

Soporte con factores estimulantes granulocitos (G-CSF)

J. MUÑOZ LANGA, M. TAPIA CÉSPEDES, L. M. CANDIA MONTERO, C. SABATER GONZÁLEZ,
V. SEGUÍ MANZANEQUE

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

RESUMEN

La neutropenia inducida por quimioterapia (QT) es un factor de riesgo de infección asociado a una mayor morbi-mortalidad y a una toxicidad limitante de dosis que obliga en muchas ocasiones a una reducción de la dosis de citostáticos o a retrasos en la administración del tratamiento. Esto puede tener un efecto negativo sobre la calidad de vida del paciente e incluso disminuir la eficacia del tratamiento, sobre todo cuando la intención es curativa o prolongar la supervivencia.

El manejo del tratamiento o profilaxis de la neutropenia de grado 3-4 y de la neutropenia febril con factores de crecimiento mieloides (MGF) varía ampliamente en la práctica clínica, tanto en el momento de instaurar el tratamiento como en los pacientes a quienes se les ofrece.

El objetivo de este artículo es resumir e integrar las recomendaciones sobre el tratamiento de soporte con factores estimulantes de colonias (CSF) de las guías clínicas de las principales sociedades científicas para generalizar y facilitar la praxis dentro del marco de la evidencia clínica.

PALABRAS CLAVE: Neutropenia. Neutropenia febril. Factores de crecimiento mieloides. Factores estimulantes de colonias. Filgrastim. Pegfilgrastim.

INTRODUCCIÓN

Durante años, la mielosupresión asociada a la quimioterapia (QT) ha representado una limitación importante de la tolerancia de los pacientes al tratamiento antineoplásico. Además de las consecuencias clínicas (aumento del riesgo de infección –lo que causa una

ABSTRACT

Neutropenia induced by chemotherapy (CT) is an infection risk factor associated to greater morbidity-mortality and dose-limiting toxicity that on many occasions requires reducing the dose of cytostatics or delaying administration of treatment. This may have a negative effect on the patient's quality of life and even diminish the efficacy of the treatment, especially when the intention is to cure or prolong survival.

Management of treatment or prophylaxis of grade 3-4 neutropenia and febrile neutropenia with myeloid growth factors (CSF) varies very much in clinical practice, both in the time of starting treatment and the types of patients it is given to.

The objective of this article is to summarize and integrate the recommendations on supportive treatment with colony stimulating factors (CSFs) of the clinical guidelines from the main scientific societies to generalize and facilitate the practice within the framework of clinical evidence.

KEYWORDS: *Neutropenia. Febrile neutropenia. Myeloid growth factors. Colony stimulating factors. Filgrastim. Pegfilgrastim.*

mayor morbilidad y mortalidad–, aumento de los ingresos hospitalarios, reducción de la dosis de citostáticos o retraso en la administración del tratamiento quimioterápico), la mielosupresión puede tener un efecto negativo sobre la calidad de vida del paciente e incluso disminuir la eficacia del tratamiento y la supervivencia del paciente (1,2).

Actualmente disponemos de moléculas capaces de estimular o promover el crecimiento, la proliferación y la diferenciación de los progenitores hematopoyéticos en células sanguíneas maduras. Esta familia de moléculas recibe el nombre de *factores de crecimiento hematopoyético* (HGF). Los factores estimulantes de colonias (CSF) son factores de crecimiento hematopoyético que regulan el crecimiento y la diferenciación de las células en los linajes mieloide y eritroide. Los factores de crecimiento de la línea mieloide (MGF) comprenden el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) (3).

El objetivo de este artículo es resumir e integrar las recomendaciones sobre el tratamiento de apoyo con factores estimulantes de granulocitos de las guías clínicas de las principales sociedades científicas: ESMO (European Society for Medical Oncology) (4), ASCO (American Society of Clinical Oncology) (5), EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) (6), NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (7) y SEOM (Sociedad Española de Oncología) (8).

USO CLÍNICO DE LOS FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS (CSF) EN EL TRATAMIENTO DE SOPORTE DE LA QT CONVENCIONAL

El uso de los CSF como soporte del tratamiento quimioterápico puede tener una orientación profiláctica, para prevenir la aparición de neutropenia y neutropenia febril (NF), o terapéutica, como tratamiento de un episodio de neutropenia febril documentado.

PROFILAXIS PRIMARIA

Se define como el uso de CSF para prevenir la aparición de neutropenia febril en el primer ciclo de quimioterapia, en el que todavía no se ha producido ningún episodio, basándose en el riesgo de sufrir un episodio de NF.

De los ensayos clínicos aleatorizados con CSF y de varios metaanálisis podemos concluir que la profilaxis con CSF:

- Reduce la incidencia, la duración y la severidad de la neutropenia inducida por QT en tumores sólidos y hematológicos (carcinoma microcítico de pulmón, cáncer de mama, sarcomas y linfomas que no sean de Hodgkin) (9-12).
- Permite la administración de dosis plenas de QT, la posibilidad de completar el número de ciclos planeados y el aumento de la intensidad o de la densidad de la dosis, mejorando la respuesta te-

rapéutica, el control tumoral y la supervivencia en pacientes con cáncer de mama (13-15), los linfomas de alto grado (16), el cáncer de pulmón (17), el cáncer de ovario (18) y el carcinoma urotelial (19).

- Dos metaanálisis (20,21) con estudios publicados hasta el 2007 confirmaron la eficacia de la profilaxis con CSF en disminuir la tasa de infecciones y el riesgo de neutropenia y NF durante la QT, pero no se encontró un beneficio significativo en términos de respuesta tumoral y supervivencia.
- No obstante, en otro metaanálisis (22) con 17 ensayos clínicos aleatorizados y 3493 pacientes con tumores sólidos y linfoma, se demuestra que la profilaxis primaria con G-CSF produce una reducción del riesgo de NF (RR: 0,54; IC 95 %: 0,43-0,67), un aumento relativo de la intensidad de dosis de QT administrada (diferencia del 8,4 %; $p = 0,001$) y, por primera vez, una reducción del riesgo de muerte relacionada con la infección (RR = 0,55; IC 95 %: 0,33-0,90) y del riesgo de muerte temprana durante la QT (RR = 0,60; IC 95 %: 0,43-0,83).
- El uso de G-CSF puede ayudar a prevenir o a tratar la mucositis y la estomatitis inducida por la quimioterapia (23,24).

La necesidad de profilaxis primaria con CSF debe ser evaluada individualmente antes de cada ciclo de quimioterapia valorando el riesgo global de neutropenia febril (NF). En esta valoración debe tenerse en cuenta no solo el tipo de QT, sino también factores individuales del paciente que puedan incrementar el riesgo de NF, así como la intención del tratamiento que va a administrarse. Este proceso de valoración del riesgo debe realizarse en cuatro pasos (Fig. 1):

Paso 1: identificar el riesgo de NF asociado al esquema de quimioterapia elegido

Podemos clasificar los esquemas de quimioterapia en grupos de riesgo en función de la incidencia de fiebre neutropénica publicada en los ensayos clínicos (Tabla I). No obstante, hay que tener presente que las tasas de neutropenia y NF referenciadas en los ensayos clínicos con esquemas de QT iguales o similares varían ampliamente, lo que dificulta la valoración real y actual del riesgo de NF y de las complicaciones asociadas a un esquema de QT determinado (25). Esta variabilidad puede reflejar diferencias en las poblaciones de pacientes estudiadas, así como en la intensidad de dosis real administrada en cada ensayo clínico. Además, es necesario tener en cuenta que actualmente existe un empleo mayor de terapias dirigidas que se utilizan en combinación con los esquemas de quimioterapia convencional, lo que puede incrementar la toxicidad hematológica.

