

ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE UTILIZACIÓN DE FACTORES ESTIMULANTES DE CRECIMIENTO HEMATOPOYÉTICO

Escobar Rodríguez, I., *Farmacéutico Becario AMGEN. Hospital 12 de Octubre. Madrid;* **Sevilla Azzati, E.**, *Farmacéutico Adjunto. Hospital 12 de Octubre. Madrid;* **Rodríguez Sagredo, M. A.**, *Residente III. Hospital Ramón y Cajal. Madrid;* **Anaya Turrientes, M.**, *Jefe de Servicio. Hospital Ramón y Cajal. Madrid;* **Piedra Sánchez, F.**, *Adjunto. Fundación Jiménez Díaz. Madrid;* **Velaz Suárez, M.^a A.**, *Adjunto. Hospital Insular. Las Palmas de Gran Canaria;* **Merino Alonso, J.**, *Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria. Tenerife;* **Fraile Clemente, C.**, *Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria. Tenerife;* **García Silva, A.**, *Hospital Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria;* **Perea Ramos, S.**, *Hospital Virgen de la Salud. Toledo;* **Martínez Hernández, A.**, *Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid;* **Castillo Romera, I.**, *Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid;* **Torrallba Arranz, A.**, *Hospital Puerta de Hierro. Madrid;* **Sánchez Guerrero, A.**, *Hospital Puerta de Hierro. Madrid;* **Bustamente Álvarez, A.**, *Hospital General. Segovia;* **López Arranz, M.^a C.**, *Hospital General. Segovia.*

Servicios de Farmacia

Palabras clave:

Farmacoepidemiología. Factores de crecimiento hematopoyético. Filgrastim. Lenograstim. Molgramostim. Auditoría terapéutica.

Resumen:

En el presente trabajo se realiza un estudio multicéntrico de tipo prospectivo diseñado en forma de auditoría terapéutica que tiene como principales objetivos conocer la utilización clínica de los factores estimulantes de crecimiento hematopoyético en 10 hospitales de la zona centro y Canarias y evaluar el grado de cumplimiento de los criterios de la American Society of Clinical Oncology. Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes que iniciaban tratamiento con estos fármacos durante el mes de mayo de 1997, utilizando, para ello, unas hojas de recogida de datos consensuadas por parte de los hospitales participantes. Se evaluaron un total de 320 tratamientos, relacionados principalmente con patología tumoral oncohematológica (84,7%). La principal indicación, desde el punto de vista cuantitativo, fue la profilaxis secundaria para la que se cumplieron los criterios de la ASCO en un 54%.

La segunda indicación en importancia fue el tratamiento de la neutropenia (con o sin fiebre) para la que se cumplieron los criterios de la ASCO en un 62%. Existen problemas para conocer el perfil real de efectos adversos de estos fármacos y teniendo en cuenta que la mayor parte de los tratamientos son ambulatorios es importante informar al paciente acerca de su manejo.

Key words:

Pharmacoepidemiology, hematopoietic growth factors; filgrastim; lenograstim, molgramostim, therapeutic audit.

Summary:

A multicenter prospective study, designed in the form of therapeutic audit, was conducted with the main objectives of determining the clinical use of hematopoietic growth factors in 10 hospitals from central Spain and the Canary Islands, and to assess the degree of fulfillment of criteria of the American Society of Clinical Oncology. All patients beginning to be treated with these agents during the month of May, 1997 were included in the study. Data were collected using a specific questionnaire designed by consensus of the participating hospitals. A total of 320 treatment regimens, mainly related to onco-hematological conditions (84.7%), were evaluated. The principal indication from a quantitative point of view, was

secondary prophylaxis to meet ASCO criteria in 54% of the cases. Treatment of neutropenia (with and without fever) was the second indication to meet ASCO criteria in 62% of cases. It is difficult to know the actual profile of adverse effects associated with the use of these drugs in clinical practice and, taking into account that most medications are given in the outpatient setting, it is important to inform the patient regarding the use of these drugs.

Farm Hosp 1998; 22: 109-125

INTRODUCCIÓN

Uno de los principales progresos de los últimos años en el área onco-hematológica está relacionado con el tratamiento de soporte hematológico con factores estimulantes de crecimiento hematopoyético (FCH). Actualmente se dispone en la práctica clínica diaria de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, filgrastim, lenograstim) y granulocitos y macrófagos (GM-CSF, molgramostim). Ambos poseen una estructura glicoproteica diferente, actúan a través de diferentes receptores de membrana y son obtenidos por técnicas de ADN recombinante. Su gen responsable se localiza en el cromosoma 17 para el G-CSF y en el cromosoma 5 para el GM-CSF. Filgrastim está constituido por 175 aminoácidos, diferenciándose del G-CSF endógeno en que contiene un residuo N-terminal de metionina producido por *E. coli* y no está glicosilado (1). Lenograstim contiene 174 aminoácidos, con un residuo N-terminal de treonina. A diferencia de filgrastim, se obtiene de células ováricas de hámster chino y se encuentra glicosilado en el aminoácido 133 (2). Esta diferencia estructural, originada en el diferente proceso biotecnológico de obtención de cada uno de ellos, ha demostrado generar diferencias en la actividad biológica entre ambos tipos de factor.

Molgramostim es el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), constituido por 127 aminoácidos y no glicosilado. Se obtiene de una cepa de *E. coli* que posee un plásmido obtenido por ingeniería genética que contiene un gen del GM-CSF humano (3).

Las llamadas pautas estándar de quimioterapia, en tumores quimiosensibles, se ven frecuentemente entorpecidas por los efectos secundarios que inducen los citostáticos, particularmente la toxicidad medular. En terapia antineoplásica, el concepto de intensidad y de densidad de dosis es fundamental. Para manejar estos parámetros de forma óptima no deben producirse retrasos ni reducciones de dosis en la administración de quimioterapia. Esto puede traducirse en un mayor porcentaje de respuestas completas y de la supervivencia en los tumores quimiosensibles. La administración de FCH puede permitir alcanzar la dosis óptima y una mayor calidad de vida del paciente al poder reducir la estancia hospitalaria, los episodios de fiebre y el consumo de antibióticos.

El primer estudio piloto que confirmó esta hipótesis conceptual se realizó en pacientes diagnosticados de

carcinoma microcítico de pulmón mediante un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se administraba G-CSF, a dosis de $230 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$, 24 horas después de la administración de una combinación de adriamicina, ciclofosfamida y etopósido a dosis estándar (4). El grupo tratado presentó una reducción consistente y significativa de la duración y gravedad de la neutropenia inducida por la quimioterapia. Un estudio europeo posterior obtuvo unos resultados similares (5). En ninguno de los dos estudios se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa en las tasas de respuesta tumoral o en la supervivencia entre los grupos de tratamiento.

Por otra parte, es un hecho contrastado que numerosas formas de enfermedad tumoral presentan una clara relación dosis-respuesta lo que constituye la base de la quimioterapia de intensificación y cuyo factor limitante es la toxicidad derivada de la misma. Si esta toxicidad limitante es medular, el tratamiento de intensificación es posible mediante el soporte de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de origen medular (TAMO, alo-TMO) o periférico (TASPE, alo-TASPE). La incorporación de los FCH como parte del tratamiento de soporte con objeto de reducir la duración del período de neutropenia, la incidencia de fiebre neutropénica, el consumo de antibióticos y los días de hospitalización ha sido ampliamente confirmada a partir de los primeros ensayos clínicos controlados con resultados positivos (6, 7).

La capacidad de los FCH para aumentar de manera episódica el número de células hematopoyéticas que circulan en la sangre periférica, solos o de forma sinérgica con agentes citotóxicos movilizadores, se ha empleado con el objetivo de recolectar células progenitoras periféricas capaces de producir un injerto completo y rápido (acortar la recuperación en el tiempo de la cifra de neutrófilos y plaquetas), disminuir los días de fiebre y los requerimientos de productos hematológicos de soporte y reducir el período de hospitalización tras el tratamiento con quimioterapia a alta dosis (QAD) (8).

En España, actualmente están registrados los FCH recogidos en la tabla 1. Aunque se está investigando su uso en muchas indicaciones, en España se encuentran autorizadas las siguientes:

- Reducción del período de **neutropenia** y la incidencia de **neutropenia febril**, con sus consecuencias clínicas, en pacientes con patología maligna no mieloides tratados con **quimioterapia citotóxica convencional** (filgrastim, lenograstim, molgramostim).

- Ídem en pacientes sometidos a **quimioterapia mioablativa** seguida de **trasplante autólogo de médula ósea** (TAMO) (filgrastim, lenograstim, molgramostim).

- **Movilización de células progenitoras de sangre periférica** (CPPs), utilizados solos o después de quimioterapia movilizadora (aunque este último procedimiento es cada vez menos empleado), con el fin de acelerar la recuperación hematopoyética mediante la reinfusión de dichas células tras tratamiento con quimioterapia a alta dosis (TASPE) (filgrastim).

