



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

REGISTRO: 249.2011

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
“20 DE NOVIEMBRE”
I S S S T E**

Título de la Tesis:

**RECUPERACIÓN DE LA NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA
INTENSIVA CON LA ADMINISTRACIÓN DE PEGFILGRASTIM VS
FILGRASTIM EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA
AGUDA INFANTIL**

**Tesis de posgrado para obtener el título de
Médico especialista en Hematología Pediátrica**

Presenta:

DRA BERENICE HURTADO OBISPO

Asesor de tesis:

DRA NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA

MÉXICO, DF. ENERO 2012



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.



DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS
Subdirectora de Enseñanza e Investigación
del CMN “20 de Noviembre”

DR. JOSÉ ENRIQUE DE DIEGO FLORES CHAPA
Profesor titular de Hematología Pediátrica
del CMN “20 de Noviembre”

DRA. NANCY CAROLINA REYES ZEPEDA
Asesora del trabajo de Tesis
Médico Adscrito de Hematología Pediátrica
del CMN “20 de Noviembre”

DRA. BERENICE HURTADO OBISPO
Médico residente de Hematología Pediátrica

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

La luz y la fuerza más grande en mi vida que me ha permitido lograr mis metas. Gracias por fortalecer mi corazón y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el período de estudio.

A MIS PADRES:

Gracias por el amor incondicional, paciencia y confianza. A ustedes debo este triunfo profesional, por todo su trabajo y dedicación para darme una formación académica y sobre todo humanista y espiritual. Los Amo.

A MIS HERMANOS:

Karina, Miriam y Pedro: Por ser pilares para realizar mis sueños y por estar conmigo en los momentos buenos y malos. Con amor y admiración para ustedes.

A MI ESPOSO SERGIO:

Por la espera, el ánimo que transmitiste para levantarme en los momentos difíciles, por fortalecerme con tu amor y comprensión para lograr esta meta. Gracias por ser parte de mi vida.

A MI HIJA XIMENA:

Aunque aún eres tan pequeña, has sido la luz y la parte fundamental de este ímpetu que me estimuló para seguir adelante. TE AMO

A MI PROFESOR TITULAR:

Dr. De Diego por ser el principal ejemplo a seguir, por sus ideas enmarcadas en su orientación y rigurosidad. Gracias por sus consejos y experiencia para mi formación; y sobre todo por ser un amigo.

A MI ASESORA DE TESIS:

Dra. Nancy, por sus conocimientos, dedicación, tolerancia e influencia para guiarme durante este proceso, sin su colaboración este trabajo no podría haberse realizado. Gracias.

A MIS MAESTROS:

Dra. Flores, Dr. González y a todos los asesores que contribuyeron en mi desarrollo profesional con sus conocimientos.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS:

Por su amistad y confianza. Vanesa, Edith, Gaby por ser una familia más. A todos los que fueron pieza elemental en este viaje.

Son muchas las personas especiales a las que me gustaría agradecer su amistad, apoyo, ánimo y compañía en las diferentes etapas de mi vida. Algunas están aquí conmigo y otras en mis recuerdos y en el corazón. Sin importar donde estén, gracias por sus bendiciones.

ÍNDICE

I.	RESUMEN	1
II	INTRODUCCIÓN	3
III	MATERIAL Y METODOS	12
IV	RESULTADOS	16
V	DISCUSIÓN	19
VI	CONCLUSIONES	22
VII	BIBLIOGRAFÍA	23
VIII	ANEXOS	26

RESUMEN

RECUPERACIÓN DE LA NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA INTENSIVA CON LA ADMINISTRACIÓN DE PEGFILGRASTIM VS FILGRASTIM EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA INFANTIL

Introducción: La LLA es la neoplasia más frecuente en la edad pediátrica. La terapia de inducción a la remisión incrementa la susceptibilidad a las infecciones al exacerbar la mielosupresión.

Una medida para disminuir la neutropenia y sus complicaciones es el factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos, (FEC-G) la cual puede acelerar la recuperación de la neutropenia y reducir las complicaciones infecciosas.

El Pegfilgrastim (FEC-G-PEG) tiene la ventaja de que sólo requiere una aplicación, a diferencia del FEC-G que requiere aplicación cada 24 hrs. Se han realizado algunos estudios en pediatría principalmente en sarcomas, donde se ha demostrado una recuperación más rápida y menor incidencia de infecciones con FEC-G-PEG, sin incremento de los efectos adversos.

Metodología: Se aleatorizaron pacientes con LLA, menores de 15 años, al iniciar esquema de quimioterapia para la aplicación de FEC-G-PEG una vez por ciclo o FEC-G diario hasta la recuperación de neutrófilos. Se tomó biometría hemática dos veces por semana, se documentaron los días de hospitalización, infecciones y reacciones adversas.

Resultados: Se incluyeron 40 pacientes, con 60 ciclos de QT. En los ciclos con FEC-G en 83% se presentó un episodio de fiebre y neutropenia vs 80% con FEC-G-PEG. El dolor se presentó 12 pacientes, 6 de cada grupo. Los días de recuperación de neutrófilos fueron con FEC-G 8 días vs 8 días. (p=0.9).

Discusión: No existen diferencias en cuanto a la administración de FEC-G y FEC-G-PEG evaluado a través de los días de recuperación, eventos de fiebre y neutropenia y efectos adversos como el dolor óseo.

Palabras clave: Leucemia Linfoblástica Aguda, Pegfilgrastim, Filgrastim, Neutropenia

ABSTRACT

RECOVERY FROM INTENSIVE POSTCHEMOTHERAPY NEUTROPENIA COMPARING ADMINISTRATION OF PEGFILGRASTIM VS FILGRASTIM IN PATIENTS WITH CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Background: ALL is the most common malignancy in childhood. The first phase of treatment called induction increased susceptibility to infections to exacerbate myelosuppression.

A measure to reduce neutropenia and its complications is the use of granulocyte colony stimulating factor (GCS-F) which can accelerate recovery from neutropenia and reduce the incidence of infectious complications.

Pegfilgrastim (GCS-F-PEG) has the advantage of only one application, unlike GCS-F requires subcutaneous application every 24 hours. Some studies have been conducted mainly in pediatric sarcomes, which has demonstrated a faster recovery and lower incidence of infections with GCS-F-PEG without increasing adverse effects.

Methods: We randomized pediatric patients with ALL, younger than 15 years, starting chemotherapy regimen for the application of GCS-F-PEG once per cycle or daily GCS-F until neutrophil recovery. Blood count was made for twice a week. We recorded hospitalization days, number and type of infections and adverse reactions.

Results: Forty patients with sixty cycles of chemotherapy. In the cycles with GCS-F, 83% had one episode of fever and neutropenia vs 80% in the group of GCS-F-PEG. Pain was presented in twelve patients, six in each group. The days of neutrophil recovery were the same for both groups ($p=0.9$).

Discussion: We didn't find differences between the administration of GCS-F versus of GCS-F-PEG, evaluated through neutrophil recovery days, episodes of fever and neutropenia and adverse effects such as bone pain.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, Pegfilgrastim, Neutropenia, Filgrastim.

INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna originada de una única célula progenitora de estirpe B o T. Se caracteriza por la proliferación y acumulo en la médula ósea de células jóvenes denominadas blastos, lo que genera supresión de la hematopoyesis y por tanto, anemia, trombocitopenia y neutropenia.