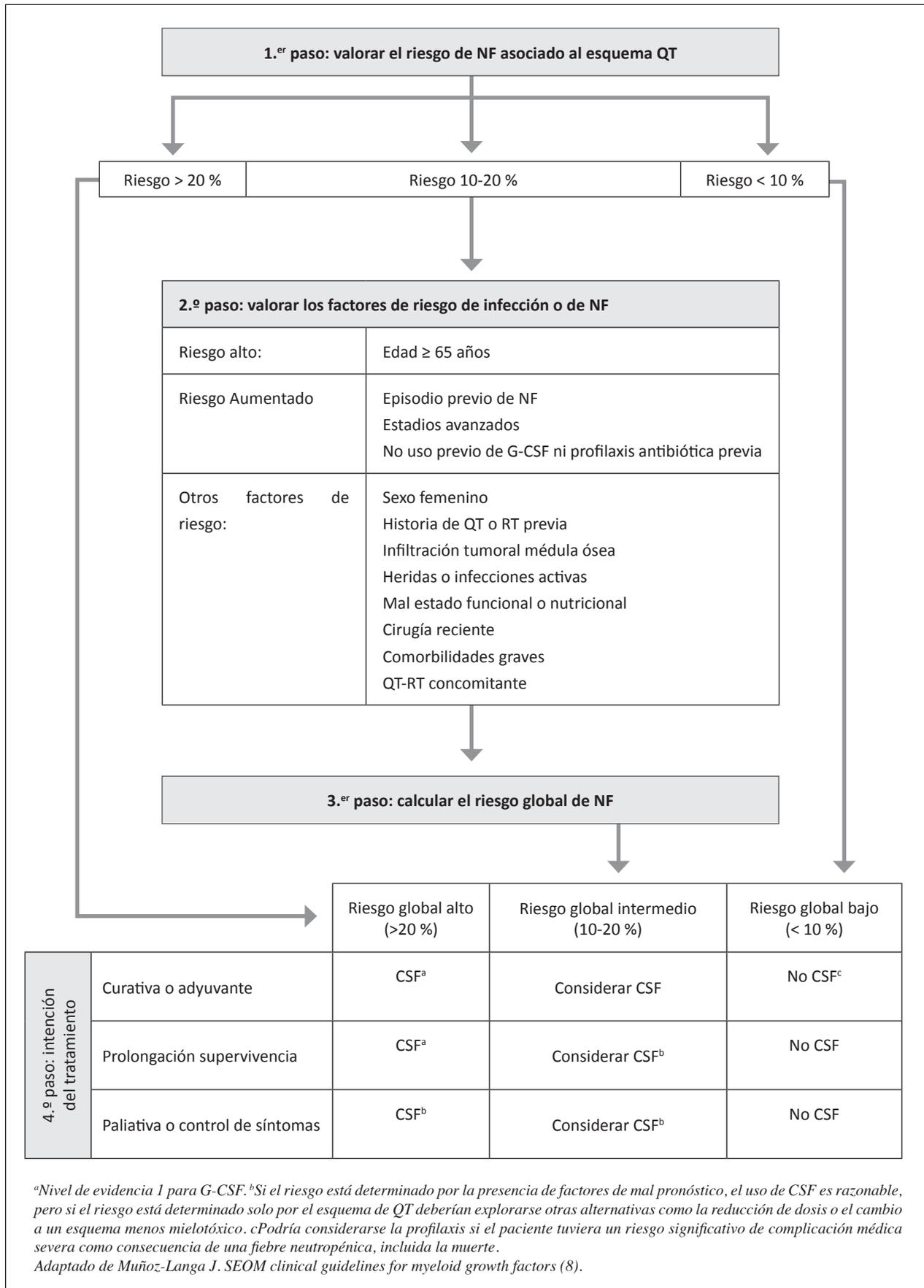


Fig. 1. Algoritmo para el uso de CSF en la profilaxis primaria.

TABLA I
REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN EL RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (NF) Y EL TIPO TUMORAL

<i>Tipo tumoral</i>	<i>Categoría Riesgo NF</i>	<i>Esquema de QT</i>
	> 20 %	AC (doxorrubicina, ciclofosfamida) → docetaxel Docetaxel → AC Doxorrubicina / docetaxel Doxorrubicina / paclitaxel TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida) TC (docetaxel, ciclofosfamida) TCH (docetaxel, carboplatino, trastuzumab) DD/DDG FEC (fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) FEC (fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) - Docetaxel DDG doxorrubicina g paclitaxel g ciclofosfamida DDG doxorrubicina / ciclofosfamida g paclitaxel DDG epirubicina / ciclofosfamida
Cáncer de mama	10-20 %	Doxorrubicina / vinorelbina Docetaxel Capecitabina / docetaxel Ciclofosfamida /mitoxantrone FEC-100 (fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) AC (doxorrubicina, ciclofosfamida) Epidoxorubicina / ciclofosfamida CEF (ciclofosfamida, doxorrubicina, fluorouracilo) FEC 120 Paclitaxel-21
	< 10 %	CMF (ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo) CMF oral Doxorrubicina / ciclofosfamida Doxorrubicina g paclitaxel g ciclofosfamida Doxorrubicina / ciclofosfamida g paclitaxel FAC 50 (fluorouracilo, doxorrubicina, ciclofosfamida) Epirubicina / ciclofosfamida ± lonidamida
Carcinoma microcítico de pulmón	> 20	PE (cisplatino, etopósido) ACE (doxorrubicina, ciclofosfamida y etopósido) Topotecan ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) VICE (vincristina, ifosfamida, carboplatino y etopósido) DDG ACE DDG ICE DDG CAV → PE
	10-20	CAV (ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina) Etoposido / carboplatino Topotecan / cisplatino Tirapazamine / cisplatino / etoposido / irradiation CODE (cisplatino, vincristina, doxorrubicina y etopósido)
	< 10	CAV → PE Paclitaxel / carboplatino

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN EL RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (NF) Y EL TIPO TUMORAL

<i>Tipo tumoral</i>	<i>Categoría Riesgo NF</i>	<i>Esquema de QT</i>
Carcinoma no microcítico de pulmón	> 20	Docetaxel / carboplatino Etoposide / cisplatino Cisplatino / vinorelbina / cetuximab VIG (vinorelbina, ifosfamida y gemcitabina)
	10-20	Paclitaxel / cisplatino Docetaxel / cisplatino Vinorelbina / cisplatino Paclitaxel / carboplatino Docetaxel
	< 10	Gemcitabina / cisplatino Bevacizumab / paclitaxel / carboplatino
Cáncer de ovario	> 20 %	DD Docetaxel DD Paclitaxel
	10-20 %	Topotecán
	< 10 %	Paclitaxel / carboplatino Docetaxel / carboplatino Gemcitabina / cisplatino
Cáncer urotelial	> 20 %	Paclitaxel / carboplatino MVAC (metotrexate, vinblastina, doxorubicina y cisplatino) DDG MVAC
Tumores germinales	> 20 %	BOP (bleomicina, vincristina y cisplatino) → VIP-B VeIP (vinblastina, ifosfamida y cisplatino) TIP (paclitaxel, ifosfamida y cisplatino)
	10-20 %	Cisplatino / etoposido BEP (bleomicina, etoposido y cisplatino) g EP
Cáncer de colon y recto	> 20 %	FOLFOXIRI (fluorouracilo, leucovorina, oxaliplatino, irinotecán)
	10-20 %	5-FU / leucovorina FOLFIRI (fluorouracilo, leucovorina y irinotecán)
	< 10 %	FOLFOX (fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino) IFL (irinotecán, fluorouracilo y leucovorina) Irinotecán

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN EL RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (NF) Y EL TIPO TUMORAL

