(2-14) 7.2	0.0001
Exitos	20	17	
Fracasos	1	2	0.46
Eliminados	0	0	

¹ Neutrófilos finales

Tabla 4. Costo por tratamiento (pesos), en ambos grupos.

VARIABLE	RAMA A	RAMA B
DIAS- ESTANCIA	4,088.53	6,449.52
ANTIBIOTICOS	6,988.04	15,859.70
COSTO DE FEC-G	13,245.40	0
TOTAL	24,321.97	22,309.22

DISCUSION

La introducción de regímenes de tratamiento con quimioterapia agresiva ha motivado la aparición más frecuente de infecciones, como efecto secundario, debido a la mielosupresión.

Generalmente, en el paciente inmunocomprometido, el tratamiento exitoso de las complicaciones infecciosas depende del inicio inmediato de antibióticos de amplio espectro como la asociación de un beta-lactámico y un aminoglucósido. Al respecto existen reportes con tasas favorables de respuesta entre un 80-91% (12, 13).

En la experiencia del Servicio de Hematología del CMN 20 de Noviembre se obtuvo una tasa de respuesta del 88% con el doble esquema cefotaxima-amikacina (10). Sin embargo, la respuesta al tratamiento depende de las condiciones clínicas del paciente, de tal manera que, en aquellos pacientes que presentan infección sistémica (septicemia), el pronóstico es malo, con una tasa alta de mortalidad. (13,16)

Un dato pronóstico importante es el tiempo de recuperación de granulocitos ya que los paciente que permanecen con neutrófilos totales $<0.1 \times 10^9/L$, por un período de más de 7 días, comúnmente presentan superinfecciones y muerte asociada a infección (2). Con la aplicación de FEC el período de granulocitopenia ha disminuido. Hay dos opciones de aplicación de FEC G: se pueden aplicar desde el inicio de la quimioterapia y se han informado reducciones de 50% de las complicaciones infecciosas; la segunda opción es su aplicación únicamente en caso de infección, esto reduce la exposición y restringe los costos del tratamiento (22,24). En éstos informes, sin embargo, la quimioterapia no es igualmente mielotóxica y no todos los pacientes cursaron con leucemia aguda. En el caso específico de pacientes con LLA mielosuprimidos por quimioterapia intensiva, las infecciones son la causa de mayor morbilidad, con una tasa de mortalidad de 3% a 20%, en la terapia de Inducción (16).

En este trabajo todos los enfermos cursaron con LLA y recibieron quimioterapia intensiva; además se estudiaron todos los grupos de edad. En los datos iniciales, sólo se encontró diferencia estadística en dos: el grupo con FEC-G tuvo mayor fiebre al inicio del tratamiento y hubo mayores inclusiones en el programa, en el mismo grupo. Sin embargo, estos factores no intervinieron en el destino de los pacientes, como pronóstico. Los resultados globales, con más del 80% de curación se relacionan con el tipo y esquema de antibióticos usados.

El tipo de germen aislado, en ambos grupos y sin diferencia estadística, fueron mayoritariamente gram positivos, con preponderancia de *S. coagulans* negativo. Este espectro justifica la adición de vancomicina en el caso que la combinación inicial no controle la infección en los primeros días.

La principal diferencia, en el destino de los enfermos, fue la duración del episodio infeccioso, significativamente menor en el grupo que recibió FEC-G. Secundariamente, la cifra de neutrófilos, al final del tratamiento, fue mayor en este grupo. Estas diferencias tienen implicaciones ventajosas: los enfermos se someten a menores riesgos, mejora su calidad de vida y se encuentran en posibilidad de cumplir la programación de los subsecuentes ciclos de quimioterapia. Estos resultados son comparables con los presentados en la literatura, en pacientes con diferentes tipos de cáncer (6,9,15,24).

En cuanto al costo monetario del tratamiento, éste fue mayor en el grupo con FEC-G. La diferencia, obviamente, la marca su uso. Esta diferencia puede no reflejar costos reales una vez que se tomaron solo tres indicadores en el cálculo. Otras variables, como la mayor necesidad de estudios de laboratorio, de medicamentos de apoyo sintomático o funcional y honorarios al personal médico y de enfermería, no fueron tenidos en cuenta.