Las leucemias agudas linfoblásticas son las neoplasias más frecuentes en la edad pediátrica, se presentan aproximadamente en 78% de todos los casos de leucemia. La LLA representa cerca del 12% de todas las leucemias diagnosticadas en Estados Unidos y el 60% de casos se presentan en personas menores de 20 años.

Los patrones de incidencia se caracterizan por un pico entre 2 y 5 años de edad, posteriormente hay una caída de la incidencia durante la infancia tardía, la adolescencia y edad adulta temprana.

La presentación clínica es variable presentando fiebre, fatiga, letargia, anemia, dolor óseo o artralgias. Los hallazgos físicos son palidez, petequias, equimosis de la piel o mucosas. El hígado, bazo y ganglios linfáticos son los lugares más frecuentes de afectación extramedular.

Los hallazgos de laboratorio son variables e incluyen anemia, neutropenia y trombocitopenia. Los recuentos leucocitarios varían desde 0.1 a $1.500 \times 10^9/L$.

El diagnóstico se realiza mediante el análisis morfológico y citquímico de la médula ósea y el inmunofenotipo.¹

El tratamiento se basa al riesgo de recaída que presente el paciente; bajo, intermedio y alto de acuerdo al manual de procedimiento diagnóstico y terapéutico de Hematología Pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre². En la literatura dividen los riesgos en bajo, intermedio, alto riesgo y muy alto riesgo: de acuerdo a la edad, cuenta leucocitaria, alteraciones citogenéticas, infiltración testicular y falla a la inducción; donde de acuerdo a mayor riesgo se requiere una quimioterapia más intensiva que genera mayores complicaciones.³

RIESGO BAJO

Edad	>1 año y < 10 años
Género	Femenino
Infiltración extra medular	Ausente (SNC, Testículo, Mediastino)
Síndrome leucemia/linfoma	Ausente
Leucocitos	< 10,000/ μ L
FAB	L1
Inmunofenotipo	B, CD 10+
Hiperdiploidía	\geq 50 cromosomas, trisomía 4,10,17
Índice de DNA*	\geq 1:16
Traslocaciones	t(12;21)(p13;q28)
Proteína de fusión*	TEL-AML1
Respuesta al Tx de IR*	AMO: M1 días 14 y 28
EMR	Indetectable ó 1 en 10 000

RIESGO INTERMEDIO

Edad	>1 año y < 10 años
Infiltración extra medular	Ausente (SNC, TESTICULO)
Síndrome leucemia/linfoma	Ausente
Leucocitos	10,000 a 49,000
Hiperdiploidía	trisomía 4,6,10,1 ó > 46 cromosomas
Índice de DNA	1 a 1.15
Traslocaciones	t(12;21)(p13;q28)
Proteína de fusión	TEL-AML1
Respuesta al Tx de IR	AMO: M2 día 14 y AMO: M1 día 28
EMR	0.1 a 1% día 28

RIESGO ALTO

Edad	<1 año y 10 años ó mas
Infiltración extra medular	Presente
Leucocitos	>50,000/ μ L
Inmunofenotipo	Cualquiera, T
Traslocaciones	t(1;19)(p23;q23)
Proteína de fusión	E2A-PBX1
Respuesta al Tx de IR	AMO: M2 día 14 y AMO: M1 día 28
EMR	de 0.1 a 1% día 28

La neutropenia se define como una cuenta menor a 1500 neutrófilos. Se puede presentar como parte del cuadro de la leucemia aguda o como una complicación y toxicidad hematológica de la quimioterapia inmunosupresora, siendo la infección la

consecuencia clínica más relacionada, lo que requiere hospitalización prolongada y uso de antibióticos de amplio espectro.⁴

Estos eventos pueden ocasionar que se reduzca la dosis o que se retrasen los ciclos subsecuentes de quimioterapia, así como una reducción en la sobrevida libre de la enfermedad y la sobrevida global al disminuir la intensidad del tratamiento.⁵

Deben adaptarse medidas especiales para reducir el riesgo de infecciones durante la fase crítica del tratamiento. En 1996, Bodey y colaboradores demostraron una relación inversa entre el número de granulocitos circulantes y la tasa de complicaciones infecciosas en pacientes con leucemia, con una relación directa del grado y duración de la neutropenia con el riesgo de infección y mortalidad. Por tanto cualquier paciente que presente fiebre y neutropenia debe recibir antibióticos, existen varios protocolos de fiebre y neutropenia ya sea con monoterapia o con la combinación de antibióticos de amplio espectro. La terapia de inducción a la remisión (llamado así el tratamiento inicial de la LLA), puede incrementar la susceptibilidad a las infecciones al exacerbar la mielosupresión y condicionar la ruptura de la barrera de la mucosa.

Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con neutrófilos menores de 500 leucocitos presentan bacteremia⁶.

Una de las medidas para disminuir la neutropenia y sus complicaciones es la administración del factor estimulante del crecimiento de colonias de granulocitos, el cual puede acelerar la recuperación de la neutropenia y reducir las complicaciones infecciosas.

El desarrollo de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G) como el Filgrastim, marcó cambios importantes en el curso del tratamiento en muchos niños con LLA quienes previamente presentaban infecciones relacionadas a la neutropenia como resultado de la ausencia de terapias profilácticas de soporte o favorecían retardo en la continuación de tratamiento quimioterapéutico. Actualmente el empleo del filgrastim, se ha asociado a una reducción del 20% de la duración de la neutropenia febril y por tanto brinda un

acortamiento en el tiempo de hospitalización, aunque ciertamente no reduce la mortalidad relacionada a la infección. Permite además en la mayoría de los casos continuar con el ciclo de quimioterapia correspondiente.^{7,8}

Durante la neutropenia prolongada se presentan complicaciones infecciosas generándose mayor morbilidad y retrasando la quimioterapia. Los factores de colonia de granulocitos han sido usados para aminorar la mielosupresión secundaria a quimioterapia, aunque su uso no es ampliamente recomendado, en el caso de quimioterapias intensivas tal como lo demuestra Ching-Hon Pui en un artículo doble ciego del uso de filgrastim en quimioterapia de inducción en niños con LLA donde se compara el uso de filgrastim con placebo, observándose que hay una disminución en la incidencia de infecciones, duración de hospitalización y evita un retraso en la quimioterapia de intensificación.⁹

El descubrimiento a mediados de 1980 del filgrastim, un factor estimulante de colonias de granulocitos humano, producido mediante la tecnología de recombinación genética puede estimular la producción de neutrófilos.^{10,11}

El G-CSF es producido industrialmente por una *Escherichia coli*, en la que se ha insertado el gen humano que codifica el G-CSF. La proteína obtenida, de un peso molecular de 18,800 daltons es idéntica a la proteína humana con la excepción del añadido de una única metionina en el extremo aminoterminal, necesaria para que la proteína sea expresada por la E. coli. Además, a diferencia de la proteína natural, el filgrastim no está glicosilado¹².

Fue aprobado por la FDA desde 1991. Se utiliza clínicamente para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de infecciones en pacientes tratados con fármacos mielosupresores y en pacientes que han experimentado un trasplante de médula ósea. También se utiliza en los pacientes con neutropenia crónica y para la movilización de células progenitoras de las células sanguíneas¹³.