<i>Tipo tumoral</i>	<i>Categoría Riesgo NF</i>	<i>Esquema de QT</i>
Cáncer gástrico	> 20 %	LVFU-cisplatino DCF (docetaxel, cisplatino y fluorouracilo) LVFU-irinotecán TC (docetaxel y ciclofosfamida) TCF (docetaxel / ciclofosfamida / fluorouracilo)
	10-20 %	ECF (epirubicina, cisplatino y fluorouracilo) Docetaxel-irinotecán FOLFOX-6 (fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino)
Cáncer de esófago	10-20 %	ECF (epirubicina, cisplatino y fluorouracilo) ECX (epirubicina, cisplatino y capecitabina) EOF (epirubicina, oxaliplatino y fluorouracilo) EOX (epirubicina, oxaliplatino y fluorouracilo) Irinotecán / cisplatino
Cáncer óseo	> 20 %	VAI (vincristina, doxorubicina o dactinomicina y ifosfamida) VDC-IE (vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida → ifosfamida y etopósido) VDC (vincristina, doxorubicina o dactinomicina y ciclofosfamida) VIE (vincristina, ifosfamida y etopósido)
Cáncer de cabeza y cuello	> 20 %	TIC (paclitaxel, ifosfamida y carboplatino) TPF (cisplatino, docetaxel y 5FU)
	10-20 %	Cisplatino / topotecán Paclitaxel / cisplatino Topotecán Irinotecán
Otros tumores	> 20 %	MAID (sarcoma) Paclitaxel / cisplatino (cáncer de cérvix) Doxorubicina / gemcitabina (renal) Combinaciones basadas en dacarbazina con IL-2 e IFα (melanoma) DT-PACE ± bortezomib (mieloma múltiple) FOLFIRINOX (páncreas)
	10-20 %	Gemcitabina / irinotecán (cáncer de páncreas) Gemcitabina / docetaxel (cáncer origen no filiado) Cabazitaxel (adenocarcinoma de próstata)
	< 10 %	Doxorrubicina / cisplatino (cáncer de endometrio) TAP (cáncer de endometrio): paclitaxel, doxorubicina, cisplatino

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA SEGÚN EL RIESGO DE NEUTROPENIA FEBRIL (NF) Y EL TIPO TUMORAL

<i>Tipo tumoral</i>	<i>Categoría Riesgo NF</i>	<i>Esquema de QT</i>
Linfoma no Hodgkin/ Leucemia linfática crónica	> 20 %	DHAP (cisplatino, citarabina, y dexametasona) ESHAP (etoposido, metilprednisolona, citarabina y cisplatino) R-ESHAP CHOP-21 (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) DD-CHOP-14 DD/DDG VAPEC-B (vincristina, doxorubicina, prednisona, etopósido, ciclofosfamida y bleomicina) DD/DDG ACVBP (doxorubicina o mitoxantrone con ciclofosfamida, vindesina y bleomicina) Hyper CVAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona) + rituximab ICE/R-ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido) Stanford V (doxorubicina, mechlorethamine, bleomicina, vinblastina, vincristina, etopósido y prednisona) MOPPEB-VCAD (mechlorethamine, vincristina, procarbazona, prednisona, epidoxirubicina, bleomicina, vinblastina, lomustina, doxorubicina y vindesina) FC (fludarabina y ciclofosfamida) FC-rituximab MINE (mesna, ifosfamida, mitoxantrone, etoposido)
	10–20 %	ACOD (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristine y prednisolona) R-CHOP-21 Fludarabina / mitoxantrone EPOCH con dosis ajustada (etoposido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) Mega CHOP-R-Ara-C RGemP (rituximab, gemcitabina y metiprednisilona) RGemOx (ancianos) (rituximab, gemcitabina y oxaliplatinato) GDP (gemcitabina, vinorelbina y doxorubicina) CHP (ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) Bendamustina
Enfermedad de Hodgkin	> 20 %	BEACOPP (bleomicina, etoposido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) CEC (clofarabina, etopósido y ciclofosfamida) IGEV (ifosfamida/mesna, gemcitabina y vinorelbina) Brentuximab vedotin + AVD (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina)

Adaptado de Aapro MS, et al. *Eur J Cancer* 2011;47:8-32 y NCCN Guidelines in Oncology: Hematopoietic Growth Factors 2020. DD: densidad de dosis. DDG: densidad de dosis con G-CSF. PP: profilaxis primaria. DT-PACE: dexametasona, talidomida, cisplatino, doxorubicina, ciclofosfamida y etopósido; MAID: mesna, adriamicina, ifosfamida y dacarbazina.

- Esquemas de QT con riesgo de NF > 20 %: profilaxis primaria con CSF recomendada.
- Esquemas con riesgo de NF del 10-20 %: la profilaxis primaria con G-CSF debe considerarse en pacientes con factores de riesgo asociado.
- Esquemas con riesgo de NF < 10 %: profilaxis con CSF no recomendada.

Cuando sea apropiado, debe realizarse profilaxis con CSF para permitir la administración de esquemas de QT a dosis densas y a dosis intensivas. También puede considerarse la administración de CSF profiláctico para mantener la dosis de QT y minimizar retrasos en aquellas situaciones en las que la reducción y el retraso de la dosis se asocien con un mal pronóstico.

Paso 2: identificar factores de riesgo asociados al paciente que puedan aumentar el riesgo de NF

Existen determinadas circunstancias o características del paciente que pueden incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas o de NF en las que el uso de CSF estaría indicado, incluso cuando el riesgo de NF del régimen empleado sea inferior al 20 % (4-7,26):

- Factores asociados a un alto riesgo de NF (nivel de evidencia I):
 - Edad \geq 65 años.
- Factores asociados a un aumento del riesgo de NF (niveles de evidencia I y II):
 - Episodios previos de NF.
 - Estadios avanzados de la enfermedad.
 - Sin uso previo de G-CSF ni de profilaxis antibiótica.
- Otros factores de riesgo de NF (niveles de evidencia III y IV):
 - Mal estado funcional (ECOG o PS) o nutricional.
 - Género: mujer.
 - Nivel plasmático de Hb < 12 g/dL.
 - Comorbilidades graves, sobre todo la insuficiencia renal (CrCl < 50 %), hepática (bilirrubina > 2 mg/dL) o cardíaca. A mayor número de comorbilidades, mayor riesgo de NF. En pacientes con tres o más comorbilidades, el riesgo se incrementa en torno a un 80 % (26).
 - Historia de quimioterapia previa extensa o irradiación previa de la pelvis u otras áreas con gran contenido de médula ósea.
 - Infiltración tumoral de la médula ósea.
 - Presencia de heridas abiertas o infecciones activas.
 - Cirugía reciente.
 - Quimiorradioterapia combinada.
 - Inmunosupresión crónica (trasplante de órganos sólidos).
 - Infección por VIH (en particular con bajo recuento de CD4).

Paso 3: definir el riesgo global de NF

La valoración del riesgo global de NF debe realizarse de forma individualizada para cada paciente y antes del inicio del tratamiento considerando el esquema de quimioterapia y los factores asociados de riesgo.

- Riesgo global alto (> 20 %): profilaxis primaria con CSF indicada.
- Riesgo global intermedio (10-20 %): profilaxis primaria con G-CSF recomendada según la intención de tratamiento.
- Riesgo global bajo (< 10 %): profilaxis con CSF no recomendada.

