

Revisiones

- » **Tratamiento de la neutropenia febril: filgrastim y pegfilgrastim.**
Franco-Trigo L, Calleja-Hernández MA, García-Corpas JP.
- » **Actualización en terapéutica de anticuerpos monoclonales.**
Pellicer-Corbí M, García-Ramos SE, García-Poza P, Ramos-Díaz F, Matoses-Asensio SM.

Originales

- » **Evaluación y establecimiento de las especificaciones de calidad del pool de aceite de hígado de tiburón.**
García Caridad M, Fernández M, Castiñeira M, Rodríguez M, Romero J, Márquez T.
- » **Design and evaluation of cedrela gum based microparticles of theophylline.**
Odeniyi MA, Takeuchi H.
- » **Efectos de un programa de atención farmacéutica para pacientes con esclerosis múltiple sobre la adherencia al tratamiento inmunomodulador.**
Sánchez Casanueva T, Tenías Burillo JM, Martínez-Martínez F, Valenzuela Gámez JC, Navarro Maestre E, Calleja Hernández MA.

Originales Breves

- » **Actividad de albendazol y los aceites esenciales de menta (*Mentha piperita*) y manzanilla (*Matricaria chamomilla*) frente *Anisakis* tipo I.**
Romero López MC, Navarro Moll MC, Martín Sánchez J, Valero López A.

Artículos Especiales

- » **Importancia de la polietilenimina en biomedicina y sus aplicaciones en terapia génica.**
López-Viota Gallardo M, Megías Iglesias R, Ruiz Martínez MA, Arias Mediano LJ.

Tratamiento de la neutropenia febril: filgrastim y pegfilgrastim.

Lucía Franco-Trigo¹, Miguel Ángel Calleja-Hernández^{1,2}, José P. García-Corpas¹

1. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS 131), Universidad de Granada (España)

2. Servicio de Farmacia Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada (España)

Review Paper

Revisión

Correspondence/Correspondencia:

Lucía Franco Trigo

Grupo de Investigación en Atención

Farmacéutica. Facultad de Farmacia.

Universidad de Granada

Campus Universitario Cartuja S/N.

18071. Granada, España.

Teléfono: 00 34 958 249 585

Fax: 00 34 958 241 931

Email: lfrancofrigo@catedraaf.es

Competing interest / Conflicto de intereses:

Authors declared that there was no conflict of interest associated with this research work.

Fundings / Financiación:

The authors declare that they haven't received funding.

Received: 1.12.2013

Accepted: 21.12.2013

RESUMEN

Objetivos: El uso terapéutico de los factores estimulantes de colonias de granulocitos resulta desconocido en comparación con el uso como profilaxis de los mismos. El objetivo de este estudio fue recopilar la información relativa al uso terapéutico encontrada en estudios llevados a cabo del año 2003 en adelante.

Métodos: La búsqueda se realizó en siete bases de datos electrónicas en mayo de 2012. Resultaron elegibles los estudios publicados en inglés, francés y español desde el año 2003 en adelante. Se buscaron estudios que abordasen el uso terapéutico de filgrastim y pegfilgrastim en neutropenia febril secundaria a quimioterapia. La búsqueda se completó revisando las referencias de los artículos seleccionados.

Resultados: Hubo cuatro estudios que reunieron los criterios de selección. Uno se llevó a cabo en un hospital del Líbano, otro en un hospital británico, otro fue un estudio multicéntrico en España y el último se realizó en Australia a través de una encuesta electrónica a especialistas en cáncer. En el estudio del Líbano, 59 de 137 ciclos de tratamiento con factores estimulantes de colonias de granulocitos se realizaron como uso terapéutico. En el estudio LEARN en España, el 29,7% de los pacientes que usaron factores estimulantes de colonias de granulocitos los utilizaron como tratamiento, al igual que el 17,3% de los pacientes que recibieron pegfilgrastim. El 9,7% de los tratamientos con filgrastim fueron terapéuticos en el hospital británico. Finalmente, en Australia, el 27% de los hematólogos utilizarían factores estimulantes de colonias de granulocitos en el primer caso de los que se les presentaron (bajo riesgo de complicaciones médicas). El 7% de los oncólogos los utilizaría en su caso de bajo riesgo de complicaciones médicas y el 9% los utilizaría en el segundo caso (riesgo mayor). La duración media de la terapia en los diferentes estudios varió de 4,8 a 6 días. El efecto adverso más frecuente fue el dolor de huesos.