Farmacocinética: el filgrastim se administra intravenoso o subcutáneo, siendo ésta última vía la más utilizada. Después de su administración subcutánea, el filgrastim es rápidamente absorbido. Los niveles en sangre aumentan a lo largo de 2 a 8 horas obteniéndose las concentraciones máximas a las 4 - 5 horas. El

filgrastim se distribuye ampliamente principalmente en la médula ósea, glándulas adrenales, riñones e hígado. La eliminación del filgrastim es bifásica, con una semivida de distribución de 5-8 minutos y una semivida de eliminación de unas 3.5 horas.^{14,15}

REACCIONES ADVERSAS

El filgrastim no produce usualmente reacciones adversas graves y sólo en raras ocasiones los efectos secundarios requieren discontinuar el tratamiento.

Dado que los pacientes que son tratados con filgrastim han recibido anteriormente quimioterapia citotóxica, muchos de los efectos secundarios reportados durante el tratamiento con filgrastim pueden ser secundarios a la quimioterapia y no al mismo filgrastim.

La reacción adversa más frecuente es el dolor óseo, que se observa hasta en el 33% de los pacientes. El dolor se localiza preferentemente en la parte inferior de la columna, la pelvis, las costillas, el esternón y huesos largos, es decir, en los huesos que contienen médula ósea. Por regla general, el dolor es leve a moderado y puede ser controlado en la mayor parte de los enfermos con analgésicos no narcóticos. En raras ocasiones el dolor es tan agudo que requiere el uso de opiáceos. El dolor está directamente relacionado con las dosis de filgrastim^{16,17}.

En septiembre del 2007 entró al mercado un nuevo tipo de molécula de filgrastim, el denominado Pegfilgrastim (Neulastim, Roche). Con la ventaja de que sólo requiere una aplicación, desde entonces se han realizado estudios principalmente en población adulta donde se ha mostrado su eficacia y seguridad. Los estudios en niños son escasos.

PEGFILGRASTIM

Pertenece al grupo de factores estimulantes de colonias. Se compone de filgrastim, una copia de proteína humana denominada factor estimulante de colonia de granulocitos (G-CSF) el cual ha sido pegilado (recubierto de un

producto químico llamado glicol-polietileno), lo que le proporciona una vida media más larga.

Se obtiene mediante un método conocido como tecnología de ADN recombinante: es producido por una bacteria que ha recibido un gen que le hace capaz de producir filgrastim. Este sustituto actúa de la misma forma que el G-CSF natural.^{18 19}

Farmacocinética: Tras una administración única subcutánea de pegfilgrastim, la concentración sérica máxima ocurre de 16 a 120 horas después de la administración y las concentraciones séricas se mantienen durante el periodo de neutropenia posterior a la quimioterapia mielosupresora.

La eliminación de pegfilgrastim es no lineal con respecto a la dosis, el aclaramiento sérico de pegfilgrastim disminuye al aumentar la dosis. Pegfilgrastim parece eliminarse principalmente por el aclaramiento mediado por los neutrófilos, que se satura a altas dosis. Consistente con un mecanismo de aclaramiento autorregulado, la concentración sérica de pegfilgrastim disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de los neutrófilos.²⁰

Los estudios clínicos con filgrastim empezaron en 1986, los estudios de fase I mostraron que el fármaco producía leucopenia transitoria inmediata, seguida de un incremento sostenido, dependiente de la dosis, de los neutrófilos circulantes²¹. Debido a que se aumenta la quimiotaxis de los neutrófilos y la producción de superóxido en respuesta a quimioatrayentes.²²

Dos estudios fase III, Holmes FA 2002²³ y Green MD 2003²⁴, apoyaron la solicitud para el registro comercial de pegfilgrastim para la neutropenia inducida por quimioterapia. Estos estudios se hicieron en pacientes con cáncer de mama bajo tratamiento a base de doxorubicina y docetaxel. En los estudios, pegfilgrastim y filgrastim fueron comparables con respecto a la incidencia y duración de la neutropenia y tiempo de recuperación de neutrófilos. Sin embargo la incidencia de neutropenia febril fue menor con pegfilgrastim que con filgrastim con una diferencia significativa de $p < 0.002$.

Dos estudios pediátricos comparan filgrastim *versus* pegfilgrastim una vez por ciclo en pacientes con sarcoma de Ewing. Se incluyeron 6 pacientes con un seguimiento a dos años, se administró filgrastim al cuarto día después de quimioterapia y se repitió la dosis cada 24 hrs hasta que la cuenta de neutrófilos alcanzó $1 \times 10^9/\mu\text{l}$, se indicó pegfilgrastim por una dosis al cuarto día después de quimioterapia. Se realizaron biometrías al primer día de quimioterapia y diario por el tiempo del tratamiento. Se administraron en cursos alternantes de quimioterapia. La duración media de la neutropenia fue de 6.1 días con pegfilgrastim y con filgrastim de 5.9, la duración de la neutropenia severa fue de 0.4 días con pegfilgrastim y 0.9 con filgrastim. La incidencia de neutropenia febril fue de 0 con pegfilgrastim y 5 con filgrastim.²⁵

Emilie Milano en el 2009 realizó un estudio retrospectivo comparativo de la neutropenia en niños con Sarcoma de Ewing tratados con quimioterapia y factor estimulante de colonias de granulocitos y pegfilgrastim en diferentes cursos de quimioterapia, vincristina, ifosfamida, doxorubicina y etoposido (VIDE); vincristina, actinomicina e ifosfamida (VAI); vincristina, actinomicina D y ciclofosfamida (VAC). Se administró una dosis de pegfilgrastim o una de filgrastim diariamente posterior a las 48 o 72 horas del término de la quimioterapia. Se realizó biometría hemática dos veces por semana. Se incluyeron 20 niños, a quienes se administraron 178 cursos de quimioterapia, 108 VIDE, 70 VAI o VAC. Se incluyeron 134 cursos con pegfilgrastim y 44 con filgrastim. El pegfilgrastim fue asociado con una duración menor de neutropenia grado 4 (0.46 vs 2.71 días) y de neutropenia febril (0.04 vs 1.00), así como una duración menor con el uso de antibióticos (1.07 vs 4.22 días) en comparación con el filgrastim. No se encontraron diferencias significativas para la duración de la hospitalización o en el número de transfusiones de plaquetas o de glóbulos rojos. Se reportó dolor óseo en dos pacientes después del primer ciclo. Concluyendo que el pegfilgrastim se asoció con una frecuencia menor y una menor duración de neutropenia en comparación con el filgrastim²⁶.

Otro estudio fue realizado en Washington en 2009. Fue un estudio multicéntrico, de 5 años, donde se compara la efectividad, tolerancia y farmacocinética de

pegfilgrastim *versus* filgrastim en niños y adultos jóvenes con diagnóstico de sarcoma en manejo con quimioterapia intensiva, se incluyeron 34 pacientes menores de 26 años de edad, con una media de 20 años. La duración de la neutropenia fue de 5.5 días en el grupo de pegfilgrastim y 6 días con filgrastim, posterior al ciclo con vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida. Y de 1.75 días con pegfilgrastim vs 3.75 días con filgrastim posterior a etopósido e ifosfamida. La duración de la neutropenia severa fue menor con el uso de pegfilgrastim y fueron menos los episodios de neutropenia febril. 12 de 17 pacientes con pegfilgrastim experimentaron 18 episodios (29% de los ciclos de quimioterapia) de tercer grado de fiebre y neutropenia y que requirieron hospitalización durante los primeros cuatro ciclos de quimioterapia comparado con 15 de 17 pacientes y 32 episodios (47% de ciclos) con el uso de filgrastim. El pegfilgrastim fue bien tolerado, y tuvo una toxicidad similar al filgrastim, relacionándose con dolor óseo y elevación de transaminasas²⁷.

