



Estudio FIRES: Filgrastim - investigación retrospectiva de efectividad y seguridad en una institución de salud en Colombia

FIRES study: Filgrastim - retrospective investigation of effectiveness and safety in a health institution in Colombia

» Luis Enrique Flórez Fontalvo MD. Esp.¹

» Luzmila Patricia Forero Esteban MD. Esp.¹

» Ángela Skantria Salazar Esteban MD.¹

» Álvaro Guillermo Vallejos Narváez MD Esp MSc.²

» Natalia Piragauta Vargas MD Esp MSc.²



¹Centro de Investigaciones Oncológicas CIOSAD

²Departamento Médico del Laboratorio Megalabs

Recibido el 30 de marzo de 2021; aceptado el 9 de noviembre de 2022

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.135>

Resumen

La quimioterapia (QT) como forma de tratamiento de las neoplasias provoca neutropenia, neutropenia febril y mielosupresión, lo que favorece la presentación de infecciones, sepsis, muerte y una menor respuesta inmunitaria. Los factores estimulantes de colonias son una alternativa terapéutica que mejora la supervivencia y la respuesta inmunitaria de los pacientes con neoplasias. **Métodos:** se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo analítico en pacientes con neoplasias atendidos en una institución de salud especializada entre los años 2017 y 2019 en la ciudad de Bogotá y tratados con Filgrastim, que presentaron neutropenia febril, abordando la respuesta clínica y seguridad en términos de aumento de neutrófilos. **Resultados:** la muestra estuvo comprendida por 133 pacientes, se encontró que los pacientes tuvieron mayor cantidad de complicaciones por linfoma no Hodgkin con un 44.4 % (n=59), seguido por leucemia 36.1 % (n=48) y otros tumores 12 % (n=16), de los cuales el 29 % (n=38) se clasificó en el estadio 4, el 12 % (n=16) en estadio 3 y el 9 % (n=12) en estadio 2 de su patología neoplásica. El grupo de pacientes tratados con Filgrastim presentó un aumento en el recuento de neutrófilos posterior al inicio de tratamiento (p= 0.04). **Conclusiones:** la neutropenia febril se presenta en cualquier edad, siendo más frecuente en la sexta década de vida. El Filgrastim demostró ser un medicamento efectivo y seguro, como parte de la intervención terapéutica en pacientes con diagnóstico oncológico bajo esquemas de QT, representando mejoría del recuento de neutrófilos.

Palabras clave: Filgrastim; neutropenia; neoplasias malignas; quimioterapia; neutropenia febril.

* **Autor para correspondencia:** Luis Enrique Flórez. Gerente de Centro de Investigaciones Oncológicas CIOSAD.

Correo electrónico: luchoflorez65@gmail.com

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.135>

Sociedad Colombiana de Hematología y Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Abstract

Chemotherapy (QT) as a form of treatment of neoplasms causes neutropenia, febrile neutropenia, and myelosuppression, which favors the development of infections, sepsis, death, and a lower immune response. Colony-stimulating factors are a therapeutic alternative, which improves survival and immune response in patients with neoplasms. **Methods:** an observational retrospective analytical study was conducted in patients with neoplasms who attended a specialized health institution between 2017 and 2019 in the city of Bogota and treated with Filgrastim, who presented febrile neutropenia, addressing the clinical response and safety in terms of neutrophil increase. **Results:** the sample was comprised of 133 patients, it was found that the patients had more complications due to Non-Hodgkin's Lymphoma with 44.4% (n=59), followed by Leukemia 36.1% (n=48) and other tumors 12% (n=16). Of which 29% (n=38) were classified as stage 4, 12% (n=16) as stage 3 and 9% (n=12) as stage 2 of their neoplastic pathology. The group of patients treated with Filgrastim presented an increase in the neutrophil count after the start of treatment (p=0.04). **Conclusions:** febrile neutropenia occurs at any age, being more frequent in the sixth decade of life. Filgrastim proved to be an effective and safe drug, as part of the therapeutic intervention in patients with an oncologic diagnosis under QT schemes, representing an improvement of neutrophil count.

Keywords: Filgrastim; neutropenia; malignant neoplasms; chemotherapy; febrile neutropenia.

Introducción

La neutropenia se manifiesta secundaria al uso de la quimioterapia que junto a la neutropenia febril (NF) y la mielosupresión,¹ representan las principales causas de toxicidad asociada a la quimioterapia mielosupresora. La neutropenia corresponde a una reducción en el número de neutrófilos sanguíneos, los cuales hacen parte de la línea de defensa ante procesos infecciosos y de la cascada inflamatoria, teniendo en el estado febril su única manifestación en casos de sepsis.²

La neutropenia se considera una emergencia médica ya que podría favorecer el desarrollo de infecciones bacterianas y/o micóticas, sometiendo a los pacientes a la administración de antibióticos de amplio espectro, retraso en el esquema de la quimioterapia, reducción no planificada de las dosis y mayor mortalidad y morbilidad de los pacientes.³ De acuerdo con la categoría de la neutropenia, en el grado 4