Paso 4: considerar la intención de tratamiento, que puede ayudar en la decisión de realizar profilaxis primaria con G-CSF

Podemos considerar tres situaciones o intenciones de tratamiento: curativa o adyuvante, prolongación de la supervivencia y paliativa o control de síntomas. La recomendación del uso profiláctico de CSF vendría dada en función del riesgo global de NF y de la intención de tratamiento (Fig. 1). En líneas generales:

- Paciente con riesgo global alto de NF (> 20 %): profilaxis primaria con CSF indicada con grado de evidencia I si la intención de tratamiento es curativa, adyuvante o prolongación de la supervivencia. En una situación paliativa o de control de síntomas puede considerarse el uso profiláctico de CSF si el paciente presenta factores de riesgo. Si el riesgo está determinado solo por el esquema de quimioterapia, deberían explorarse otras alternativas como la reducción de dosis o el cambio a un esquema menos mielotóxico.
- Riesgo global intermedio (10-20 %): la profilaxis primaria con G-CSF estaría recomendada cuando la intención de tratamiento es curativa, adyuvante o para prolongar la supervivencia del paciente. No obstante, cuando solo se pretende el control de síntomas, la profilaxis primaria podría considerarse si el riesgo está determinado por la presencia de factores de mal pronóstico y no por el esquema de QT.
- Riesgo global bajo (< 10 %): la profilaxis con CSF no está indicada; no obstante, cuando la intención es curativa o adyuvante, la profilaxis podría considerarse si el paciente tuviera un riesgo significativo de complicación médica severa como consecuencia de una fiebre neutropénica, incluida la muerte.

PROFILAXIS SECUNDARIA

Se define como el uso de CSF para prevenir subsiguientes episodios de fiebre neutropénica o neutropenia

limitante de dosis en pacientes que ya han presentado un primer episodio en un ciclo previo.

Tras un episodio de NF o neutropenia limitante de dosis, la profilaxis secundaria con CSF debe considerarse en el siguiente ciclo de quimioterapia si no se ha administrado previamente CSF o en situaciones en las que las reducciones o los retrasos de dosis estén asociados a un mal pronóstico.

USO TERAPÉUTICO

Se define como el uso de CSF en pacientes que presentan un episodio de fiebre neutropénica. Comparado con el uso profiláctico, existe menos evidencia científica que soporte el uso terapéutico de CSF como adyuvante de los antibióticos en el tratamiento de la neutropenia febril (NF):

- En varios estudios se ha demostrado que reduce el coste de la NF al disminuir el número de estancias hospitalarias y las necesidades de antibióticos intravenosos durante el tratamiento de QT (27,28).
- Varios metaanálisis (29-31) demuestran que el uso de CSF en el tratamiento de la NF produce una reducción de la duración de la neutropenia, de la estancia hospitalaria y del uso de antibióticos iv en los pacientes que recibieron CSF, pero no se observa una disminución de la mortalidad secundaria a infecciones o un aumento de la supervivencia global.
- Dado la falta de evidencia suficiente sobre el uso terapéutico de pegfilgrastim, solo filgrastim o sargramostim deberían ser utilizados para el tratamiento de la fiebre neutropénica (5-7).

Ante un episodio de neutropenia febril, podemos encontrarlos con tres escenarios en cuanto al uso de factores estimulantes de colonias mieloides:

1. Pacientes que estaban recibiendo profilaxis con CSF (filgrastim, lenograstim o sargramostim): deberían continuar con CSF de forma terapéutica.
2. Pacientes que estaban recibiendo profilaxis con G-CSF pegilado (pegfilgrastim): no existen estudios que hayan abordado el uso terapéutico de filgrastim para la neutropenia febril en pacientes que ya han recibido pegfilgrastim profiláctico. Sin embargo, los datos farmacocinéticos de pegfilgrastim demostraron niveles altos durante la neutropenia y sugieren que los G-CSF adicionales pueden no ser beneficiosos. Sin embargo, en pacientes con neutropenia prolongada puede considerarse la administración de dosis adicionales de G-CSF (7).
3. Pacientes que no recibieron profilaxis con CSF: se recomienda el uso terapéutico de CSF en función de la presencia de factores de riesgo de complicaciones asociadas a la infección. Estos factores incluyen: edad > 65 años, sepsis, neutropenia prolongada (> 10 días) o profunda (neutrófilos < 100/μL),

neumonía, infección fúngica sistémica, episodio previo de FN, hospitalización y pacientes que no están respondiendo de forma adecuada al tratamiento antibiótico óptimo.

- Si el paciente presenta factores de riesgo de complicaciones asociadas a la infección, debería considerarse el tratamiento con CSF.
- Si el paciente no presenta factores de riesgo, el tratamiento con CSF no estaría recomendado.
- En pacientes con mielosupresión inducida por radiación (síndrome de radiación aguda hematopoyética, H-ARS) estaría indicado el tratamiento con CSF de manera terapéutica (32,33).

TIPOS Y ADMINISTRACIÓN DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDES

La tabla II muestra los factores de crecimiento mielopoyéticos (MGF) aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) o por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso clínico. Mientras que los estudios aleatorizados con G-CSF (filgrastim, lenograstim y pegfilgrastim) se focalizaron en pacientes con tumores sólidos y linfomas aportando evidencia para su uso, los ensayos clínicos con GM-CSF (sargramostim) han centrado su uso en la terapia de inducción de la leucemia mieloide aguda y en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Por tanto, en el tratamiento de soporte de los tumores sólidos y linfomas, el CSF de elección debería ser filgrastim, lenograstim o pegfilgrastim (nivel de evidencia I) y, como alternativa, el sargramostim (nivel de evidencia II).

Varios metaanálisis (20,29) demuestran que la administración diaria de G-CSF (filgrastim y lenograstim) y GM-CSF (sargramostim y molgramostim) es comparable en eficacia. Asimismo, filgrastim y lenograstim tienen una eficacia similar en la prevención y en el tratamiento de la NF.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

- La vía de administración de elección de los diferentes CSF es la subcutánea.
- No se recomienda la administración de CSF el mismo día de la quimioterapia. Varios estudios han observado un aumento de la incidencia de NF y efectos adversos en los pacientes que iniciaban la administración de CSF el mismo día de la quimioterapia (34,35).
- La interrupción del tratamiento con CSF tras la recuperación de neutrófilos se acompaña algunas veces de una disminución del recuento absoluto de neutrófilos (aproximadamente un 50 % por día), que retorna a sus valores basales en 4-6 días. Esta caída en la cifra de neutrófilos es menos pronunciada con GM-CSF y la forma pegilada del G-CSF.

TABLA II
FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDE (MGF) APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DE SOPORTE
DE LA MIELOSUPRESIÓN INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

<i>Factor de crecimiento (locus del gen)</i>	<i>Nombre comercial (laboratorio)</i>	<i>Dosis y esquema de administración</i>
<i>Factores estimulantes de granulocitos (G-CSF) (17q11-21):</i>		
Filgrastim	Neupogen*(Amgen)	5 µg/kg al día SC. Puede ajustarse la dosis a las jeringas precargadas de 30 millones UI (300 µg) o 48 millones UI (480 µg)
Lenograstim	Granocyte* (Chugai Pharma)	19,2 MUI (150 mg)/m ² al día SC o IV. Puede ajustarse la dosis a las jeringas precargadas de 13,4 millones UI (105 µg) o de 34 millones UI (263 µg)
tbo-filgrastim	Granix (Teva)	Posología idéntica a filgrastim
<i>Biosimilares de filgrastim:</i>		
Filgrastim XM02 o tbo-filgrastim:	Ratiograstim (Ratiopharm)	0,5 millones de UI/kg al día SC o perfusión iv. Jeringas precargadas de 30 MUI (0,5 ml) o 48 MUI (0,8 ml)
	Biograstim (Arzneimittel)	
	Tevagrastim (Teva)	Jeringas precargadas de 30 MUI (0,5 ml) o 48 MUI (0,8 ml)
Filgrastim EP2006	Zarzio* (Sandoz)	Jeringas precargadas de 30 MUI (0,5 ml) o 48 MUI (0,8 ml)
	Hexal (Hexal)	
Filgrastim aafi	Nivestym* (Pfizer)	5 µg/kg al día SC, infusión iv corta (15-30 minutos) o en infusión iv continua. En casos concretos (movilización de progenitores, neutropenia crónica...), dosis 10 µg/kg al día SC
	Accofil* (Accord)	5 µg/kg al día SC o en perfusión iv
<i>Filgrastim pegilado</i>		
Pegfilgrastim	Neulasta* (Amgen)	Pluma precargada 6 mg SC 3qw o 2qw.
Lipegfilgrastim	Lonquex* (Teva)	Pluma precargada 6mg SC 3qw o 2qw
<i>Biosimilares de pegfilgrastim:</i>		
Pegfilgrastim-jmdb	Fulphila (Mylan)	Inyector precargado 6 mg SC
Pegfilgrastim-cbqv	Udenyca (Coherus)	Pluma precargada 6 mg SC
Pegfilgrastim-bmez	Ziextenzo* (Sandoz)	2 dosis de 6 mg SC semanales (H-ARS)
Otros:	Pelmeg* (Cinfa)	Pluma precargada 6 mg SC
	Pelgraz* (Accord)	Pluma precargada 6 mg SC
<i>Factores estimulantes de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (5q31.1):</i>		
Sargramostim	Leukine* (Sanofi)	250 µg/m ² al día IV durante 4 horas
Molgramostim	Leucomax/mielogen (Novartis)	5 µg/kg al día SC. Puede ajustarse la dosis a las jeringas precargadas de 4,4 x 10 ⁶ IU (equivalente a 400 µg)