En el estudio de Peter Fritsch, se muestra una comparación de tres grupos de 15 pacientes menores de 26 años de edad con diferentes sarcomas, donde se aplicó filgrastim vs pegfilgrastim y se comparó el número de CD34 en la cosecha por aféresis obteniendo que el pegfilgrastim fue igual de efectivo.²⁸

No hay estudios que comparen filgrastim vs pegfilgrastim en niños con LLA y quimioterapia intensiva.

Como se reporta en los estudios mencionados tanto el filgrastim como el pegfilgrastim no producen reacciones adversas graves. La reacción adversa más frecuente es el dolor óseo, que se observa hasta en el 33% de los pacientes. El dolor es ligero o moderado y puede ser controlado en la mayor parte con analgésicos no narcóticos.

La leucemia linfoblástica aguda es la neoplasia más frecuente en la población pediátrica, aunque en México no hay registros, en países como EUA se reporta una prevalencia de 76% de todas las leucemias en niños. No hay estudios en México acerca de la incidencia y el único estudio reportado es en el Noroeste de

México por Laura Rodríguez en el 2010, donde se reporta que las leucemias agudas representan el 30% de las neoplasias en niños y la leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más frecuente en este grupo de edad. Se reportó una tasa de incidencia de leucemias agudas de 36.4 por millón de niños al año, siendo la leucemia linfoblástica la más frecuente con 31.85 por millón de la población infantil²⁹.

La terapia de inducción a la remisión, incrementa la susceptibilidad a las infecciones al exacerbar la mielosupresión y condicionar la ruptura de la barrera de la mucosa. Entre el 48 y 60% de los pacientes neutropénicos que inician un síndrome febril sufren una infección y hasta el 20% de aquellos con neutrófilos menores de 500 / μ l presentan bacteriemia². La mortalidad en la LLA se reporta de 6.8% al 12% en estudios en Estados Unidos y de éstas más de la mitad son por procesos infecciosos. La presencia de estas infecciones se agrava ante el hecho de la neutropenia que presentan la mayoría de estos pacientes ya sea por la enfermedad de base o por el manejo a base de quimioterapia. Debido a lo anterior es necesario estudiar estrategias que disminuyan el periodo de neutropenia y por tanto la susceptibilidad del paciente al desarrollo de dichos procesos infecciosos³⁰.

Una de estas estrategias es el empleo de medicamentos que estimulen la proliferación y diferenciación de los neutrófilos como es el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos. Sin embargo tiene la desventaja de requerir la aplicación diaria de forma subcutánea, con incremento del riesgo de equimosis e infección local, el pegfilgrastim ofrece la ventaja de una sola aplicación.

Sin embargo la comparación del uso filgrastim *versus* pegfilgrastim no ha sido estudiada ampliamente en la población pediátrica y no hay estudios realizados en pacientes con LLA. Son necesarios estudios de pegfilgrastim en población pediátrica con LLA, ya que puede ser un arma terapéutica para la disminución del periodo de neutropenia y por tanto de susceptibilidad a infecciones, siendo más cómoda su aplicación 1 vez por ciclo.

MATERIAL Y METODOS

La hipótesis del trabajo fue que con la administración de pegfilgrastim la recuperación de la neutropenia es en menor tiempo que con el régimen de filgrastim. El objetivo general consistió en comparar la recuperación de la neutropenia post quimioterapia en pacientes pediátricos con Leucemia Aguda Linfoblástica posterior a la aplicación de filgrastim diario vs pegfilgrastim en una sola dosis. Los objetivos específicos fueron comparar la frecuencia de neutropenia febril en cada grupo de medicamentos, los días de hospitalización en cada grupo y determinar la frecuencia y severidad de los efectos adversos así como respuesta al tratamiento médico.

Se estudiaron pacientes menores de 15 años de edad, con diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica, que recibieron quimioterapia intensiva y que se encontraron en riesgo alto (LALRA) y bajo (LALRBI) en el periodo comprendido de mayo del 2010 a 2011.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico de LLA.
- Edad mayor de 2 años y menores de 15 años
- Manejo con quimioterapia intensiva de acuerdo a los protocolos vigentes del servicio.
- Pacientes con neutropenia postquimioterapia (menor de 1000/ μ l).
- Acepten sus padres o tutores participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes en recaída medular.
- Pacientes con quimioterapia paliativa.
- Pacientes que no requieran uso de filgrastim o pegfilgrastim.
- Pacientes que no desean participar en el protocolo.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que no cumplan con el tratamiento asignado.
- Pacientes que no se logren terminar los registros.
- Pacientes que decidan retirarse del estudio

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA:

VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDICIÓN	TIPO
PESO	Masa del cuerpo que se registra en kilogramos	Con báscula, se expresó en Kg al inicio del ciclo.	Cuantitativa
EDAD	Número de años	En base a fecha de nacimiento.	Cuantitativa
SEXO	Género del paciente	Por fenotipo, masculino y femenino.	Cualitativa, binomial
LLA	Enfermedad maligna originada de una única célula progenitora B o T	Se realizó diagnóstico por clínica, aspirado de medula ósea, inmunofenotipo.	Cualitativa
CICLO DE QUIMIOTERAPIA	Fase del esquema de quimioterapia de inducción a la remisión y intensificación, de acuerdo al protocolo que corresponde al paciente.	LARBI, LALRA, POG (Anexo 1)	Cualitativa
DOSIS	Cantidad de medicamento aplicado	Se ajustó de acuerdo al peso del paciente. Gramos o microgramos por Kg.	Cuantitativa
NEUTRÓFILOS	Glóbulos blancos de tipo granulocito, cuya función es fagocitar bacterias.	Se valoró mediante biometría hemática. Se expresa en número de células por microlitro.	Cuantitativa
LEUCOCITOS	Son un conjunto heterogéneo de células sanguíneas que son los efectores celulares de la respuesta inmune, así intervienen en la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos (antígenos).	Se valoró mediante biometría hemática. Se expresa en número de células por microlitro.	Cuantitativa
HEMOGLOBINA HEMATOCRITO	Elemento de la sangre cuya función es distribuir el oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos del cuerpo / Hematocrito es el porcentaje que ocupa la fracción de los glóbulos rojos.	Se valoró mediante biometría hemática. La hemoglobina se expresa en g/dl y el hematocrito en %.	Cuantitativa
DOLOR ÓSEO	Desagradable experiencia sensitiva y emocional que se asocia a una lesión real o potencial de las extremidades en este caso referido a huesos. Dicha experiencia es siempre "subjetiva"	Mediante la escala de dolor de Wong Baker y esquema de Analgesia en caso de presentarlo. (Anexo 2)	Cualitativa
FIEBRE Y NEUTROPENIA	Cuando el paciente con neutropenia (<1000/ μ l) presente temperatura mayor de 38°C.	Se midió con termómetro de mercurio.	Cuantitativa
NEUTROPENIA	Disminución de neutrófilos absolutos menor de 1000/ μ l	Realización de biometría hemática	Cuantitativa
RECUPERACION HEMATOLOGICA	Días a partir del término de quimioterapia donde el paciente recupera neutrófilos a una cifra mayor de 1000/ μ l.	Realización de biometría hemática	Cuantitativa
TIEMPO DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	Número de días hospitalizados	Días a partir del inicio de quimioterapia hasta el alta del paciente.	Cuantitativa
FILGRASTIM (FEC-G)	Factor estimulante de granulocitos	Se calculó a 10 mcg/kg/dosis	Cualitativa
PEGFILGRASTIM (FEC-G-PEG)	Inmunoestimulante que pertenece a los factores estimulantes de granulocitos pero de liberación prolongada	Se calculó a 200 mcg/kg/dosis	Cualitativa

Se trató de un estudio aleatorizado, prospectivo, longitudinal, experimental y comparativo.