- Reducir la incidencia y duración de infecciones, al aumentar el recuento de neutrófilos, en pacientes con **neutropenia congénita cíclica o idiopática graves**,

Tabla 1. Factores de crecimiento hematopoyético registrados en España

Nombre genérico	Glicosilación	Nombre comercial	Presentación
Filgrastim (G-CSF)	NO	NEUPOGEN® GRANULOKINE®	Viales 300 y 480 µg en solución
Lenograstim (G-CSF)	SÍ	GRANOCYTE® EUPROTIN®	Viales 263 y 150 µg en polvo liofilizado
Molgramostim (GM-CSF)	NO	LEUCOMAX®	Viales 300 y 400 µg en polvo liofilizado

con un recuento de neutrófilos $< 500/\mu\text{l}$ y con un historial de infecciones graves o recurrentes (filgrastim).

Los FCH suponen un grupo de medicamentos de origen biotecnológico, de coste relativamente elevado, con una amplia gama de indicaciones (algunas de ellas no totalmente evaluadas clínicamente), que han provocado un gran impacto en la terapia oncológica (incrementos de dosis de citostáticos mieloablativos, trasplante de células progenitoras periféricas, etc.). Todos estos factores hacen que sean un grupo de fármacos diana a la hora de plantear la realización de un estudio de utilización de medicamentos (9).

Recientemente, la American Society of Clinical Oncology (ASCO) ha realizado una serie de recomendaciones en forma de guía de práctica clínica, basadas en la evidencia científica, para el uso de FCH en pacientes no incluidos en ensayos clínicos controlados (10) y que son periódicamente revisadas, siendo la última actualización en 1996 (11).

Existen experiencias previas que han analizado la utilización de este tipo de fármacos en la práctica clínica habitual y el grado de adecuación a los documentos de consenso existentes, avalados por la literatura científica (12-14), aunque en nuestro medio no se ha realizado ningún estudio de este tipo.

Por todas estas razones hemos planteado la realización de un estudio de utilización de factores estimulantes de colonias con los siguientes objetivos:

1.º Estimar la frecuencia de utilización de los factores de crecimiento hematopoyético en la práctica clínica actual en distintos hospitales españoles (Zona Centro-Canarias): Indicaciones, tipo de factor empleado, régimen de administración, evolución clínica e incidencia de efectos adversos.

2.º Establecer el grado de adhesión de la utilización de los FCH en la práctica clínica actual a los criterios publicados por la ASCO en 1994 y revisados en 1996.

3.º Desarrollar, por parte de los farmacéuticos clínicos implicados en el estudio una metodología adecuada para la realización de estudios de utilización de medicamentos (EUM) coordinados y multicéntricos.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, de tipo transversal durante el período de tiempo de un mes

(mayo de 1997). Se trata de un estudio de utilización de medicamentos cuantitativo y cualitativo diseñado en forma de auditoría terapéutica.

Hospitales participantes

- Hospital Universitario «Doce de Octubre». Madrid.
- Hospital Nuestra Señora de la Candelaria. Tenerife.
- Hospital Insular. Las Palmas de Gran Canaria.
- Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
- Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.
- Hospital Puerta de Hierro. Madrid.
- Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.
- Hospital Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria.
- Hospital Virgen de la Salud. Toledo.
- Hospital General. Segovia.

Pacientes incluidos en el estudio

Todos los pacientes que inicien tratamiento con FCH en todos y cada uno de los hospitales participantes en el estudio el período de tiempo estudiado (mayo de 1997). Se excluyen los pacientes incluidos en ensayos clínicos con algún tipo de FCH. Cada indicación es considerada como un tratamiento independiente al analizar los resultados, ya que puede darse el caso de que un mismo paciente reciba FCH para diferentes indicaciones o reciba más de un ciclo de tratamiento con FCH para la misma indicación a lo largo de su evolución clínica.

Recogida de datos

Para unificar criterios, el protocolo de trabajo y las hojas de recogida de datos se consensuaron en una reunión previa de los hospitales participantes. Las hojas de recogida de datos (Anexos I-VI) se diseñaron para recoger todos aquellos aspectos del tratamiento con FCH que se quería evaluar. El anexo I incluye los datos generales del paciente, tipo de factor empleado e indicación. El resto de anexos II, III, IV, V y VI incluyen la información sobre el empleo de los FCH para cada indicación concreta.

Anexo 1. Datos generales

Hospital _____	Código _____
Código H. ^a C. ^{a1} _____	
Edad (años) _____	Sexo V <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/>
Peso (kg) _____	Talla (cm) _____
Sup. corp _____	
Enfermedad tumoral onco/hematológica	SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
CSF empleado	
<input type="checkbox"/> G-CSF no glicosilado (Neupogen [®] , Granulokine [®])	
<input type="checkbox"/> G-CSF glicosilado (Granocyte [®] , Euprotin [®])	
<input type="checkbox"/> GM-CSF (Leucomax [®])	
Indicación	
<input type="checkbox"/> Profilaxis primaria (Anexo 2)	
<input type="checkbox"/> Profilaxis secundaria (Anexo 3)	
<input type="checkbox"/> Tratamiento de neutropenia ya instaurada (con o sin fiebre) (Anexo 4).	
<input type="checkbox"/> Movilización de células progenitoras periféricas (CPPs) (Anexo 5).	
<input type="checkbox"/> Quimioterapia a alta dosis (Anexo 6)	
<input type="checkbox"/> Otras indicaciones	
¹ Código de Hospital participante seguido del número de H. ^a C. ^a .	

Valoración de los resultados

Los datos obtenidos se procesaron con ayuda del programa Access versión 2.0 y Excel versión 7.0 (Microsoft). Para el estudio estadístico se utilizaron métodos de estadística descriptiva expresando los resultados como mediana, recorrido, porcentaje e intervalo de confianza para una probabilidad del 95% (% [IC 95%]).

RESULTADOS

Resultados generales

El número total de tratamientos analizados ha sido de 320. De ellos el 84,7% (88,6-80,8) se corresponden con indicaciones relacionadas con patología tumoral onco-hematológica.

La tabla 2 muestra el número de tratamientos correspondientes a cada indicación, siendo el porcentaje mayoritario (51,9%) el empleo de CSF como profilaxis secundaria. La administración de CSF como tratamiento de la neutropenia ya instaurada (con o sin fiebre) ocupa el segundo lugar en cuanto a porcentaje de utilización.

Un total de 49 tratamientos (15,3%) se corresponden con indicaciones no relacionadas con patologías tumorales onco-hematológicas (tabla 3). De ellas, las indica-

ciones mayoritarias son la administración de FCH en el paciente HIV y el empleo de FCH para la profilaxis de la mucositis inducida por quimioterapia y radioterapia.

Los tres factores estimulantes de colonias utilizados en nuestro país poseen diferencias estructurales que les confieren diferencias de actividad desde el punto de vista biológico. Los estudios *in vitro* comparando filgrastim y lenograstim han parecido mostrar una mayor potencia y mejores características de estabilidad biológica para el FCH glicosilado (15). Sin embargo, no existe, hasta la fecha, ningún estudio comparativo que

Tabla 2. Indicaciones de empleo de los factores estimulantes de crecimiento hematopoyéticos

Indicación	N.º		
	Tratamientos	%	IC (95%)
Profilaxis primaria	18	5,6	8,1-3,1
Profilaxis secundaria	166	51,9	57,4-46,4
Tratamiento de la neutropenia	63	19,7	24,1-15,3
Movilización de CPPs	16	5	7,4-2,6
Quimioterapia a alta dosis	8	2,5	4,2-0,8
Otras indicaciones	49	15,3	19,2-11,4

Anexo 2. Profilaxis primaria

Esquema de quimioterapia _____ Fecha de inicio (día 0) _____

Fármaco _____ Dosis _____

Radioterapia en previa > 20% de médula ósea
 Neutropenia < 1.500/ μ l el día 0
 LNH en paciente HIV
 Historia de neutropenia en tratamientos anteriores (hasta 2 meses)
 Estado general desfavorable¹
 Enfermedad tumoral avanzada

Dosis CSF _____/día Régimen Ambulatorio Ingresado
 Vía Subcutánea Intravenosa

Inicio (horas con respecto al día 0) _____
 Número de dosis administradas _____

Neutropenia febril SÍ NO
 Ingreso en hospital SÍ NO

Segundo ciclo de quimioterapia según esquema de tratamiento programado (fecha 2.º ciclo _____)
 SÍ NO

Reducción de dosis por neutropenia prolongada
 Retraso en la administración por neutropenia prolongada
 Otras razones

Efectos adversos:

Dolor osteomuscular
 Alteraciones en zona de administración subcutánea
 Síndrome pseudogripal (fiebre, cefaleas, fatiga, debilidad)

¹ Karnofsky \leq 60, ECOG \geq 3.

muestra diferencias clínicas entre ambos tipos de factor, de tal manera que la elección de uno u otro debería estar basada en la experiencia clínica para cada indicación y en el coste. En cuanto a GM-CSF y G-CSF la princi-

Tabla 3. Otras indicaciones de tratamiento (patología no tumoral)

Enfermedad	N.º Pacientes	% (IC 95%)
Anemia aplásica	5	10,2 (18,7-1,7)
Paciente HIV	25	51,0 (65,0-37,0)
Síndrome mielodisplásico	2	4,1 (9,6-0)
Neutropenia congénita/cíclica	2	4,1 (9,6-0)
Neutropenia iatrogénica	2	4,1 (9,6-0)
Profilaxis de mucositis por QT + RDT	13	26,5 (38,9-14,2)

pal diferencia es que el primero actuaría en una fase intermedia de diferenciación, promoviendo la proliferación de progenitores granulomonocíticos, eosinófilos y basófilos y el segundo, conjuntamente con la eritropoyetina, actuaría en los últimos estadios de maduración de neutrófilos. Existen pocos estudios comparativos entre ambos tipos de factores que permita conocer si estas diferencias en la actividad biológica son responsables de alguna diferencia en su actividad clínica para las indicaciones en los que habitualmente se emplean (16).

