

# Soporte psicooncológico en cáncer de mama: actualización y tratamientos eficaces

F. MONTESINOS MARÍN

*Asociación Española Contra el Cáncer. Instituto ACT. Madrid*

## RESUMEN

Se presentan datos actualizados acerca del impacto psicológico asociado al diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama y se valora la utilidad de las principales intervenciones psicológicas en este ámbito. Se analiza la eficacia diferencial según el tipo de abordaje que estas plantean (existencial, psicoeducativo, cognitivo-conductual), y se incluyen datos recientes provenientes de tratamientos denominados *de tercera generación*. Si bien la mayoría de las intervenciones han mostrado ser eficaces, las intervenciones cognitivo-conductuales se consideran entre las que vienen mostrándose más útiles. No obstante, es necesaria mayor investigación que permita establecer intervenciones breves y ajustadas y que garanticen su eficacia a largo plazo. La Terapia de Aceptación y Compromiso está mostrando datos prometedores en este sentido.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Psicooncología. Intervenciones psicológicas.

## ABSTRACT

*Up-to-date data on psychological impact associated with breast cancer diagnosis and treatment are presented and usefulness of psychological interventions is evaluated. Efficacy of different interventions (existential, psychoeducational, cognitive-behavioral) is analyzed, and recent data coming from third-wave treatments are considered. Although most interventions are showing their efficacy, cognitive-behavioral ones are considered between the most useful. Anyway, new studies are needed to permit establishing brief and well-adjusted interventions which guarantee their efficacy in the long term. In this sense, Acceptance and Commitment Therapy is showing to be a promising approach.*

**KEY WORDS:** Breast cancer. Psycho-oncology. Psychological interventions.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres. Los avances médicos han supuesto un notable incremento de la supervivencia y ello ha planteado nuevos retos a la hora de abordar las repercusiones psicológicas de esta enfermedad. En este trabajo se revisarán las consecuencias psicológicas más frecuentes en estas pacientes para examinar posteriormente las intervenciones psicológicas más habituales poniendo un especial

interés en las aportaciones recientes y su eficacia demostrada hasta el momento.

## EL IMPACTO PSICOLÓGICO ASOCIADO AL CÁNCER DE MAMA

Las barreras psicológicas que se asocian al cáncer de mama están presentes ya con anterioridad al diagnóstico. El miedo al cáncer de mama parece estar en la raíz

de la no participación en los programas de detección precoz de esta enfermedad (1). Una vez recibido el diagnóstico de cáncer de mama, se ha constatado la existencia de un patrón general de respuesta (2) que se asemeja al característico tras escuchar malas noticias. Destacarían como las principales respuestas emocionales ansiedad y depresión, acompañadas de irritabilidad, hostilidad, sentimientos de culpa, decepción, opresión, tristeza y desesperanza, pérdida de apetito y alteraciones del sueño, la experimentación de pensamientos intrusivos sobre el diagnóstico y su impacto en el futuro, el deterioro temporal de la capacidad de concentración, insensibilidad, e incluso desrealización (3-5). A medio plazo pueden presentarse alteraciones en el plano conyugal y sexual, así como disminución de la actividad (4,6) y malestar asociado a las relaciones interpersonales (7).

El porcentaje de pacientes que muestran algún grado de afectación psicológica al año suele rondar el 30% (2). Entre los factores que parecen moderar el impacto figuran el estadio en que se diagnostica la enfermedad (5,7), la evolución de la enfermedad (2) y la edad. Las enfermas de mayor edad parecen manifestar menor estrés emocional y menos problemas psicosociales y de menor severidad (8,9). El tipo de cirugía al que son sometidas las pacientes se ha asociado a un diferente impacto emocional (10,11). Otros factores psicológicos relacionados con el impacto del cáncer de mama son los estilos de afrontamiento (10), el apoyo social (5,10), las preferencias de información y la morbilidad psicológica y psiquiátrica pretratamiento (10).

