

PREVENCIÓN DE LA NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA: GENERALIDADES Y PAPEL DE PEGFILGRASTIM

FASCÍCULO 1



INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ o CIN, por Chemotherapy-Induced Neutropenia) sigue siendo la principal toxicidad hematológica y una de las complicaciones graves más frecuentes de la quimioterapia mielosupresora entre los pacientes en tratamiento del cáncer, a la vez que representa una de las mayores limitantes para la administración de dicha quimioterapia. La neutropenia inducida por quimioterapia predispone al desarrollo de neutropenia febril (NF o FN, por Febril Neutropenia) y otras complicaciones infecciosas, las cuales pueden ser severas y potencialmente amenazantes para la vida, de modo que requieren, en la mayoría de los casos, un manejo intrahospitalario.¹⁻⁷

La neutropenia inducida por quimioterapia no solo está asociada a un incremento significativo de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con cáncer, así como al deterioro de su calidad de vida y un aumento sustancial de los costos totales de la atención en salud de dicha población, sino que tiene un impacto negativo, tanto a corto como a largo plazo, sobre los planes de tratamiento oncológico (aplazamientos de la quimioterapia, interrupción o reducción de la intensidad relativa de la dosis de esta, con la subsiguiente afectación de su eficacia), el control de la enfermedad neoplásica y la supervivencia de los pacientes.^{1-5,8,9}

Aunque todos los individuos con cáncer sometidos a quimioterapia mielosupresora están en riesgo de desarrollar neutropenia inducida por quimioterapia, esta se asocia especialmente a la edad avanzada, la presencia de comorbilidades, ciertos esquemas particulares de quimioterapia, el deterioro del estado funcional y/o nutricional, determinadas variedades de cáncer, la administración previa de quimioterapia y la presencia de cáncer diseminado, entre otros factores; además, existe una clara relación entre la quimioterapia de dosis densa y el riesgo/magnitud de la neutropenia inducida por quimioterapia, mientras que la duración y la severidad de esta última guardan una estrecha correlación con el riesgo de neutropenia febril e infecciones graves, potencialmente amenazantes para la vida. Al respecto, es preciso considerar que en ausencia de medidas preventivas e intervenciones terapéuticas efectivas y oportunas, la neutropenia inducida por quimioterapia y sus complicaciones tienden a seguir una progresión adversa.^{2,4,6-12}

Si bien en los estudios epidemiológicos las tasas reportadas de neutropenia inducida por quimioterapia y neutropenia febril varían ampliamente y dependen de numerosos factores (tales como el tipo de cáncer, el régimen de quimioterapia administrado y la intensidad del mismo, entre otros), de manera general se considera, de una parte, que la neutropenia inducida por quimioterapia y la neutropenia febril están asociadas con mayor frecuencia a la quimioterapia mielosupresora de las neoplasias hematológicas que a la de los tumores sólidos y, por otra, que su incidencia en las condiciones reales de la práctica clínica es mucho más elevada que la reportada en los estudios clínicos controlados. De manera característica, la incidencia de neutropenia inducida por quimioterapia y neutropenia febril es más alta luego del primer ciclo de quimioterapia mielosupresora (siendo de 23% a 36%) y disminuye a partir del segundo ciclo.^{2,4,6,9-11}

Tal como señalan las distintas guías de manejo vigentes, entre ellas las de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO, por American Society of Clinical Oncology), la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) de Estados Unidos y la ESMO (European Society for Medical Oncology), los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF, por Granulocyte-Colony Stimulating Factors) están indicados primariamente para la prevención de la neutropenia inducida por quimioterapia y la neutropenia febril en los pacientes oncológicos que reciben quimioterapia mielosupresora, así como para el manejo de la neutropenia inducida por quimioterapia, mientras que el tratamiento de la neutropenia febril está centrado en la antibioticoterapia empírica de amplio espectro y, en caso necesario, la administración de G-CSF.^{1-7,9-17}