En nuestro estudio, el FCH mayoritariamente empleado es filgrastim (en un 86,6% [90,3-82,9] de los casos) debido, probablemente, a que es el primer factor introducido en nuestro país y a la mayor experiencia de su uso, tanto en la práctica clínica habitual como en los ensayos clínicos continuamente publicados en la literatura científica. Lenograstim se ha utilizado en el 5% (7,4-2,6) de los casos y molgramostim en el 8,4% (11,4-5,4). Los resultados generales obtenidos se mues-

Anexo 3. Profilaxis secundaria

Esquema de quimioterapia _____		Fecha de inicio (día 0) _____	
Fármaco _____		Ciclo anterior de quimioterapia _____	
Dosis _____	Neutropenia febril <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO		
_____	Anterior ciclo de tratamiento según esquema programado:		
_____	<input type="checkbox"/> SÍ	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> Reducción de dosis por neutropenia prolongada
_____			<input type="checkbox"/> Retraso en la administración por neutropenia prolongada
_____			<input type="checkbox"/> Otras razones
Dosis CSF _____/día	Régimen	<input type="checkbox"/> Ambulatorio	<input type="checkbox"/> Ingresado
Vía <input type="checkbox"/> Subcutánea <input type="checkbox"/> Intravenosa			
Inicio (horas con respecto al día 0) _____			
Número de dosis administradas _____			
Neutropenia febril <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO			
Ingreso en hospital <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO			
Siguiendo ciclo de quimioterapia según esquema de tratamiento programado (fecha siguiente ciclo _____)			
<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO			
<input type="checkbox"/> Reducción de dosis por neutropenia prolongada			
<input type="checkbox"/> Retraso en la administración por neutropenia prolongada			
<input type="checkbox"/> Otras razones			
Efectos adversos:			
<input type="checkbox"/> Dolor osteomuscular			
<input type="checkbox"/> Alteraciones en zona de administración subcutánea			
<input type="checkbox"/> Síndrome pseudogripal (fiebre, cefaleas, fatiga, debilidad)			

tran en la tabla 4 expresados en % con respecto al estándar de uso establecido para cada una de las indicaciones por la ASCO (10) tomadas como referencia en nuestro estudio. Cada una de las indicaciones se revisa seguidamente.

Profilaxis primaria

Los objetivos de la administración primaria de FCH son reducir la duración de la neutropenia tras la administración del primer ciclo de quimioterapia convencional con objeto de mantener la intensidad de dosis teórica (cantidad y tiempo de administración) de un programa de quimioterapia en el segundo ciclo o reducir la incidencia de neutropenia febril tras la administración del primer ciclo de quimioterapia convencional.

Un primer análisis de decisión sugería que el empleo de FCH como profilaxis primaria no parecía estar justificado si el riesgo esperado de fiebre neutropénica es inferior al 20% y podría ser recomendable si es superior al 40% (17).

La ASCO recomienda que la administración de FCH como profilaxis primaria se reserve para pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia que presenten una incidencia de neutropenia febril mayor o igual al 40% con respecto al grupo control, a dosis 5 µg/kg/día (G-CSF) o 250 µg/m²/día (GM-CSF) por vía subcutánea o intravenosa. Se iniciará el tratamiento 24-72 horas después de la administración de quimioterapia y se continuará hasta la recuperación hematológica del paciente (neutrófilos > 10.000/µl). Como máximo, se administrará hasta 24 horas antes del segundo ciclo de quimioterapia (10).

Tabla 4. Grado de adhesión a los criterios de la ASCO (American Society of Clinical Oncology, 1996)

Indicación	Estándar (%)	N. ^o Tratamientos	% (IC 95%)
PROFILAXIS PRIMARIA	100	18	67 (88,4-44,8)
— Pacientes sometidos a tratamientos de quimioterapia que presenten una incidencia de neutropenia febril $\geq 40\%$ con respecto al grupo control. Si la incidencia es $< 40\%$, la administración de CSF está indicada en presencia de alguno de los siguientes factores de riesgo:			
• Neutropenia $< 1.500/\mu\text{l}$ al inicio del primer ciclo de tratamiento			
• Radioterapia previa en más del 20% de médula ósea		1	
• Linfoma no Hodgkin asociado a infección HIV		2	
• Historia previa de episodios de neutropenia febril en regímenes de quimioterapia anteriores (hasta dos meses)		3	
• Estado general desfavorable (Karnofsky ≤ 60 , ECOG ≥ 3)		2	
• Enfermedad tumoral avanzada		2	
PROFILAXIS SECUNDARIA	100	166	54 (61,6-46,4)
— Pacientes que hayan presentado episodios de neutropenia febril en el anterior ciclo de tratamiento o que hayan sufrido un retraso o descenso de dosis por neutropenia prolongada en el anterior ciclo de tratamiento			
TRATAMIENTO DE LA NEUTROPENIA YA INSTAURADA (CON O SIN FIEBRE)	100	63	62 (74-50)
— La administración de CSF está indicada si la neutropenia va acompañada de alguno de los signos de deterioro clínico siguientes:			
• Fiebre (Temperatura $> 38,2^\circ\text{C}$)			
• Indicadores clínicos de neumonía			
• Indicadores clínicos de sepsis			
• Indicadores clínicos de infección fúngica			
• Hipotensión			
MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS PROGENITORAS PERIFÉRICAS		16	
— Indicado	100		100%
— Rendimiento adecuado	100		87 (63,7-100)
QUIMIOTERAPIA A ALTA DOSIS			
— Indicado	100	8	100%

Sin embargo, uno de los problemas radica en que a menudo, los riesgos de aparición de neutropenia febril están mal registrados en la bibliografía y son difíciles de evaluar en un paciente de forma individualizada.

Si la incidencia es inferior al 40%, la ASCO recomienda la administración de FCH si existe alguno de los factores de riesgo recogidos en el Anexo II (10).

Otro factor a tener en cuenta es la intención terapéutica del régimen antineoplásico, de tal manera que si ésta es exclusivamente paliativa, el uso de FCH no parece estar indicado puesto que no ha demostrado un incremento sensible en el número de respuestas. Sin embargo, los pacientes sometidos a tratamiento con intención curativa o destinado a mejorar el tiempo de supervivencia global, pueden llegar a beneficiarse de la administración de FCH teniendo en cuenta los criterios expresados con anterioridad (18).

Un total de 18 tratamientos (5,6% [8,1-3,1]) se correspondieron con la indicación de profilaxis primaria. En 10 tratamientos (55,6%), existía uno o más de uno de los factores de riesgo reseñados en la tabla 5, con lo que, independientemente de la incidencia de aparición de neutropenia febril asociada al ciclo administrado, estaría justificada su administración. En los ocho ciclos

de tratamiento restantes (44,4%), en los que no hay ningún factor de riesgo en el paciente, es necesario determinar si el esquema de quimioterapia produce una incidencia de neutropenia febril del 40% o superior. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica que permita establecer la incidencia de neutropenia febril en los ensayos originales (tabla 5). Se encontró dicha incidencia en seis de los ocho tratamientos analizados (en los dos tratamientos restantes, el estudio no aportaba la información relativa al porcentaje de pacientes tratados que presentaron neutropenia febril). Ninguno de los seis tratamientos mostraba una incidencia superior al 40%, por lo que de forma global, un 33% (55,1-11,5) de los tratamientos con FCH para la indicación de profilaxis primaria no se encuentran justificados según los criterios de la ASCO.

El número de dosis administradas por paciente y ciclo fue de 8,5 con un intervalo de 1-20. Dos pacientes (11,8% [27,1-0], de 17 evaluables) presentaron neutropenia febril y tres pacientes (23% [45,8-0,1], de 13 evaluables) no pudieron recibir el segundo ciclo de quimioterapia según el esquema programado. Ello nos permite realizar la aproximación de que, globalmente considerado, la administración de FCH como profilaxis primaria,

Anexo 4. Tratamiento de neutropenia ya instaurada (con o sin fiebre)

Esquema de quimioterapia _____		Fecha de inicio (día 0) _____	
Fármaco	Dosis	Fiebre (> 38,2 °C más de 1 hora) <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO Indicadores clínicos de neumonía ¹ <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO Indicadores clínicos de sepsis ² <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO Clínica de infección fúngica <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO Hipotensión <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
-----	-----		
-----	-----		
-----	-----		
-----	-----		
Dosis CSF _____/día			
Vía <input type="checkbox"/> Subcutánea <input type="checkbox"/> Intravenosa			
Inicio (horas con respecto al día 0) _____			
Número de dosis administradas _____			
Efectos adversos:			
<input type="checkbox"/> Dolor osteomuscular <input type="checkbox"/> Alteraciones en zona de administración subcutánea <input type="checkbox"/> Síndrome pseudogripal (fiebre, cefaleas, fatiga, debilidad)			
<small>¹ Escalofríos, fiebre alta, dolor pleural, esputo purulento o herrumbroso, cefalea, mialgias, tos seca, radiografía de condensación pulmonar. ² Temperatura > 38 °C o < 36 °C, frecuencia cardíaca > 90 latidos/min, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o hiperventilación.</small>			

consiguió sus objetivos en un porcentaje aproximado del 77% (99,9-54,1) de los casos.