Las reacciones psicológicas al postratamiento con gran frecuencia están marcadas por el recuerdo del cáncer y la incertidumbre de cuándo reaparecerá (12). La posibilidad de progresión o recurrencia del cáncer parece ser la principal preocupación expresada por pacientes de cáncer (13), siendo especialmente predominante en las enfermas de cáncer de mama (14). El miedo a la recidiva puede ser desencadenado por diferentes recordatorios de la enfermedad, que incluyen la experiencia de síntomas físicos incluso mínimos (15). La preservación del pecho puede mejorar el impacto psicológico y sobre la sexualidad y la imagen corporal, aunque la evidencia hasta el momento no es concluyente (16).

Además del miedo a la recidiva, la literatura menciona otras fuentes de preocupación habituales y persistentes en las afectadas que suelen ser evitadas, y que predominan especialmente en pacientes jóvenes (9). Entre las que destacan las relacionadas con los tratamientos y sus efectos secundarios, incapacidad y dependencia, soledad y aspectos sociales, cuestiones económicas, el temor a la muerte, no ver crecer a los hijos o no poder tenerlos, los efectos de la enfermedad sobre el trabajo (8,14,17) y preocupaciones relacionadas con la feminidad y sexualidad (5,8).

En las pacientes diagnosticadas destacan especialmente los trastornos del estado de ánimo (9), siendo su presencia bastante superior a la estimada para los pacientes médicos en general (18) y para pacientes con tumores benignos (19). Además, diferentes estu-

dios coinciden en constatar la existencia de reacciones de ansiedad en un elevado porcentaje de enfermas (índices superiores en muchos casos al 40%) (9). Su aparición suele ser bastante precoz, y parece estar presente ya desde que la paciente detecta los primeros síntomas de la enfermedad (20), y también parece ser una reacción habitual en los momentos previos a la cirugía y tras esta, disminuyendo a lo largo del primer año tras la intervención quirúrgica (20). La ansiedad es superior en pacientes con tendencias ansiosas premórbidas (3,20), y se ha constatado que puede exacerbar síntomas como anorexia, vómitos y fatiga (21). Igualmente, se ha constatado que contribuye a aumentar el recuerdo de los efectos secundarios de la quimioterapia (22).

Por otro lado, en mujeres supervivientes de cáncer de mama se ha detectado una tasa de incidencia del trastorno de estrés postraumático del 2% (23).

La vivencia de la enfermedad y la adaptación de la persona afectada varían dependiendo el estilo de afrontamiento adoptado. Muchos estudios se centran en el tipo de afrontamiento más efectivo en las pacientes. El afrontamiento evitativo tanto centrado en el problema como centrado en la emoción ha aparecido significativamente asociado con mayor ansiedad y depresión en mujeres diagnosticadas, mientras que el afrontamiento activo centrado en el problema está ligado a menores niveles de malestar (9). En la misma línea, la evitación cognitiva en pacientes recién diagnosticadas ha predicho un peor ajuste a los tres años (24).

Por otro lado, el paso del tiempo no supone la remisión de los síntomas psicológicos o la finalización del impacto emocional en pacientes libres de enfermedad (25). Las supervivientes de cáncer de mama se han mostrado significativamente más deprimidas (3) y con niveles superiores de ansiedad (26). La prevalencia de sintomatología indicativa de alteraciones psicopatológicas es mayor en estudios que obtienen sus datos a través de medidas de autoinforme, oscilando entre el 14 y el 47% (3,25).