SC: vía de administración subcutánea; UI: unidades internacionales; 2qw: cada 2 semanas; 3qw: cada 3 semanas

*Fármacos autorizados y comercializados en España.

- No es recomendable iniciar un nuevo ciclo de quimioterapia al menos hasta 24 horas después de finalizar el tratamiento con CSF debido a que las células con alto nivel mitótico (como las células progenitoras) pueden presentar una mayor sensibilización a la quimioterapia (36).
- De la misma forma, la administración simultánea de CSF en tratamientos de quimiorradioterapia concomitante puede conllevar una toxicidad hematológica mayor (especialmente trombocitopenia), un mayor número de muertes tóxicas, un mayor uso de antibióticos y una estancia hospitalaria más larga (37,38). En ausencia de quimioterapia, en los pacientes que reciben tratamiento radioterápico de grandes campos (mediastino, abdomen, pelvis, etc.) puede considerarse el uso de CSF si se esperan retrasos prolongados del tratamiento debido a la neutropenia.

FACTORES ESTIMULANTES GRANULOCÍTICOS (G-CSF)

Filgrastim

La administración de filgrastim (Neupogen®, Amgen) debería iniciarse entre 24-72 horas después de completar la quimioterapia en una dosis subcutánea diaria de 5 µg/kg y debería mantenerse hasta la recuperación de neutrófilos a cifras normales o cercanas a la normalidad ($\geq 1500/\text{mm}^3$). Aunque la administración de filgrastim durante un periodo definido de 5 o 7 días es eficaz y seguro (39,40), varios estudios observacionales publicados recientemente indican que ≥ 7 días de G-CSF es más efectivo que < 7 días en la reducción del riesgo de neutropenia febril, el riesgo de hospitalización, la incidencia de complicaciones infecciosas y el consumo de antibióticos (41-43).

Se ha observado que retrasar el inicio de la administración de filgrastim (> 72 horas) aumenta la profundidad y la duración del nadir del recuento absoluto de neutrófilos (RAN), retrasa la recuperación del RAN, aumenta la duración de la neutropenia de grado IV y aumenta la incidencia y la duración de la NF (44,45). La dosis de filgrastim puede redondearse o ajustarse a la dosis de los viales comercializados según el peso del paciente (Tabla II).

Lenograstim

Lenograstim (Granocyte®, Chugai Pharma) es un factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) químicamente diferente de filgrastim. Sobre la base de los estudios de unión al receptor y la evaluación de la potencia *in vitro*, se ha postulado una superioridad clínica del lenograstim frente al filgrastim junto

con un posible ahorro de costes que favorece al lenograstim sobre el filgrastim. Los datos disponibles no sugieren una diferencia clínicamente notable entre filgrastim y lenograstim en la neutropenia inducida por quimioterapia y la movilización de células progenitoras de sangre periférica en pacientes y donantes sanos (46).

Lenograstim puede administrarse por vía subcutánea o en perfusión intravenosa. La dosis recomendada es de 19,2 MUI (150 µg) por m^2 y por día, equivalente terapéuticamente a 0,64 MUI (5 mg) por kg de peso corporal y por día, para el tratamiento o profilaxis de la NF, el trasplante de médula ósea o células progenitoras de sangre periférica y la movilización de PBPC después de la quimioterapia.

tbo-filgrastim (filgrastim XM02)

El tbo-filgrastim (Granix®, Teva) fue aprobado por la FDA en el 2012 en una solicitud de licencia biológica original (47). Varios ensayos aleatorizados han demostrado resultados similares con el uso de tbo-filgrastim en comparación con filgrastim para la prevención de la NF en pacientes con cáncer de mama (48), linfoma no Hodgkin (49) y cáncer de pulmón (50) que recibían QT mielosupresora. Un metaanálisis de estos tres ensayos con un total de 608 pacientes concluyó que tbo-filgrastim no es inferior al filgrastim en la reducción de la incidencia de NF, independientemente de la mielotoxicidad del régimen de quimioterapia (51).

La dosis recomendada de tbo-filgrastim es de 5 µg/kg por día administrada como inyección subcutánea (posología idéntica a filgrastim).

Filgrastim pegilado

La forma pegilada de filgrastim o pegfilgrastim (Neulasta®, Amgen) es un conjugado covalente del G-CSF humano recombinante (r-metHuG-CSF) con una molécula de polietilenglicol (PEG) de 20 kd. Representa una forma de duración sostenida de filgrastim como consecuencia de un menor aclaramiento renal.

Pegfilgrastim se administra de uno a tres días tras completar el tratamiento quimioterápico, dado que presenta menor riesgo de neutropenia febril que la administración en las primeras 24 horas (52). Suele administrarse una vez cada 21 días en una única dosis SC de 6 mg por ciclo de tratamiento. También puede administrarse en esquemas quincenales de QT. No hay suficiente evidencia por el momento para recomendar el uso de pegfilgrastim en esquemas semanales o en administraciones menores de dos semanas (53).

Pegfilgrastim fue similar a filgrastim en los ensayos de registro, pero un análisis *post hoc* combinado de estos estudios sugiere que pegfilgrastim es significativamente

mejor en la reducción de la incidencia de NF que filgrastim (RR 0,56; IC 95 %: 0,35 a 0,89) (54). En un metaanálisis de cinco ensayos clínicos aleatorizados, pegfilgrastim redujo el riesgo de NF un 36 % más que filgrastim (RR 0,64; IC 95 %: 0,43 a 0,96) (55).

El Lipegfilgrastim (Lonquex[®], Teva) es un conjugado covalente de filgrastim con metoxi polietilenglicol (PEG) por medio de un enlazador glucídico. Está indicado en adultos para la reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos). Se recomienda una dosis SC de 6 mg de lipegfilgrastim (una única jeringa precargada de 6 mg) para cada ciclo de quimioterapia, administrada aproximadamente 24 horas después de la QT (56).

Lipegfilgrastim se comparó con pegfilgrastim en un ensayo de fase III de no inferioridad en 202 pacientes con cáncer de mama en estadios II-IV tratadas con 4 ciclos de QT con doxorubicina y docetaxel. El estudio mostró la no inferioridad de la dosis de 6 mg de lipegfilgrastim con respecto a la dosis de 6 mg de pegfilgrastim para la variable principal: la duración de la neutropenia grave en el primer ciclo de quimioterapia (57). No obstante, en un metaanálisis con 5769 pacientes procedentes de 24 estudios, lipegfilgrastim se mostró menos eficaz en la reducción del riesgo de neutropenia severa en comparación con pegfilgrastim o filgrastim; sin embargo, no hubo diferencias significativas en la duración de la neutropenia severa (58).

