



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo



Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo^{a,*}, Nora Sobrevilla Moreno^b
y Francisco Javier Ochoa Carrillo^b

^a Departamento de Hematología, Hospital Español de México, Ciudad de México, México

^b Instituto Nacional de Cancerología de México, Ciudad de México, México

Recibido el 25 de julio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Neutropenia;
Quimioterapia;
Febril;
Citotoxicidad;
Mielosupresión

KEYWORDS

Neutropenia;
Chemotherapy;
Febrile;
Cytotoxicity;
Myelosuppression

Resumen La neutropenia inducida por quimioterapia es una complicación frecuente y grave del tratamiento oncológico. Una de sus consecuencias es la interrupción del tratamiento citotóxico, situación que afecta la respuesta de los pacientes oncológicos y su calidad de vida. Asimismo, produce un incremento en los costos de la atención médica. El manejo de la neutropenia inducida por quimioterapia debe incluir estrategias preventivas y terapéuticas de las cuales debe estar alerta el oncólogo clínico tanto para tomar en cuenta el potencial mielosupresor de la quimioterapia como para implementar los abordajes de tratamiento adecuados. Los factores estimulantes de colonias de los granulocitos son la piedra angular para el manejo de esta complicación y han resultado herramientas efectivas.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Chemotherapy-induced neutropenia: The oncologist's point of view

Abstract Chemotherapy-induced neutropenia is a frequent and serious complication of the oncological treatment. One of its consequences is the interruption of the cytotoxic treatment, which affects the patient response and quality of life, as well as increasing the cost of medical care. Management of chemotherapy-induced neutropenia must include preventive and therapeutic strategies, which the oncologist must take into account when considering the potential

* Autor para correspondencia. Avenida Ejército Nacional 617, Miguel Hidalgo, Granada, 11520 Ciudad de México, México.
Teléfono: 01 55 5255 9600.

Correo electrónico: sobrevilla.pedro@gmail.com (P.J. Sobrevilla Calvo).

myelosuppressive agent and to implement the appropriate treatment approaches. Granulocyte colony stimulating factors are the cornerstone for the management of this complication and have become quite effective treatment tools.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La quimioterapia citotóxica usada comúnmente en el tratamiento de tumores malignos causa mielosupresión, además de neutropenia y neutropenia febril (NF), alteraciones frecuentes, tempranas y potencialmente serias¹.

Los neutrófilos son de suma importancia en la contención de infecciones y el primer elemento celular en la cascada inflamatoria. Cuando hay neutropenia disminuye la respuesta inflamatoria a las infecciones y diseminación de las bacterias. A menudo, los pacientes con infección y neutropenia presentan fiebre como única manifestación clínica de sepsis.

La severidad de la neutropenia ha sido clasificada de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. en 4 grados²:

- Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/mm³
- Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/mm³
- Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/mm³ y
- Grado 4: neutrófilos cuando hay < 500 células/mm³

Se considera neutropenia profunda cuando la cuenta es < 100 células/mm³. Cuando la cuenta de neutrófilos es < 500 células/mm³ el riesgo de infección seria aumenta¹.

La NF se define como una temperatura oral > 38.5 grados Celsius o 2 mediciones consecutivas > 38 GC por 2 h y una cuenta de neutrófilos < 0.5 × 10⁹/l o una disminución esperada por debajo de 0.5 × 10⁹/l. Se considera que la presencia de fiebre y neutropenia es una urgencia médica que requiere de atención inmediata, ya que es una complicación potencialmente letal².

En una cohorte en EE. UU., la NF ocurrió en el 6% de los pacientes durante el primer ciclo de tratamiento³. En un estudio retrospectivo, la incidencia de NF en pacientes con enfermedad metastásica de tumores sólidos durante la administración de quimioterapia mielosupresiva osciló entre el 13% y el 21%⁴.

Las consecuencias de la neutropenia incluyen retrasos en el tratamiento citotóxico, lo cual puede asociarse con disminución de su eficacia; en caso de NF, con hospitalización, hemocultivos y uso de antibióticos intravenosos, así como de factores estimulantes de colonias de los granulocitos (G-CSF). Ello afecta la calidad de vida de los pacientes e incrementa los costos de la atención médica. Por estas razones es crítico limitar o prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ) citotóxica.