(<500 cel/mm³) se presenta el mayor riesgo de infección.⁴

Tradicionalmente la neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos circulantes <1.500/ μ L y se diagnostica mediante el hemograma con diferencial:⁵ neutrófilos absolutos = (leucocitos) x (% de segmentados + formas inmaduras)/WBC, cuyo valor normal es de 1.500-8.000/ μ L.⁵ La neutropenia se clasifica en: leve (1.000-1.500 neutrófilos absolutos/ μ L), moderada (500-1.000 neutrófilos absolutos/ μ L), grave (< 500 neutrófilos absolutos/ μ L) y profunda (< 100 neutrófilos absolutos/ μ L).⁵

La neutropenia febril se define como un conteo de neutrófilos <0.5x10⁹/l y junto con una temperatura oral >38.5 °C o dos episodios de temperatura oral >38 °C. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) considera que la fiebre en pacientes neutropénicos corresponde a una medición única de temperatura oral por encima de 38 °C

por más de una hora.⁵ Representa un evento potencialmente letal,⁶ siendo reportada NF hasta en un 21 % en pacientes con tumores sólidos metastásicos,⁷ así como en cáncer (CA) de mama en un 5 %, ⁸ entre otros.

Para el manejo de la neutropenia secundaria a la quimioterapia se recomienda usar medidas que pueden ser profilácticas o terapéuticas o ambas, según sea el caso. Una estrategia conjunta podría estar dada por los factores estimulantes de colonias (FEC), como el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), que ha demostrado efectividad para superar la toxicidad medular producida por la quimioterapia a altas dosis (QAD) y así, facilitar el mantenimiento de la intensidad de dosis con las pautas estándar de QT mielosupresora.⁹

Los G-CSF son agentes biológicos que se producen en las células endoteliales, macrófagos, linfocitos y fibroblastos, los cuales intervienen en la línea mieloide actuando en los procesos precursores, formadores y de activación de células hematopoyéticas. También participan produciendo y liberando granulocitos, activando las funciones de los neutrófilos (quimiotaxia, desgranulación, fagocitosis y estallido oxidativo), adicional a la estimulación de citotoxicidad celular y actividad inmunoreguladora.¹⁰

El Filgrastim es un medicamento que corresponde a los G-CSF, sintetizado a través de tecnología de ADN recombinante por medio de ingeniería genética, mediante la inserción del gen humano del G-CSF a la bacteria *Escherichia coli*.^{9,11,12} La secuencia de aminoácidos es idéntica a la humana salvo por la adición de metionina en el extremo amino terminal. Estimula la proliferación, diferenciación y maduración de la serie granulocítica y la liberación de neutrófilos desde la médula ósea a la sangre, provocando un aumento de éstos en el torrente sanguíneo, en las primeras 24 horas de su administración.^{9,11,12}

El Filgrastim ha demostrado efectividad clínica en pacientes oncológicos, especialmente en aquellos con neoplasias hematológicas, con el propósito de prevenir y tratar la neutropenia inducida por QT y disminuir de esta manera la incidencia de infecciones, como también en su utilización a modo de agente de movilización previo al trasplante de células madre.^{9,13}

En Colombia la información publicada sobre el impacto de la neutropenia y neutropenia febril (NF) posquimioterapia en la morbilidad y la mortalidad de este grupo de pacientes es escasa, por lo que se consideró pertinente desarrollar el presente trabajo de investigación, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del uso de Filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos-G-CSF) en la población colombiana, con el propósito de generar recomendaciones que contribuyan a la optimización de la seguridad y calidad de vida del paciente oncológico.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo diseñado y realizado en el Centro de Investigaciones Oncológicas Clínica San Diego - CIOSAD SAS de Bogotá, Colombia. Se incluyeron pacientes que recibieron tratamiento con Filgrastim durante un periodo de tiempo determinado y un objetivo terapéutico definido. Se excluyeron aquellos pacientes en quienes no existiera certeza del suministro de Filgrastim. La selección de la muestra fue de tipo no probabilístico y de carácter consecutivo, la cual consistió en el número de registros disponibles de pacientes que hubiesen recibido el medicamento Filgrastim en CIOSAD SAS, encontrando registros disponibles de historias clínicas para los años comprendidos entre 2017 y 2019.

La recolección de los datos se realizó de forma electrónica garantizando su calidad y veracidad, cumpliendo con las directrices de

las buenas prácticas clínicas en investigación. El desenlace-variable principal fue la efectividad y seguridad del Filgrastim en el tratamiento de pacientes con indicación terapéutica. El análisis estadístico se realizó desde dos perspectivas: un primer enfoque de tipo descriptivo y un segundo enfoque de tipo exploratorio. Dependiendo de la característica de cada variable, las variables continuas fueron descritas y resumidas mediante medidas de tendencia central con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95 %. Otras variables de tipo discreto fueron analizadas mediante frecuencias relativas y/o, porcentajes. Se realizaron pruebas de distribución de normalidad y pruebas de hipótesis y se utilizaron test estadísticos no paramétricos, según el caso. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa R studio.