Para aliviar la carga económica de la atención en salud de los pacientes oncológicos se han desarrollado y aprobado diversos biosimilares de G-CSF (tales como filgrastim-sndz, pegfilgrastim-jmdb, pegfilgrastim-cbqv, pegfilgrastim-bmez, pegfilgrastim-INTP5, etc.), con las mismas indicaciones de sus respectivos originadores o productos medicinales de referencia (PMR).^{1-4,11-14,17}

DEFINICIONES VIGENTES Y ASPECTOS CLÍNICOS RELEVANTES

La guía vigente de la NCCN define a la neutropenia ante un conteo absoluto de neutrófilos < 500 neutrófilos por mm^3 ($0,5 \times 10^9/\text{L}$) o bien un conteo absoluto de neutrófilos < 1.000 neutrófilos/ mm^3 ($< 1 \times 10^9/\text{L}$) y una reducción prevista de este a menos de 500 células/ mm^3 ($< 0,5 \times 10^9/\text{L}$) en las siguientes 48 horas, mientras que tales valores de conteo absoluto de neutrófilos y la presencia de fiebre $\geq 38,3^\circ\text{C}$ en una sola toma de temperatura oral o una temperatura oral $\geq 38^\circ\text{C}$ sostenida (por más de una hora) definen a la neutropenia febril. En este aspecto, varios consensos recientes, incluyendo al del Comité de Cuidados Paliativos Neoplásicos y el Comité de Quimioterapia Clínica de la Asociación Anti-Cáncer de China (CONS/CACA-CCC, 2020), consideran que un conteo absoluto de neutrófilos < 2.000 células/ mm^3 en sangre periférica, define de manera más acertada a la neutropenia en el contexto de los pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia y para la categorización de la severidad de esta recomiendan el uso de la versión 5.0 del NCICTC-AE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), que comprende cuatro categorías (grados) (Tabla 1).^{1,2,4,6,9-11,13,15,17}

De manera típica la neutropenia inducida por quimioterapia aparece alrededor de una semana después de la administración de la quimioterapia mielosupresora, coincidiendo con el nadir neutropénico, el cual suele ocurrir al cabo de 5 a 12 días de administrada la quimioterapia ambulatoria, dependiendo del tipo de agente o agentes utilizados, la dosis, la ruta de administración y el estado del paciente. Aunque la duración de la neutropenia puede variar, se

considera que esta suele persistir por 6 a 8 días (en promedio) una vez alcanzado el nadir, tras la administración a dosis estándar de los esquemas de quimioterapia más utilizados; por otra parte, la mayoría de pacientes con tumores sólidos (60%-70%) experimentan episodios neutropénicos leves y transitorios (duración usual < 7 días), mientras que en aquellos con neoplasias hematológicas dichos episodios suelen persistir ≥ 14 días.^{6,9,10,15,17}

Puesto que la fiebre suele ser el único signo clínico de infección en los sujetos con neutropenia inducida por quimioterapia y puede obedecer a procesos infecciosos severos y, por ende, amenazantes para la vida, la neutropenia febril es considerada una urgencia médica, que amerita hospitalización y tratamiento inmediato.^{1,4,6,7,9,10}

Tabla 1. Clasificación NCICTC-AE 5.0 de la severidad de la neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ).⁴

Categoría	Parámetros
Grado 1	CAN de 1.500-2.000 células/ mm^3
Grado 2	CAN de 1.000 a 1.500 células/ mm^3
Grado 3	CAN de 500 a 1.000 células/ mm^3
Grado 4	CAN < 500 células/ mm^3

CAN= Conteo absoluto de neutrófilos; NCICTC-AE= National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events.