Profilaxis secundaria

Los planteamientos teóricos de esta indicación son idénticos a los de la administración de FCH como profilaxis primaria, pero tomando como referencia ciclos anteriores de tratamiento, es decir, los objetivos son reducir la duración de la neutropenia tras la administración de ciclos posteriores al primero de un esquema de quimioterapia convencional con objeto de mantener la intensidad de dosis teórica (cantidad y tiempo de administración) de un programa de quimioterapia en el siguiente ciclo del esquema de tratamiento, así como

reducir la incidencia de neutropenia febril y sus consecuencias clínicas en pacientes con episodios previos en el anterior ciclo de tratamiento de un esquema de quimioterapia convencional.

La ASCO (10) considera indicado el empleo de FCH, como profilaxis secundaria, en pacientes que hayan presentado episodios de neutropenia febril en el anterior ciclo de tratamiento o que hayan sufrido un retraso o descenso de dosis por neutropenia prolongada en el anterior ciclo de tratamiento, a pesar de que aún no se haya demostrado una reducción de la mortalidad asociada a fiebre y neutropenia, ni tampoco en la respuesta tumoral ni en la supervivencia, siendo necesario desarrollar estudios específicamente diseñados para valorar estos aspectos. Un estudio ha mostrado una reducción significativa de la duración de la neutropenia

Tabla 5. Incidencia de neutropenia febril asociada a esquemas de quimioterapia en pacientes sin factor de riesgo (profilaxis primaria)

Quimioterapia	N.º de tratamientos	% Neutropenia febril	Referencia
CHOP	1	31	19
FEC	3	8,3	20
M-VAC	1	10	10
CEV	1	—	21
Epirubicina + ciclofosfamida	1	9	22
Paclitaxel + carboplatino + ifosfamida	1	—	23

Anexo 5. Movilización de células progenitoras periféricas (CPPs)

- TASPE
 alo-TASPE

Movilización empleada CSF solo CSF + quimioterapia

Ciclo anterior de quimioterapia _____

Dosis CSF _____/día Régimen Ambulatorio Ingresado
 Vía Subcutánea Intravenosa

Inicio¹ _____

Número de dosis administradas _____

Número de citoaféresis _____

Días de comienzo de citoaféresis (con respecto al día 0)² _____

Rendimiento adecuado SÍ NO

Factores negativos:

- Tratamiento de quimioterapia intensiva previo (excluida la quimioterapia de movilización)
 Radioterapia previa
 Afectación tumoral de médula ósea

Efectos adversos:

- Dolor osteomuscular
 Alteraciones en zona de administración subcutánea
 Síndrome pseudogripal (fiebre, cefaleas, fatiga, debilidad)

¹ Se considerará el día 0 el de administración de quimioterapia movilizadora. Si la movilización es con CSF sólo, este apartado se dejará en blanco.

² Se considerará el día 0: Si la movilización es quimioterapia + CSF el de administración de quimioterapia; si la movilización es CSF sólo, el de inicio de tratamiento con CSF.

grado IV en ciclos posteriores al primero con evidencia documentada de fiebre neutropénica, pero el pequeño tamaño de la muestra y los diferentes niveles de dosis de CSF administrados impiden que las conclusiones puedan ser consideradas como definitivas desde el punto de vista clínico (24). Otro estudio posterior (25) ha mostrado que la administración de un curso de cinco días de G-CSF en pacientes con retrasos previos en la administración de quimioterapia debido a neutropenia prolongada es un tratamiento seguro y con una relación coste-efectividad favorable para mantener la intensidad de dosis en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

La indicación de profilaxis secundaria ha sido la mayoritaria en el estudio, con un total de 166 tratamientos (51,9% [57,4-46,4]). El análisis de la evolución clínica tras la administración del anterior ciclo de quimioterapia, mostró que apareció neutropenia febril en un 21% de los casos (29 pacientes, de 140 evaluables) y en un 27% de los casos (37 pacientes, de 142 evaluables) el anterior ciclo de quimioterapia no pudo ser administrado según el esquema de tratamiento programado. En un total de 77 pacientes (46% [53,6-38,4]) no se encontró ningún factor que justificara la administración de FCH para la indicación de profilaxis secundaria, según los criterios de la ASCO.

Anexo 6. Quimioterapia a alta dosis (QAD)

Esquema de quimioterapia _____		Fecha de inicio (día 0) _____	
		Soporte empleado <input type="checkbox"/> CSF <input type="checkbox"/> CSF + CPH	
Fármaco	Dosis	Días	Origen de CPH: <input type="checkbox"/> TAMO <input type="checkbox"/> alo-TMO <input type="checkbox"/> TASPE <input type="checkbox"/> alo-TASPE

Profilaxis antibiótica <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO			
Dosis CSF ____ / ____ / día			
Vía <input type="checkbox"/> subcutánea <input type="checkbox"/> intravenosa			
Inicio (horas con respecto al día 0) _____			
Duración neutropenia (< 500/ μ l) _____			
Neutropenia febril <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO			
Duración fiebre (T. ^a 38,2 °C) _____			
Efectos adversos:			
<input type="checkbox"/> Dolor osteomuscular			
<input type="checkbox"/> Alteraciones en zona de administración subcutánea			
<input type="checkbox"/> Síndrome pseudogripal (fiebre, cefaleas, fatiga, debilidad)			

El número de dosis administradas por paciente y ciclo fue de siete con un intervalo de 1-23. Tras la administración de FCH apareció neutropenia febril en un 7,8% (12,5-3,2) de los casos (10 pacientes, de 128 evaluables) y en un 19,4% (26,1-12,7) de los casos, el paciente no recibió el siguiente ciclo de tratamiento según el esquema programado (26 pacientes, de 134 evaluables). De forma global, el empleo de FCH como profilaxis secundaria fue eficaz en un porcentaje del 80,6 (87,3-73,9) de los tratamientos administrados.

Tratamiento de la neutropenia ya instaurada (con o sin fiebre)

Hay numerosos estudios que se han ocupado de analizar el valor de la administración de FCH como parte del tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia.

La ASCO (10) considera que el tratamiento con FCH de la neutropenia de corta duración (inferior a una semana) es innecesario, pero puede ser beneficioso para aquellos pacientes que presenten neutropenia prolonga-

da o, en el caso de que se instaure un proceso de fiebre neutropénica acompañada de signos de deterioro clínico (Anexo 4).

Recientemente, tres ensayos clínicos controlados han venido a confirmar estas recomendaciones. Ambos ensayos valoran la eficacia del tratamiento con G-CSF de la neutropenia post-quimioterapia en pacientes afebriles. El primero de ellos (26) incluyó a pacientes adultos con tumores sólidos y linfomas no hallando diferencias en la necesidad de hospitalización, número de días con tratamiento antibiótico e infecciones con cultivo positivo entre ambos grupos de tratamiento (G-CSF vs placebo). El segundo incluyó a pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (27) no hallando diferencias en la necesidad de hospitalización por neutropenia febril, número de infecciones severas o supervivencia libre de enfermedad a los tres años. Un aspecto interesante de este ensayo es el hallazgo de una correlación entre los niveles séricos de G-CSF y la probabilidad de hospitalización, pero son necesarios más estudios que pudieran avalar la monitorización farmacocinética de CSF en la práctica clínica. El tercero, realizado también en pacientes pediátricos con leucemia aguda y tumores

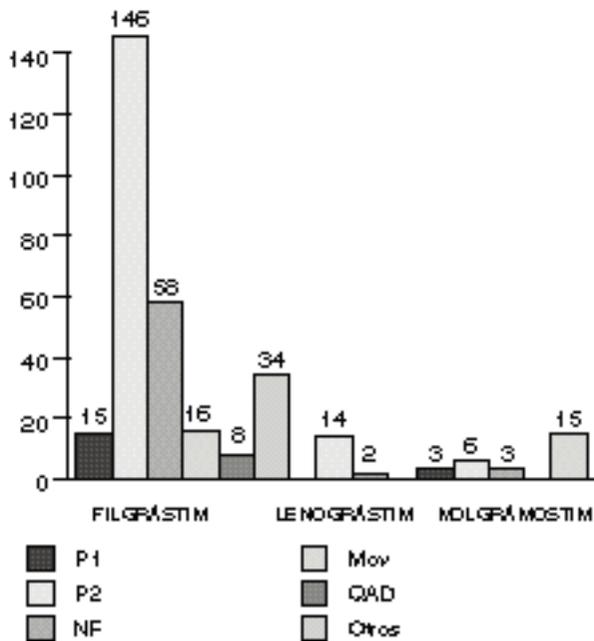


Figura 1.—Utilización de factores de crecimiento hematopoyético por indicaciones. P1. Profilaxis primaria. P2. Profilaxis secundaria. NF. Neutropenia febril. Mov. Movilización. QAD. quimioterapia a altas dosis.

sólidos (28), mostró resultados clínicos semejantes a los anteriores, aunque los autores consideran que la reducción de la estancia hospitalaria tiene repercusiones en el coste del tratamiento y en la calidad de vida del paciente oncológico.