Resultados

Características sociodemográficas

La muestra se soporta en el estudio de 133 pacientes (Ver Tabla 1), la mayoría de ellos con diagnóstico de linfoma no Hodgkin en un 44.4% (n=59), seguido por leucemia 36.1 % (n=48) y otros tumores en un 12 % (n=16) de los casos. Estos factores reúnen el 92.5 % de los diagnósticos, en los que el 95 % de la población fue diagnosticada con un periodo de tiempo de aproximadamente 36 meses (Ver Tabla 2).

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes

Característica	n	%
Sexo		
Femenino	62	47
Masculino	71	53
Ciudad de atención		
Bogotá	80	60
Soacha	6	5

Característica	n	%
Mosquera	3	2
Tunja	3	2
San Andrés	2	2
Sin Información	2	2
Tocancipá	2	2
Yopal	2	2
Aguazul	1	1
Almeida	1	1
Régimen de afiliación		
Subsidiado	84	63
Contributivo	49	37
Entidad promotora de salud		
Cruz Blanca	31	23.3
EPS Famisanar SAS	20	15.0
Capital Salud EPS	17	12.7
Nueva EPS	13	9.7
Convida	11	8.3
Coomeva EPS	11	8.3
Ecoopsos EPS SAS	9	6.7
Salud Total EPS SA	8	6.0
Capresoca ARS	3	2.2
Saludvida EPS	3	2.2
Otros	7	5.2

Tabla 2. Antecedentes clínicos de los pacientes

Característica	n	%
Diagnóstico oncológico		
Linfoma no Hodgkin	59	44.4
Leucemia	48	36.1
Tumores	17	12.8
Mieloma	6	4.5
Enfermedad de Hodgkin	3	2.2
Quimioterapia previa		
No	90	66.7
Si	43	32.3
Líneas previas de quimioterapia		
R-CHOP	15	11.3
CYBORD	5	3.7
HIDAC	2	1.5

Característica	n	%
HyperCVAD	2	1.5
7+3	1	1
ABVD	1	1
ACHOP	1	1
Carboplatino + Premetexed +	1	1
Bevacizumab	1	1
Otros	16	12
Línea de quimioterapia al momento del estudio		
R-CHOP	40	30
HyperCVAD	18	13.5
R-DAHP	7	5
7+3	4	3
AZACITIDINA	4	3
GRAALL 2003	3	2
HIDAC	3	2
R-EPOCH	3	2
R-HyperCVAD	3	2
Otros	48	36
Ciclo de quimioterapia		
Primer ciclo	117	88
Segundo ciclo	7	5.2
Tercer ciclo	6	4.5
Cuarto ciclo	3	2.2

Por género las mujeres presentan más diagnósticos asociados con linfomas no Hodgkin de células grandes (difusos), mieloma múltiple y carcinoma gástrico, a diferencia de los hombres, quienes presentaron diagnósticos como leucemia mieloide aguda, linfoma no Hodgkin folicular, linfoma no Hodgkin de células pequeñas (difuso), leucemia de células vellosas y enfermedad de Hodgkin con esclerosis nodular.

La población estudiada se clasificó el 29 % (n=38) en estadio 4, el 12 % (n=16) en estadio 3 y el 9 % (n=12) en estadio 2 de su patología oncológica. Como parte del análisis de mortalidad, se registran cinco muertes (n=5): 4 en población masculina y 1 en población femenina. No se evidenció información en el 31 % (n=42) de los pacientes estudiados.

De igual manera se realizó un análisis sobre la línea actual de quimioterapia, en el que 127 (95 %) pacientes se encontraban en proceso de quimioterapia, el 90 % de estos en el primer ciclo, 5 (4%) pacientes no lo estaban y tan solo 1 (1%) no tenía dicha información. Por otro lado, el 28 % de los pacientes estaban en procedimientos de R-CHOP, seguido por la línea de Hypercvad con un 12 % de participación.

Características clínicas

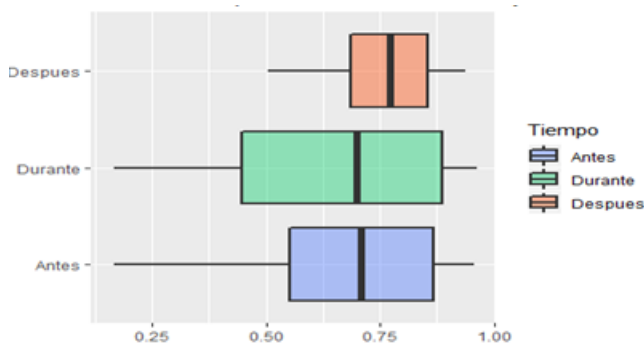
Del total de la muestra se identificó en primera instancia que el 40.6 % (54 casos) de los pacientes presentó neutropenia, cuyas edades oscilaban entre los 20-85 años, con mayor repercusión en pacientes que se encontraban en la sexta década de vida, afectando en su mayoría a la población de género masculino en un 53.4 % (n=71), con una razón masculino-femenino similar para los quinquenios establecidos (1.2:1). El linfoma no Hodgkin (LNH) es el diagnóstico de mayor repercusión en el grupo estudiado con un 44.4 % (n=59), seguido de leucemia 36.1% (n=48) y otros tumores 12 % (n=16).