Conclusiones: Según los resultados de esta revisión, los factores estimulantes de colonias de granulocitos de uso diario se utilizaron más que el pegfilgrastim para uso terapéutico, siendo el último poco utilizado e incluso considerado una excepción. Las terapias fueron cortas y seguras.

PALABRAS CLAVE: Factores Estimulantes de Colonias TU , Filgrastim, Neutropenia, Pegfilgrastim.

ABSTRACT

Aim: The use of granulocyte colony-stimulating factors in the therapeutic setting of febrile neutropenia is still unknown with regard to the prophylaxis one. The aim of the present work was to collect the information about this therapeutic use found out in the studies performed since 2003.

Methods: Seven electronic databases were searched in May 2012. Eligibility included works published in English, French and Spanish from 2003 on. Studies that involved the therapeutic use of filgrastim or pegfilgrastim in chemotherapy-induced febrile neutropenia were sought. Reviews, meta-analysis and works published as abstracts were excluded. The search was completed by checking the reference lists from the selected studies.

Results: One of them was performed in a hospital in the Lebanon, another one in a British hospital, another was a multi-centre study in Spain and the last one was performed in Australia through an electronic survey made to cancer specialists. In the Lebanon study, 59 out of 137 granulocyte colony-stimulating factors treatment courses were performed in the therapeutic setting. In the LEARN study in Spain 29.7% patients treated with daily granulocyte colony-stimulating factors used them as treatment, so did 17.3% patients receiving pegfilgrastim. 9.7% treatments with filgrastim were therapeutic in the British hospital. Finally, in Australia 27% haematologist would use granulocyte

colony-stimulating factors in case 1 (low risk of medical complications). 7% oncologists would use them in their low risk case of medical complications and 9% would use them in case 2 (higher risk). The mean duration of the therapy in the different studies ranged between 4.8 and 6 days. The most frequent adverse effect was bone pain.

Conclusions: The results from the present review showed that daily granulocyte colony-stimulating factors were used more than pegfilgrastim in the treatment setting, being the latter used very little and even considered an exception. Therapies were short and safe.

KEYWORDS: Colony-Stimulating Factors TU, Filgrastim, Neutropenia, Pegfilgrastim.

INTRODUCCIÓN:

En pacientes que están en tratamiento con quimioterapia, la aparición de neutropenia febril puede provocar ajustes de dosis, retrasos en los ciclos e interrupción de los mismos, con el consecuente impacto negativo sobre la eficacia del tratamiento¹. Se habla de neutropenia febril cuando se produce una disminución de neutrófilos en sangre por debajo de 500/ μ l o el recuento es inferior a 1000 neutrófilos/ μ l, estando prevista la disminución de este valor a menos de 500/ μ l en las siguientes 48 horas. Esta disminución ha de acompañarse además de una medida puntual de temperatura oral $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ o una temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ a lo largo de una hora². Para estimar el riesgo que presenta un paciente en tratamiento con quimioterapia de experimentar neutropenia febril se deben tener en cuenta factores de riesgo asociados al paciente, factores de riesgo asociados a la enfermedad y el régimen quimioterapéutico utilizado³. Un estudio que evaluó el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer que tenían neutropenia febril⁴, demostró que los pacientes con neutropenia febril presentan mayor riesgo de mortalidad global (HR=1,15; 95%IC, 1,02 a 1,29; p=0,020), mortalidad temprana (HR=1,35; 95%IC, 1,09 a 1,67; p=0,006) y hospitalización (HR=2,04; 95%IC, 1,89 a 2,20; p<0,001) que aquellos pacientes que no la sufren.

La presencia de neutropenia implica un mayor riesgo de padecer infecciones. Cuanto más acentuada y duradera sea la neutropenia, mayor es el riesgo y la severidad de las mismas⁵. Actualmente, entre las bacterias Gram-positivas causantes de estas infecciones destacan Enterococos, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus* coagulasa-negativos y *Streptococcus* del grupo *viridans*. Entre las Gram-negativas: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*, especies de *Enterobacter* y otros coliformes⁶. La utilización de antibióticos y de corticosteroides por parte de los pacientes puede favorecer también la aparición de micosis oportunistas como *Aspergillus spp.* cuando la neutropenia es severa y prolongada y *Candida spp.* tras mucositis gastrointestinal. Entre los virus que pueden producir infecciones en pacientes con neutropenia destacan los virus de la Influenza A y B, parainfluenza, virus del Herpes simple y virus respiratorio sincitial⁶. Existen una serie de

factores que clasifican al paciente como de alto riesgo para padecer complicaciones asociadas a las infecciones o para la obtención de resultados clínicos insatisfactorios⁷.