Tabla 1 Ejemplos de esquemas de quimioterapia con riesgo mayor de 20% para neutropenia febril

Tipo de tumor	Esquema	Riesgo de neutropenia febril (%)
Cáncer de mama ⁷	TAC	25
Cáncer de pulmón ⁸	Docetaxel/CBP	26
Tumores germinales ⁹	TIP	28
Sarcomas ¹⁰	AIM	31-56
Cáncer de estómago ¹¹	DCF	29
Cáncer de vejiga ¹²	MVAC	26

AIM: doxorubicina, ifosfamida, MESNA; CBP: carboplatino; DCF: docetaxel, cisplatino, fluorouracilo; MVAC: metotrexato, vinblastin, doxorubicina, cisplatino; TAC: docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida; TIP: paclitaxel, ifosfamida, cisplatino.

Factores de riesgo para neutropenia inducida por quimioterapia

Se pueden dividir en 2 grandes grupos: los relacionados con el paciente y los relacionados con el esquema de quimioterapia administrado.

Riesgo de acuerdo con el esquema de quimioterapia

El esquema de quimioterapia incluye 2 factores fundamentales:

- 1) medicamento específico con su potencial particular de mielotoxicidad y
- 2) dosis.

Hay extensa información de la mielotoxicidad de cada esquema de quimioterapia en numerosos ensayos clínicos. En ellos se hace mención de las complicaciones del riesgo para cada esquema⁵. En general, los esquemas con un riesgo mayor de 20% de presentar NF para tumores sólidos incluyen la combinación de una antraciclina con un taxano (comúnmente en cáncer de mama); ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona y rituximab (y esquemas relacionados) en linfoma; docetaxel, cisplatino y fluorouracilo para cáncer de estómago; paclitaxel, ifosfamida y cisplatino para tumores germinales, entre otros⁶ (tabla 1⁷⁻¹²). Algunos medicamentos son especialmente mielotóxicos por sí solos, como cabazitaxel, el cual se asocia con hasta un 82% de neutropenia grado ≥ 3 y con un 8% de NF¹³.

Otro factor muy importante para el desarrollo de la NIQ es la intensidad en la administración de quimioterapia. En este sentido, se puede acortar el período de descanso entre 2 administraciones de quimioterapia. Aunque la eficacia del esquema aumenta, también se incrementa el riesgo de neutropenia. Un ejemplo es el régimen doxorubicina con ciclofosfamida en dosis densas en cáncer de mama, que mejora la respuesta tumoral y la supervivencia¹⁴. Usualmente, se considera que todos los esquemas en dosis densas son altamente mielotóxicos y se administran con G-CSF de manera profiláctica.

Así como el acortamiento entre ciclos de quimioterapia puede incrementar la eficacia del tratamiento, existe evidencia de que disminuir la dosis o incrementar el período entre ciclos disminuye la eficacia del esquema de quimioterapia en varias neoplasias como cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y linfomas¹⁵⁻¹⁸.

El riesgo también es mayor en los primeros ciclos de quimioterapia. Por ejemplo, en un estudio en pacientes con cáncer de mama tratados con docetaxel y doxorubicina y con soporte con G-CSF, la mayor parte de los eventos de NF se presentó en el primer ciclo¹⁹. Esto no implica que la NIQ no pueda presentarse en ciclos posteriores.

En un estudio reciente se demostró la importancia de continuar con la administración profiláctica de G-CSF en todos los ciclos²⁰.

Factores de riesgo relacionados con el paciente

Las características del paciente son un factor fundamental para el riesgo de NIQ. La edad tiene gran importancia porque el factor de riesgo más frecuentemente asociado con NF es la edad mayor de 65 años²¹. Otros factores de riesgo para NIQ y NF son estadio avanzado del cáncer, episodios previos de NIQ o NF, no recibir factores estimulantes y no recibir antibióticos profilácticos²².

También el estado funcional, desnutrición, comorbilidades (incluida la enfermedad renal o cardíaca), leucopenia basal antes del inicio de la quimioterapia y el sexo femenino aumentan el riesgo de NIQ^{11,23}.

Manejo de la neutropenia inducida por quimioterapia

El manejo de la NIQ puede involucrar estrategias preventivas, terapéuticas o ambas. El clínico debe tomar en cuenta los resultados con respecto a toxicidad en los ensayos clínicos, pero también es fundamental considerar la frecuencia de neutropenia en su comunidad para tomar decisiones con respecto a la prevención de la misma. Por ejemplo, el estudio de aprobación de docetaxel/ciclofosfamida para cáncer de mama adyuvante reportó una tasa de NF del 5%²⁴; sin embargo, otros estudios han demostrado tasas de hasta el 20%⁶.