Factores estimulantes de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

Los GM-CSF están indicados en el trasplante de médula ósea como soporte para la movilización de progenitores, en pacientes con neutropenia crónica severa, en pacientes con mielosupresión inducida por radiación (H-ARS) (32,33) y para el tratamiento de la neutropenia febril, pero no se recomienda su uso profiláctico.

SARGRAMOSTIM

La administración de Sargramostim (Leukine[®], Sanofi) debería iniciarse entre 24-72 horas después de completar la quimioterapia en una dosis diaria de 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y debería mantenerse hasta la recuperación de neutrófilos a cifras normales o cercanas a la normalidad ($\geq 1500/\text{mm}^3$). La dosis de sargramostim puede redondearse también a la dosis de los viales comercializados según el peso del paciente.

En pacientes con trasplante de médula ósea el tratamiento con sargramostim puede iniciarse entre 1 y 5 días después de la reinfusión de las células progenitoras.

Se recomienda reducir la dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día a 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ al día una vez que se alcanza la cifra de 100 neutrófilos/ mm^3 y mantenerla hasta que la recuperación de neutrófilos sea > 1000 cels/ mm^3 durante al menos tres días. Para el GM-CSF, se recomienda iniciar su administración en el día de la reinfusión y mantenerlo hasta que la recuperación de neutrófilos sea > 1500 cel/ mm^3 durante tres días consecutivos. La dosis puede reducirse un 50 % cuando la cifra de neutrófilos sea > 2000 cels/ mm^3 .

BIOSIMILARES

Se denominan *biosimilares* aquellos productos biológicos altamente similares al producto original aprobado por las agencias oficiales, únicamente con diferencias menores, sin influencia en la eficacia, la seguridad y la pureza (59). Un biosimilar tiene la misma cadena de aminoácidos que el fármaco original. Puede observarse diferencias a nivel molecular, como la estructura tridimensional, la glicosilación, los perfiles de isoformas y el nivel de agregación con proteínas (60). Así, se denominan como intercambiables aquellos biosimilares que pueden utilizarse de forma indistinta al biológico original. Si bien ningún biosimilar parece gozar de esta denominación por la FDA, la evidencia hasta el momento parece indicar que no existen diferencias clínicamente significativas en eficacia y seguridad con el uso de biosimilares (61).

BIOSIMILARES DE FILGRASTIM

En 2015 fueron aprobados en Europa dos biosimilares de filgrastim: el XM02, aprobado por la FDA en el 2012 como tbo-filgrastim en una solicitud de licencia biológica original, y el EP2006 (Tabla II). Un estudio de fase III abierto, que incluyó 170 pacientes con cáncer de mama que recibieron 4 ciclos de doxorubicina y docetaxel y que recogió datos de farmacodinámica y farmacocinética, mostró que filgrastim EP2006 (Zarzio[®], Sandoz) es similar al filgrastim en la profilaxis primaria de neutropenia grave (62).

Filgrastim-aafi (Nivestym[®], Pfizer) fue aprobado en julio de 2018 para las mismas indicaciones que filgrastim. En un estudio de fase III aleatorizado de equivalencia en 279 pacientes con neoplasia de mama que recibían quimioterapia adyuvante con docetaxel/doxorubicina se observó que filgrastim-aafi era equivalente a filgrastim en términos de eficacia y seguridad, con similar incidencia de fiebre neutropénica y tiempo de recuperación de neutrófilos (63). Un estudio prospectivo que valoraba la tolerancia, la seguridad y la eficacia del filgrastim-aafi en 386 pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico (VENICE) concluyó que filgrastim-aafi era efectivo y bien tolerado tanto en profilaxis primaria como secundaria (64).

BIOSIMILARES DE PEGFILGRASTIM

En 2018 la FDA aprobó los dos primeros biosimilares de pegfilgrastim: pegfilgrastim-jmdb y pegfilgrastim-cbqv. Pegfilgrastim-jmdb (Fulphila[®], Mylan) fue comparado respecto al factor estimulante original de pegfilgrastim en un ensayo clínico de fase III como tratamiento profiláctico de la neutropenia inducida por quimioterapia, y se evidenció la ausencia de diferencias clínicamente significativas (65). La evidencia respecto al uso de pegfilgrastim-cbqv (Udenyca[®], Coherus BioSciences) es algo menor, pero también ha demostrado una seguridad y un perfil farmacocinéticos y farmacodinámicos equivalentes a pegfilgrastim (66).

En 2019 la FDA aprobó pegfilgrastim-bmez (Ziextenzo[®], Sandoz) para las mismas indicaciones que pegfilgrastim. Dos estudios aleatorizados de fase III (PROTECT-1 y PROTECT-2) demostraron la equivalencia en eficacia y seguridad entre pegfilgrastim-bmez y pegfilgrastim en pacientes con neoplasia de mama y tratamiento quimioterápico mielosupresor (67,68).

En su conjunto, la principal preocupación en estos fármacos es su capacidad real de sustituir a los biológicos originales por cuestiones como una inmunogenicidad aumentada, seguridad y menor eficacia (3). No obstante, y como se ha expuesto, múltiples ensayos clínicos de fase III han comprobado cuán equiparables son los biosimilares respecto a los estimuladores de colonias granulocíticas originales, por lo que estos han ido aumentando en número durante los últimos años hasta convertirse en parte del estándar en la práctica clínica y se contempla su uso dentro de esta (Tabla II).

TOXICIDAD RELACIONADA CON EL USO DE FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS MIELOIDES (CSF)

En la tabla III se describe la toxicidad más relevante relacionada con el uso de factores de crecimiento mielóide. Las toxicidades listadas provienen de las fichas técnicas de los productos y se basan en estudios de diferentes poblaciones de pacientes. Para filgrastim, tbo-filgrastim, pegfilgrastim y biosimilares, las toxicidades se basan en neoplasias no mieloides. Sin embargo, para sargramostim, las toxicidades se basan principalmente en estudios de pacientes con leucemia y trasplantes, y las toxicidades observadas pueden reflejar la vía de administración intravenosa y pueden diferir de las de la administración subcutánea. No se han observado todas las toxicidades enumeradas con cada factor, pero se esperan toxicidades similares con filgrastim, tbo-filgrastim, pegfilgrastim y biosimilares.

El efecto adverso más frecuente en relación a la administración de G-CSF es el dolor óseo o musculoesquelético leve-moderado, que aparece en el 10-30 % de los pacientes. Con respecto a los datos notificados

en los ensayos clínicos, el dolor óseo asociado con pegfilgrastim no parece ocurrir con mayor frecuencia o con mayor gravedad que el dolor óseo asociado con la administración diaria de G-CSF (69). Los pocos datos disponibles apoyan el uso de naproxeno 500 mg dos veces al día u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) similares entre 5 y 7 días después de la administración de G-CSF (70). En los pacientes que puedan tener contraindicado un AINE podría utilizarse el paracetamol. Algunos pacientes pueden experimentar dolor óseo refractario a los AINE. Como alternativa, pueden usarse antihistamínicos, como la loratadina 10 mg al día, o analgésicos opioides.

Algunos pacientes pueden desarrollar reacciones alérgicas que afectan a la piel, al sistema respiratorio o al sistema cardiovascular: desde manifestaciones cutáneas leves como *rash*, urticaria y edema facial a eventos más severos como sibilantes, disnea, hipotensión, taquicardia y anafilaxia.