Los pacientes con LLA al iniciar esquema de quimioterapia (anexo 1) se eligieron de forma aleatoria para la aplicación de pegfilgrastim a dosis de 200 mcg/kg/dosis una vez por ciclo o filgrastim a 10 mcg/kg/dosis diario hasta la recuperación de neutrófilos a más de 1 000/ μ l.

Los pacientes continuaron con su protocolo establecido de quimioterapia y se tomó biometría hemática dos veces por semana y en caso necesario con una mayor periodicidad.

Se llevó un registro de la cuenta de neutrófilos y la fecha posterior a la quimioterapia en que se presentó la recuperación de neutrófilos, los días de hospitalización, si el paciente requirió esquema de fiebre y neutropenia (FYN) el número y tipo de reacciones adversas que presentaron los pacientes, incluyendo valoración del dolor y manejo de analgesia, ya que no se han reportado otros efectos adversos. (Anexo 2)

A los padres o tutores se les solicitó carta de consentimiento informado (Anexo 3) y carta de asentimiento para los mayores de 7 años de edad. (Anexo 4).

TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó un tamaño de muestra para una diferencia de promedios en la recuperación de la cuenta de neutrófilos posterior a quimioterapia y al uso de PEG-FEC y FEC de 3 días. Con α 0.05 y β 0.80. Se obtienen 26 pacientes por grupo y calculando 20% de pérdidas se tendrá un total de 31 pacientes por grupo.

Utilizando la siguiente fórmula:

$$n_1 = (\sigma_1^2 + \sigma_2^2 k) \frac{(Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

= 13 días pacientes con PEG-FEC

X2= 16 días paciente con FEC

DE1= 4

DE2=3.7

La desviación estándar se calculó en base a los pacientes tratados en el servicio y la bibliografía.

Las consideraciones éticas se llevaron de acuerdo al Art 17 de la Ley General de Salud en Materia Investigación sobre la Salud, este protocolo se define como una investigación con riesgo mayor al mínimo.

Se solicitó consentimiento informado a uno de los padres o tutores previa explicación del protocolo. **Apéndice 3** y a los pacientes mayores de 7 años de edad la carta de asentamiento **.Apéndice 4.**

El análisis estadístico se realizó por medio de las características basales de ambos grupos, se describieron con medias y desviación estándar para variables continuas y porcentajes, frecuencias para variables categóricas. Los pacientes fueron asignados en cada grupo de tratamiento por medio de números aleatorios y para comparar ambos grupos se utilizó la prueba de Chi².

Para el análisis de la diferencia de la duración de la neutropenia en cada grupo se utilizó prueba de t de student. En caso de requerirse una prueba paramétrica al contrario de obtener valores de una distribución sesgada se utilizó la prueba de U de ManWhitney, se consideró un valor significativo de $\alpha < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 40 pacientes, con un total de 60 ciclos de quimioterapia, solo se incluyeron inducción a la remisión y intensificación como quimioterapias intensivas.

En la **tabla 1** se muestran las características de los pacientes.

TABLA 1

VARIABLE	FILGRASTIM	PEGFILGRASTIM	p
No ciclos	30	30	
SEXO (masculino %)	56	63	0.59***
Edad (mediana, rango)	11 (1-13)	9.5 (2-13)	0.55*
Quimioterapia (%)			
IR bajo riesgo	13	10	0.74***
IR alto riesgo	43	40	
Intensificación	43	50	
Neutrófilos (mediana, rango)	112 (0-15280)	25 (0-11740)	0.65**

*Suma de rangos de Wilcoxon, ** t de Student, *** Chi cuadrada

Se eliminaron los datos de un ciclo en pegfilgrastim ya que se administró el tratamiento incorrecto y un ciclo en filgrastim por datos incompletos.

Ambos tratamientos se administraron en el día 9 de la inducción a la remisión y a los 7 días de terminada la intensificación. En el caso de filgrastim 2 pacientes en IR alto riesgo se aplicó en día 5 y 10, 2 pacientes en Intensificación en el día +6. En ciclos con pegfilgrastim 1 paciente en IR alto riesgo en el día 10 y 1 paciente en intensificación en el día +5.

Se tomó en cuenta los días de la aplicación del medicamento hasta la primera biometría con recuperación de neutrófilos (>1000) sin encontrar diferencias. También se tomó en cuenta los días de hospitalización de igual forma sin diferencia entre los grupos. En la **tabla 2** se muestran los resultados así como la cuenta de neutrófilos y el porcentaje de pacientes que presentó alguna complicación infecciosa.

TABLA 2

VARIABLE	FILGRASTIM	PEGFILGRASTIM	P
Días de recuperación (mediana, rango)	8 (4 -18)	8 (1 -28)	0.90*
Días de hospitalización (promedio, de)	27.5 ± 6.3	24.5 ± 7.3	0.342**
Neutrófilos a la recuperación (mediana, rango)	2510 (670 -67779)	3605 (1020 - 39170)	0.429*
Fiebre y neutropenia (%)	83	80	0.73***
Sepsis (%)	20	26	0.541***

*Suma de rangos de Wilcoxon, ** t de Student, *** Chi cuadrada

Dos pacientes en el grupo de filgrastim en IR bajo riesgo se dieron de alta al día 25 y 22 aún con filgrastim por neutropenia y una paciente en IR de alto riesgo al día 28, con seguimiento en consulta externa y recuperación posterior.

Una paciente en el grupo de pegfilgrastim en IR alto riesgo presentó recuperación continuó con manejo antimicrobiano presentando posteriormente citopenias, por lo que se inició manejo con filgrastim.

Se presentó una defunción en ciclo de pegfilgrastim, 5 días posteriores de la aplicación, por choque séptico.

Como efecto adverso se presentó dolor óseo en 12 pacientes, 6 de cada grupo. En todos los pacientes se controló con el uso de AINE´s.

Seis pacientes presentaron leucocitosis por arriba de 20,000/mm³ al momento de la recuperación; Tres de cada grupo con normalización posterior.

Cinco pacientes posterior a su recuperación presentaron incremento de neutrófilos (>20,000/mm³) 4 de ellos en el grupo de pegfilgrastim.

DISCUSIÓN

La quimioterapia induce neutropenia, siendo esta un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad relacionada a cuadros infecciosos, lo que puede retrasar los esquemas de quimioterapia. Esto provoca un impacto para el tratamiento de la leucemia, particularmente cuando el tratamiento intenta ser curativo.