PAUTAS DE EVALUACIÓN Y MANEJO: ASPECTOS ESENCIALES

Antes de cualquier ciclo de quimioterapia mielosupresora es fundamental realizar una cuidadosa evaluación del riesgo de neutropenia inducida por quimioterapia y neutropenia febril, que debe incluir entre otros aspectos la valoración de: las características propias del paciente y la enfermedad neoplásica que presenta, los factores relacionados con el tipo e intensidad del régimen de quimioterapia a administrar y el propósito (curativo, adyuvante o paliativo) de la quimioterapia. Los principales factores de riesgo propios del paciente incluyen la edad, la administración previa de quimio o radioterapia, la presencia de comorbilidades (sobre todo insuficiencia renal o hepática) y el compromiso tumoral de la médula ósea (Tabla 2), mientras que los factores vinculados al régimen de quimioterapia tienen en cuenta las incidencias reportadas de complicaciones neutropénicas con los diferentes esquemas. De acuerdo con las recomendaciones de la guía NCCN 2.2023, con base en las factores de riesgo propios del paciente y del régimen de quimioterapia, así como en el juicio clínico independiente, los pacientes deben ser asignados a alguna de las siguientes categorías de riesgo de neutropenia inducida por quimioterapia-neutropenia febril: alto (riesgo $> 20\%$), intermedio (10% a 20%) o bajo ($< 10\%$).^{2-4,10-15,17}

En los pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia y neutropenia febril es fundamental la estratificación del riesgo de complicaciones graves y mortalidad, mediante la aplicación de herramientas validadas para tal propósito, tales como las escalas CISNE

Tabla 2. Principales factores de riesgo propios del paciente.^{2,4,11,13-15,17}

Edad ≥ 65 años
Cáncer avanzado/metastásico
Antecedente de quimioterapia o radioterapia
Presencia de comorbilidades (≥ 1)
Compromiso tumoral de la médula ósea
Antecedente de neutropenia
Compromiso del estado funcional (ECOG ≥ 2)
Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Episodio previo de NF
Estado nutricional deficiente y/o bajo peso
CAN basal < 1.500 células/ mm^3
Ausencia de profilaxis antibiótica o con GCS-F
Género femenino

CAN= Conteo absoluto de neutrófilos; ECOG= Escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; G-CSF= Factores estimulantes de colonias de granulocitos; NF= Neutropenia febril.

(Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia) y MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer). Las guías vigentes de la NCCN y la ESMO recomiendan el uso de la escala MASCC (Tabla 3), que permite clasificar a los pacientes en dos grupos de riesgo según la probabilidad de complicaciones infecciosas graves y muerte: bajo riesgo (puntaje total ≥ 21) o alto riesgo (puntaje total < 21), de tal manera que los primeros pueden tratarse de manera ambulatoria, mientras que en los segundos es imprescindible el manejo intrahospitalario. Aunque el índice CISNE permite una identificación más precisa de los pacientes de bajo riesgo y ofrece algunas ventajas particulares, no es aplicable a los individuos con neoplasias hematológicas, neutropenia febril inestable o infecciones graves.^{1,4,6,9,10,15-18}

Tabla 3. Componentes e interpretación de la escala MASCC.^{4,6,9,10,15,18}

Parámetro	Puntaje
Carga de la NF:	
- Síntomas ausentes o leves	5
- Síntomas moderados	3
- Síntomas severos	0
No hipotensión (PAS > 90 mmHg)	5
No EPOC	4
Tumor sólido o neoplasia hematológica sin infección micótica previa	4
No deshidratación que requiera de líquidos intravenosos	3
Paciente ambulatorio al inicio de la NF	3
Edad < 60 años	2
Puntaje total máximo: 26	
Interpretación: bajo riesgo ≥ 21 puntos; alto riesgo: < 21 puntos.	

EPOC= Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NF= Neutropenia febril; PAS= Presión arterial sistólica.

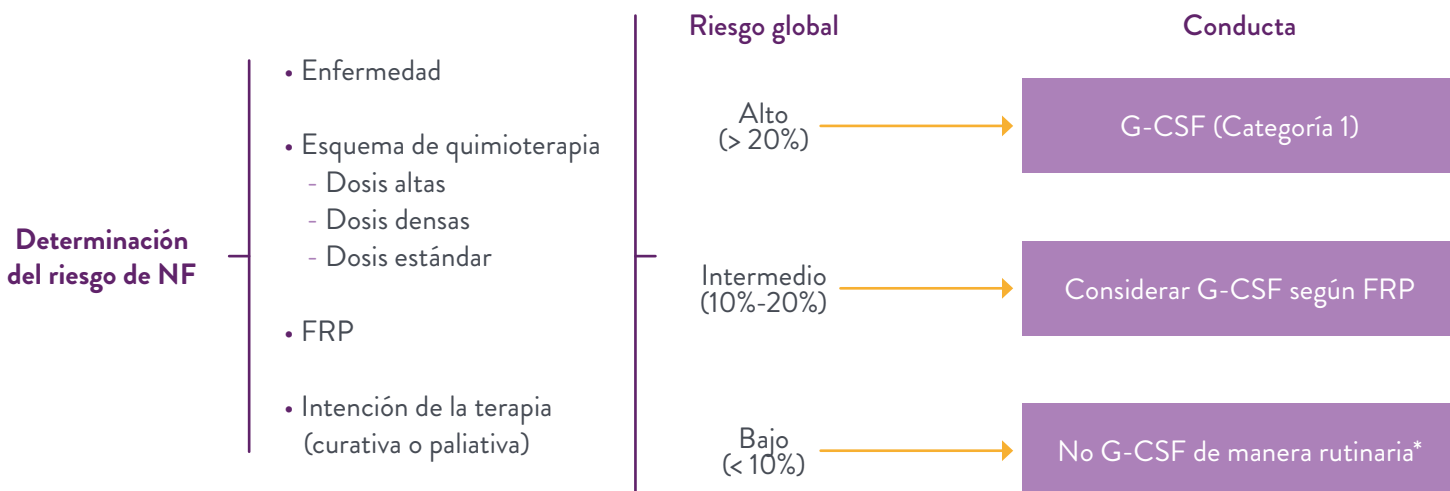
De acuerdo con las pautas establecidas en las guías de la ASCO, la NCCN y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) la necesidad de profilaxis (tanto primaria como secundaria) con G-CSF antes de cada ciclo de quimioterapia mielosupresora, esta determinada fundamentalmente por el nivel de riesgo del paciente, teniendo en cuenta que ciertos factores de riesgo propios del paciente pueden incrementar el riesgo general, sobre todo cuando el esquema de quimioterapia a administrar corresponde a las cate-

gorías de riesgo intermedio o bajo de complicaciones neutropénicas; en este sentido, la guía NCCN 2.2023 propone un algoritmo general para el uso profiláctico primario de G-CSF (Figura 1), así como un algoritmo específico para la profilaxis secundaria con G-CSF.^{4,9,10-15,17}

El manejo de la neutropenia inducida por quimioterapia comprende dos aspectos primordiales: el monitoreo estricto del conteo absoluto de neutrófilos, sobre todo durante los primeros ciclos de quimioterapia (dado que durante estos es más elevada la incidencia de neutropenias severas), y la reducción del riesgo tanto de neutropenias grados 3-4 como de neutropenia febril, mediante la administración profiláctica de G-CSF, luego de la quimioterapia citotóxica. La evidencia acumulada hasta la fecha, derivada de numerosos estudios clínicos controlados y meta-análisis, indica firmemente que la administración profiláctica de G-CSF reduce la duración y severidad del nadir en el CAN inducido por la quimioterapia mielosupresora y, por ende, disminuye de manera significativa no solo el riesgo y la incidencia de neutropenia febril, así como la duración/severidad de la misma, sino también el riesgo de infecciones y la mortalidad asociada a estas últimas, a la vez que permite mantener o incrementar la intensidad de la quimioterapia y es una estrategia relativamente segura y bien tolerada.^{4,7,9-13,15,17}

Ahora bien, en los pacientes con neutropenia febril la toma de decisiones está basada, esencialmente, en la categorización del riesgo de complicaciones/mortalidad y la asignación de los pacientes a dos grupos básicos: de bajo o de alto riesgo, según el puntaje de la escala MASCC o el índice CISNE y la información recopilada en la valoración clínica inicial (Tabla 4), tal como mencionan las distintas guías vigentes, incluyendo la más reciente actualización de la guía NCCN para la prevención y el manejo de las infecciones relacionadas con el cáncer; según esta última, los factores de alto riesgo comprenden, entre otros, un puntaje MASCC > 21 o un puntaje CISNE ≥ 3 , la presencia de insuficiencia hepática o renal, el cáncer progresivo o no controlado y la inestabilidad clínica o la comorbilidad médica significativa. Aunque el componente central del manejo consiste en la antibioticoterapia empírica inicial de amplio espectro, evidencias recientes sustentan la administración de G-CSF, como medida coadyuvante, en los pacientes de alto riesgo con neutropenia febril, sobre todo en aquellos que presentan neutropenia profunda (< 100 células/mm³) y factores de pronóstico adverso (edad > 65 años, inestabilidad clínica, infección diseminada u otras complicaciones), ya que dicha estrategia disminuye la duración/severidad de la neutropenia, reduce el uso de antibióticos y acorta la estancia hospitalaria, entre otros efectos benéficos.^{4,6,9-12,13,15-18}

Figura 1. Algoritmo de la guía NCCN 2.2023 para la profilaxis primaria con G-CSF según el riesgo de neutropenia febril (NF), en pacientes con tumores sólidos o neoplasias malignas no-mieloides.¹³



*Considerar profilaxis para los pacientes con factores de riesgo. FRP= Factores de riesgo del paciente; NF= Neutropenia febril.

Tabla 4. Categorización inicial del riesgo de complicaciones/mortalidad en los pacientes con neutropenia febril.^{6,10,17,18}

Bajo riesgo	Alto riesgo
<ul style="list-style-type: none"> - Puntaje MASCC \geq 21 - Puntaje CISNE $<$ 3 - Paciente ambulatorio al momento de desarrollar fiebre - No comorbilidades significativas - Corta duración anticipada de neutropenia severa (\leq 100 células/mm³ por $<$ 7 días) - Estado funcional ECOG: 0-1 - No insuficiencia renal o hepática - Edad $<$ 60 años - Cáncer en remisión parcial o completa - Tumor sólido - Temperatura $<$ 39°C - Ausencia de inestabilidad hemodinámica ausente - FR \leq 24/minuto - No enfermedad pulmonar crónica o DM - Radiografía de tórax normal - No hipotensión 	<ul style="list-style-type: none"> - Puntaje MASCC $<$ 21 - Puntaje CISNE \geq 3 - Paciente hospitalizado al momento de desarrollar fiebre - Comorbilidades significativas o inestabilidad clínica - Prolongada duración anticipada de neutropenia severa (\leq 100 células/mm³ por \geq 7 días) - Cáncer no controlado/progresivo - Neoplasia hematológica o TACM - Insuficiencia hepática (aminotransferasas 5 veces por encima del límite superior normal) - Insuficiencia renal (depuración de creatinina $<$ 30 ml/minuto) - Neumonía u otra infección compleja al momento de la presentación clínica - Mucositis grado 3-4

DM= Diabetes mellitus; FR= Frecuencia respiratoria, TACM= Trasplante autólogo de células madre.

Con respecto a la utilización clínica de los G-CSF biosimilares, la guía NCCN 3.2024 enfatiza que los biosimilares de pegfilgrastim o filgrastim aprobados por la FDA son apropiados para su uso en sustitución de los correspondientes productos medicinales de referencia, sin que ello afecte la eficacia clínica o la seguridad, ya

que para la aprobación de los G-CSF biosimilares es imprescindible una exhaustiva revisión de la similaridad (estructural, funcional, fisicoquímica, farmacocinética, farmacodinámica, de inmunogenicidad y de eficacia clínica-seguridad) entre estos y los productos medicinales de referencia.^{12,13}

CONCLUSIONES

La neutropenia inducida por quimioterapia y la neutropenia febril son complicaciones serias y graves de la quimioterapia mielosupresora en los pacientes con cáncer, a la vez que constituyen una de las principales limitantes para la administración de dicha quimioterapia y, por consiguiente tienen un impacto adverso significativo sobre el control de la enfermedad y la supervivencia de los pacientes.¹⁻¹²

Por consiguiente, la prevención oportuna de la neutropenia inducida por quimioterapia y la neutropenia febril, mediante la administración de G-CSF (como pegfilgrastim) antes de cualquier ciclo

de quimioterapia mielosupresora es crucial, tal como enfatizan las distintas guías vigentes.^{1-4,6,9-18}

El uso de los biosimilares de G-CSF, actualmente aprobados, permite reducir los costos de la atención en salud de los pacientes y es una estrategia avalada por las guías, entre ellas la más reciente actualización de la guía de práctica clínica para el uso de los factores de crecimiento hematopoyético, emitida por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN 3.2024).^{1-4,11-14,17}

Referencias: 1. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aspro M. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: a beast of burden that needs to be tamed? *Oncologists* 2022; 27: 625-36. 2. Blayney DW, Schwartzberg L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: a review. *Cancer Treat Rev* 2022; 109: 102427. 3. Crawford J, Moore DC, Morrison VA, Dale D. Use of prophylactic pegfilgrastim for chemotherapy-induced neutropenia in the US: a review of adherence to present guidelines for usage. *Cancer Treat Res Commun* 2021; 29: 100466. 4. Ba Y, Shi Y, Jang W, et al. Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges. *Cancer Biol Med* 2020; 17: 895-909. 5. Epstein RS, Aapro MS, Basu Roy UK, et al. Patient burden and real-world management of chemotherapy-induced myelosuppression: results from an online survey of patients with solid tumors. *Adv Ther* 2020; 37: 3606-18. 6. Zimmer AJ, Freifeld AG. Optimal management of neutropenic fever in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2019; 15: 19-24. 7. Link H. Hematopoietic growth factors in the management of anemia and febrile neutropenia. *Breast Care* 2019; 14: 93-8. 8. Okunaka M, Kane D, Matsui R, et al. Comprehensive analysis of chemotherapeutic agents that induce infectious neutropenia. *Pharmaceuticals* 2021; 14: 681-92. 9. Gupta A, Abbasi B, Gupta S. Management of chemotherapy induced neutropenia - an unmet clinical need. *Am J Biomed Sci Res* 2019; 4: 313-3. 10. Rasmy A, Al Mashaihi M, Ameen A. Chemotherapy-induced febrile neutropenia in solid tumors. *Gulf J Oncol* 2017; 1: 77-84. 11. Crawford J, Becker PS, Armitage JO, et al. Myeloid Growth Factors, version 2.2017. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15: 1520-41. 12. Becker PS, Griffiths EA, Alwan LM, et al. NCCN guidelines insights: Hematopoietic growth factors, version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020; 18: 12-22. 13. Griffiths EZ, Roy V, Alwan L, et al. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines): Hematopoietic growth factors, version 2.2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf. 14. Smith TJ, Bellisle K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3199-3212. 15. Klustersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v111-8. 16. Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, de Castro EM, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). *Clin Transl Oncol* 2019; 21: 75-86. 17. AJMC Evidence-Based Oncology. Guidelines in the management of febrile neutropenia for clinical practice. 2020; AJMC. <https://www.ajmc.com/view/guidelines-in-the-management-of-febrile-neutropenia-for-clinical-practice>. 18. Baden LR, Swaminathan S, Almyroudis NG, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and treatment of cancer-related infections, version 3.2022. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf.

El laboratorio titular del registro sanitario ha revisado la totalidad del contenido y verificado su contundencia con el registro sanitario aprobado.
ISSN 2011-5210



ESCANEE EL CÓDIGO QR O HAGA CLICK EN EL SIGUIENTE ENLACE
www.epdservicios.com/pdflegalesco/oncology/legales%20Genfilgras%20peg.pdf
PARA VER LA INFORMACIÓN COMPLETA DEL REGISTRO SANITARIO Y LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR DE GENFILGRAS PEG®

COL2281654. MATERIAL EXCLUSIVO PARA EL CUERPO MÉDICO