Otros estudios han analizado el valor del empleo de FCH asociado a terapia antibiótica en pacientes oncológicos con neutropenia febril. Sus resultados confirman que el empleo de FCH no parece estar indicado como parte del tratamiento de rutina de la neutropenia febril, siendo necesario (en la línea de las recomendaciones de la ASCO) seleccionar a aquellos pacientes que pudieran beneficiarse de su administración (29, 30).

En nuestro estudio, la indicación de empleo de FCH como parte del tratamiento de la neutropenia (con o sin fiebre) ocupa el segundo lugar en porcentaje (63 tratamientos). Solamente 39 pacientes (62% [74-50]) de los 63 evaluados presentaron algún factor de riesgo (Anexo 4) que justificara el empleo de FCH para esta indicación. Por ello, en cerca del 40% de los casos, la utilización de FCH no se encuentra justificada según los criterios establecidos por la ASCO.

El número de dosis administradas por paciente y ciclo fue de cinco con un intervalo de 1-21.

Movilización de células progenitoras periféricas (CPPs)

La obtención de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) de la médula ósea del paciente, su criopreservación y reinfusión posterior tras quimioterapia a alta dosis (QAD) es una técnica conocida como TAMO

(Trasplante autólogo de médula ósea). Desde hace muy pocos años se ha desarrollado una nueva técnica (TASPE) tras demostrarse que la infusión de CPH circulantes en sangre periférica (CPPs) recolectadas por procesos de citoféresis es capaz de conseguir una reconstitución hematopoyética completa y prolongada en pacientes sometidos a programas de QAD (8, 31). La principal dificultad de esta técnica consistía en que sólo un 0,01-0,1% de las células nucleadas de sangre periférica son progenitoras, lo que obligaba a realizar 8-10 citoféresis para obtener una cantidad suficiente de CPH. El descubrimiento de que los FCH son capaces de producir un aumento no clonal de las CPH en sangre periférica (32) y que su administración tras quimioterapia movilizadora tiene efecto sinérgico con ésta (33) ha favorecido la implantación progresiva de esta técnica, de tal manera que puede ser posible que en los próximos años se sustituya la indicación del TAMO por el TASPE en los tratamientos intensivos con un solo ciclo de QAD en linfomas y tumores sólidos, exceptuando a aquellos pacientes en los que no se consiga movilizar las CPH de la médula ósea a sangre periférica (34). La mayor parte de los estudios han confirmado que el empleo de FCH solo o con quimioterapia movilizadora es más eficaz, presenta menor toxicidad clínicamente evaluable y reduce los costes asociados a los esquemas de QAD y posteriores tratamientos de soporte (10).

La cinética de movilización con G-CSF (filgrastim) en voluntarios sanos ha mostrado que los niveles de células progenitoras y células CD34+ se obtienen en el 5.º-6.º día tras la administración de FCH (35). Estudios posteriores han mostrado la existencia de variaciones interindividuales en la respuesta de movilización asociada a la edad de los voluntarios (36).

Es necesario tener en cuenta que de todos los factores comercializados en España sólo filgrastim tiene como una de sus indicaciones autorizadas la movilización de CPPs para su posterior recolección por citoféresis (37).

Un total de 16 pacientes (5%) recibieron FCH para esta indicación. En el 73% (95,5-50,5) de los casos la movilización se efectuó de forma conjunta con quimioterapia (de forma mayoritaria, con ciclofosfamida). A pesar de que ocho pacientes presentaban factores negativos para la movilización (tratamiento de quimioterapia intensivo previo, radioterapia previa, afectación de médula ósea) el rendimiento del producto de las citoféresis fue adecuado en el 87% (63,7-100) de los casos, permitiendo su empleo en la recuperación hematólogica tras la administración de QAD.

El número de dosis administradas por paciente y ciclo fue de 7,5 con un intervalo de 1-26. El número de citoféresis necesarias por paciente osciló entre uno y tres con una mediana de dos.

Quimioterapia a altas dosis (QAD)

La estrecha correlación entre la dosis de antineoplásico y respuesta alcanzada está plenamente aceptada desde los estudios iniciales en modelos tumorales animales en los que se demostró la existencia de una correlación entre la dosis de antineoplásico y el logaritmo de des-

trucción celular. La intensificación de dosis puede lograrse aumentando la dosis de uno o más fármacos de una combinación de quimioterapia o disminuyendo el intervalo entre los diferentes ciclos de un programa quimioterápico. La mielosupresión, en especial la neutropenia es la principal toxicidad que limita la aplicación de altas dosis. Por ello, la administración de FCH tiene por objeto acortar el período de neutropenia y reducir la incidencia de neutropenia febril, con sus implicaciones clínicas, en pacientes sometidos a quimioterapia a alta dosis (QAD).

Estos objetivos pueden alcanzarse administrando FCH sólo o administrando FCH con soporte de células progenitoras hematopoyéticas (CPH). Las posibles procedencias de las CPH son las siguientes:

1. Médula ósea del propio paciente. Criopreservación y posterior reinfusión tras QAD: Trasplante autólogo de médula ósea (TAMO).
2. Circulación periférica tras movilización con quimioterapia, FCH o ambos. Criopreservación y posterior reinfusión tras QAD: Trasplante de células progenitoras periféricas (TASPE).
3. Médula ósea de donante histocompatible. Criopreservación y posterior reinfusión tras QAD: Trasplante alogénico de médula ósea (alo-TMO).
4. Circulación periférica de donante histocompatible tras movilización con FCH. Criopreservación y posterior reinfusión tras QAD en el paciente: Trasplante alogénico de células progenitoras periféricas (alo-TASPE).

De forma reciente, ha comenzado a emplearse sangre de cordón umbilical como fuente de células progenitoras periféricas destinadas a servir de tratamiento en pacientes con patologías hematológicas, tanto malignas como de otro tipo (hemoglobinopatías, síndromes que cursan con fracaso de médula ósea, etc.) (38).

Todos los estudios han mostrado la capacidad de los FCH de disminuir la toxicidad hematológica en quimioterapia intensiva (39). Las líneas de investigación actuales están centradas en establecer cuál es el momento más adecuado de iniciar la administración de FCH después de un tratamiento de intensificación. La mayoría de los estudios inician la administración de FCH a las 24 horas de finalizar la quimioterapia, lo que ha permitido algunos ensayos clínicos de escalada de dosis (40, 41). Sin embargo, es posible que pueda plantearse un inicio más tardío de la administración de FCH, los días tres, cuatro o seis tras la quimioterapia y antes del nadir, siendo necesarios ensayos clínicos controlados y bien diseñados que permitan confirmar estas posibilidades.

El empleo de FCH en quimioterapia de intensificación con soporte de CPH es diferente y, hasta la fecha, no está claramente definido el momento de iniciación de la administración de FCH. Los datos disponibles parecen demostrar que el uso de FCH tras la reinfusión de CPPs acorta el período de neutropenia grave en tres a seis días lo que se traduce en un ligero acortamiento del período de hospitalización (dos a cuatro días) sin que esté confirmado que se reduzcan el número de días con fiebre, número de bacteriemias o muertes por infección (42-44). El empleo de FCH a partir del día seis o siete

post-reinfusión podría mejorar la relación coste-beneficio si los estudios demuestran una eficacia equivalente a su empleo desde el día posterior a la reinfusión.

Otra alternativa, recientemente estudiada, es emplear bajas dosis de filgrastim ($50 \mu\text{g}/\text{m}^2$) desde el día siguiente a la reinfusión de CPPs. Un ensayo clínico controlado con placebo, mostró que la administración de filgrastim a baja dosis, aceleró la recuperación hematológica y redujo la estancia hospitalaria y los costes (45).

La ASCO concluye que parece demostrado que la administración de FCH corta el período de neutropenia y reduce las complicaciones infecciosas en pacientes sometidos a QAD con soporte TAMO. En el caso del alo-TMO, aunque los datos sugieren similares beneficios, sólo recientemente ha sido publicado algún estudio que confirma el beneficio obtenido en la administración rutinaria de FCH (46) que ha permitido a la ASCO recomendar su empleo en esta indicación (11). En el caso del TASPE, la ASCO considera indicado su empleo aunque establece la necesidad de desarrollar ensayos bien diseñados que muestren el verdadero papel de los FCH en esta indicación.

Un total de ocho pacientes recibieron FCH como parte de la terapia de soporte tras la administración de QAD. Todos recibieron profilaxis antibiótica y tres pacientes presentaron neutropenia febril (43% [79,7-6,3]) durante el período de recuperación medular.

La duración de la neutropenia fue de 10 días con un intervalo de 6-19.