Un segundo grupo con un porcentaje del 59.4 % (n=46) lo conformaron aquellos pacientes sin neutropenia, cuya población en su mayoría se encontraba en la séptima década de vida, con incidencia de predominio del género masculino en un 46.6 % (n=62).

Teniendo en cuenta el p-valor de la prueba de Kruskal-Wallis (0.274), se puede determinar que no existen diferencias significativas entre los valores de porcentaje de neutrófilos en por lo menos uno de los grupos. Para confirmar dicha observación se realizó una prueba post-hoc, con la que es posible concluir que el porcentaje de neutrófilos se mantienen constantes antes, durante la quimioterapia y aumentan después de la QT y de la administración de Filgrastim (Figura 1). En algún momento de la evolución cualquiera de los casos pudo haber estado en los diferentes grados de neutropenia, debido

a las transiciones que pueden presentarse en esta.

Figura 1. Variaciones de los neutrófilos en las diferentes etapas del tratamiento



Implementación de Filgrastim

No se registraron eventos adversos relacionados o atribuibles al tratamiento con Filgrastim durante el ciclo de quimioterapia de los 133 pacientes. El medicamento fue empleado tanto en pacientes con neutropenia (n = 50.3 %) como sin neutropenia (n = 82.6 %) en dosis de 300 mcg en 129 pacientes, 300 mcg para un paciente y 600 mcg para tres pacientes, bajo las siguientes indicaciones (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Indicaciones de terapia farmacológica con Filgrastim

Indicación	n	%
Profilaxis	89	67
Neutropenia febril	40	30
Movilización células para trasplante	4	3

Los tiempos de tratamiento oscilan entre 2 a 27 días; sin embargo, el 62 % de los pacientes recibió la dosificación por periodos menores a 9 días. Se realizó análisis de los ciclos de quimioterapia; 115 pacientes iniciaron tratamiento con Filgrastim, en el ciclo número

uno de la quimioterapia, resaltando que el 90 % de dichos pacientes, empezó el tratamiento los primeros ocho días de la misma.

En cuanto al tiempo de hospitalización la mayoría de los pacientes (n=33.3 %) necesitó entre 6 a 15 días de manejo intrahospitalario y a 75 pacientes se les dio manejo ambulatorio después de haberse prescrito el tratamiento con Filgrastim; finalmente, solo 28 pacientes (21 %) requirieron un día en el hospital.

Adicionalmente se hace un repaso sobre algunas complicaciones infecciosas presentadas en los pacientes participantes del estudio; tan solo el 20 % (27 pacientes) exhibió alguna infección durante el tiempo del tratamiento. Así fue posible identificar que las infecciones principalmente fueron de origen bacteriano en 8 pacientes (6 %), seguido por infecciones respiratorias (neumonía) en 7 pacientes (5 %).

En cuanto a la seguridad del medicamento se evaluaron parámetros como: creatinina, BUN, lactato deshidrogenasa, transaminasas como AST y ALT, los cuales se mantienen constantes durante todo el estudio, sin encontrar diferencias entre los valores previos a iniciar manejo con Filgrastim y cuando finaliza el mismo. Por lo tanto, es satisfactorio resaltar que los participantes del estudio no presentaron alteraciones a nivel renal o hepático.

Al comparar el conteo de neutrófilos en los casos con tratamiento y aquellos con profilaxis, se encontró un aumento de éstos con diferencia estadísticamente significativa después del inicio del manejo con Filgrastim (p= 0.0034) (Figura 2).

Figura 2. Supervivencia según la indicación del tratamiento

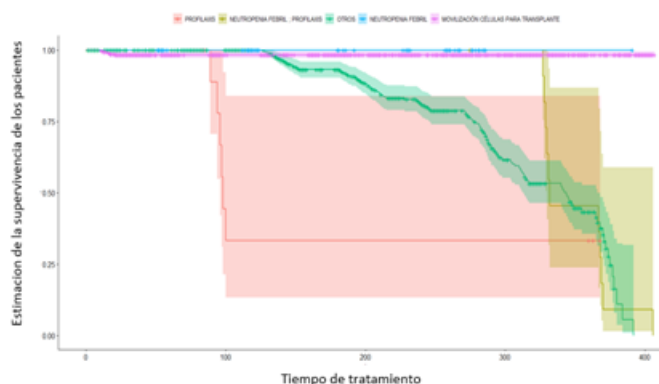
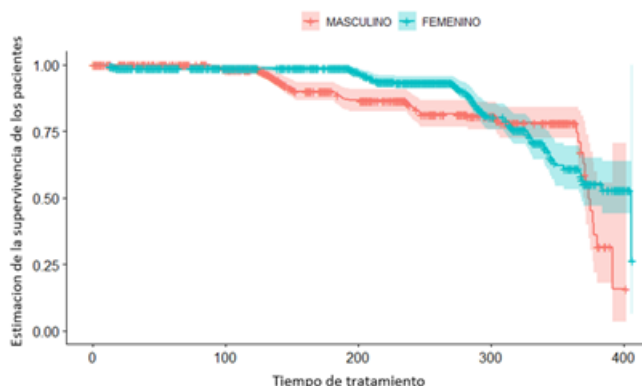


Figura 3. Supervivencia según el sexo en pacientes con neoplasia tratados con Filgrastim



En cuanto a la distribución por género, se encontró que las mujeres presentan un mayor tiempo de supervivencia que se sostiene hasta cerca de los 300 días, mientras que en los hombres se mantuvo hasta después de los primeros 100 días (Figura 3). Los casos con leucemia aguda de células de tipo no especificado presentaron una mayor supervivencia, seguidos por los casos con leucemia mieloide aguda; por el contrario, los casos con tumores malignos del estómago presentaron una supervivencia muy corta comparada con los demás (Figura 4). En cuanto a los casos sin antecedente de neutropenia, estos presentaron un mayor tiempo de sobrevivida que aquellos que ya lo habían presentado en una ocasión o más.

Efecto de la administración de Filgrastim sobre el recuento leucocitario

Al comparar los valores del recuento leucocitario, así como del porcentaje y del recuento total de neutrófilos, se evidenció una elevación significativa de estos valores en el hemograma de los pacientes tratados al comparar los valores antes y durante la administración de Filgrastim al hallar un valor $p=0.03$, $p=0.024$, $p=0.007$ respectivamente, así como también al contrastar los valores antes y después de la administración de Filgrastim ($p=0.014$), $p=0.032$, $p=0.044$) en cada uno de estos valores en el hemograma, respectivamente (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Cambio en los valores promedio del recuento celular leucocitario

	μ	Error estándar	IC 95 %		Valor p
Incremento en el promedio del recuento celular antes/durante del tratamiento					
Leucocitos	1943.37	888.747	175.37	3711.37	0.03
% de neutrófilos	5.319	2.313	0.718	9.921	0.024
Recuento de neutrófilos	2245.62	7557.363	634.927	3856.313	0.007
Incremento en el promedio del recuento celular antes/después del tratamiento					
Leucocitos	1778.64	1195.693	597.934	4155.21	0.014
% de neutrófilos	13.39	13.4074	13.259	40.038	0.032
Recuento de neutrófilos	1889.307	9430.803	108.889	3887.503	0.044

Discusión

Los pacientes con neutropenia se identificaron en un 40.6 % (n=54 casos) del total de la muestra con un rango de edad entre los 20 a 85 años, encontrándose con mayor frecuencia en aquellos que alcanzaban la sexta década de vida, con predominio del género masculino 53.4 % (n=71). El linfoma no Hodgkin fue el diagnóstico de mayor incidencia en el grupo estudiado con un 44.4 % (n=59), seguido de leucemia 36.1% (n=48) y otros tumores 12 % (n=16), comprendiendo así el 92.5 % de los diagnósticos.

Cortes de Miguel et al. identificaron que los pacientes con diagnóstico de linfoma no Hodgkin exhiben un mayor riesgo para el desarrollo de NF, debido a los diferentes grados y variantes histológicas de la enfermedad y al requerimiento de esquemas múltiples y/o agresivos de QT.¹⁴⁻¹⁶ Es importante tener en cuenta que el mayor riesgo de NF se documenta en el primer ciclo de QT, disminuyendo en ciclos posteriores.¹⁷

Bongiovanni et al. describieron que el uso de Filgrastim en pacientes con leucemia linfoblástica aguda después de una QT intensiva, reducía significativamente la duración de la neutropenia y los tiempos de hospitalización respecto al grupo control (mediana de 16 vs 32 días [$p < 0.001$] y 22 vs 28 días [$p = 0.02$]).¹⁸ Adicionalmente, los pacientes con linfoma no Hodgkin mostraron una menor tasa de NF con dosis plena de QT, encontrando mejores resultados.¹⁸

En el metaanálisis realizado por Lyman et al. que evaluó la mortalidad general atribuible a la profilaxis con G-CSF, con un periodo de seguimiento de dos años, se encontró que el riesgo de muerte con el uso de profilaxis de G-CSF era significativamente menor, reportando un RR= 0.90 (IC 95 % 0.86-0.94).