El uso de factores estimulantes de colonia de granulocitos reduce el riesgo de procesos infecciosos acortando el periodo de neutropenia; lo que favorece la reducción de admisión hospitalaria, uso de antibióticos y evita la reducción de dosis de quimioterapia así como su retraso.³¹

En el 2005 las guías Europeas para el manejo de Cáncer publicaron las recomendaciones del uso de Filgrastim en pacientes adultos que recibían quimioterapia, recomendando su uso en quimioterapias intensivas y con alto riesgo de fiebre y neutropenia, en el estudio realizado por Ching-Hon Pui⁹. El uso de factor de colonias de granulocitos en pacientes con leucemia aguda infantil en inducción a la remisión ha sido utilizado para aminorar la inmunosupresión secundaria a quimioterapia, en dicho estudio se comparó el uso de filgrastim vs placebo, observándose una recuperación de la neutropenia más rápida comparada con el placebo, sin embargo no hay disminución en los días de hospitalización. Concluyendo en dicho estudio que al reducir el periodo de la neutropenia disminuye la incidencia de infecciones, duración de hospitalización y sobre todo el inicio de una consolidación de forma temprana.

La fiebre y neutropenia es una complicación frecuente en el uso de quimioterapia intensiva, por lo que las estrategias dirigidas a disminuirlas son importantes para disminuir la morbimortalidad y el atraso en los ciclos de quimioterapia. El uso de los factores estimulantes de colonias es una medida eficaz para acortar el periodo de neutropenia, sin embargo estudios que comparen el filgrastim con pegfilgrastim en pacientes pediátricos con leucemia y quimioterapia intensiva no se han realizado.

En este estudio demostramos que tanto filgrastim como pegfilgrastim tienen la misma eficacia ya que no hubo diferencias en los días de recuperación de la

cuenta de neutrófilos, el porcentaje de pacientes que presentaron fiebre y neutropenia y/o sepsis, y en los días de hospitalización, aunque estos últimos no son valorables ya que se incluye la estancia por otros motivos como colocación de catéter reservorio, aplicación de antibióticos, etc.

La incidencia de fiebre y neutropenia en nuestro estudio fue de 80%, con presentación de sepsis en el 27%, por arriba del promedio reportado en la literatura, por lo que aparte del uso de factores estimulantes se deberá implementar otro tipo de estrategias para disminuir esta complicación.

Nuestro estudio no es comparable con el resto de la literatura por la patología de base y el uso de quimioterapia más intensiva, sin embargo encontramos los mismos hallazgos que Elizabeth Fox²⁷ en cuanto a que ambos factores tienen la misma eficacia. Emilie Milano en el 2009²³ en su estudio retrospectivo en niños con Sarcoma de Ewing se encontró diferencia significativa en la incidencia de fiebre y neutropenia a favor de pegfilgrastim, no siendo así en los días de hospitalización esto último acorde con nuestro estudio.

Estudios aleatorizados han demostrado que el Filgrastim cuando se usa como profilaxis, induce la reducción de la neutropenia, los días de fiebre y neutropenia, días de hospitalización, y uso de antibióticos; sin embargo por la vida media del medicamento se requiere la administración diaria. Estudios en pacientes adultos y niños con quimioterapia han demostrado que una dosis de pegfilgrastim por ciclo es comparable a dosis diarias de filgrastim.³²

En nuestro estudio el objetivo fue comparar la recuperación de la neutropenia en comparación de filgrastim vs pegfilgrastim, observándose que una dosis de pegfilgrastim a 200 μ /kg/dosis es comparable con dosis diarias de filgrastim. La dosis de pegfilgrastim convencional es de 100 mcg/kg/dosis decidiendo los autores incrementar la dosis por tratarse de una quimioterapia y alto riesgo de fiebre y neutropenia, se requieren más estudios a futuro para valorar si una dosis de 100 mcg/kg/dosis es comparable a la utilizada en este estudio.

En el estudio ejecutado por André³³ demostró que los efectos adversos asociados a la administración de Pegfilgrastim son mínimos, predominando el dolor óseo en

el 3% de los pacientes, de moderada intensidad y en el meta-análisis realizado por Lyman³⁴, reportó que la incidencia de eventos adversos se encontraba entre el 20 al 50% (dolor óseo principalmente). En nuestra población se presentó dolor óseo en el 20% de los pacientes. Kubista³⁵ no encontró diferencias estadísticamente significativas entre la severidad y la duración del dolor óseo en los pacientes que recibieron Pegfilgrastim, contra los que utilizaron Filgrastim, por lo que la tolerancia al Pegfilgrastim fue catalogada como buena.

En este estudio observamos que el Pegfilgrastim se asocia a una leucocitosis en el 13% de los casos, en comparación del 3% del uso del filgrastim, se requieren estudios a largo plazo para valorar su efecto de la sobrevida de estos pacientes.

CONCLUSIONES

- No hay diferencias en cuanto al día de recuperación de la cuenta de neutrófilos entre los medicamentos
- No hubo diferencias en el número de neutrófilos a la recuperación, el porcentaje de pacientes que requieren esquema de fiebre y neutropenia y/o evolucionan a sepsis.
- No hubo diferencias en cuanto el número de días de hospitalización.
- Tanto el filgrastim como el pegfilgrastim pueden ser usados en forma segura en esquemas de quimioterapia intensiva en pacientes pediátricos con LLA.
- La ventaja del pegfilgrastim es su aplicación única.

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Ernest Beutler, Marshall A.Lichtman.Williams. Hematología; Madrid: McGraw-Hill; 2007;97:849-863
- ² Manual de procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos de Hematología Pediátrica. CMN 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E. Marzo 2010.
- ³ Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P, Gelber R, Heerema N, Korn EL, Link M, Murphy S, Pui CH, Pullen J, Reaman G, Sallan SE, Sather H, Shuster J, Simon R, Trigg M, Tubergen D, Uckun F, Ungerleider R. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:18–24
- ⁴ Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther.*2003; 1: 23-35.
- ⁵ Dale DC.Advances in the Use of Colony-Stimulating Factors for Chemotherapy-Induced Neutropenia. *J Support Oncol.* 2005; 3:39-41
- ⁶ William Renwick, Ruth Pettengell y Michael Green.Uso de filgrastim y Pegfilgrastim en apoyo a la administración de quimioterapia. *Biodrugs* 2009; 23 (3) 175-186
- ⁷ Tsukimoto I, Hanawa Y, Takaku F, Asano S, Ueda K, Tsuchida M, et al. Clinical evaluation of recombinant human G-CSF in children with cancer. *Rinsho Ketsueki*, 1990; 31:1647-1655.
- ⁸ Stute N, Santana VM, Rodman JH, Schell MJ, Ihle JN, Evans WE. Pharmacokinetics of subcutaneous recombinant human granulocyte colony stimulating factor in children. *Blood* 1992; 79: 2849-2854.
- ⁹ Ching-Hon Pui, M.D; James M. Boyett et al. Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor after induction chemotherapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *The New England Journal of Medicine.* Mayo 2011. 336, número 25 1781-1786
- ¹⁰ Nicola NA, Begley CG, Metcalf D. Identification of the human analogue of a regulator that induces differentiation in murine leukemic cells. *Nature* 1985 Apr 18-24; 314 (6012) 625-8
- ¹¹ Nomura H, Imazeki I, Oheda M, et al. Purification and characterization of human granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *EMBO J* 1986 May; 5 (5): 871-6
- ¹² Demetri GD, Griffin JD. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor. *Blood* 1991 Dec 1; 78 (11): 2791-808
- ¹³ Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, et al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years. *Blood* 1996 Sep 15; 88 (6): 1907-29
- ¹⁴ <http://www.emea.europa.eu/>.
- ¹⁵ William P. Petros, Josh Rabinowitz, Ann Stuart, and William P. Peters.Clinical Pharmacology of Filgrastim following High-Dose Chemotherapy and Autologous Bone Marrow Transplantation. *Clinical Cancer Research*;3: May 1997: 705-711
- ¹⁶ Zsebo KM, Cohen AM, Murdock DC, et al. Recombinant human granulocyte colony- stimulating factor: Molecular and biological characterization. *Immunobiol.* 1986;172:175-184
- ¹⁷ Amgen Inc.Neupogen (Filgrastim): Us prescribing information. Thousand Oaks (CA): Amgen Inc; 2007 Sep. Available from URL: http://www.neupogen.com/pdf/Neupogen_PI.pdf .