Dosis/vía/régimen de administración

La ASCO recomienda la administración de $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de G-CSF (filgrastim) o $250 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ de GM-CSF (sargramostim) estando indicada su administración por vía subcutánea o intravenosa. No está aconsejada la escalada de dosis y se recomienda ajustar la administración al contenido del vial para reducir costes sin detrimento de la eficacia clínica, ya que diversos estudios han mostrado que dosis más bajas son igualmente efectivas. La vía de administración más indicada es la vía subcutánea, aunque es aceptable, si las condiciones clínicas lo exigen, el empleo de la vía intravenosa. Son necesarios ensayos clínicos diseñados con el objetivo de llegar a conocer la dosis óptima de FCH (10).

En general, las dosis empleadas se corresponden con los criterios de la ASCO (que a su vez son las recomendadas por los diferentes fabricantes). La vía mayoritariamente empleada es la subcutánea (97% [99,3-95,3]).

En aquellas indicaciones en las que las características clínicas de los pacientes lo permiten (profilaxis primaria, profilaxis secundaria y movilización de CPPs), la mayor parte de los tratamientos son de carácter ambulatorio (93% [96-88,4]). En este sentido, los CSF constituyen un grupo de medicamentos en los que la responsabilidad de su correcta conservación, dosificación y administración recae directamente en el paciente y sus familiares en un gran número de tratamientos. Por ello, es importante que reciban instrucciones correctas en cuanto a su conservación y administración.

Efectos adversos

El dolor óseo y la reacción local con dolor o manifestaciones inflamatorias son los efectos secundarios más habituales de los diferentes FCH. Los diferentes ensayos proporcionan, como datos de incidencia, un 10% (dolor óseo leve-moderado), 5% (dolor óseo grave) y 2-5% (reacciones locales en el lugar de administración).

Otras reacciones asociadas al empleo de G-CSF son cefaleas, diarrea, dolor muscular generalizado, esplenomegalia y aumento reversible, dosis dependiente y de carácter leve-moderado de lacticodeshidrogenasa, fosfatasa alcalina, ácido úrico sérico y gammaglutamiltranspeptidasa.

GM-CSF a altas dosis ha sido asociado al desarrollo de un síndrome de fragilidad capilar, con retención de líquidos, derrame pleural y/o pericárdico e hipoprotrombinemia.

En nuestro estudio hemos detectado una incidencia de efectos adversos registrados en la historia clínica del 6,9% (9,788-4,1) (22 pacientes), siendo el dolor óseo (63,6% [83,7-43,5]) la reacción adversa más frecuentemente comunicada. En nuestra opinión, es más que probable que este dato sea inferior a la incidencia real ya que, al ser la mayor parte de tratamientos de tipo ambulatorio, el paciente sólo comunica a su médico aquellas reacciones más llamativas, siendo difícil establecer la secuencia temporal, características del efecto adverso, etc.

Uso de FCH en pacientes pediátricos

La mayoría de pacientes pediátricos son tratados con esquemas de quimioterapia que, por lo general, son tratamientos intensivos que generan frecuentemente mielosupresión severa. Además, la población pediátrica tiene un alto riesgo de morbilidad por neutropenia debido a la inmadurez de los sistemas inmunológicos y hematológicos. A pesar de estos inconvenientes, existe una aceptable relación beneficio/riesgo derivado del empleo de estos tratamientos debido a la alta tasa de curación de numerosos tumores pediátricos.

La mayor parte de los estudios realizados con niños se han desarrollado con objeto de demostrar reducciones en la incidencia de neutropenia inducida por quimioterapia comparando con controles históricos o cursos secuenciales de tratamiento. Los resultados han mostrado, de forma consistente, acortamientos en la duración del período de neutropenia con o sin descenso en la incidencia de neutropenia febril o necesidad de hospitalización. De igual forma, se ha demostrado la eficacia de los FCH en la movilización de CPPs en niños.

Algunos estudios sugieren que los niños pudieran beneficiarse de dosis superiores a las manejadas en adultos. Los ensayos publicados manejan dosis de 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ de G-CSF y 500-700 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$. Al igual que ocurre con los pacientes adultos, son necesarios estudios que determinen la dosis óptima biológica, esquema y vía de administración. Especialmente necesarios son ensayos que clarifiquen el papel de los FCH como terapia de soporte junto con células progenitoras periféricas (10).

En nuestro estudio, 23 pacientes pediátricos (edad < o igual a 12 años) recibieron algún tipo de FCH (8,1%) siendo las indicaciones y factores utilizados los que se muestran en la figura 2.

Uso de FCH en otras indicaciones

Paciente VIH

Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan, con frecuencia, alteraciones hematológicas de etiología multifactorial. En primer lugar, la propia infección por el VIH provoca modificaciones en la función inmune y en la hematopoyesis. En segundo lugar, el tratamiento farmacológico de la infección vírica y de sus complicaciones se realiza con medicamentos con elevada capacidad de mielosupresión (zidovudina, pentamidina, ganciclovir, trimetoprim/sulfametoxazol).

El empleo de FCH en pacientes citopénicos infectados por el VIH con objeto de aumentar la producción de células sanguíneas ha planteado dudas sobre los efectos que pudiera tener sobre la replicación vírica. En los estudios publicados, GM-CSF ha corregido la leucopenia asociada al virus VIH y ha disminuido los efectos mielosupresores de zidovudina y ganciclovir sin afectar a la replicación vírica. G-CSF se ha empleado para las mismas indicaciones, mostrándose igualmente efectivo aunque el número de ensayos realizados es menor. A pesar de estos resultados, el nivel de evidencia científica es pequeño debido al bajo número de pacientes incluidos y a la corta duración de los estudios (47).

En nuestro estudio, un total de 25 pacientes con infección VIH recibieron algún tipo de FCH para las indicaciones comentadas.

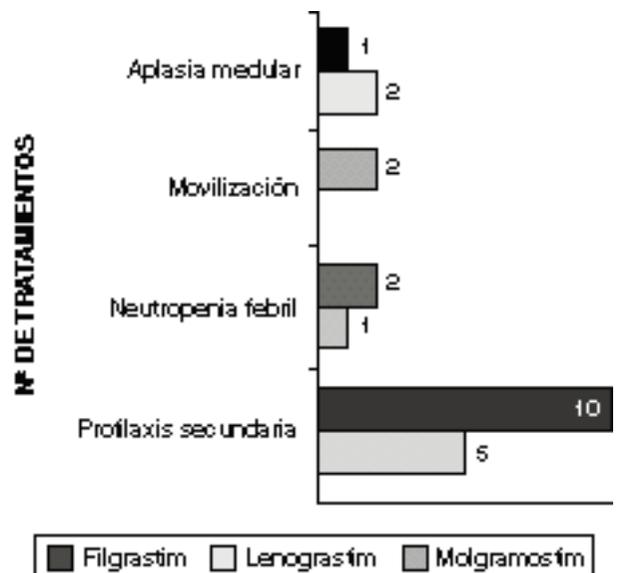


Figura 2.—Utilización de factores de crecimiento hematopoyético en pediatría.

Quedan excluidos de este análisis aquellos pacientes VIH con patología tumoral asociada (sarcoma de Kaposi, linfomas, etc.) que recibieron FCH para cualquiera de las indicaciones señaladas con anterioridad, relacionadas con la patología tumoral onco-hematológica y no con la infección VIH. Estos pacientes son contabilizados en cada una de las indicaciones anteriormente analizadas.

Profilaxis de mucositis por quimioterapia/radioterapia

Un primer estudio en pacientes con urotelioma vesical tratados con quimioterapia M-VAC (metrotexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino) encontró que la administración de G-CSF reducía el número de días con fiebre neutropénica y además disminuía significativamente la incidencia de mucositis y su gravedad (48).

Un estudio posterior analizó el efecto de la administración de GM-CSF en la duración y severidad de la mucositis oral en dos grupos de pacientes, uno de ellos tratado con QAD y otro con QAD combinado con irradiación corporal total. Ambos grupos fueron sometidos a trasplante de células progenitoras periféricas y randomizados a recibir GM-CSF por vía intravenosa o placebo. La mucositis fue más severa y persistente en el grupo que recibió radioterapia como parte del tratamiento antitumoral; sólo en los pacientes de este grupo (irradiados) se observó que la administración de GM-CSF acortó la duración de la mucositis pero no su grado de severidad. No hubo diferencia entre la administración de GM-CSF o placebo en los pacientes que sólo recibieron quimioterapia (49).

En general, los resultados de diferentes estudios muestran resultados contradictorios o inciertos sobre la capacidad de los FCH para mejorar los procesos de recuperación de las lesiones de la mucosa oral inducidas por quimioterapia o radioterapia.

Sólo hay un único estudio, hasta el momento, que ha tenido como objetivo primario evaluar de forma prospectiva, aleatorizada y controlada la eficacia de GM-CSF para reducir la severidad y duración de la mucositis oral inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Tras el tratamiento antineoplásico, los pacientes fueron aleatorizados a recibir GM-CSF por vía subcutánea o placebo. Los investigadores encontraron diferencias significativas en la duración y severidad de la mucositis oral inducida por la quimioterapia a favor de los pacientes del grupo tratado con GM-CSF (50).

No hay ningún estudio que se haya ocupado de analizar, de forma controlada, la capacidad de algún tipo de FCH para acortar la severidad o duración de la mucositis oral cuando el CSF se administra en forma de enjuagues orales.

De forma global, los resultados de todos estos estudios no permiten recomendar la utilización rutinaria de los FCH para esta indicación.