Dentro de las estrategias de prevención y tratamiento se incluyen el uso de antibióticos y de G-CSF.

Factores estimulantes de colonias de los granulocitos

Los factores de crecimiento mieloide son una clase de agentes biológicos que regulan la proliferación, diferenciación,

supervivencia y activación de las células hematopoyéticas de la línea mieloide.

El G-CSF es producido por los macrófagos linfocitos, fibroblastos y células endoteliales. Este induce la producción y liberación de granulocitos neutrofílicos en la médula ósea y estimula su capacidad funcional periférica. Además, tiene funciones activadoras de neutrófilos como el *burst* oxidativo, degranulación, fagocitosis y quimiotaxis. El G-CSF también estimula los mecanismos de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Participa en la inmunidad innata y se piensa que también tiene actividad inmunorreguladora en la inmunidad adaptativa²⁵.

Antes del advenimiento de los G-CSF en 1986, se trataba de evitar la NIQ y la NF con disminución de dosis o con alargamiento del intervalo entre ciclos. La introducción de los G-CSF tuvo un efecto significativo en el manejo de la toxicidad hematológica porque estos compuestos estimulan la producción y maduración de neutrófilos. Asimismo, diversos estudios clínicos han demostrado que los G-CSF reducen la incidencia de NF en pacientes que reciben quimioterapia²⁶.

En México están disponibles 2 G-CSF: filgrastim de duración corta y pegfilgrastim de larga duración. La administración de G-CSF ha demostrado reducir la incidencia, duración y severidad de la NIQ en cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de mama, sarcoma, tumores sólidos, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma no Hodgkin²⁷, así como la incidencia de NF y el riesgo de infección en pacientes que reciben quimioterapia^{28,29}.

Los G-CSF disminuyen la necesidad de reducciones de dosis y retardos en los ciclos de tratamiento, aunque esto no se ha asociado a incremento en la supervivencia o a las tasas de respuesta. Sin embargo, esto ha permitido el uso de regímenes de dosis densas, los cuales se han relacionado con incremento en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global en cáncer de mama, en comparación con esquemas convencionales³⁰.

El otro compuesto en uso es la molécula pegilada del filgrastim. La pegilación limita el aclaramiento renal, de manera que el sistema del receptor del G-CSF en los neutrófilos se convierte en el sistema principal de excreción. Este mecanismo de autorregulación determina niveles séricos altos durante la neutropenia, lo cual permite la administración de una sola dosis por ciclo de quimioterapia³¹.

El filgrastim debe iniciarse al día siguiente o hasta 3-4 días después de completar la quimioterapia, en una dosis diaria de 5 µg/kg diario hasta la recuperación de la cuenta de neutrófilos posterior al nadir o hasta niveles cercanos a la normalidad. En el caso de pegfilgrastim, una dosis única de 6 mg es suficiente por ciclo de quimioterapia y, en la mayoría de los ensayos clínicos, ha sido administrada el día posterior a la quimioterapia. La razón de no inyectar el compuesto pegilado el mismo día de la administración de la quimioterapia es el potencial de incrementar la neutropenia, debido a la estimulación de los progenitores mieloides por el factor estimulante de colonias, lo que implica exposición de estos progenitores al efecto citotóxico de la quimioterapia.

Hay al menos 2 estudios en cáncer de mama y en linfoma no Hodgkin^{32,33} en los cuales se observó mayor incidencia de NF en los pacientes tratados con PEG G-CSF en el mismo día; no obstante, a pesar de que la neutropenia grado 4 fue mayor no hubo incremento en la incidencia total de neutropenia. Las guías actuales recomiendan la administración

de pegfilgrastim al día siguiente de la administración de quimioterapia^{6,27}.