Otra vertiente la constituyen las complicaciones de índole sexual y las relacionadas con la imagen corporal. Alteraciones de dicha imagen corporal en supervivientes, que implican sentimientos de menor atractivo físico y evitación de actividades sociales y recreativas, han sido ligadas en la literatura al cáncer de mama y la mastectomía (26,27). Asimismo, y en relación con dichas alteraciones de la imagen corporal, se han detectado disminuciones significativas en el deseo y la actividad sexual de las pacientes tras el tratamiento, junto a dispareunia, pérdida de lubricación y expansión vaginal, y mayor dificultad para alcanzar el orgasmo (25,28). Finalmente, es importante destacar cómo la familia de la paciente también se ve afectada emocionalmente, lo que a su vez puede generar repercusiones en la propia afectada. Los niveles de malestar emocional, incertidumbre y conflictos de roles tras el diagnóstico parecen ser superiores tanto en pacientes como sus parejas en comparación con las que reciben un diagnóstico de enfermedad benigna y sus parejas (29).

Una vez revisadas las alteraciones psicológicas más frecuentes se indicarán las intervenciones más comúnmente utilizadas en el abordaje de dichas alteraciones y la evidencia empírica demostrada.

#### INTERVENCIONES PSICOLÓGICAS EFICACES EN CÁNCER DE MAMA

Algunas intervenciones psicológicas se han orientado hacia diferentes aspectos asociados al cáncer, como la preparación para intervenciones quirúrgicas, el tratamiento de las náuseas y vómitos anticipatorios, el apoyo durante el tratamiento con radioterapia y el alivio del dolor. No obstante, nos centraremos en este apartado fundamentalmente en las aproximaciones terapéuticas dirigidas a promover la adaptación general al cáncer y que han mostrado su efectividad en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Aunque algunos autores establecen clasificaciones en función del formato individual o grupal de la terapia, se optará aquí por clasificar las intervenciones en función del tipo de abordaje utilizado, independientemente de si el formato de aplicación es individual o grupal, ya que es la primera diferenciación la que se considera clave a hora de valorar la eficacia de la intervención. Se introducirán en primer lugar las terapias de corte existencial para presentar posteriormente las intervenciones psicoeducativas y a continuación las llamadas cognitivo-conductuales, para finalizar con los avances en psicooncología procedentes de las llamadas *terapias de tercera generación*.

#### TERAPIA DE GRUPO DE APOYO EXPRESIVA

Entre las intervenciones propuestas a partir de la psicoterapia existencial destaca la llamada *Terapia de Grupo de Apoyo Expresiva (SET)* propuesta por Spiegel (30), que persigue, de forma no estructurada, crear un entorno de apoyo donde los participantes son animados a expresar emociones difíciles, confrontar sus problemas, fortalecer sus relaciones y encontrar un significado mejorado para sus vidas. La experiencia de estos autores con grupos reducidos mostró que las pacientes informaban de menos sentimientos de tristeza, soledad, y aislamiento, mejoras en la autoestima y en la comunicación con el médico y la familia así como una reducción de la necesidad de negar la enfermedad (31). En pacientes con cáncer de mama metastásico consiguieron mejoras en calidad de vida (reducción del estrés y el dolor) (32), además de disminuciones en la supresión de afecto negativo, incrementos en el control de conductas agresivas, desconsideradas, impulsivas e irresponsables al año de la intervención (33). No obstante, estudios recientes que han contado con la participación de un gran número de participantes no han conseguido replicar los resultados (34) por lo que su eficacia no ha quedado del todo establecida, y su uso no se ha extendido más allá del grupo que la ha desarrollado. Uno de

los puntos débiles de esta terapia y que podrían dar razón de este hecho es no haber sido suficientemente sistematizada.

#### INTERVENCIONES PSICOEDUCATIVAS

Las denominadas *intervenciones psicoeducativas* se centran básicamente en proporcionar, clarificar y corregir información al enfermo acerca de la enfermedad, las pruebas, los tratamientos, los recursos comunitarios, las reacciones emocionales comunes ante la enfermedad y los mecanismos para el afrontamiento (35). Por tanto predominan en ellas los elementos informativos y educativos aunque en ocasiones suelen estar combinados con otras técnicas, y son aplicadas habitualmente en grupo. Montazeri (36) incluyó como componentes fundamentales educación, entrenamiento en habilidades de afrontamiento, apoyo emocional y psicoterapia y consiguió reducciones en ansiedad y depresión al año. Taylor (37), en una intervención psicoeducativa que incluyó relajación, espiritualidad y religión en el afrontamiento de la enfermedad, afrontamiento del miedo a la recurrencia y vías para utilizar y mantener el apoyo social, consiguió mejoras en conocimiento del cáncer de mama por parte de las pacientes y mejoras en el estado de ánimo. En general, se considera que este tipo de intervenciones son útiles a la hora de esclarecer la información de las pacientes y reducir la ansiedad asociada al desconocimiento (38), sin embargo, al ser aplicada en combinación con otro tipo de técnicas y procedimientos se desconoce el efecto de este tipo de intervenciones y no está probada su utilidad para aquellas pacientes que muestran un mayor grado de afectación psicológica.

#### TERAPIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES

Desde la terapia de conducta han sido propuestos inicialmente los tratamientos conductuales y posteriormente los llamados cognitivo-conductuales. Entre las técnicas incluidas en estos tratamientos destacan la relajación, la visualización, el *biofeedback*, la planificación de actividades, la reestructuración cognitiva, y el entrenamiento en autoinstrucciones o en habilidades para la resolución de problemas. Entre los estudios que utilizaron el *biofeedback* destaca el de Davis (39), quien utilizando *biofeedback* electromiográfico combinado con relajación e imaginación positiva, obtuvo resultados positivos en estado afectivo y afrontamiento a los 8 meses en comparación con las pacientes que no habían recibido tratamiento. Bridge y cols. (40) consiguieron mejoras en la alteración del estado de ánimo mediante la relajación, y en mayor grado si se añadía entrenamiento en imaginación. Otros estudios han mostrado mejoras en depresión y manejo de la ira y disminución de fatiga en pacientes de cáncer de mama (41,42). A través del entrenamien-

to en manejo del estrés y habilidades de comunicación se ha conseguido promover estrategias de afrontamiento más adaptativas (43). Asimismo, al comparar la terapia cognitivo-conductual en grupo (incluyendo relajación, solución de problemas, establecimiento de metas) con una terapia de grupo no estructurada se han encontrado resultados más favorables para la primera en depresión, calidad de vida y autoestima (44). La efectividad de la relajación ha sido puesta de manifiesto por el metaanálisis publicado por Luebbert (45) que sintetiza los efectos del entrenamiento en relajación en 15 estudios controlados aleatorizados que sumaban más de 700 pacientes de cáncer en tratamiento de los que un elevado porcentaje eran pacientes de cáncer de mama. Los resultados muestran que la intervención produjo efectos positivos significativos en depresión, ansiedad, hostilidad y en la sintomatología relacionada con los tratamientos médicos (náuseas, dolor, presión sanguínea y pulso sanguíneo).

Otra terapia que incluye básicamente técnicas cognitivo-conductuales aunque combinadas con componentes provenientes de las terapias existenciales es la denominada *terapia cognitivo-existencial* propuesta por Kissane (46). Entre sus metas se propone promover un entorno de apoyo, facilitar el trabajo de duelo ante las pérdidas, favorecer patrones cognitivos adaptativos, potenciar la resolución de problemas y mejorar las estrategias de afrontamiento, aportar un sentido de control y examinar prioridades para el futuro. En el estudio de Kissane (46) la aplicación de esta terapia en grupo a pacientes de cáncer de mama en tratamiento de quimioterapia consiguió niveles de ansiedad significativamente inferiores a los del grupo control.

Dentro de las terapias cognitivo-conductuales merece ser destacada la *Terapia Psicológica Advuante (TPA)* (47) que ha sido propuesta como un complemento del tratamiento médico tradicional, de ahí su nombre. La terapia asume un modelo cognitivo de ajuste a la enfermedad, afirmando que las valoraciones, interpretaciones y evaluaciones que el individuo formula acerca del cáncer determinan sus reacciones emocionales y conductuales. Los componentes de la terapia incluyen la expresión de sentimientos, técnicas conductuales (donde incluyen entrenamiento en relajación, visualización y planificación de actividades), técnicas cognitivas (distracción, autoinstrucciones, repetición cognitiva, reestructuración cognitiva: comprobación en la realidad, reatribución, pensamiento no catastrófico e inversión de papeles) y trabajo con parejas (uso de la pareja como coterapeuta y entrenamiento en comunicación). Incrementos en espíritu de lucha y descensos significativos en desesperanza, preocupación ansiosa, fatalismo, ansiedad y sintomatología psicológica, y un ajuste más positivo a la enfermedad y su tratamiento han sido mostrados en pacientes que recibieron esta terapia, y la mejoría alcanzada se mantenía un año más tarde (48). TPA también se ha mostrado superior frente a una terapia de *counselling* (49). En España, ha sido estudiada la efectividad de la TPA en enfermas de cáncer de mama

consiguiendo disminuciones en depresión tras el tratamiento (50).

Según algunos autores, las terapias cognitivo-conductuales se encuentran entre las más ampliamente ofertadas a los pacientes oncológicos debido a su efectividad, brevedad, orientación hacia el control de síntomas y la calidad de vida, y fácil aceptación por parte de los enfermos gracias al énfasis en la mejora del sentido de control personal y la autoeficacia (51). A pesar de la aceptación de que gozan hoy día, y los numerosos estudios que avalan su eficacia, conviene recordar que las intervenciones no siempre son tan breves y con frecuencia los resultados adolecen de datos de seguimiento, y que los estudios no han establecido la eficacia diferencial de sus diferentes componentes ni se han centrado en mejorar el balance coste-beneficio proponiendo intervenciones lo más breves y ajustadas posible a las necesidades de las pacientes. Al contrario, se han continuado promoviendo paquetes de intervención sin tener la garantía de que todos sus componentes estén justificados desde el punto de vista de su eficacia. Por otro lado, estas terapias no han incorporado suficientemente el papel que juega el afrontamiento evitativo en el mantenimiento de las alteraciones psicopatológicas mencionado anteriormente (9,24) ni están ofreciendo soluciones satisfactorias para la prevención y el abordaje de las secuelas psicológicas en supervivientes (3,25,26), el afrontamiento de recidivas y de recaídas psicológicas relacionadas con los miedos y preocupaciones persistentes, o las alteraciones emocionales derivadas de situaciones altamente estresantes que no pueden ser modificadas o reinterpretadas. Sin embargo, una nueva generación de terapias enraizadas en la terapia de conducta está planteando nuevas aproximaciones a estas cuestiones.

#### TERAPIAS DE TERCERA GENERACIÓN

En los últimos años están siendo propuestas nuevas intervenciones, que han abordado algunos de los retos pendientes. La denominada *tercera ola de la terapia de conducta* (52) enfatiza la necesidad de un cambio *contextual* en lugar de orientarse predominantemente al cambio directo de determinados síntomas psicológicos (como sí hacían la mayoría de terapias anteriores de corte cognitivo-conductual o de segunda generación), centrándose en la función de los eventos privados (pensamientos, reacciones emocionales, recuerdos...) más que en su forma, y se orienta a la construcción de repertorios de comportamiento flexibles y efectivos y todo ello desde posiciones empíricas y teóricamente fundamentadas.

Aunque estas terapias han sido propuestas para el tratamiento de trastornos y dificultades psicológicas muy diversos (53), algunas han sido aplicadas en el ámbito de la psicooncología y se han publicado resultados prometedores. La más completa de las terapias de tercera generación es la *terapia de aceptación* y

*compromiso (ACT)* (54,55). Junto a esta destaca el *mindfulness* y en concreto la llamada *Reducción de estrés* basada en *mindfulness* (56), que constituye una intervención grupal relativamente breve centrada en la meditación. La aplicación de esta terapia en enfermos de cáncer de mama y próstata ha aportado mejoras en calidad de vida, síntomas de estrés y calidad del sueño, y cambios favorables en el funcionamiento del sistema inmune y en grado moderado a nivel hormonal (56), además de una reducción de los trastornos del sueño (57). En cuanto a la Terapia de Aceptación y Compromiso, se trata de una aproximación terapéutica específicamente diseñada para el tratamiento de la *evitación experiencial* (58) y surgida desde el análisis funcional del comportamiento, que ha sido aplicada en diversas temáticas dentro del ámbito de la psicología clínica y de la salud (53), y descritas sus posibilidades de aplicación en el campo de la psicooncología (59). Por *trastorno de evitación experiencial* se entiende un patrón rígido de evitación de los eventos privados, de manera que la persona intencionadamente evita el contacto con pensamientos, sensaciones, sentimientos, recuerdos... evitación que a corto plazo resulta "rentable" dado el alivio que puede suponer, pero a largo plazo implica un alto coste debido a las limitaciones a la hora de actuar en las facetas más valiosas para la persona (58). A diferencia de otros tratamientos como la TPA, ACT no se orienta a la disminución o el control de síntomas psicológicos, sino que se centra en los valores del sujeto y en promover acciones valiosas alterando la función de las barreras psicológicas (los pensamientos, las preocupaciones, los recuerdos...) que estarían a la base de la evitación. ACT ha mostrado ser eficaz en enfermos de cáncer de mama, tanto en estudios de caso (60) como en ensayos clínicos (12) y en estudios aleatorizados (61), y también está revelando su utilidad en el ámbito de la sexualidad (62). Así, ACT ha sido efectiva en la disminución de la interferencia del miedo a la recidiva. En el estudio realizado por el autor de este trabajo, una única sesión de intervención individual que incluía técnicas basadas en ACT (esclarecimiento de valores y exposición) permitió cambios significativos en intensidad e interferencia de este miedo en la mayoría de las participantes, cambios que no se apreciaron en las pacientes en lista de espera, así como disminuciones en malestar emocional y preocupación ansiosa y un mayor nivel de actividad en las facetas que más valoraban en su vida. En la misma línea, los resultados del ensayo clínico realizado por Páez y cols. (61) revelaron una mayor eficacia de ACT en comparación con intervenciones basadas en técnicas cognitivas. Tras 8 sesiones de intervención que combinaron formato individual y grupal, se consiguieron cambios significativos muy superiores en las pacien-

tes tratadas con ACT en comparación con las que fueron tratadas con técnicas de control cognitivo en ansiedad, depresión, calidad de vida y satisfacción con las áreas valiosas que estaban inicialmente afectadas, y los cambios se mantuvieron y fueron especialmente significativos al año de seguimiento. Los datos, en la misma línea de los recogidos de la aplicación de esta terapia en otros ámbitos (53), arrojan interesantes resultados que se hacen más evidentes con el paso del tiempo y en los seguimientos. La terapia parece actuar alterando el patrón de evitación presente en las pacientes más afectadas, generando una rápida activación conductual y desempeñando un papel preventivo de secuelas psicológicas posteriores. En cualquier caso, la investigación está en marcha y aunque ACT parece ser prometedora en cuanto al conocimiento de los componentes clave, son pocos los estudios publicados hasta el momento y es necesaria más investigación al respecto.

En resumen, se puede afirmar que a estas alturas está ampliamente documentado el impacto psicológico a diferentes niveles (emocional, cognitivo, relacional...) del cáncer de mama, y tras recorrer los principales tratamientos propuestos desde la terapia de apoyo expresiva, las intervenciones psicoeducativas, la terapia cognitivo-conductual y las terapias de tercera generación, puede sostenerse que existe ya un número suficiente de estudios que avalan la eficacia de las intervenciones psicológicas, en especial las propuestas desde una aproximación cognitivo-conductual, sobre todo para el abordaje de los trastornos psicológicos asociados al diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad y las secuelas emocionales que con frecuencia conlleva. Es necesario continuar investigando para proporcionar a los psicooncólogos procedimientos lo más eficientes y ajustados posibles, identificando los componentes más eficaces, mejorando todavía más la relación coste-beneficio e individualizando las intervenciones. Por tanto, podemos considerar que está plenamente justificada la necesidad de proporcionar intervenciones psicológicas eficaces a las afectadas de cáncer de mama, mientras se avanza en la formación de los profesionales y en la divulgación de los estudios más recientes.

CORRESPONDENCIA:

Francisco Montesinos Marín  
Instituto ACT  
C/ Fleming, 44, bajo, puerta 7  
28036 Madrid  
e-mail: francisco.montesinos@institutoact.es