En nuestro estudio, 13 pacientes recibieron GM-CSF como profilaxis de la mucositis oral inducida por quimioterapia y radioterapia.

Síndrome mielodisplásico y anemia aplásica

Los síndromes mielodisplásicos (SMD) son una serie de procesos patológicos secundarios a una alteración clonal de la célula progenitora hematopoyética que da lugar a una hematopoyesis ineficaz que origina citopenias periféricas y alteraciones funcionales de las células maduras.

Se han ensayado diversos tratamientos sin que ninguno sea eficaz, por lo que el pronóstico de estos pacientes suele ser desfavorable, siendo las infecciones la principal causa de mortalidad.

Aunque la administración de FCH eleva el número de neutrófilos, en la mayoría de estos pacientes la respuesta es transitoria, sin que se haya demostrado el beneficio clínico en el tratamiento de SMD avanzado (51). En nuestro estudio, dos pacientes recibieron FCH para el tratamiento de SMD.

La anemia aplásica cursa con un déficit de células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea, con lo que el sustrato necesario para que actúen los FCH es escaso. En general, la administración de factores tiene algún beneficio en pacientes con anemia aplásica moderada, pero no se ha observado ninguna respuesta en pacientes con formas graves (51). Además, diversos estudios han mostrado que algunos pacientes tratados han desarrollado posteriormente un SMD o una leucemia aguda, lo que obliga a ser extremadamente cuidadoso al emplear FCH en esta indicación (52). En nuestro estudio, cinco pacientes recibieron FCH para la indicación de tratamiento de anemia aplásica.

Neutropenia yatrogénica

Los FCH han sido también empleados para acelerar la recuperación neutrofílica en los casos de agranulocitosis, aplasias y otras discrasias sanguíneas de origen yatrogénico. A causa de la naturaleza de estas patologías, la mayor parte de los trabajos se refieren casos individuales o pequeñas series de pacientes. Existe una revisión del uso de FCH para el tratamiento de este tipo de pacientes que muestra que el tratamiento con FCH, comparando los resultados con grupos históricos, acelera la recuperación granulocítica y disminuye la mortalidad (53).

En nuestro estudio, dos pacientes recibieron FCH para esta indicación.

Neutropenia congénita cíclica o idiopática

Una de las indicaciones de empleo de los FCH es la reducción de la incidencia y duración de infecciones, al aumentar el recuento de neutrófilos, en pacientes con neutropenia congénita cíclica o idiopática graves, con un recuento de neutrófilos $< 500/\mu\text{l}$ y con un historial de infecciones graves o recurrentes. En la neutropenia cíclica los enfermos presentan oscilaciones cada 21 días en los recuentos de neutrófilos sanguíneos, fluctuando los niveles entre el límite inferior de normalidad y cero.

En estos períodos los enfermos son propensos a sufrir infecciones graves (54).

La neutropenia idiopática comprende a los pacientes que no presentan indicios de alguna causa congénita, neoplásica o inmunológica que explique el deterioro en el recuento de neutrófilos. La agranulocitosis congénita o síndrome de Kostmann es una patología congénita caracterizada por neutropenia absoluta grave ($< 200/\mu\text{l}$) y persistente. Los recién nacidos afectados sufren infecciones graves como neumonías, otitis, abscesos perianales y hepáticos y sepsis que a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado pueden conducir a la muerte del paciente.

La etiología de estos procesos es desconocida, aunque recientes estudios parecen avalar la hipótesis de una producción inadecuada de algún factor de crecimiento. A partir de los resultados de los primeros ensayos en fase I/II en los que se halló una menor incidencia de bacteriemia, de necesidad de tratamiento antibiótico y de hospitalización en pacientes tratados con FCH, se puso en marcha un ensayo clínico controlado con placebo, de tipo multicéntrico, en el que se incluyeron 133 pacientes con neutropenia crónica grave, 36 de los cuales presentaban agranulocitosis congénita, obteniéndose una respuesta del 89% (32 pacientes). La incidencia de infecciones, hospitalización y uso de antibióticos fue significativamente inferior en el grupo tratado con FCH (55). Algunos de los pacientes han continuado incluidos en un tratamiento de mantenimiento a largo plazo que ha seguido evidenciando el beneficio de la administración de G-CSF (56).

Sólo filgrastim tiene como indicación autorizada en España el tratamiento de la neutropenia congénita cíclica o idiopática.

En nuestro estudio, dos pacientes recibieron FCH para el tratamiento de este tipo de patologías.

Las principales *conclusiones* que pueden extraerse del estudio son las siguientes:

1.º El porcentaje mayoritario de empleo de los diferentes tipos de FCH se corresponde con las diferentes indicaciones relacionadas con patología tumoral oncohematológica (84,7%); sin embargo, existe un porcentaje importante (15,3%) que se corresponde con otras indicaciones y que, a excepción del tratamiento de la neutropenia congénita cíclica o idiopática, son todas ellas indicaciones no aprobadas. Esta situación, en la que las indicaciones oficialmente aprobadas no suelen reflejar la totalidad del conocimiento científico que se posee sobre la utilización clínica de un medicamento, es característica de los medicamentos de origen biotecnológico, que presentan una amplia variedad de indicaciones potenciales. Sin embargo, es necesario diferenciar claramente entre aquellas indicaciones que poseen una evidencia científica sólida y que se encuentran pendientes de ser aprobadas para su registro, de aquellas otras que necesitan aún de ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia para poder ser empleados en la práctica clínica habitual.

2.º La principal indicación de empleo de FCH, desde el punto de vista cuantitativo, es la profilaxis secundaria. Para esta indicación, se cumplen los criterios de la

ASCO en un 54% (61,6-46,4) de los tratamientos analizados.

3.º La segunda indicación en importancia, desde el punto de vista cuantitativo, es el tratamiento de la neutropenia (con o sin fiebre). Esta indicación es sumamente controvertida, a la luz de los ensayos clínicos publicados hasta la fecha. Aún asumiendo los factores de riesgo que propugna la ASCO para pacientes neutropénicos en los que podría ser aceptable la administración de FCH, en el 38% de los pacientes analizados no se encuentra ninguna justificación del empleo de FCH para esta indicación.

4.º En aquellos casos en los que las condiciones clínicas del paciente lo permiten (y que suelen ser la cuantitativamente mayoritarias: profilaxis primaria, profilaxis secundaria y movilización de CPPs), el régimen de empleo de los FCH es ambulatorio y la vía de administración subcutánea.

5.º El estudio ha permitido a los farmacéuticos implicados en el mismo desarrollar una metodología adecuada para la realización de estudios de utilización de medicamentos coordinados y multicéntricos, facilitando la integración del farmacéutico clínico en el equipo asistencial responsable de la atención al paciente oncohematológico.

Como recomendaciones finales, derivadas de los resultados de este estudio cabe destacar el hecho de que este tipo de estudios sirven para, que una vez conocida la práctica clínica de cada hospital, los servicios de farmacia impulsen, en el marco de los principios de la mejora continua de la calidad asistencial (57), la creación de grupos de trabajo orientados a racionalizar el uso de este tipo de medicamentos mediante la elaboración de protocolos y guías para la práctica clínica, basados en el consenso, la evidencia científica y la revisión continua en función de los ensayos clínicos controlados que vayan apareciendo en la literatura científica.

Un hecho importante es que en la mayoría de los casos, la conservación, dosificación y administración de FCH es responsabilidad del paciente o sus familiares ya que se realiza de forma ambulatoria. Además se ha constatado que existen dificultades importantes para conocer el perfil real de efectos adversos de este grupo de medicamentos, ya que aquellos de carácter menos grave, pero que pueden afectar notablemente a la calidad de vida del paciente (p. ej., dolor óseo) son detectados con dificultad, hecho agravado por la plurisintomatología del paciente oncológico. Por ello, es necesario desarrollar programas de educación sanitaria orientados hacia el paciente sobre el buen uso de estos medicamentos (obtención del medicamento, adecuada conservación, autoadministración, reconocimiento y notificación de efectos adversos).

NOTA: El presente trabajo se ha realizado en el marco de las actividades de un Grupo de Trabajo en Farmacia Oncológica, al que pertenecen los hospitales participantes, patrocinado por laboratorios AMGEN.