Otras posibles toxicidades más raras, aunque graves, incluyen el síndrome de *distress* respiratorio agudo, la hemorragia alveolar y hemoptisis, la ruptura esplénica, la toxicidad pulmonar inducida por bleomicina y la posible aparición de síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemias mieloides agudas (LMA).

Aunque ha habido sugerencias de un riesgo potencialmente mayor de desarrollar LMA y SMD después de la administración de CSF a partir de estudios epidemiológicos, esto no se ha observado en ensayos aleatorizados individuales (71-73). No obstante, un metaanálisis publicado por Lyman y cols. (74) mostró un incremento del 0,41 % en el riesgo absoluto (IC 95 %; 0,10-0,72 %, $p = 0,009$) y un riesgo relativo estimado de 1,92 (IC 95 %, 1,19-3,07, $p = ,007$) para el desarrollo de LMA/SMD relacionados con el uso de G-CSF. Si bien a partir de este metaanálisis no es posible determinar si el riesgo de LMA/SMD es secundario a G-CSF o está relacionado con dosis totales más altas de quimioterapia, la mortalidad general disminuyó con la adición de G-CSF. Una actualización de este metaanálisis publicado también por Lyman (75) en 2018 llegó a las mismas conclusiones, informando de un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias malignas secundarias, incluida LMA/SMD (RR = 1,85; IC 95 %: 1,19-2,88; $p < 0,01$) y de una mejoría en la supervivencia (RR de mortalidad = 0,86; IC 95 %: 0,80-0,92; $p < 0,0001$) de los pacientes que recibieron profilaxis primaria con G-CSF.

Los datos sobre la seguridad de la administración de factores de crecimiento mielóide después de la infusión de células T modificadas con receptor de antígeno quimérico (CAR) son limitados y las prácticas institucionales varían ampliamente. La FDA recomienda evitar el uso de MGF, en particular GM-CSF, durante las primeras tres semanas después de la infusión celular o hasta que se haya resuelto el síndrome de liberación de citocinas. El uso después de ese período de tiempo puede considerarse para el tratamiento de la neutropenia (76).

TABLA III
TOXICIDAD RELACIONADA CON EL USO DE FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDE

<i>Factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF)</i>		
Filgrastim, pegfilgrastim, y tbo-filgrastim	Advertencias	Reacciones alérgicas: Piel: <i>rash</i> , urticaria, edema facial Respiratorio: sibilantes, disnea Cardiovascular: hipotensión, taquicardia, anafilaxis Regímenes quimioterápicos con bleomicina: Toxicidad pulmonar Rotura esplénica Síndrome de <i>distress</i> respiratorio agudo Hemorragia alveolar y hemoptisis Crisis drepanocítica (solo en pacientes con drepanocitosis) Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda
	Precauciones	Vasculitis cutánea Inmunogenicidad
	Reacciones adversas	Dolor óseo
<i>Factores estimulantes de colonias granulocitos-macrófagos (GM-CSF)</i>		
Sargramostim	Advertencias	Retención de líquidos Síntomas respiratorios Síntomas cardiovasculares: usar con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca preexistente Disfunción hepática y renal: monitorización previa al inicio del tratamiento
	Reacciones adversas en > 10 %	En leucemia mieloide aguda: fiebre, reacciones cutáneas, alteraciones metabólicas, náuseas, vómitos, pérdida de peso, edema y anorexia En trasplante alogénico de progenitores: dolor abdominal, resfriado, dolor de pecho, diarrea, náuseas, vómitos, hematemesis, disfagia, hemorragia gastrointestinal, prurito, dolor óseo, artralgias, hemorragia ocular, hipertensión, taquicardia, hiperbilirrubinemia, hiperglucemia, aumento de creatinina, hipomagnesemia, edema, faringitis, epistaxis, disnea, insomnio, ansiedad y aumento BUN e hipercolesterolemia En trasplante autólogo de progenitores: astenia, malestar, diarrea, <i>rash</i> , edema periférico y enfermedades del tracto urinario

CONCLUSIONES

La profilaxis primaria con CSF disminuye la tasa de infecciones y el riesgo de neutropenia y NF durante la QT, así como el riesgo de muerte relacionada con la infección. La necesidad de profilaxis primaria debe evaluarse individualmente antes de cada ciclo de quimioterapia, valorando no solo el tipo de QT, sino también factores individuales del paciente que puedan incrementar el riesgo de NF, así como la intención del tratamiento que va a administrarse.

Tras un episodio de NF o de neutropenia limitante de dosis, la profilaxis secundaria con CSF debe considerarse en el siguiente ciclo de quimioterapia si no se ha administrado previamente CSF o en situaciones

en las que las reducciones o retrasos de dosis estén asociados a un mal pronóstico.

El uso de CSF en el tratamiento de la NF reduce la duración de la neutropenia, de la estancia hospitalaria y del uso de antibióticos iv, pero no se observa una disminución de la mortalidad secundaria a infecciones o un aumento de la supervivencia global.

El efecto adverso más frecuente en relación a la administración de CSF es el dolor óseo o musculoesquelético leve-moderado.

Los factores estimulantes de colonias recombinantes humanos con mayor experiencia en la práctica clínica han sido el filgrastim y el pegfilgrastim. En los últimos años las agencias reguladoras han aprobado el uso de biosimilares en las mismas indicaciones que los productos originales.

CORRESPONDENCIA:

José Muñoz Langa
 Servicio de Oncología Médica
 Hospital Clínico Universitario de Valencia
 Av. de Blasco Ibáñez, 17
 46010 Valencia
 e-mail: munyoz_joslan@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

- Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, et al. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med* 2013;368:1131-9.
- Weycker D, Li X, Edelsberg J, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced febrile neutropenia in patients with metastatic solid tumors. *J Oncol Pract* 2015;10:47-54.
- Tabbara IA, Robinson BE. Hematopoietic growth factors. *Anti-cancer Res* 1991;11:81-90.
- Crawford J, Caserta C, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl.5):v248-51.
- Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199-212.
- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011;47(1):8-32.
- Becker PS, Griffiths EA, Alwan L, et al. Hematopoietic Growth Factors. NCCN Clinical Practice Guidelines. Version 2.2020. January 27, 2020.
- Muñoz-Langa J, Gascón P, De Castro J. SEOM clinical guidelines for myeloid growth factors. *Clin Transl Oncol* 2012;14(7):491-49.
- Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol* 2005;23(31):7974-84.
- Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1178-84.
- Bui BN, Chevallerier B, Chevreau C, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol* 1995;13(10):2629-36.
- Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21(16):3041-50.
- Chirivella I, Bermejo B, Insa A, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114(3):479-84.
- Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, et al. Dose dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1845-54.
- Lyman GH, Dale DC, Culaikova E, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol* 2013;24:2475-84.
- Pfeundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104(3):634-41.
- Radosavljevic D, Golubicic I, Gavrilovic D, et al. Do the time to chemotherapy response and the dose intensity have an impact on patient outcome in advanced non-small cell lung cancer? *J BUON* 2009;14(2):203-9.
- Sarosy GA, Hussain MM, Seiden MV, et al. Ten-year follow-up of a phase 2 study of dose-intense paclitaxel with cisplatin and cyclophosphamide as initial therapy for poor-prognosis, advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Cancer* 2010;116(6):1476-84.
- Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urotelial tract tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:50-4.
- Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008;4: CD003189. DOI: 10.1002/14651858.CD003189.pub4
- Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med* 2007;147(6):400-11.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;25(21):3158-67.
- Martin M, Lluch A, Segui MA, et al. Toxicity and health-related quality of life in breast cancer patients receiving adjuvant docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide (TAC) or 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC): impact of adding primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor to the TAC regimen. *Ann Oncol* 2006;17(8):1205-12.
- Von Minckwitz G, Kummel S, du Bois A, et al. Pegfilgrastim +/- ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008;19(2):292-8.
- Dale DC, McCarter GC, Crawford J, et al. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials. *J Natl Compr Canc Netw* 2003;1(3):440-54.
- Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;90:190-9.
- Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004;50(2):129-46.
- Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culaikova E, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: effect on costs from a hospital perspective. *Pharmacoeconomics* 2007;25(4):343-51.
- Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4198-214.
- Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer* 2002 Apr;10(3):181-8.
- Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(10):CD003039.
- Farese AM, MacVittie TJ. Filgrastim for the treatment of hematopoietic acute radiation syndrome. *Drugs Today* 2015;51:537-48.
- DiCarlo AL, Horta ZP, Aldrich JT, et al. Use of growth factors and other cytokines for treatment of injuries during a radiation public health emergency. *Radiat Res* 2019;192:99-120.
- Saven A, Schwartzberg L, Kaywin P, et al. Randomized, double-blind, phase 2 study evaluating same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with R-CHOP in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstract)* 2006;24:7570.

35. Yardley DA, Burris HA, III, Farley CP, et al. A phase II feasibility trial of dose-dense docetaxel followed by doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant or neoadjuvant treatment for women with node-positive or high-risk node-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008;8(3):242-8.
36. Petros WP, Crawford J. Safety of concomitant use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with cytotoxic chemotherapy agents. *Curr Opin Hematol* 1997; 4:213-6.
37. Bunn PJ, Crowley J, Kelly K, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1632-41. Erratum in: *J Clin Oncol* 1995;13:2860.
38. Momin F, Kraut M, Lattin P, et al. Thrombocytopenia in patients receiving chemoradiotherapy and G-CSF for locally advanced non-small cell lung cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992;11:983a.
39. Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 1989;7:1554-62.
40. Ribas A, Albanell J, Bellmunt J, et al. Five-day course of granulocyte colony-stimulating factor in patients with prolonged neutropenia after adjuvant chemotherapy for breast cancer is a safe and cost-effective schedule to maintain dose-intensity. *J Clin Oncol* 1996; 14:1573-80.
41. Almenar D, Mayans J, Juan O, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain. Results of the LEARN study. *Eur J Cancer* 2009;18:280-6.
42. Von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Skacel T, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropenia management: results from an integrated analysis. *Eur J Cancer* 2009;45(4):608-17.
43. Marina J, Carabantes FJ, Escrivá de Romani S, et al. Current practice of prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors for preventing chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients in Spain. *Eur J Cancer* 2009;7(Suppl.1): 181(abst P-3019).
44. Crawford J, Kreisman H, Garewal H, et al. The impact of Filgrastim schedule variation on hematopoietic recovery post-chemotherapy. *Ann Oncol* 1997;8(11):1117-24.
45. Koumakis G, Vassilomanolakis M, Barbounis V, et al. Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. *Oncology* 1999;56(1):28-35.
46. Sourgens H, Lefrère F. A systematic review of available clinical evidence – filgrastim compared with lenograstim. *J Clin Pharmacology and Therapeutics* 2001;49:510-8.
47. U.S. Food and Drug Administration. FDA Medical Imaging Drugs Advisory Committee and the Oncologic Drugs Advisory Committee Advisory Committee Briefing Materials: Available for public release. Tbo-filgrastim. 2013. Available at: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405222000/>, <https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/MedicalImagingDrugsAdvisoryCommittee/UCM350157.pdf>
48. Del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, et al. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer* 2008;8:332.
49. Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, et al. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2009;50:374-9.
50. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, et al. XM02, the first biosimilar G-CSF, is safe and effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:736-40.
51. Engert A, del Giglio A, Bias P, et al. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar G-CSF studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie* 2009;32(10):599-604.
52. Burris HA, Belani CP, Kaufman PA, et al. Pegfilgrastim on the same day versus next day of chemotherapy in patients with breast cancer, non-small-cell lung cancer, ovarian cancer, and non-Hodgkin's lymphoma: Results of four multicenter, double-blind, randomized phase II studies. *J Clin Oncol* 2010;6:133-40.
53. European Medicines Agency. Neulasta (Amgen Inc) Technical information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/neulasta-epar-product-information_es.pdf
54. Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, et al. A combined analysis of two pivotal randomized trials of a single dose of Pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily Filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. *Oncol Rep* 2003;10(3):715-24.
55. Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2007;23(9):2283-95.
56. European Medicines Agency. Lonquex (Teva) Technical information. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonquex-epar-product-information_es.pdf
57. Bondarenko I, Gladkov O, Elaesser R, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: A randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC cancer* 2013;13(1):386.
58. Christopher Bond T, Szabo E, Gabriel S, et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. *J Oncol Pharm Pract* 2018;24(6):412-23.
59. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar and Interchangeable Products. 2017. Available at: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm580419.html>.
60. Lyman GH, Zon R, Harvey RD, et al. Rationale, opportunities, and reality of biosimilar medications. *N Engl J Med* 2018;378:2036-44.
61. Chen X, Agiro A, Barron J, et al. Early adoption of biosimilar growth factors in supportive cancer care. *JAMA Oncol* 2018;4:1779-81.
62. Gascon P, Fuhr U, Sörgel F, et al. Development of a new G-CSF product based on biosimilarity assessment. *Ann Oncol* 2010;21(7):1419-29.
63. VWaller CF, Semiglazov VF, Tjulandin S, et al. A phase III randomized equivalence study of biosimilar filgrastim versus Amgen filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for breast cancer. *Onkologie* 2010;33:504-11.
64. Fruehauf S, Otremba B, Stotzer O, et al. Compatibility of biosimilar filgrastim with cytotoxic chemotherapy during the treatment of malignant diseases (VENICE): a prospective, multicenter, non-interventional, longitudinal study. *Adv Ther* 2016;33:1983-2000.
65. Waller CF, Ranganna GM, Pennella EJ, et al. Randomized phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Ann Hematol* 2019;98:1217-24.
66. Glaspy JA, O'Connor PG, Tang H, et al. Randomized, single-blind, crossover study to assess the pharmacokinetic and pharmacodynamic bioequivalence of CHS-1701 to pegfilgrastim in healthy subjects. *J Clin Oncol* 2017;35:e21693.
67. Harbeck N, Lipatov O, Frolova M, et al. Randomized, double-blind study comparing proposed biosimilar LA-EP2006

- with reference pegfilgrastim in breast cancer. *Future Oncol* 2016;12:1359-67.
68. Blackwell K, Donskih R, Jones CM, et al. A comparison of proposed biosimilar LA-EP2006 and reference pegfilgrastim for the prevention of neutropenia in patients with early-stage breast cancer receiving myelosuppressive adjuvant or neoadjuvant chemotherapy: pegfilgrastim randomized oncology (supportive care) trial to evaluate comparative treatment (PROTECT-2), a phase III, randomized, double-blind trial. *Oncologist* 2016;21(7):789-94.
 69. Lambertini M, del Mastro L, Bellodi A, et al. The five “Ws” for bone pain due to the administration of granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs). *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;89:112-28.
 70. Kirshner JJ, Heckler CE, Janelins MC, et al. Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of rochester cancer center clinical community oncology program research base. *J Clin Oncol* 2012;30:1974-9.
 71. Tighe CC, McKoy JM, Evens AM, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Bone Marrow Transplant* 2007;40(3):185-92.
 72. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood* 2003;101:3862-7.
 73. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:196-205.
 74. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol* 2010;28(17):2914-24.
 75. Lyman GH, Yau L, Nakov R, et al. Overall survival and risk of second malignancies with cancer chemotherapy and G-CSF support. *Ann Oncol* 2018;29:1903-10.
 76. U.S. Food and Drug Administration. Tisagenlecleucel label information. 2017 [accessed October 20, 2020]. Available at: <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert--KYMRIAHA.pdf>