El tratamiento de la neutropenia febril suele iniciarse con antibióticos de amplio espectro, ya que la fiebre se considera un signo de infección. Para la terapia empírica existen distintas formas de actuación: monoterapia antibiótica intravenosa, combinación de antibióticos intravenosos y combinación de antibióticos orales (en pacientes de bajo riesgo). Si los pacientes no responden a los antibióticos de amplio espectro en los 4-7 días posteriores a la instauración de la terapia, se inicia la terapia antifúngica empírica⁶. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) se utilizan como adyuvantes de los antibióticos^{2, 7, 8} en el tratamiento de la neutropenia febril, aunque su uso más extendido y estudiado es la profilaxis. Se han desarrollado distintos G-CSF recombinantes. Actualmente en Europa hay tres sustancias activas aprobadas: filgrastim, lenograstim y pegfilgrastim⁹. Filgrastim y lenograstim son G-CSF de uso diario y el pegfilgrastim es una forma de liberación sostenida del filgrastim. Existen varias guías de práctica clínica que abordan el uso de los factores estimulantes de colonias en el tratamiento de la neutropenia febril. En ellas se aconseja el uso de los G-CSF sólo en situaciones de riesgo¹⁰ en las que el paciente no responde al tratamiento con antibióticos^{7,8}. Las recomendaciones de la guía del NCCN² ante el desarrollo de neutropenia febril:

- Si el paciente está recibiendo filgrastim como profilaxis, continuar con su uso.
- Si ha recibido pegfilgrastim, como éste es de acción prolongada, no añadir más factores estimulantes.
- En aquellos pacientes que no hayan recibido profilaxis primaria:
 - Ante la ausencia de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones relacionadas con la infección, no usar factores estimulantes de colonias.
 - En el caso de que dichos factores estén presentes, considerar su uso hasta la recuperación de las cifras de neutrófilos.

Como se ha dicho previamente, hay más estudios sobre los factores estimulantes de colonias de granulocitos en cuanto a su uso como profilaxis que como tratamiento. En la última década, se hicieron una revisión¹¹ y un metanálisis¹² que evaluaron la eficacia y seguridad de los G-CSF en este ámbito. El objetivo de esta investigación es recopilar la información que aportan los estudios realizados en los últimos diez años sobre la utilización de filgrastim y pegfilgrastim como tratamiento de la neutropenia febril, la duración de la terapia y la seguridad del tratamiento.

Los trabajos revisados no reflejaron con claridad los criterios de uso de los G-CSF seguidos en la práctica clínica habitual. Se utilizaron con mayor frecuencia los de uso diario, la duración media del tratamiento fue corta y el efecto adverso con mayor presencia fue el dolor de huesos.

MÉTODOS:

Se realizó una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos: MEDLINE (PubMed), EMBASE, SCOPUS, THE COCHRANE LIBRARY, SCIELO, DOAJ Y REDALYC. Se puso como límite artículos escritos en inglés, francés y español publicados desde el año 2003 en adelante.

Los términos incluidos en la búsqueda relacionados con la patología fueron: neutropenia, "neutropenic fever" y "febrile neutropenia"; los relacionados con el tratamiento: "colony-stimulating factors", "granulocyte colony-stimulating factors", "therapeutic use", filgrastim, Neupogen, pegfilgrastim y Neulasta. Se combinaron los distintos términos con los operadores booleanos AND y OR.

De los resultados obtenidos se seleccionaron aquellos estudios que evaluaban el uso de filgrastim, pegfilgrastim o ambos como tratamiento (no profilaxis primaria ni secundaria) de la neutropenia febril secundaria a quimioterapia.

Se excluyeron los artículos publicados como abstract y las revisiones y metanálisis.

Para completar la búsqueda se revisaron las referencias de los artículos seleccionados.

RESULTADOS:

Características de los estudios seleccionados:

La búsqueda llevada a cabo para conocer el uso de filgrastim y pegfilgrastim en el tratamiento de la neutropenia febril establecida, ha dado como resultado, tras una selección, cuatro estudios.

Un estudio descriptivo realizado entre 1999 y 2003 en un hospital de 430 camas, sobre 113 pacientes, en el Líbano¹³. Su objetivo principal era comprobar si el uso de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) se ajustaba a lo estipulado en la guía de práctica clínica de la American Society of Clinical Oncology (ASCO)¹⁴.

Un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en el año 2003 sobre 186 pacientes por Almenar *et al.*¹⁵ en España (estudio LEARN). Para éste, los autores tuvieron en cuenta pacientes con tumores no mieloides en tratamiento con quimioterapia citotóxica y G-CSF. Este trabajo evaluó los patrones de uso del pegfilgrastim y los G-CSF diarios, además de los resultados obtenidos relacionados con la neutropenia.

Un estudio descriptivo retrospectivo¹⁶ llevado a cabo en abril-mayo de 2008 en un hospital británico, que valoró 104 tratamientos con G-CSF. Su objetivo era evaluar el uso de éstos en los servicios de hematología y oncología.

Y por último, un estudio descriptivo de la práctica habitual en el manejo de la neutropenia febril en Australia¹⁷. Éste fue llevado a cabo entre agosto y septiembre de 2009. Para la realización de este estudio, los autores presentaron tres casos clínicos con distintos riesgos de complicaciones al 95% de los especialistas de cáncer en Australia, para que los resolviesen según la práctica habitual en sus centros de trabajo. Respondieron el 30% de los especialistas, entre los que se incluían hematólogos, oncólogos y especialistas de enfermedades infecciosas.

Uso de los G-CSF:

De los 113 pacientes que participaron en el estudio llevado a cabo en el Líbano¹³, el 92% eran pacientes oncológicos. Se incluyeron en el estudio 137 ciclos de tratamiento con G-CSF. Ochenta de los pacientes fueron admitidos por presentar neutropenia febril y 59 de los ciclos de G-CSF se correspondieron con la indicación de neutropenia febril establecida tras quimioterapia. Tan sólo 44 de estos pacientes presentaban factores pronóstico que justificasen el uso de factores estimulantes de colonias. El 80% de los pacientes afectados de cáncer y neutropenia febril no habían recibido profilaxis con G-CSF después de la quimioterapia.

En el estudio LEARN¹⁵, 111 pacientes fueron tratados con un G-CSF de uso diario (filgrastim, lenograstim). En el 29,7% de ellos (33 pacientes) los G-CSF se utilizaron como tratamiento. Del total de pacientes que recibieron pegfilgrastim (75), éste se utilizó como tratamiento en el 17,3% de ellos (13 pacientes).

El uso terapéutico de filgrastim para neutropenia febril en el estudio llevado a cabo en el hospital británico¹⁶ supuso

el 9,7% del total de tratamientos (10 de 104 tratamientos). De éstos, en un 8,7% (9 de 104) había alto riesgo de complicaciones debidas a infección. En 1 de 104 tratamientos se presentaban factores pronóstico de resultados clínicos no satisfactorios. El uso de pegfilgrastim como tratamiento de la neutropenia febril se consideró una excepción en este estudio.

En la investigación de Australia¹⁷, los tres casos que se presentaban a oncólogos y hematólogo-oncólogos eran distintos, ya que los distintos tipos de cáncer presentan distinto riesgo de complicaciones relacionadas con la infección (valorado según la escala MASCC de estratificación de riesgo). De los hematólogos, aproximadamente el 47% de los que respondieron, identificaron el primer caso (correspondiente a un bajo riesgo de complicaciones según la escala MASCC) correctamente. 93 de 100 especialistas que respondieron al estudio utilizarían G-CSF, y de éstos, el 27% los utilizaría exclusivamente como terapia. Para el resto de casos a responder por hematólogos el estudio no facilita datos con respecto al uso de G-CSF.

Al observar las respuestas de los oncólogos, el 7% utilizarían G-CSF para tratar el episodio de neutropenia febril descrito en el caso 1 (también de bajo riesgo según la escala MASCC). Para el caso 2 (en el que existe mayor riesgo de complicaciones MASCC <21), el 13% de los oncólogos utilizarían los factores estimulantes de colonias como profilaxis secundaria y tratamiento. Un 9% los utilizaría exclusivamente con fines terapéuticos.

Duración de la terapia:

La duración media de la terapia con factores estimulantes de colonias de uso diario en los distintos estudios oscila entre 4,8 y 6 días. En la investigación que se hizo en el hospital del Líbano¹³, con una media de 4,8 días, el rango osciló entre 1 y 25 días. En 36 de 137 ciclos de tratamiento con G-CSF el uso fue en neutropenia febril prolongada. El intervalo es menor en el estudio LEARN¹⁵, entre 1 y 11 días, aunque la media es prácticamente igual, 5 días. La media de seis días del hospital británico tan sólo presentó una desviación estándar de 4.