Este manuscrito ha sido revisado en sus aspectos estadísticos por el Dr. José Javier Sánchez, director del Departamento de Estadística de la Universidad Autónoma de Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Frampton JE, Rhoda Lee C, Faulds D. Filgrastim: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs* 1994;48:731-60.
2. Frampton JE, Jarker YE, Goa KL. Lenogastim: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia and relating clinical settings. *Drugs* 1995;49:767-93.
3. Grant SM, Heel RG. Recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rGM-CFS). A review of its pharmacological properties and prospective role in the management of myelosuppression. *Drugs* 1992;43:516-60.
4. Crawford J, Ozer H, Stoller R et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-lung cancer. *N Eng J Med* 1991;325:64-70.
5. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C et al. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer*, 1993;29A:319-24.
6. Taylor K, Jagannath S, Spitzer G et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989;7:1791-9.
7. Sheridan WP, Morstyn G, Wolf M et al. Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1989;2:891-5.
8. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD et al. Autologous peripheral function hematopoietic stem cell transplantation restores haematopoietic following marrow ablative therapy. *Blood* 1988;71:723-7.
9. The Pharmacist as educator in Biotechnology. *Am J Hosp Pharm* 1989;46(Suppl 2).
10. ASCO. Recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 1994;12:2471-508.
11. ASCO. Update of Recommendations for the use of hematopoietic colony stimulating factors: Evidence based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1996; 14:1957-60.
12. Bergstrom K, Herfindal ET. Issues in the rational clinical use of myeloid haematopoietic growth factors. *Int Pharm J* 1995;9:65-8.
13. Yim JM, Matuszewski KA, Vermeulen LC, Ratko TA, Burnett DA, Vlases PH. Surveillance of colony-stimulating factor use in US Academic Health Centers. *Ann Pharmacother* 1995;29:475-81.
14. Ammishaddai A, Murphy CM, Freeman JK, Cramer QM, Armour CL. Drug Utilisation Review of Filgrastim in three teaching hospitals. *Aust J Hosp Pharm* 1995;25:336-40.
15. Nissen C. Glycosilation of Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulation Factor: Implications for Stability and Potency. *Eur J Cancer* 1994;30A(Suppl. 3):S12;S4.
16. Mamounas EP, Anderson S, Wickerham DL et al. The efficacy of recombinant granulocyte colony-stimulating factor and recombinant human granulocyte macrophage colony-stimulating factor in permitting the administration of higher doses of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide combination. *Am J Clin Oncol* 1994;17:374-81.
17. Lyman GH, Lyman CG, Sanderson RA, Baldecci L. Decision analysis of hematopoietic growth factor use in patients receiving cancer chemotherapy. *J Natl Cancer Ins USA*, 1993;85:488-93.
18. Cortés-Funes H, Hornedo J, Costa P. Utilización de los G-CSF en quimioterapia estándar. *Rev Cancer* 1994, (Suppl 2);8:7-10.
19. Rigden J, Gonin R, Nichols CR. Granulocytopenic fever (GCPF) associated with CHOP chemotherapy for intermediate grade non-Hodgkin's Lymphoma (IGL); implications for the use of hematopoietic growth factors (HGF). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:430.
20. Levine M, Bramwell D, Bowman B et al. A clinical trial of intensive CEF versus CMF in premenopausal women with node positive breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:103.
21. Meacci M, Crinó L, De Marinis F et al. Induction chemotherapy followed by intensification with high-dose (HD) chemotherapy in extensive small cell lung cancer (SLCL)-preliminary results of a phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:362.
22. Extra JM, Rousseau F, Mignot L, Espie M, Morvan F, Marty M. High-dose induction chemotherapy (HDIC) in breast cancer with metastases (MBC) at diagnosis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:96.
23. Palackdharry CS. Preliminary results of a phase I trial of timed, dose-escalated paclitaxel (T) and carboplatin (C) in combination with high dose ifosfamide (I) and filgrastim (FICT). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:488.
24. Vadhan-Raj S, Browmeyer HE, Hittelman WN et al. Abrogating chemotherapy-induced myelosuppression by recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with sarcoma: protection at the progenitor cell level. *J Clin Oncol* 1992;10: 1266-77.
25. Ribas A, Albanell J, Bellmunt J et al. Five-day course of granulocyte colony-stimulating factor in patients with prolonged neutropenia after adjuvant chemotherapy for breast cancer is a safe and cost-effective schedule to maintain dose-intensity. *J Clin Oncol* 1996;14:1573-80.
26. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy induced afebrile neutropenia. *N Eng J Med* 1997;336:1776-80.
27. Pui CH, Boyett JM, Hughes WT et al. Human granulocyte colony-stimulating factor after induction chemotherapy in children with acute-lymphoblastic leukemia. *N Eng J Med* 1997;336:1781-7.
28. Mitchell PL, Morlanad B, Stevens MC et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1163-70.
29. Anaissie EJ, Vartivarian S, Bodey GP et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor (*Escherichia coli*-derived) in cancer

- patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 1996; 100:17-23.
30. Vellenga E, Uyl-de Groot R, De Wit HJ et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996;14:619-27.
 31. Lowry PA, Tabbara IA. Peripheral hematopoietic stem cell transplantation: current concepts. *Exp Hematol* 1992;20:937-42.
 32. Bregni M, Siena S, Bonadonna G, Gianni AM. Clinical utilisation of human haematopoietic progenitors elicited in peripheral blood by recombinant human Granulocyte Colony-stimulating Factor (rHuG-CSF). *Eur J Cancer* 1994;30:235-8.
 33. Siena S, Bregni M, Brando B, Ravagnani F, Bonadonna G, Gianni AM. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high dose cyclophosphamide treated patients: Enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989;74:1905-14.
 34. Sola Rocabert C, López López JJ. ¿Cree usted que el trasplante de CPPs desplazará al TAMO en el caso de los trasplantes autólogos? ¿Por qué? *Rev Cancer* 1994; (Suppl 2);8:24-7.
 35. Schwinger W, Mache C, urban C, Beaufort E, Töglhofer. Single dose of filgrastim (rhG-CSF) increases the number of hematopoietic progenitors in the peripheral blood of adult volunteers. *Bone Marrow Transplantation* 1993;11:489-92.
 36. Chatta GS, Price TH, Allen RC, Dale DC. Effects in vivo recombinant methionyl human granulocyte colony-stimulating factor on the neutrophil response and peripheral blood colony-forming cells in healthy young and elderly adult volunteers. *Blood* 1994;84:2923-9.
 37. Neupogen®. Ficha Técnica. Laboratorios AMGEN, 1995.
 38. Silberstein LE, Jefferies LC. Placental-blood banking-a new frontier in transfusion medicine. *N Eng J Med* 1996;335:199-201.
 39. Neidhart JA. Hematopoietic cytokines current use in cancer therapy. *Cancer* 1993;72:3381-6.
 40. Paccagnella A, Favaretto A, Ricardi A et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor increases dose intensity of chemotherapy in small cell lung cancer: *Cancer* 1993;72:697-706.
 41. Bokemeyer C, Schmoll HM, Harstrick A et al. A phase I/II study of a stepwise dose-escalated regimen of cisplatin, etoposide and ifosfamide plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with advanced germ cell-tumors. *Eur J Cancer* 1993;16:2225-31.
 42. Klumpp TR, Mangan KT, Goldberg SL, Pearlman ES, McDonalds JS. The effects of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on neutrophil engraftment following autologous peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation: A prospective randomized trial. *Blood* 1993;82(Suppl 1):285A.
 43. Schwartzberg L, Birtch R, Heffernan M, West W. G-CSF is an effective supportive modality in peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation. *Blood* 1993; 82(Suppl 1):286A.
 44. Spitzer G, Spencer V, Dunphy F et al. Are growth factors (GF) needed after peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation? A randomized study to evaluate the question. *Blood* 1993;82(Suppl 1):288A.
 45. McQuaker IG, Hunter AE, Pacey S et al. Low-dose filgrastim significantly enhances neutrophil recovery following autologous peripheral-blood stem-cell transplantation in patients with lymphoproliferative disorders: evidence for clinical and economic benefit. *J Clin Oncol* 1997;15:451-7.
 46. Nemunaitis J, Rosenfeld CS, Ash R et al. Phase III randomized double-blind placebo-controlled trial of rhGM-CSF following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995;15:949-54.
 47. Gavira R, Fuentes MJ, Celdrán MJ, Ruiz MD, López MC, Mataix A. Factores de crecimiento hematopoyéticos. Perspectivas de empleo en pacientes infectados por VIH. *Farm Clin* 1995;12:36-53.
 48. Gabrilove JL, Jacobowski A, Scher H et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Eng J Med* 1993;318:1414-22.
 49. Gordon B, Spadinger A, Hodges E, Ruby E, Stanley R, Coccia P. Effect of granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor on oral mucositis after hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 1994;12:1917-22.
 50. Chi KH, Chen CH, Chan WK. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients after cisplatin, fluoruracil and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2620-8.
 51. Welte K, Gabrilove J, Bronchud MH, Platzer E, Morstyn G. Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood* 1996;6:1907-29.
 52. Kojima S, Tsuchida M, Matsuyama T, Horibe K. Myelodysplasia and leukemia after treatment of aplastic anemia with G-CSF. *N Eng J Med* 1992;326:1294-5.
 53. Sprikkelman A, De Wolf JTM, Vellenga E. The application of hematopoietic growth factors in drug-induced agranulocytosis: a review of 70 cases. *Leukemia* 1994;8:2031-6.
 54. Dale DC, Hammond WP. Cyclic neutropenia: a clinical review. *Blood Rev* 1988;2:178-85.
 55. Dale DC, Bonilla MA, Davis MW et al. A randomized controlled phase II trial of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for the treatment of severe chronic neutropenia. *Blood* 1993;81:2496-502.
 56. Bonilla MA, Dale D, Zeidler C et al. Long-term safety of treatment with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (r-metHuG-CSF) in patients with severe congenital neutropenias. *Br J Haematol* 1994;88:723-30.
 57. Shane R, Nishimura L. Strategic management of the therapeutic advances: Experience with colony-stimulating factors. *Hosp Pharm* 1994;29:824-9.