Por otro lado, el mismo estudio documenta que el número necesario a tratar (NNT) para observar una neoplasia maligna secundaria fue de 213, esto hace referencia a que por cada neoplasia maligna secundaria, se evitaron 7.4 muertes. Por lo tanto, el uso de G-CSF durante el proceso de quimioterapia presenta una mejoría en la supervivencia y también modifica la probabilidad del desarrollo de neoplasias malignas secundarias.¹⁹

Según la FDA, el Filgrastim cuenta con aprobación en las siguientes indicaciones: 1) reducir la incidencia de procesos infecciosos y prevenir el desarrollo de neutropenia febril en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora; 2) disminuir el tiempo de recuperación del número absoluto de neutrófilos y la duración de la fiebre en pacientes con leucemia mieloide aguda; 3) reducir el tiempo de duración de la neutropenia y las secuelas clínicas relacionadas con la misma en pacientes con patologías oncológicas no mieloides sometidas a quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea; 4) movilizar células progenitoras hematopoyéticas autólogas en la sangre periférica para su recolección por leucoféresis; 5) aminorar la incidencia y la extensión de las secuelas de neutropenia grave en pacientes sintomáticos con neutropenia crónica grave y, 6) aumentar la supervivencia de los pacientes expuestos agudamente a dosis mielosupresores de radiación.³

Una de las principales indicaciones de los G-CSF como se mencionó anteriormente, es la profilaxis de la neutropenia inducida por QT y el riesgo de NF. En este estudio se encontró que los pacientes tratados con Filgrastim presentaron un conteo mayor de neutrófilos, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.04$). En concordancia, Cortes de Miguel et al. reportan en su estudio que el riesgo de hospitalización por neutropenia o infección disminuye con cada día adicional de

profilaxis con Filgrastim, en los pacientes con linfoma no Hodgkin. Describen que la incidencia de neutropenia febril fue del 16 % y la duración del tratamiento de 11.5 días (media) cuando se administró Filgrastim por 24 horas, después de una dosis de ciclofosfamida, mientras que la tasa de NF aumentó 66 % junto con la duración del tratamiento por 15.5 días, cuando se inició Filgrastim por 96 horas después de la QT.¹⁶ Un retraso en la administración de Filgrastim durante más de 72 horas dio lugar a episodios febriles y mayor uso de antibióticos.¹⁶

Los G-CSF estimulan la proliferación y diferenciación de neutrófilos a partir de sus células progenitoras, induciendo su maduración y supervivencia,^{20,21} reduciendo de esta manera la incidencia, duración y severidad de estos eventos de neutropenia²⁰⁻²² y de las complicaciones asociadas como la NF y la morbimortalidad por infecciones.^{22,23} En este estudio se encontró que al comparar el conteo de neutrófilos en los pacientes con tratamiento y aquellos con profilaxis después del inicio de Filgrastim, presentaron una tendencia de supervivencia cerca de los 300 días. En concordancia, Cortes de Miguel et al. concluyen que la administración de G-CSF asociado a antibioticoterapia, puede acortar la duración de la neutropenia, la fiebre y la hospitalización en pacientes con NF disminuyendo los costos, sin afectar la mortalidad. Además de reducir la tasa de NF, previene la incidencia de un episodio en cada 9 ciclos de QT en tumores sólidos/linfomas y cada 13 ciclos en leucemias.¹⁶

Actualmente, el esquema aprobado de administración para el tratamiento con G-CSF (Filgrastim) de acción corta es de 5 µg/kg una vez al día, el cual debe ser administrado en las primeras 24 horas después de la quimioterapia, continuando hasta 15 días o hasta que el recuento absoluto de neutrófilos se haya recuperado (10.000/mm³). En la literatura se encuentra documentado que en la práctica clínica habitual la administración de G-CSF de acción corta fue ≥

a 7 días, lo que es concordante con este estudio, en el cual la mayoría de pacientes recibió el tratamiento durante 9 días.²⁴

La efectividad de Filgrastim en el presente estudio fue evidenciada en el grupo NF, cuyo objetivo terapéutico era incrementar el recuento de neutrófilos; su efecto se observó al comparar el conteo de neutrófilos basal y durante el tiempo de seguimiento, ya que se encontró un aumento de estos con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.04$). Dale et al. demostraron una baja en la incidencia de NF con Filgrastim (RR 0.63; IC del 95 %: 0.53-0.75) y un decrecimiento de neutropenia grado 3 o 4 (RR 0.50; IC del 95 %: 0.37-0.68),¹² lo que respalda los resultados de nuestro estudio. Esto también se encuentra respaldado por el metaanálisis elaborado por Li Wang et al, donde se documenta una disminución significativa del riesgo de NF posterior al uso de G-CSF con un OR= 0.61 (IC 95 % 0.40-0.98) durante el primer ciclo de quimioterapia, el cual es semejante a la población aquí estudiada.²⁶

En este estudio se evidenció que los pacientes que no presentaban antecedente de neutropenia contaron con un mayor tiempo de supervivencia ($p=0.003$). G Heil et al. evidenciaron que el Filgrastim puede utilizarse eficazmente para apoyar a los pacientes sometidos a quimioterapia de inducción y consolidación, sin empeorar el resultado de la enfermedad a largo plazo.²⁵

No se documentaron eventos adversos (EA) relacionados o atribuibles al tratamiento con Filgrastim. Un resultado similar fue encontrado por Cortes de Miguel et al. quienes describen que los G-CSF son generalmente bien tolerados, con EA más frecuentes como: dolor leve en el lugar de la inyección y dolor óseo moderado que puede ser controlado con analgésicos.¹⁶

Entre las limitaciones del presente estudio encontramos que se pudo presentar algún

sesgo al momento de la selección de la muestra, ya que se realizó un muestreo por conveniencia.