CONCLUSIONES.

El tratamiento con FEC-G, asociado a antibióticos de amplio espectro en pacientes con LLA, sometidos a quimioterapia intensiva y que cursan con infección y neutropenia, acorta la duración de los días con fiebre.

La asociación de antibióticos de amplio espectro y FEC-G, no aumenta la frecuencia de curaciones, en este tipo de enfermos.

El costo por tratamiento, en cada episodio de infección y neutropenia, fue menor en el grupo de pacientes que no recibieron FEC- G.

BIBLIOGRAFIA

1. Aglietta M, Monzeglio C, Pasquino P, Carnino F, Stern A, and Gavosto F. Short-term Administration Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor Decreases Hematopoietic Toxicity of Cytostatic Drugs. *Cancer* 1993; 72 (10): 2970-73.
2. Avilés Agustín, Rosas Alejandro, Talavera Alejandra and Nambo M. Jesús. Use of Granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the treatment of infection and severe granulocytopenia. *Cancer Research Therapy and Control* 1995; 4 :157-161.
3. Avilés Agustín, Guzmán Ronaldo, García Edna, Talavera Alejandra and Díaz-Maqueo José. Results of a randomized trial of granulocyte colony-stimulating factor in patients with infection and severe granulocytopenia. *Anti-Cancer Drugs* 1996; 7: 392-397.
4. Bass Raebel, Castillo Cofiño, Florensa Brichis, *Hematología Clínica*, Mosby; Barcelona, 1994 ; 262-270.
5. Bassan R, Battista R, Viero P, Pogliani E, Rossi G, Lambertenghi-Deliliers Rambaldi A, D'Emilio A, Buelli, M, Borleri G, Corneo G, Dini E and Barbui T. Intensive Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Preliminary Result of the Idarubicin/ Vincristine/ L-Asparaginase/Prednisolone Regimen. *Seminars in Oncology* 1993 , 6(8): 39-46.
6. Bash Robert, Katz J, Cash J, Buchanan G. Safety and Cost Effectiveness of Early Hospital Discharge of Lower Risk Children with Cancer Admitted for Fever and Neutropenia. *Cancer* 1994; 74(1): 189-196.

7. Bassan R, Di Bona E, Lerede T, Pogliani E, Rossi G, D'Emilio A, Buelli M, Rambaldi A, Viero P, Rodeghiero F, Barbui T. Age-adapted moderate-dose induction and flexible outpatient postremission therapy for elderly patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 1996; 22 (3-4):295-301.
8. Bassan R, Lerede T, Di Bona E, Rossi G, Pogliani E, Rambaldi A, Buelli M, Viero P, Rodeghiero F, Izzi T, Corneo G, Barbui T. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) after or during an intensive remission induction therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: effects, role of patient pretreatment characteristics, and costs. *Leukemia & Lymphoma* 1997; 26 (1-2) : 153-61.
9. Bonilla M, Dale D, Zeinder C, Last L, Reiter A, Rugeiro M, Davis M, Koci B, Hammond W, Gillio A and Welte K. Long-term, safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *British Journal of hematology* 1994;88: 723-730.
10. Escarzaga C.I . Estudio comparativo de la terapia empirica en pacientes con neutropenia y fiebre cefalotina y amikacina versus cefotaxima y amikacina. Tesis de Posgrado. CMN 20 NOVIEMBRE . 1995 : 1-18.
11. Geissler K, Koller E, Hubmann E, Niederwieser D, Hinterberger W, Geissler D, Kyrle P, Knöbl P, Pabinger I, Thalhammer R, Schwarzinger I, Mannhalter C, Jeager U, Heinz R and Lechner K. Granulocyte Colony-Stimulating Factor as an Adjunct to Induction Chemotherapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia A Randomized Phase-III Study. *Blood* 1997; 90(2) : 590-596.
12. Griggs J, Blair A, Norton R, Rowe J, Flesher W, and Betts R. Ciprofloxacin Plus Piperacillin Is an Equally Effective Regimen for Empiric Therapy in Febrile Neutropenic Patients Compared With Standard Therapy. *American Journal Hematology* 1998 ; 58:293-297.