-
- ¹⁸ Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000 Jul; 18 (13): 2522-8
- ¹⁹ Amgen Inc. Neulasta(Pegfilgrastim): US prescribing information (online). Thousand Oaks (CA): Amgen Inc; 2008 Nov (Online). Available from URL: [Http://www.neulasta.com/pdf/Neulasta_pdf](http://www.neulasta.com/pdf/Neulasta_pdf).
- ²⁰ Zamboni WC.La farmacocinética del Pegfilgrastim. Pittsburgh Cancer Institute.Pub Med. *Farmacoterapia*. 2003 Aug; 23 (8 Pt 2): 14S-9S
- ²¹ .Welte K, Gabrilove J, et al.Filgrastim the first 10 years. *Blood* 1996 Sep 15; 88 (6) 1907-29)
- ²² Glaspy JA, Golde DW.Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) preclinical and clinical studies..*Semin Oncol* 1992 Aug; 19 (4) 386-94.
- ²³ Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al.Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer.*J. Clin Oncol* 2002 Feb 1;20(3):727-31.
- ²⁴ Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed.dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy.*Ann Oncol* 2003 Jan; 14 (1):29-35
- ²⁵ Gerald Wendelin, MD, Herwig Lackner, et al Once-Per-Cycle Pegfilgrastim Versus Daily Filgrastim in Pediatric Patients With Ewing Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:449–451
- ²⁶ Emilie Milano-Bausset, PharmD1,2; Jean Gaudart, MD3,4; Angelique Rome, MD1;et al. Retrospective Comparison of Neutropenia in Children With Ewing Sarcoma Treated With Chemotherapy and Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) or Pegylated G-CSF. *Clinical Therapeutics*. Volume 31, Theme Issue, 2009.Francia 2388-2394
- ²⁷ Elizabeth Fox,1 Brigitte C. Widemann,1 Douglas S. Hawkins, Randomized Trial and Pharmacokinetic Study of Pegfilgrastim versus Filgrastim after Dose-Intensive Chemotherapy in Young Adults and Children with Sarcomas. *Clin Cancer Res* 2009;15(23) December 1, 2009
- ²⁸ Peter Fritsch, MD,1* Wolfgang Schwinger, MD,1 Gerold Schwantzer, Mag .Peripheral Blood Stem Cell Mobilization With Pegfilgrastim Compared to Filgrastim in Children and Young Adults With Malignancies. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:134–137
- ²⁹ Laura Rodríguez, Oscar González, Observaciones sobre la incidencia de leucemias agudas en el Noroeste de México, *rev de Hemat*, 11:2, junio 2010:78-81
- ³⁰ Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006 May 15;106 (10) 2258-66
- ³¹ M.S. Aapro a,*,m, J. Bohlius b,n, D.A. Cameron, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocytecolony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. [European Journal of Cáncer](#) 47 (2 0 1 1) 8 –3 2
- ³² Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dosefinding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13:903–909.
- ³³ André N, El Kababri M, Bertrand P, et al. Safety and efficacy of pegfilgrastim in children with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy. *Anti-Cancer Drugs* 2007; 18:277-281

³⁴ Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002; 112: 406-411

³⁵ Kubista E, Glaspy J, Holmes FA, et al. Pegfilgrastim Study Group. Bone Pain associated with once-per-cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2003; 3: 291-398.

ANEXO 1

QUIMIOTERAPIA DE LALRA

INDUCCIÓN

(1): Inducción:

Día -4: Ventana esteroidea

· Dexametasona: 10 mg/m² Días -4 a -1.

Día 0:

· QT IT: Citarabina: 20, 30, 50 o 70 mg.

· Daunorubicina. 60 mg/m²/día Días 0 y 1. (Dos dosis).

Día 2:

· Ciclofosfamida: 1200 mg/m² + MESNA 1 200 mg/m²

· Vincristina 1.5 mg/m². IV . Repetir los días 9, 16 y 23

· Prednisona. 60 mg/m²/día VO, hasta el día 23.

Filgrastim : 10 mcgkgdo cada 24 horas .Al día 9 de inicio de quimioterapia hasta recuperación de neutrofilos.**

Pegfilgrastim: 200 mcgkgdo dosis unica. Al día 9 de inicio de quimioterapia**

**** Se iniciará antes del día señalado en caso de que la condición clínica lo amerite.**

INTENSIFICACIÓN

Día 1

· Citarabina: 1 500 mg/m² cada doce horas, por 8 dosis.

· L-Asparaginasa: 6 000 U/m²/día IM.

.Filgrastim : 10 mcgkgdo cada 24 horas .Al día +9 de inicio de quimioterapia hasta recuperación de neutrofilos.**

.Pegfilgrastim: 200 mcgkgdo dosis unica. Al día +9 de inicio de quimioterapia**

**** Se iniciará antes del día señalado en caso de que la condición clínica lo amerite.**

QUIMIOTERAPIA DE LARBI

Inducción:

Día -4: Ventana esteroidea

· Dexametasona: 10 mg/m², día, IV cada 24 hrs. Días -4 a -1.

Día 0:

· Prednisona: 40 mg/m²/día, vía oral. Días 0 a 28

· Vincristina: 1.5 mg/m² IV por semana por 4 dosis. Los días 0, 7, 14 y 21.

· Daunorubicina: 25 mg/m², dilución . Los días 0 y 14.

· L- Asparaginasa: 10,000 UI/m², IM por seis dosis

PROTOCOLO DE RECAÍDA EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Inducción:

· Dexametasona: 10 mg/m², día, cada 24 hrs. Días 1 a 21.

· Daunorubicina: 25 mg/m²/día, Días 1, 7 y 14.

· Vincristina: 1.5 mg/m².. Los días 1, 7, 14 y 21.

Filgrastim : 10 mcgkgdo cada 24 horas .Al día 9 de inicio de quimioterapia hasta recuperación de neutrofilos.**

Pegfilgrastim: 200 mcgkgdo dosis unica. Al día 9 de inicio de quimioterapia**

**** Se iniciará antes del día señalado en caso de que la condición clínica lo amerite.**

INTENSIFICACIÓN:

Citarabina: 3 000 mg/m² IV, cada 12 hrs. Días 1 y 2. (4 dosis).

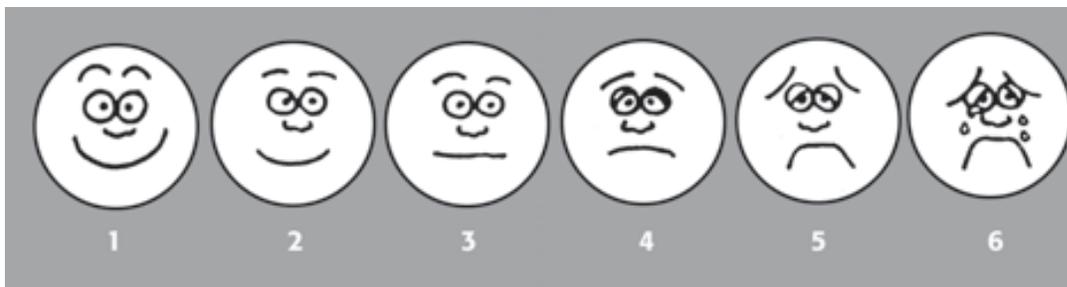
Filgrastim : 10 mcgkgdo cada 24 horas .Al día +9 de inicio de quimioterapia hasta recuperación de neutrofilos.**

Pegfilgrastim: 200 mcgkgdo dosis unica. Al día+ 9 de inicio de quimioterapia**

**** Se iniciará antes del día señalado en caso de que la condición clínica lo amerite.**

ANEXO 2

ESCALA DEL DOLOR



Escala Facial de Dolor (Faces Pain Scale) de Wong-Baker, el número de caras que utiliza son seis, suele acompañarse cada cara de una graduación numérica para convertir la cara que indica el niño en un número; la puntuación de las seis caras es 0, 2, 4, 6, 8, 10, donde 0 es sin dolor, 2 dolor leve, 4-6 dolor moderado y 8-10 dolor intenso.

TERAPIA ANALGESICA

No DE CARA	PUNTUACIÓN DE CARA	MEDICAMENTO y DOSIS	DOSIS MAXIMA AL DIA
1	0	Ninguno	
2	2	paracetamol: <12ª :10-15 mg/kg/dosis cada 4-6 hr VO >12ª : 325mg a 650 mg cada 4-6 hr VO	-No exceder 5 dosis al día -No exceder 4g/día
3-4	4-6	-Metamizol: 10 mg/kg/dosis cada 8 hr IV -Diclofenaco: 2-3 mg/kg/día cada 6-12 hr VO o IV -Naproxen : <12ª :5-7 mg/kg/dosis cada 8-12 hr VO >12ª :200 mg cada 8-12 hr VO -Ketorolaco: 0.5mg/kg/do cada 12 hr IV -	-100 mg/kg/día -600 mg/día -120 mg/día
5-6	8-10	-Tramadol : <12ª : 1-2 mg/kg/dosis cada 4 a 6 hr VO-IV >12ª :50-100 mg cada 4-6 hr	-400 mg/día



ANEXO 3

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

RECUPERACIÓN DE LA NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA INTENSIVA CON LA ADMINISTRACIÓN DE PEGFILGRASTIM VS FILGRASTIM EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA INFANTIL

Yo, _____ (nombre y apellidos), en calidad de _____ (relación con el niño/a), cuyos datos son los siguientes: Nombre: _____ Expediente: _____, Género: _____ Edad: _____ años.

He sido informado por el Dr. (a) _____ que presenta la enfermedad llamada **Leucemia Aguda Linfoblástica**, secundario a la quimioterapia intensiva que recibí, cursa con disminución en la cuenta de las células de defensa (Neutropenia), lo cual predispone a infecciones. Que el empleo de Filgrastim o Pegfilgrastim (Factores estimulantes de las células de defensa) como tratamiento de la neutropenia se basa en que estos medicamentos aceleraran la recuperación de la neutropenia y pueden reducir complicaciones como cuadros infecciosos y días de hospitalización y que en el Servicio de Hematología Pediátrica se utiliza en forma rutinaria este tipo de medicamentos.

Se me ha explicado en forma que **yo puedo entender**, que ambos medicamentos han sido aceptados para su uso en adultos y en niños. Que se realizará un estudio que busca comparar los fármacos (Filgrastim y Pegfilgrastim) para establecer su eficacia (tiempo de recuperación de las células de defensa), los pacientes recibirán dichos medicamentos al azar, alternándose en los ciclos de quimioterapia posteriores.

La diferencia radica en que el Filgrastim se aplica diariamente por espacio de 6 a 15 días y el Pegfilgrastim en una sola aplicación, y con este estudio conocer cual medicamento es preferible utilizar en los siguientes ciclos de quimioterapia sin embargo he entendido que los dos medicamentos incrementan las defensas. Así mismo se me ha informado que el efecto adverso principal en ambos fármacos puede ser el dolor de huesos; en donde se manejará medicamento para la disminución del dolor.

Habiendo entendido la explicación verbal y de este documento, autorizo el tratamiento requerido para mi paciente, entendiendo que estoy en mi derecho de no ingresar a este protocolo o en caso de aceptar puedo retirarme en cualquier momento del estudio, esto lo puedo hacer sin que mis servicios médicos sean afectados. Y se me garantiza la confidencialidad de todo lo relacionado con los resultados. Así mismo puedo acercarme a pedir información a los médicos responsables o al Presidente del Comité de Ética.

México D.F. a _____ de _____ de 20____.

Nombre y firma de padre o tutor

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del Médico

Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 03229 Tel.: 52 00 50 03 Ext.86855
www.issste.gob.mx www.issste-cmn20ngob.mx dediego.iose@gmail.com

Dra.Nancy Carolina Reyes ,Medico Adscrito de Hematología Pediátrica. Dra Berenice Hurtado Residente de Hematología Pediátrica. Teléfono 52 00 30 Ext.14319

Presidente del Comité de Ética Dr. Abel Archundia García, Teléfono 52 00 30 35 Ext. 14629



ANEXO 4

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA MENORES DE EDAD

Yo _____, de _____ años de edad, manifiesto que otorgo de manera voluntaria mi permiso para que se me incluya en el Proyecto de investigación médica **RECUPERACIÓN DE LA NEUTROPENIA POSTQUIMIOTERAPIA INTENSIVA CON LA ADMINISTRACIÓN DE PEGFILGRASTIM VS FILGRASTIM EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA INFANTIL.**

He entendido que ambos son medicamentos necesarios para que se recuperen mis defensas, ambos se aplican con un pequeño piquete en el brazo, la aplicación de cada uno de los medicamentos se hace de forma al azar y en el siguiente ciclo de quimioterapia se me aplicará el otro medicamento.

Puedo negarme a participar en este estudio y en caso de aceptar me puedo retirar del proyecto en el momento que lo desee, no haremos ningún gasto, ni recibiremos dinero por la colaboración en el estudio. En caso de presentar alguna complicación por el uso de estos medicamentos como es el dolor en huesos se me aplicará medicina para calmarlo.

Puedo solicitar, durante el estudio, información actualizada sobre el mismo a mi médico responsable.

México D.F. a _____ de _____ de 20____.

Nombre y firma del menor de edad

Nombre y firma de padre o tutor

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del Médico

Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle, Delegación Benito Juárez, C.P. 03229 Tel.: 52 00 50 03 Ext.86855
www.issste.gob.mx www.issste-cmn20ngob.mx dediego.jose@gmail.com

Dra.Nancy Carolina Reyes ,Medico Adscrito de Hematología Pediátrica. Dra Berenice Hurtado Residente de Hematología Pediátrica. Teléfono 52 00 30 Ext.14319
Presidente del Comité de Ética Dr. Abel Archundia García, Teléfono 52 00 30 35 Ext. 14629