Conclusiones

En conclusión, el Filgrastim demostró ser un medicamento efectivo y seguro como parte de la intervención terapéutica en pacientes con diagnóstico oncológico con neutropenia, bajo esquemas de QT y en pacientes a quienes se administró como profilaxis.

Agradecimientos

Al Centro de Investigaciones Oncológicas Clínica San Diego – CIOSAD SAS.

Aspectos éticos

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución CIOSAD y fue notificado a la autoridad sanitaria (INVIMA). El estudio se realizó conforme a las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y la Resolución 8430 de 1993.

Financiación

Este estudio fue financiado por el Laboratorio Megalabs Colombia.

Conflicto de interés

Los autores declaran que fueron financiados por el Laboratorio Megalabs Colombia SAS.

Biografía de autores

Luis Enrique Flórez. Médico especialista, Oncólogo. Gerente de Centro de Investigaciones Oncológicas CIOSAD.

Luzmila Patricia Forero. Médica General, Especialista en Auditoría en Salud. Coordinadora

Centro de Investigaciones Oncológicas CIOSAD.

Angela Skantria Salazar. Médica General. Médica asistencial Clínica CIOSAD.

Álvaro Guillermo Vallejos. Médico, Especialista en Epidemiología. Magister en Farmacología. Magister en Educación para Profesionales de la Salud. Doctorando en Ciencias de la Salud. Director Médico Laboratorio Megalabs.

Natalia Piragauta. Médica, Especialista en Epidemiología Clínica. Magister en Salud Pública. Gerente Médico Laboratorio Megalabs.

Referencias

1. Foote M. The Importance of Planned Dose of Chemotherapy on Time: Do We Need to Change Our Clinical Practice? *Oncologist* [Internet]. 1998;3(5):365-368. PMID: 10388127. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10388127/>
2. Sobrevilla Calvo PJ, Sobrevilla Moreno N, Ochoa Carrillo FJ, (2016). Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología* [Internet]. 2016;16(6):344-349. Disponible en: <https://10.1016/j.gamo.2016.08.006>
3. Rastogi S, Kalaiselvan V, Ali S, Ahmad A, Guru SA, Sarwat M. Efficacy and Safety of Filgrastim and Its Biosimilars to Prevent Febrile Neutropenia in Cancer Patients: A Prospective Study and Meta-Analysis. *Biology (Basel)* [Internet]. 2021;10(10):1069. Disponible en: <https://10.3390/biology10101069>
4. U.S. Department of Health and Human Services NI, of Health NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. 2009.
5. Rivera-Salgado D, Valverde-Muñoz K, Ávila-Agüero ML. Neutropenia febril en niños con cáncer: manejo en el servicio de emergencias. *Revista Chilena de Infectología* [Internet]. 2018;35(1):62–71. Disponible en: <https://10.4067/s0716-10182018000100062>

6. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2010;21:252-6. Disponible en: <https://10.1093/annonc/mdw325>
7. Culakova E, Thota R, Poniewierski MS, Kuderer NM, Wogu AF, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Patterns of chemotherapy-associated toxicity and supportive care in US oncology practice: a nationwide prospective cohort study. *Cancer Medicine* [Internet]. 2014;3(2), 434-444. Disponible en: <https://10.1002/cam4.200>
8. Jones SE, Savin MA, Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Blum JL, Vukelja S, McIntyre KJ, Pippen JE, Bordelon JH, Kirby R, Sandbach J, Hyman WJ, Khandelwal P, Negron AG, Richards DA, Anthony SP, Mennel RG, Boehm KA, Meyer WG, Asmar L. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Dec 1;24(34):5381-7. Disponible en: <https://10.1200/JCO.2006.06.5391> Erratum in: *J Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1819. PMID: 17135639.
9. Catalán, M., Álvarez, M. P., Sádaba, J., & Honorato J. Filgrastim: Factor estimulante de colonias de granulocitos. *Rev Med Univ Navarra* [Internet]. 1993;33-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14735721/>
10. PL. T. Principles of biologic Therapy. En: Loprinzi CL, comp. ASCO-SEP, Medical Oncology Self-Evaluation Program. Third. PL. T, editor. Alexandria: Springer Healthcare; 2013. 71-89 p. Disponible en: <https://education.asco.org/product-details/asco-sep-6th-edition-self-evaluation>
11. Sobrevilla-Calvo P, Castañeda-Soto N, Bustamante-Olivera E, Molina-Pérez A, Revilla-Beltri J. Evaluación de la seguridad y eficacia de Filgrastim en el manejo de la neutropenia febril posquimioterapia o radioterapia, en pacientes onco-hematológicos: Reporte de experiencia clínica. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2009;8(2):69-74. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-evaluacion-seguridad-eficacia-Filgrastim-el-X1665920109501812>.
12. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, Reiner M, Oszlund T, Fan E, Morrow PK, Allcott K, Lyman GH. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of Filgrastim. *Support Care Cancer* [Internet]. 2018 Jan;26(1):7-20. doi: 10.1007/s00520-017-3854-x. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28939926; PMCID: PMC5827957. Disponible en: <https://10.1007/s00520-017-3854-x>
13. Borelli G, Bódega E. Evaluación de la movilización de células progenitoras hematopoyéticas para trasplante autólogo en hemopatías malignas y tumores sólidos con Filgen JP (Filgrastim Clausen)* Experiencia de un centro (Hospital Maciel, Montevideo, Uruguay) *Dr. Biomed*. 2006, p. 206-213. Disponible en: https://www.academia.edu/17490502/Evaluaci%C3%B3n_de_la_movilizaci%C3%B3n_de_c%C3%A9lulas_progenitoras_hematopoy%C3%A9ticas_con_Filgen_JP_Filgrastim_Clausen_para_trasplante_aut%C3%B3logo_en_hemopat%C3%ADas_malignas_y_
14. Scott S. Identification of cancer patients at high risk of febrile neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* [Internet]. 2002 Aug 1;59(15 Suppl 4):S16-9. Disponible en: https://10.1093/ajhp/59.suppl_4.S16. PMID:12166033.
15. Rivas Llamas JR. Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo. *Gaceta Mexicana de Oncología* [Internet]. 2016;15(4):212-221. Disponible en: <https://10.1016/j.gamo.2016.07.005>
16. Cortés de Miguel S, Calleja-Hernández MÁ, Menjón-Beltrán S, Vallejo-Rodríguez I. Granulocyte colony-stimulating factors as prophylaxis against febrile neutropenia. *Support Care Cancer* [Internet]. 2015 Feb;23(2):547-59. Disponible en: <https://10.1007/s00520-014-2459-x>. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25284722.
17. Lyman GH, Dale DC, Crawford J. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. *J Clin Oncol*

- [Internet]. 2003; 21:4524-4531. Disponible en: <https://10.1200/JCO.2003.05.002>
18. Bongiovanni A, Recine F, Fausti V, Rossi B, Mercatali L, Liverani C, De Vita A, Gurrieri L, De Bonis S, Miserocchi G, Spadazzi C, Calpona S, Riva N, Cocchi C, Ibrahim T. Clinical role of Filgrastim in the management of patients at risk of prolonged severe neutropenia: An evidence-based review. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2019 Nov;73(11):e13404. Disponible en: <https://10.1111/ijcp.13404>. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31408256
 19. Edelsberg J, Weycker D, Bensink M, Bowers C, Lyman GH. Prophylaxis of febrile neutropenia with colony-stimulating factors: the first 25 years. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 Mar;36(3):483-495. Disponible en: <https://10.1080/03007995.2019.1703665>. Epub 2019 Dec 29. PMID: 31834830
 20. Yang BB, Kido A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegFilgrastim. *Clin Pharmacokinet* [Internet]. 2011 May;50(5):295-306. Disponible en: <https://10.2165/11586040-000000000-00000>. PMID: 21456630
 21. Silvestris N, Del Re M, Azzariti A, Maiello E, Lombardi L, Cinieri S, et al. Optimized granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis in adult cancer patients: From biological principles to clinical guidelines. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2012;16(SUPPL.2):111-7. Disponible en: <https://10.1517/14728222.2011.652089>
 22. Carrato A, Rodríguez L, Rodríguez Á. Consenso sobre el manejo de Factores de crecimiento. 2006. 108 p.
 23. 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* [Internet]. 2005 Jul;3(4):557-71. Disponible en: <https://10.6004/jnccn.2005.0031>. PMID: 16038646.
 24. Cornes P, Gascon P, Chan S, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Short- versus Long-Acting Granulocyte Colony-Stimulating Factors for Reduction of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia [la corrección publicada aparece en *Adv Ther*. 2018 Oct 29:]. *Adv Ther* [Internet]. 2018;35(11):1816-1829. Disponible en: <https://10.1007/s12325-018-0798-6>
 25. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, Lechner K, Noens L, Szer J, Ganser A, Matcham J, Renwick J; International Acute Myeloid Leukemia Study Group. Long-term survival data from a phase 3 study of Filgrastim as an adjunct to chemotherapy in adults with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2006 Mar;20(3):404-9. Disponible en: <https://10.1038/sj.leu.2404090>. PMID: 16424872.
 26. Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* [Internet]. 2015 Nov;23(11):3131-40. Disponible en: <https://10.1007/s00520-015-2686-9>. Epub 2015 Mar 29. PMID: 25821144; PMCID: PMC4584106.