La duración de la terapia con pegfilgrastim sólo se recogió en el estudio LEARN, con un número medio de inyecciones de 1 (1-1).

Dosificación:

La dosis usual prescrita de filgrastim en la investigación realizada en el Líbano¹³ fue de 5µg/kg/día. En 66 ciclos la dosificación fue inferior. En el 74% de los ciclos de G-CSF, la dosis se redondeó a un vial de 300µg. En 109 pacientes, la administración se hizo diaria, vía subcutánea. En el resto

de estudios no se recogió la dosis utilizada de G-CSF.

Efectos adversos:

Los efectos adversos sólo se evaluaron en el estudio LEARN¹⁵ y en el llevado a cabo en el Líbano. El dolor de huesos es el más reportado: 2,7% de pacientes en G-CSF de uso diario y 1,3% en el grupo de pegfilgrastim en el estudio LEARN, frente al 16,5% de pacientes en el estudio del Líbano. 6 pacientes (5,4%) han padecido otro tipo de efectos adversos en el grupo que recibió factores estimulantes de uso diario y uno (1,3%) del grupo tratado con pegfilgrastim (estudio LEARN). Un rash maculopapular que provocó la interrupción del tratamiento afectó a un paciente en la investigación del Líbano¹³.

Existe una gran variabilidad en el uso de G-CSF como tratamiento de la neutropenia febril establecida. En este contexto se utilizan en mayor medida los G-CSF de uso diario. La terapia suele ser de corta duración y bastante segura, siendo el dolor de huesos el efecto adverso más habitual.

DISCUSIÓN:

En los estudios incluidos en esta revisión, los factores estimulantes de colonias de granulocitos para el tratamiento de la neutropenia febril no se utilizaron de forma rutinaria. Los criterios aplicados para decidir cuándo se realizaba el tratamiento no se hicieron explícitos. La terapia tuvo una duración media entre 4,8 y 6 días y el efecto adverso más frecuente fue el dolor de huesos.

Se han producido cambios en las recomendaciones que las guías de práctica clínica ofrecen acerca del uso de los factores estimulantes de colonias de granulocitos en la última década. Hace años se recomendaba la profilaxis primaria con G-CSF en aquellos pacientes en tratamiento con quimioterapia cuyo riesgo para sufrir neutropenia febril fuese mayor al 40%. Actualmente, se recomienda dicha profilaxis a partir de un riesgo $\geq 20\%$ ^{2,7,8,10}. En el estudio llevado a cabo en el Líbano¹³ el 80% de los pacientes con cáncer que desarrollaron neutropenia febril no habían recibido profilaxis con G-CSF. Es posible que un menor uso de estos fármacos como profilaxis diese lugar a un mayor número de pacientes que desarrollasen neutropenia febril, lo que podría explicar que en aquel momento el porcentaje de uso de factores estimulantes de colonias como tratamiento fuese mayor (junto con el abuso de estos fármacos en algunos casos, que dedujeron los autores del estudio).

Las guías de práctica clínica actuales aconsejan el uso de los factores estimulantes de colonias como tratamiento

de la neutropenia febril sólo en situaciones de riesgo¹⁰ en las que el paciente no responde al tratamiento con antibióticos^{7,8}. Sólo la guía del National Comprehensive Cancer Network (NCCN)² detalla más las condiciones de uso en este contexto.

Tanto en el estudio llevado a cabo en España¹⁵ como en el del Reino Unido¹⁶ se utilizaron preferentemente los G-CSF de uso diario para tratamiento. En el australiano¹⁷ no se identificó el tipo de G-CSF que se utilizaría en cada caso, y el del Líbano¹³ sólo evaluó los distintos usos del filgrastim. Según la guía del NCCN², faltan pruebas clínicas que avalen el uso terapéutico del pegfilgrastim. Esta preferencia por los factores de uso diario concuerda con la revisión hecha por Pérez Velasco¹¹ sobre los factores estimulantes de colonias de granulocitos en el tratamiento de la neutropenia febril, en la que el G-CSF más utilizado es el filgrastim. En esta revisión, así como en el metanálisis efectuado por Clark *et al.*¹² no se describe tanto el uso de estos medicamentos sino que más bien se centran en la eficacia y seguridad de los mismos.