En Europa ha sido aprobado desde 2013 lipegfilgrastim (G-CSF recombinante humano, r-met-HuG-CSF), una novedosa molécula glucopegilada, obtenida mediante un proceso de glucosilación enzimática específica de sitio^{34,35}. Lipegfilgrastim ha demostrado no inferioridad frente a pegfilgrastim en un estudio clínico de fase 3 en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron quimioterapia mielosupresora³⁶. No se llevaron a cabo estudios clínicos de fase 3 en pacientes hematológicos; sin embargo, está registrado el estudio NCT02044276 en www.clinicaltrials.gov, denominado AVOID, que se encuentra en etapa de reclutamiento para pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo de células B³⁷. El estudio alemán NADIR también ha estado incluyendo a pacientes con linfoma Hodgkin y leucemia, según lo reportado el análisis interino³⁸.

Efectos adversos

El uso de G-CSF no es inocuo. Del 10-30% de los pacientes presentan dolor óseo de leve a moderado, lo cual puede controlarse efectivamente con analgésicos no opioides. Además, hay un incremento en el riesgo de dolor musculoesquelético asociado con estos medicamentos³⁹. Otros efectos adversos reportados son reacciones alérgicas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, hemorragia alveolar y hemoptisis^{40,41}. En pacientes con trasplante de células madre, se ha reportado rotura esplénica, en algunos casos fatal⁴².

Profilaxis primaria

Antes de la existencia de los factores estimulantes de colonias, las estrategias para disminuir el riesgo de mielotoxicidad eran reducir la dosis de los medicamentos o retrasar su administración.

La profilaxis primaria se refiere a la administración de factores estimulantes de colonias desde el primer ciclo de quimioterapia. Antes del inicio del tratamiento sistémico, se debe realizar una valoración de riesgo de NF. Esto puede incluir diferentes variables, entre ellas, el tipo de enfermedad, esquema de quimioterapia (dosis altas, dosis densas o dosis estándar), factores de riesgo de cada paciente y la intención del tratamiento (adyuvante vs. prolongar la supervivencia vs. manejo de enfermedad sintomática).

Desafortunadamente, no existen en este momento nomogramas que evalúen el riesgo, por lo que el clínico deberá tomar la decisión sobre dar la profilaxis primaria de acuerdo con estos factores y conforme a su experiencia clínica. Las guías actuales recomiendan este tipo de profilaxis para pacientes tratados con esquemas con riesgo de NF mayor de 20% o esquemas de dosis densas^{27,43}. Otros factores que deben tomarse en cuenta son la edad (mayor o igual a 65 años), enfermedad avanzada, tratamiento previo con quimioterapia o radioterapia, presencia de infección, heridas abiertas o cirugías recientes, estado funcional y/o nutricional pobres, función renal baja, disfunción hepática (especialmente elevación de las bilirrubinas), enfermedad cardiovascular, múltiples comorbilidades e infección por VIH⁴⁴⁻⁴⁶.

Tabla 2 Factores de mal pronóstico en pacientes con neutropenia febril

Síndrome de sepsis
Edad ≥ 65 años
Neutropenia profunda (cuenta absoluta de neutrófilos $\leq 0.1 \times 10^9$ /l)
Tiempo esperado de neutropenia ≥ 10 días
Neumonía
Infección fúngica invasiva
Otras infecciones clínicamente documentadas
Hospitalización en el momento de la fiebre
Episodio previo de neutropenia febril

Fuente: Smith et al.⁴³.

Los ensayos clínicos sobre el beneficio de la profilaxis primaria son contradictorios. Existe una revisión sistemática que incluyó estudios de pacientes con tumores sólidos y linfoma no Hodgkin tratados con G-CSF como profilaxis primaria, en el cual se demostró reducción del riesgo de NF y mejoría en la intensidad de dosis relativa de quimioterapia. Además, se reportaron resultados más alentadores en el riesgo de mortalidad relacionada con infección y de muerte temprana durante el tratamiento⁴⁷. Sin embargo, no hay evidencia de que esta medida afecte la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global.

Profilaxis secundaria

Luego de un evento de NF, existe un riesgo del 50-60% de presentar un episodio similar en ciclos posteriores⁴⁸. Hasta hace unos años, la estrategia para disminuir este riesgo en ciclos subsecuentes era ajustar la dosis inicial de quimioterapia o retrasar la administración del siguiente ciclo. La profilaxis secundaria se refiere a la administración de factores estimulantes de colonias en los ciclos posteriores a un evento de NF.

Hasta el momento, no existen estudios prospectivos que evalúen la eficacia de esta estrategia, pero las guías internacionales recomiendan utilizarla en los casos en los que los cambios en la intensidad de dosis comprometan la eficacia del tratamiento (por ejemplo, en el contexto adyuvante)^{27,43}.