13. Kantarjian, H, Estey E, O'Brien S, Anaissie E, Beran M, Pierce S, Robertson L, and Keating M. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Supportive Treatment Following Intensive Chemotherapy in Acute Lymphocytic Leukemia in First Remission. *Cancer* 1993; 72(10) :2950-2955.
14. Kobbe Guido, Bauser U, Rieth C, Hunerliturkoglu A, Söhngen, Aivado M, Aul C, Heyll Axel. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Mediated Mobilization of Leukemic Cells in Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Expressing Myeloid Antigens (my+ Ph+ALL). *American Journal of Hematology* 1998 ; 58: 330-333.
15. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, Schulman P, Davey Fr y cols. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood* 1998; 92:1556-64.
16. Laver J, Amylon M, Desai S, Link M, Schwenn M, Mahmoud H., Shuster J. Randomized trial of r-methHu granulocyte colony-stimulating factor in an intensive treatment for T-cell leukemia and advanced-stage lymphoblastic lymphoma of childhood: a Pediatric Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol* 1998; 16:522-6.
17. Montillo M, Todeshi A, Centurioni R, Leoni P. Treatment of relapsed adult, acute lymphoblastic leukemia with fludarabina and cytosine arabinoside followed by granulocyte colony stimulating factor (FLAG-GCSF). *Leukemia & Lymphoma* 1997; 25(5-6) 579-83.
18. Ottmann O, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, Lipp T, Busch F, Schwonzer M, Heil G, Wandt H, Koch P, Kolbe K, Heyll Axel, Bentz M, Peters S, Nowrousian M, Löffler B, Weiss A, Kneaba M, Föllner A, Graf M, AND Hecht T. Concomitant Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Induction Chemoradiotherapy in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Phase III Trial. *Blood* 1995; 86 (29) : 444-450.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

19. Pui C, Boyett J, Hughes W, Rivera G, Hancock M, Sandlund J, Synold T, Relling M, Ribeiro R, Crist W, and Evans W. Human Granulocyte Colony-Stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *The New England Journal of Medicine* 1997;336 (25): 1781-1787.
20. Riikonen P, Saarinen U, Mäkipernaa A, Hovi L, Komulainen A, Pihkala J, and Jalanko H. Recombinant human 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.
21. Schriber J, Chao N, Long G, Negrin R, Tierney K, Kusnierz-Glaz C, Lucas K and Blume K. Granulocyte Colony-Stimulating Factor After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Blood* 1994 ;84(5) : 1680-1684.
22. Suzue T, Takaue Y, Wantanabe A, Kawano Y, Watanabe T, Abe T, Kuroda Y, Matsushita T, Kikuta A, Iwai A, Shimokawa T, Eguchi H, Marakami T, Kosaka Y and Fujimoto T. Effects of rhG-CSF (filgrastim) on the recovery of hematopoiesis after high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in children: A report from the Children's cancer and leukemia study group of Japan. *Experimental Hematology* 1994 ; 22:1197-1202.
23. Lenoir T, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, Depierre A, Johnson P, Decoster G, Tomita D and Ewen C. Recombinant Granulocyte Colony Stimulating Factor Reduce the Infectious Complications of Cytotoxic Chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993 ; 29 (3) : 319-324.
24. Vellenga E, Groot U, Wit R, Keizer H, Löwenberg B, Haaff M, Witte J, Verhagen C, Stoter G, Rutten F, Mulder N, Smid W, and Vries E. Randomized Placebo-Controlled Trial of Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor in Patients With Chemotherapy-Related Febrile Neutropenia. *Journal of Clinical Hematology* 1996;14(2) : 619-627.

25. Walte K, Reinter A, Mempel K, Pfetsch M, SchwabG, Schrappe M, and Riehm H. A Randomized Phase III Study of the Efficacy of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children With High Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1996; 87(8) :3143-3150.
26. Welte K, Riehm H. Granulocyte colony-stimulating factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl Med* 1997; 337:1320-1
27. Wexler L, Weaver-Mc Clure L, Steinberg S, Jacobson J, Jarosinski P, Avila N, Pizzo P, and Horowitz E. Randomized Trial of Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor in Pediatric Patients Receiving Intensive Myelosuppressive Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1996; 14(3) : 901- 910.