Con respecto a los efectos adversos, Clark *et al.*¹² señalan, tras haber realizado un análisis por subgrupos, que éste es el único aspecto en el que influye el tipo de factor estimulante de colonias utilizado. El dolor musculoesquelético aparece, al igual que en el presente estudio, en estos dos trabajos^{11,12} como el efecto adverso más frecuente. La diferencia en la aparición de este dolor entre el grupo control y el grupo sometido a tratamiento con factores estimulantes de colonias resulta significativa con un IC del 95%, 9 a 50 en el metanálisis¹².

Existen pocos estudios que evalúen el uso de G-CSF como tratamiento de la neutropenia febril establecida. La variabilidad es una constante presente en ellos: evalúan conjuntamente los distintos tipos de cáncer, pacientes con riesgos muy diferentes de sufrir complicaciones y en algunos casos niños y adultos entran en el mismo estudio. Por este motivo, las comparaciones realizadas entre unos y otros han de interpretarse con precaución. Sería interesante que en próximos estudios se intentase disminuir dicha variabilidad para generar pruebas científicas más sólidas.

Esta revisión se hizo con la idea de dilucidar el uso que se hace de estos medicamentos para tratar la neutropenia febril en la práctica clínica habitual. Aunque las últimas guías² se encaminan a establecer criterios de uso en este contexto cada vez más claros, no se sabe si la práctica habitual actual se ajusta a las mismas.

CONCLUSIONES:

Pocos estudios evalúan el uso de los factores estimulantes

de colonias de granulocitos como tratamiento de la neutropenia febril establecida.

En los trabajos incluidos en la presente revisión, los factores estimulantes más utilizados en este contexto fueron los de uso diario. El pegfilgrastim se usó poco e incluso fue considerado una excepción en el tratamiento.

La duración de la terapia con los factores de uso diario osciló entre 4,8 y 6 días y resultó ser bastante segura. El efecto adverso que más destacó es el dolor de huesos.

REFERENCIAS:

1. Gerlier L, Lamotte M, Awada A et al. The use of chemotherapy regimens carrying a moderate or high risk of febrile neutropenia and the corresponding management of febrile neutropenia: an expert survey in breast cancer and non-Hodgkin's lymphoma. *BMC Cancer*. 2010; 10:642.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth Factors. v 1.2011. [En línea]. Disponible en: <http://www.nccn.org>
3. Heuser M, Ganser A, Bokemeyer C. Use of colony-stimulating factors for chemotherapy-associated neutropenia: review of current guidelines. *Semin Hematol*. 2007;44(3):148-156.
4. Lyman GH, Michels SL, Reynolds MW, Barron R, Tomic KS, Yu J. Risk of mortality in patients with cancer who experience febrile neutropenia. *Cancer*. 2010;116(23):5555-5563.
5. Schwartzberg LS. Neutropenia: etiology and pathogenesis. *Clin Cornerstone*. 2006; 8 (Suppl 5):S5-S11.
6. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections v 2.2011. [En línea]. Disponible en: <http://www.nccn.org>
7. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2006 Update Recommendations for the Use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2006; 24(19):3187-3205.
8. 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 neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumors. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1):8-32.
9. Krämer I. Recombinant G-CSF products and what pharmacists need to know. *EJHP Practice*. 2011; 17(5):36-45.
10. 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):v248-251.
11. Pérez Velasco R. Review of granulocyte colony-stimulating

- factors in the treatment of established febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract.* 2011; 17(3):225-232.
12. Clark OAC, Lyman GH, Castro AA, Clark LGO, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18):4198-4214.
 13. Saab YB, Sharaf L, Zeidan I, Bizri A. Filgrastim use: evaluation in cancer and critically ill non-cancer patients. *Cancer Therapy.* 2003; 1:191-196.
 14. 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. *J Clin Oncol.* 2000; 18:3558-3585.
 15. 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 Care (Engl).* 2009; 18(3):280-286.
 16. Pérez Velasco R. Granulocyte colony-stimulating factor use in a large British hospital: comparison with published experience. *Pharmacy Practice* 2010; 8: 213-219.
 17. Lingaratnam S, Slavin MA, Mileskin L, Solomon B, Burbury K, Seymour JF et al. An Australian survey of clinical practices in management of neutropenic fever in adult cancer patients 2009. *Intern Med J.* 2011; 41(1b):110-20.