Uso de factores estimulantes de colonias de los granulocitos en otros contextos

Las guías actuales no recomiendan la administración de factores estimulantes de colonias en pacientes con neutropenia asintomáticos o afebriles, ya que estos solo han demostrado acortamiento de la neutropenia por un día, sin reducción significativa de NF o infección^{27,43}.

Por otro lado, el uso de factores de crecimiento mieloides en el contexto de NF ha reportado menor tiempo de hospitalización y menos tiempo de recuperación de neutrófilos, pero no ha logrado prolongar la supervivencia⁴⁹. Esto ha propiciado que los expertos recomienden su uso únicamente en pacientes con factores de alto riesgo para complicaciones asociadas a infecciones o con factores de mal pronóstico

(tabla 2⁴³). El manejo de la NF no se abordará en esta revisión, por lo que se recomienda consultar otros textos.

Antibióticos profilácticos

Se han recomendado en pacientes con una duración esperada de neutropenia (cuenta absoluta de neutrófilos < 1,000) por más de 7 días. Se sugiere utilizar levofloxacino porque tiene el mismo espectro de cobertura que ciprofloxacino y ofloxacino contra patógenos gramnegativos, además de cierta actividad contra microorganismos grampositivos, incluido el estreptococo.

El uso de levofloxacino en pacientes con riesgo de neutropenia mayor a 7 días se ha asociado con reducción en infecciones bacterianas clínicamente significativas. En pacientes con riesgo bajo de complicaciones infecciosas (lo cual incluye la mayor parte de los pacientes con tumores sólidos), el beneficio de los antibióticos profilácticos es la reducción de la fiebre, más que de los procesos infecciosos. En pacientes en quienes la duración de la neutropenia esperada es menor de 7 días, no se recomienda la administración de estos medicamentos²⁰.

Conclusión

La NIQ es el efecto adverso mielotóxico más frecuentemente asociado con quimioterapia citotóxica en pacientes con tumores sólidos; de modo que la identificación de factores de riesgo asociados es de vital importancia para el adecuado manejo de la misma. La disponibilidad de los G-CSF es una herramienta para el manejo de estos eventos. Su uso ha optimizado tanto la dosis como la frecuencia de los ciclos de quimioterapia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Foote M. The importance of planned dose of chemotherapy on time: Do we need to change our clinical practice? *Oncologist*. 1998;3:365–8.
2. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published: May 28, 2009. (v4.03: June 14, 2010) [consultado Ene 2016]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14/QuickReference_5x7.pdf.
3. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 5:v252–6.
4. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, et al. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: A nationwide prospective cohort study. *Cancer Med*. 2014;3:434–44.
5. 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. DOI: 10.1200/JOP.2014.001492; published online ahead of print at jop.ascopubs.org on December 9.
6. Chan A, Fu WH, Shih V, Coyuco JC, Tan SH, Ng R. Impact of colony-stimulating factors to reduce febrile neutropenic events in breast cancer patients receiving docetaxel plus cyclophosphamide chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2011;19:497–504.
7. Martin M, Segui MA, Anton A, et al. Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:2200–10.
8. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006;42:2433–53.
9. Mead GM, Cullen MH, Huddart R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: A medical research council trial. *Br J Cancer*. 2005;93:178–84.
10. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA, et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol*. 1998;21:317–21.
11. Lyman GH. Guidelines of the National Comprehensive Cancer Network on the use of myeloid growth factors with cancer chemotherapy: A review of the evidence. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005;3:557–71.
12. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, et al. Randomized phase III. Trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol No. 30924. *J Clin Oncol*. 2001;19:2638–46.
13. Fiegl M, Steger GG, Studnicka M, Eisterer W, Jaeger C, Willenbacher W. Pegfilgrastim prophylaxis in patients at different levels of risk for chemotherapy-associated febrile neutropenia: An observational study. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:505–15.
14. Aapro M, Crawford J, Kamioner D. Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: Where are we now? *Support Care Cancer*. 2010;18:529–41.
15. Bosly A, Bron D, van Hoof A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol*. 2008;87:277–83.
16. 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;114:479–84.
17. Jakobsen A, Berglund A, Glimelius B, et al. Dose-effect relationship of bolus 5-fluorouracil in the treatment of advanced colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2002;41:5255–331.
18. Tjan-Heijnen VC, Wagener DJ, Postmus PE. An analysis of chemotherapy dose and dose-intensity in small-cell lung cancer: Lessons to be drawn. *Ann Oncol*. 2005;13:1519–30.
19. 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 dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:903–9.
20. Aarts MJ, Peters FP, Mandigers CM, et al. Primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis during the first two cycles only or throughout all chemotherapy cycles in patients with breast cancer at risk for febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 2013;31:4290–6.
21. 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;47:8–32.
22. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. *J Clin Oncol*. 2000;18:3558–85.
 23. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*. 2005;10:427–37.
 24. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24:5381–7.
 25. Triozzi PL. Principles of biologic Therapy. En: Loprinzi CL, comp. ASCO-SEP, Medical Oncology Self-Evaluation Program. Third ed. Alexandria, VA: Springer Healthcare; 2013. p. 71–89.
 26. Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011 Sep 23;11:404.
 27. NCCN Guidelines Version 2.2013. Myeloid growth factors [consultado Ene 2016]. Disponible en: <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/hematologic/english/myeloid-growth.pdf>.
 28. Muhonen T, Jantunen I, Pertovaara H, et al. Prophylactic filgrastim (G-CSF) during mitomycin-C, mitoxantrone, and methotrexate (MMM) treatment for metastatic breast cancer. A randomized study. *Am J Clin Oncol*. 1996;19:232–4.
 29. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann Intern Med*. 2007;147:400–11.
 30. Dubois RW, Pinto LA, Bernal M, Badamgarav E, Lyman GH. Benefits of GM-CSF versus placebo or G-CSF in reducing chemotherapy-induced complications: A systematic review of the literature. *Support Cancer Ther*. 2004;2:34–41.
 31. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegfilgrastim. *Clin Pharmacokinet*. 2011;50:295–306.
 32. Kaufman PA, Paroly W, Rinaldi D. Randomized double blind phase 2 study evaluating same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) in women with early stage and advanced breast cancer (abstract). Presented at SABCS. Abstract 1054.
 33. Saven A, Schwartzberg L, Kawyin 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 (abstract). *J Clin Oncol*. 2006;24 Suppl 18. Abstract 7570.
 34. Ratti M, Tomasello G. Lipefilgrastim for the prophylaxis and treatment of chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8:15–24.
 35. Guariglia R, Martorelli MC, Lerosé R, Telesca D, Milella MR, Musto P. Lipefilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia of cancer patients. *Biologics*. 2016;10:1–8.
 36. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipefilgrastim versus pegfilgrastim: A randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13:386.
 37. Merckle GmbH. A comparative Study on Efficacy and Safety of Lipefilgrastim in Comparison to Pegfilgrastim in Elderly Patients With Aggressive B Cell Non-Hodgkin Lymphomas at High Risk for R-CHOP-21-induced Neutropenia (AVOID). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044276>
 38. Kurbacher CM, Fietz T, Diel IJ, et al. NADIR: A non-interventional study on the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia using lipefilgrastim – First interim analysis. *Oncol Res Treat*. 2015;38:221–9.
 39. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. 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;25:3158–67.
 40. Food and Drug Administration. Filgrastim label information [consultado Ene 2016]. Disponible en: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=97cc73cc-b5b7-458a-a933-77b00523e193>.
 41. Food and Drug Administration. Pegfilgrastim label information [consultado Ene 2016]. Disponible en: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=fdfce5d72-bb80-435a-afa4-c5d74dd852ce>.
 42. Tighe CC, McKoy JM, Evens AM, Trifilio SM, Tallman MS, Bennett CL. 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;40:185–92.
 43. 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, doi: 10.1200/JCO.2015.62.3488. Publicación electrónica 13 Jul 2015.
 44. 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.
 45. Hosmer W, Malin J, Wong M. Development and validation of a prediction model for the risk of developing febrile neutropenia in the first cycle of chemotherapy among elderly patients with breast, lung, colorectal, and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2011;19:333–41.
 46. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011;117:1917–27.
 47. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. 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;25:3158–67.
 48. Haim N, Shulman K, Goldberg H, Tsalić M. The safety of full-dose chemotherapy with secondary prophylactic granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) following a prior cycle with febrile neutropenia. *Med Oncol*. 2005;22:229–32.
 49. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:4198–212.