## BIBLIOGRAFÍA

1. Durá E, Andreu Y, Galdón MJ, et al. Razones de no asistencia a un programa de cribado mamográfico. *Psicooncología* 2004; 1(1): 31-50.
2. Andreu Y, Galdón MJ, Ibáñez E. Reacciones emocionales a través del estadio en cáncer de mama. *Psicothema* 1991; 3(2): 283-296.
3. Morris T. Psychological adjustment to mastectomy. *Cancer Treat Rev* 1979; 6: 41-61.
4. Meyerowitz, B. Psychosocial correlates to breast cancer and its treatments. *Psychol Bull* 1980; 87: 108-31.
5. Die Trill M. Aspectos psicológicos y psiquiátricos del cáncer de mama. Revisión en *Cáncer* 2002; 16(6): 304-12.
6. Ganz PA, Kwan L, Stanton AL, et al. Quality of life at the end of primary treatment of breast cancer: first results from the moving beyond cancer randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(5): 376-87.
7. Bloom JR, Cook M, Fotopoulos S, Flamer D, Gates C, Holland JC, et al. Psychological response to mastectomy: a prospective comparison study. *Cancer* 1987; 59: 189-96.
8. Spencer SM, Lehman JM, Wynings C, et al. Concerns about breast cancer and relations to psychosocial well-being in a multiethnic sample of early-stage patients. *Health Psychol* 1999; 18(2): 159-68.
9. Epping-Jordan JE, Compas BE, Osowiecki DM, et al. Psychological adjustment in breast cancer: processes of emotional distress. *Health Psychology* 1999; 18(4): 315-26.
10. Glanz K, Lerman C. Psychosocial impact of breast cancer: a critical review. *Ann Behav Med* 1992; 14: 204-12.
11. Olivares ME. Cirugía mamaria: aspectos psicológicos. *Psicooncología* 2007; 4(2-3): 447-64.
12. Montesinos F. Significados del cáncer y procedimientos clínicos para promover la aceptación. Tesis doctoral. Almería: Universidad de Almería; 2005.
13. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, Peters ML, de Rijke JM, et al. Concerns of former breast cancer patients about disease recurrence: a validation and prevalence study. *Psychooncology* 2008; 17(11): 1137-45.
14. Dunn J, Steginga SK. Young women's experience of breast cancer: defining young and identifying concerns. *Psychooncology* 2000; 9: 137-46.
15. Ferrell BR, Grant M, Funk B, Otis-Green S, et al. Quality of life in breast cancer survivors as identified by focus groups. *Psychooncology* 1997; 6: 13-23.
16. Hall A, Fallowfield L. Psychological outcome of treatment for early breast cancer: a review. *Stress and Illness* 1989; 5(3): 167-75.
17. Ohaeri JU, Campbell OB, Ilesanmi AO, et al. Psychosocial concerns of Nigerian women with breast and cervical cancer. *Psychooncology* 1998; 7: 494-501.
18. Irvine D, Crooks D, Browne G. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 1991; 67: 1097-117.
19. Morris T, Greer HS, White P. Psychological and social adjustment to mastectomy: a two-year follow-up study. *Cancer* 1977; 43: 1613-8.
20. Fallowfield L J, Hall A, Maguire P, et al. Psychological effects of being offered choice of surgery for breast cancer *BMJ* 1994; 309: 448.
21. Jacobsen PB, Bovberg DH, Redd WH. Anticipatory anxiety in women receiving chemotherapy for breast cancer. *Health Psychol* 1993; 12: 469-75.
22. Cameron LD, Leventhal H, Love RR. Trait anxiety, symptom perceptions, and illness-related responses among women with breast cancer in remission during a tamoxifen clinical trial. *Health Psychol* 1998; 17: 459-69.
23. Smith MY, Redd WD, Peyser C, et al. Posttraumatic stress disorder in cancer: a review. *Psychooncology* 1999; 8: 521-37.
24. Hack TF, Degner LF. Coping responses following breast cancer diagnosis predict psychological adjustment three years later. *Psychooncology* 2004; 13: 235-47.
25. Sneeuw KC, Aaronson NK, Yarnold JR. Cosmetic and functional outcomes of breast conserving treatment for early stage breast cancer 2: relationship with psychosocial functioning. *Radiother Oncol* 1992; 25: 160-6.
26. Polinsky ML. Functional status of long-term breast cancer survivors: demonstrating chronicity. *Health Soc Work* 1994; 19: 165-73.
27. Fobair P, Stewart SL, Chang S, et al. Body image and sexual problems in young women with breast cancer. *Psychooncology* 2005; 1(7): 579-4.
28. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, et al. Quality of life in long-term, disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(1): 39-49.
29. Northouse LL. The impact of breast cancer on patients and husbands. *Cancer Nurs* 1989; 12: 276-84.
30. Spiegel D, Classen C. *Group Therapy for Cancer Patients: a Research Based Handbook of Psychosocial Care*. New York: Basic Books; 2000.
31. Spiegel D, Bloom JR. Group therapy and hipnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosom Med* 1983; 45: 333-9.
32. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1719-26.
33. Giese-Davis J, Koopman C, Butler LD, et al. Change in emotion regulation strategy for women with metastatic breast cancer following supportive-expressive group therapy. *J Consult Clin Psychol* 2002; 70(4): 916-25.
34. Classen C, Kraemer HC, Blasey C, et al. Supportive-expressive group therapy for primary breast cancer patients: a randomized prospective multicenter trial. *Psychooncology* 2007; 17(5): 438-47.
35. Massie MJ, Holland JC, Straker N. *Psychotherapeutic interventions*. En: Holland JC, Rowland JH. *Handbook of Psychooncology*. New York: Oxford University Press; 1990.
36. Montazeri A, Jarvandi S, Haghghat S, Vahdani M, Sajadian A, Ebrahimi M, et al. Anxiety and depression in breast cancer patients before and after participation in a cancer support group. *Patient Educ Couns* 2001; 45: 195-8.
37. Taylor KL, Lamdan RM, Siegel JE, Shelby R, Moran-Klimi K, Hrywna M. Psychological adjustment among African American breast cancer patients: one-year follow-up results of a randomized psychoeducational group intervention. *Health Psychol* 2003; 22: 316-23.
38. Font A, Rodríguez E. Eficacia de las intervenciones psicológicas en cáncer de mama. *Psicooncología* 2007; 4(3): 423-46.
39. Davis H. Effects of biofeedback and cognitive therapy on stress in patients with breast cancer. *Psychol Rep* 1986; 59: 967-74.
40. Bridge LR, