

# Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de neutropenia febril

Manuel Antonio López-Hernández,\* Rosa Jiménez-Alvarado,\* Rafael Borbolla-Escoboza,\* José De Diego Flores-Chapa,\* Marta Alvarado-Ibarra,\* Mauricio González-Avante,\* María Elvira Trueba-Chrysti,\* Irene Anaya-Cuéllar\*

Recepción versión modificada: 6 de agosto de 1999      aceptación: 7 de octubre de 1999

## Resumen

*Objetivo: determinar si el factor estimulante de granulocitos (FEC-G) asociado a antibióticos, en pacientes que desarrollan neutropenia febril relacionada al uso de quimioterapia, disminuye la duración de la fiebre, los días de neutropenia y la hospitalización.*

*Diseño: el estudio fue prospectivo. Se incluyeron pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL), que recibieron quimioterapia intensiva de inducción, intensificación o consolidación. Al azar, un grupo recibió: amikacina-ceftriaxona; si no hubo curación después de tres días se agregó vancomicina; después de siete días, anfotericina. Otro grupo recibió, además de estos antibióticos, factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G).*

*Resultados: los grupos fueron comparables en la magnitud de la neutropenia inicial ( $<0.5 \times 10^9/L$ ), días previos con fiebre, 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 neutrofilos, en el grupo con FEC-G fue de  $1.9 \times 10^9/L$  versus  $0.7 \times 10^9/L$  ( $p=0.0009$ ). La mortalidad fue de uno y dos casos ( $p=0.46$ ), respectivamente. La mortalidad global fue de 7.5%.*

*Conclusiones: el tratamiento con FEC-G asociado a antibióticos de amplio espectro disminuye la duración de los días con fiebre, hospitalización y neutropenia. La frecuencia de curaciones de los episodios infecciosos no aumenta.*

**Palabras clave:** Infección y neutropenia, leucemia aguda linfoblástica, factor estimulante de colonias de granulocitos, neutropenia febril

## Summary

*Purpose: to determine whether granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) used in addition to antibiotic therapy, in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia shortens the period of fever, neutropenia and hospitalization.*

*Patients and methods: the study was prospective. Patients with lymphoblastic acute leukemia (LAL) were included. They received intensive chemotherapy of induction, intensification, or consolidation. At random, a group received amikacin-ceftriaxone; if no had response after 3 days, we added vancomycin and, after 7 days, amphotericin. The other group received in addition these antibiotics, granulocyte colony-stimulating factor.*

*Results: the groups were comparable in the magnitude of the initial neutropenia ( $<0.5 \times 10^9/L$ ), site of the infection, chemotherapy received germs isolated, age, and sex. The patients of the group that received FEC-G were cured in the course of 3.1 days; in the group without FEC-G, this occurred in 7.2 days ( $p=0.0001$ ). At the end of the infectious episode, the number of neutrophils, 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 mortality was of one and two cases ( $p=0.46$ ). The global mortality was 7.5%.*

*Conclusions: the addition of FEC-G to the treatment with antibiotics, in febrile neutropenia, decreases duration of days with fever, hospitalization and neutropenia. However, the frequency of cure is not augmented.*

**Key words:** Febrile neutropenia, granulocyte colony-stimulating factor, acute lymphoblastic leukemia

\* Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre". ISSSTE.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Manuel Antonio López Hernández, San Sebastián 44. Col Chimalistac. CP 01070. México, DF. Tel (FAX): 56619268.

## Introducción

La infección asociada a neutropenia es una complicación de la quimioterapia, responsable de elevada morbilidad y mortalidad en pacientes con leucemia aguda. Un paciente con neutropenia intensa tiene, como dato clínico más frecuente y muchas veces el único, la fiebre. En pacientes con neutropenias intensas ( $1 \times 10^9/L$ ), los sitios infectados no presentan los habituales cambios inflamatorios y por lo mismo, no se observan los conocidos síntomas y signos asociados.

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 siete y los 10 días.<sup>1,2,3</sup> 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 supervivencia libre de enfermedad y mayor frecuencia de curaciones.

El control de las infecciones casi inevitables 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 duración de la neutropenia.<sup>4</sup>

La duración de la neutropenia puede acortarse si se usa factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) o de granulocitos macrófagos (FEC-GM). Su uso se ha generalizado, favorecido por la poca frecuencia de eventos adversos relacionados con su aplicación a corto, mediano o largo plazo.<sup>5</sup> Existen varios informes a propósito de su eficacia en el acortamiento de la duración de la neutropenia y la consecuente disminución en la gravedad de las infecciones, días de hospitalización y, posiblemente, menores costos hospitalarios.<sup>6,7</sup> Inicialmente se propusieron esquemas cortos de FEC-GM, antes de la quimioterapia, en un intento por disminuir la toxicidad hematopoyética.<sup>8</sup> Pero 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<sup>9,10</sup> y en su ineficacia para impedir las neutropenias intensas.<sup>1</sup> Además, hay informes relativos a su incapacidad

para disminuir la frecuencia de episodios de infección.<sup>11,12</sup> 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.<sup>7</sup>

El objetivo de este trabajo es evaluar el efecto de la aplicación de FEC-G, en pacientes con leucemia aguda finfoblástica (LAL) —que han recibido quimioterapia intensiva, y cursan con infección y neutropenia (neutropenia febril)—, en cuanto a la duración de la neutropenia, el destino de la infección y los días de hospitalización durante el episodio de infección y neutropenia.

## Pacientes y métodos

El estudio fue prospectivo, realizado en el período de agosto de 1997 a agosto de 1998, en pacientes con LAL 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 LAL, menos de  $0.5 \times 10^9/L$  neutrófilos después del uso de quimioterapia intensiva, creatinina sérica normal y :

- a) Fiebre persistente de  $38^\circ C$  a  $38.5^\circ C$ , en 24 horas no asociada a quimioterapia o uso de hemoderivados.
- b) 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 (o granulocitos/monocitos); 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 *P. 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.

Se consideró quimioterapia intensiva a los siguientes esquemas.

*Niños* (Hasta 20 años):

#### *Inducción*

Rama A: Dexametasona 10mg/m<sup>2</sup>SC IV, en bolo día -4 a 0.

Rama B: Sin Dexametasona.

Daunorubicina, 120 mg/m<sup>2</sup> SC, IV a goteo continuo por 48 horas, día 0.

Ciclofosfamida, 1,200 mg/m<sup>2</sup>SC, IV en bolo, día 2. Vincristina, 1.5 mg/m<sup>2</sup> SC, IV durante 30 minutos, días 2,9,16 y 23

Prednisona, 60 mg/m<sup>2</sup> SC al día, PO durante 30 días.

Ara C, 20 a 70 mg (ajustado a la edad), vía IT los días 0,7, 1 4 y 30.

#### *Intensificación*

Ara C, 1,500 mg/m<sup>2</sup> SC cada 12 horas, IV, (4 dosis).

*Adultos* (21 a 65 años)

#### *Inducción*

Epirubicina, 130 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> SC al día, VO las semanas 1 y 3

#### *Intensificación*

Ara C, 2,000 mg/m<sup>2</sup> SC, cada 12 horas, IV, (8 dosis)

#### *Consolidación*

VP 16, 150 mg/m<sup>2</sup> SC al día, IV por tres días

Ara C, 300 mg/m<sup>2</sup> SC al día, IV por tres días

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

FEC: FEC-G (Neupogen, Roche) 5µg/Kg/día, vía subcutánea a partir del día uno y hasta que los neutrófilos fueran superiores a 0.5 x 10<sup>9</sup>/L en dos determinaciones sucesivas. El manejo restante fue igual al de la rama SIN FEC.

SIN FEC: estos pacientes no recibieron FEC-G, los antibióticos utilizados, en ambas ramas del estudio, fueron:

- Amikacina, 15 mg/Kg/día, IV a goteo continuo.
- Ceftriaxona, 50 mg/Kg/día, IV cada ocho horas.
- Vancomicina, 30 mg/Kg/día, IV cada 6 horas si después de tres días la fiebre persistió y no se encontró resistencia a los antibióticos usados.
- Anfotericina, 1 mg/Kg/día, IV al día si después de siete días la fiebre persistió y no se encontró resistencia a los antibióticos usados.

Se realizaron cultivos 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.

Si en los resultados de los cultivos se encontraron gérmenes resistentes a los antibióticos usados y la fiebre persistía, los antibióticos se cambiaron según la sensibilidad informada.

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 su depuración.

*Los criterios de evaluación fueron:*

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

*Fracaso.* Defunción atribuible al estado infeccioso. Persistencia de la fiebre por más de 15 días o si la curación se obtuvo con un antibiótico diferente a los señalados.

*Duración de la fiebre.* Contada a partir de la inclusión en este estudio, hasta el primer día en que la temperatura se normalizó.

*Duración de la neutropenia.* A partir de la fecha de su inclusión en el programa, hasta que concluyó la fiebre, o se determinó un fracaso.

*Duración de la hospitalización.* Contada a partir de la inclusión en el programa de fiebre y neutropenia, hasta que se obtuvo curación o fracaso.

Los datos obtenidos fueron analizados con el programa EPI INFO (versión 6.04b). Las proporciones se compararon con la prueba de Chi<sup>2</sup>,

(correcciones de Yates o Fisher) y las variables continuas con la de Kruskal-Wallis. El límite de confianza se estableció en 95%.

## Resultados

Fueron incluidos 32 pacientes que presentaron 40 episodios de fiebre y neutropenia.

Fueron tratados con FEC-G más antibióticos (Rama FEC) 21 episodios y 19 sólo con antibióticos (Rama SIN FEC). En la fase de Inducción fueron incluidos 6 y 10 enfermos respectivamente; en intensificación 10 y 7 episodios; en consolidación 5 y 2 episodios (en las tres etapas:  $p=0.25$ ). La intensidad de la neutropenia, en cada una de las ramas, fue comparable ( $p=0.40$ ), durante la inducción ( $0.09 \times 10^9/L$ , desviación estándar de 0.160), intensificación ( $0.024 \times 10^9/L$ , desviación estándar de 0.056) y consolidación ( $0.043 \times 10^9/L$ , desviación estándar de 0.113).

Los enfermos fueron incluidos una a tres veces en este estudio, las medias fueron de 1.6 y 1 ( $p=0.04$ ). No se encontró foco infeccioso en 13 casos, 6 versus 7 ( $p=0.83$ ). Los grupos fueron comparables en la mayoría de las variables estudiadas (Cuadro I). La duración de la fiebre, antes de iniciar el tratamiento con antibióticos, tuvo una media de 1.1 días, en el caso de la rama FEC y 1.4 días en la rama SIN FEC. Sólo se encontró diferencia estadística en la magnitud de la temperatura inicial

(mayor en la rama FEC). En ambos grupos la neutropenia inicial fue inferior a  $0.5 \times 10^9/L$  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 FEC.

En el cuadro II se muestra la frecuencia de los gérmenes aislados según el sitio de infección. La mayoría de los gérmenes es gram positivo, con predominio de estreptococo y estafilococo, sin diferencia entre ambos grupos.

Los resultados finales se encuentran en el cuadro III. Las diferencias básicas, estadísticamente significativas, fueron la mayor cuenta de neutrófilos, la menor duración de la fiebre y el menor número de pacientes que necesitaron vancomicina, en quienes 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.

**Cuadro I. Características iniciales de los enfermos**

Variable	Fec	Sin Fec	p =
Sexo (Fem/Mas)	10/11	10/9	0.75
Edad (media, años)	18	16	0.35
Días previos con fiebre (límites)	1-3	1-6	0.46
Temperatura máxima inicial (media)	38.8°C	38.5°C	0.009
Infección vías aéreas superiores	7	5	0.85
Infección vías aéreas inferiores	3	3	0.54
Catéter	2	0	0.3
Absceso	1	3	0.21
Septicemia	1	0	0.56
Neutrófilos $\times 10^9/L$ *	(0-0.5) 0.05	(0-0.4) 0.06	0.31

\*(Límites) media.

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

No se encontraron reacciones colaterales atribuibles al FEC-G.

Los pacientes que recibieron FEC-G estuvieron menos días con antibióticos y su hospitalización fue en promedio, cuatro días menor.

## Discusión

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

Usualmente, 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 80 y 90%.<sup>13,14</sup>

En la experiencia de nuestro Servicio, se han obtenido curaciones de 89% con el doble esquema de Ceftazidima-Amikacina,<sup>13</sup> aunque la respuesta al tratamiento depende de la sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos y la magnitud de la infección. Otro dato pronóstico relevante es el tiempo de recuperación de los granulocitos, pues los paciente que permanecen con neutrófilos totales  $<0.1 \times 10^9/L$ , por un periodo mayor a siete días, comúnmente presentan superinfecciones y muerte.<sup>15</sup> Con el uso de FEC-G, o FEC-GM, el período de granulocitopenia puede disminuirse. Hay dos opciones de aplicación de FEC-G: se pueden aplicar desde el inicio de la quimioterapia, con reducción de 50% de las complicaciones infecciosas;<sup>9,10,16,17</sup> la segunda opción es su aplicación únicamente en caso de infección, esto reduce la exposición al FEC-G y restringe los costos del tratamiento.<sup>7</sup> En estos informes, debe advertirse que la quimioterapia no es igualmente mielotóxica y se incluyen enfermos con tumores sólidos. En el caso específico de pacientes con LAL 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.<sup>18</sup>

En el estudio aquí presentado, todos los enfermos cursaron con LAL 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

**Cuadro II. Resultados de los cultivos ( $p > 0.35$ )**

Sitio/germen	Fec	Sin Fec
<b>Vías respiratorias</b>		
Negativo	1	1
<i>E. viridans</i>	10	10
<i>S. coagulasa negativo</i>	18	12
<i>S. aureus</i>	1	1
Neisseria sp.	4	4
<i>P. aeruginosa</i>	0	1
<i>Candida albicans</i>	0	2
<i>Acinetobacter</i>	2	1
<i>Citrobacter</i>	0	1
<i>Corynebacterium</i>	1	1
<b>Sangre</b>		
Negativo	20	16
<i>E. coli</i>	1	0
<i>Bacillus sp.</i>	0	1
<i>Acinetobacter</i>	1	0
<i>S. epidermidis</i>	0	2
<b>Heces</b>		
Negativo	6	8
<i>K. neumonie</i>	2	4
<i>E. coli</i>	7	10
<i>P. aeruginosa</i>	1	0
<i>Enterobacter sp.</i>	1	0
<i>Pseudomona sp.</i>	2	0
<i>C. freudii</i>	0	3
<b>Cateter</b>		
Negativo	20	18
<i>S. epidermidis</i>	1	1
<b>Abceso</b>		
<i>S. coagulasa negativa</i>	0	1
<i>E. coli</i>	1	1
<i>Proteus sp.</i>	1	0

Cuadro III. Resultados finales

Variable	Fec	Sin fec	p=
Neutrófilos x 10 <sup>9</sup> /L	1.9 (0-8.0)	0.7 (0-1.8)	0.0009
Días con fiebre**	3.1 (2-14)	7.2 (2-14)	0.0001
Requirieron vancomicina	7	15	0.009
Éxitos	20	17	0.46
Fracasos	1	2	0.46
Hospitalización (Media, días)	7	11	0.00005

\*(Límites) Media

\*\*(Límites) Media

mayores inclusiones en el programa, en el mismo grupo. Sin embargo, estos factores no intervinieron en el destino de los pacientes, como pronóstico.

Los gérmenes aislados, en ambos grupos, fueron mayoritariamente gram positivos, con preponderancia de *S. coagulasa* 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. Sin embargo, los resultados globales hasta con 95% de curaciones sólo parecen relacionarse con el tipo y esquema de antibióticos usados y no con el empleo de FEC-G. En cambio, la cifra de neutrófilos, al final del tratamiento, fue mayor en este grupo. Esta diferencia tiene aplicaciones ventajosas: los enfermos se someten a menores riesgos, reciben menos antibióticos, 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.<sup>16,19</sup>

El tiempo de hospitalización fue menor en los pacientes que recibieron FEC-G. Entre otras ventajas, este hecho supone un menor costo en la atención, a pesar del precio del factor estimulante de colonias, al disminuir la necesidad de estudios de laboratorio, medicamentos de apoyo sintomático o funcional y honorarios al personal médico y de

enfermería.<sup>20,21</sup> Estas variables no se tomaron en cuenta en éste estudio.

Se concluye que el tratamiento con FEC-G, asociado a antibióticos de amplio espectro en pacientes con LAL, sometidos a quimioterapia intensiva y que cursan con infección y neutropenia, disminuye la duración de los días con fiebre, reduce el tiempo de hospitalización y acorta la duración de la neutropenia. Sin embargo, la asociación de antibióticos de amplio espectro y FEC-G, no aumenta la frecuencia de curaciones del episodio infeccioso.

## Referencias

1. **Bassan R, Battista R, Viero P, Pogliani E, Rossi G, Lambertenghi-Deliliers, Rambaldi A, D'Emilio A, Buelli M, Sorieri G, Corneo G, Dini E and Barbui T.** Intensive therapy for adult acute lymphoblastic leukemia. Preliminary results of the idarubicin/vincristine, L-asparaginase/prednisolone regimen. *Semin Oncology* 1993;6(8):39-46.
2. **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. *Leuk Lymph* 1996;22(3-4):295-301.
3. **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 after or during an intensive remission induction therapy for adult acute lymphoblastic leukemia affects role of patient pretreatment characteristics, and costs. *Leuk Lymph* 1997;26(1-2):153-161.
4. **Klastersky JA.** Febrile neutropenia. Berlin: Springer-Verlag, Heilderberg 1997. p. 41-52
5. **Bonilla M, Dale D, Zeinder C, Last L, Reiter A, Ruggeiro M, Davis M, Koci B, Hammond W, Gillio AR, Weite K.** Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994-88:723-730.
6. **Welte K, Reiter A, Mempel K, Pfetsch M, Schwab G, Schrappe M, Riehrn 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.
7. **Avilés A, Rosas A, Talavera A, Nambo M.** Use of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in the treatment of infection and severe granulocytopenia. *Cancer Res Ter Control* 1995;4:157-161.
8. **Aglietta M, Monzeglio C, Pasquino P, Carnino F, Stern AC, Gavosto F.** Short-term administration granulocyte-macrophage Colony stimulating factor decreases he-

- matopoietic toxicity of cytostatic drugs. *Cancer* 1993;72(10):2970-2973.
9. **Geissier K, Koiler E, Hubmann E, Niederwieser D, Hinterberger W, Geissier D, Kyrie P, Knobl P, Pabinger I, Thalhammer R, Schwarzingger I, Mannhalter C, Jeager U, Heinz R, 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.
  10. **Kantarjian H, Estey E, O'Brien S, Anaissie E, Beran M, Pierce S, Robertson L, Keating M.** Granulocyte colony-stimulating factor supportive treatment following intensive chemotherapy in acute lymphocytic leukemia in first remission. *Cancer* 1993;72(10):2950-2955.
  11. **Vellanga CA, Uyi de Groot R, de Wit HJ, Keiser B, Lowenberg MA, ten Haaf JM, de Witte CA, Verhagen GJ, Stater FF, Rutten NH, Mulder WM, de Vries EG.** Randomized placebo-controlled trial of granulocyte macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14(2):619-627.
  12. **Wexler L, Weaver-McCiure L, Steinberg S, Jacobson J, Jarosinski P, Avila N, Pizzo P, Horowitz ME.** Randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in pediatric patients receiving intensive myelosuppressive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1996;14(3):901-910.
  13. **López-Hernández MA, Anaya CI, DeDiego J.** Infección y neutropenia-pefloxacina versus amikacina-ceftazidima como terapia antimicrobiana empírica inicial. *Med Int Mex* 1998;14:208-212.
  14. **Ramphal R, Gucaip R, Rotstein C, Cimino M, Obion D.** Clínica experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. *Am J Med* 1996;100:83S-89S.
  15. **Pizzo PA, Robichaud KJ, Wesley R.** Fever in pediatric and young adult patient with cancer. A prospective study of 1001 episodes. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:153-165.
  16. **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):579-583.
  17. **Ottmann O, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, Lipp T, Susch F, Schwonzer M, Hell G, Wandt H, Koch P, Koibe K, Heyll A, Sentz M, Peters S, Nowrousian M, Loffler S, Weiss A, Kneaba M, Folier A, Graf M, 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.
  18. **Hoelzer D.** Which factors influence the different outcome of therapy in adults and children with ALL? *Bone Marrow Transplant* 1989;(Suppl 1)4: 98-110.
  19. **Pui CH, Boyett JM, Hughes WT, Rivera GK, Hancock ML, Sandiund JT, Synald T, Relling MV, Ribeiro RC, Crist WM, Evans WE.** Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1997;336(25):1781-1787.
  20. **Bash R, Katz J, Cash J, Suchanan 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.
  21. **Riikonen P, Saarinen U, Makiperna A, Hovi L, Komulainen A, Pihkala J, 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.

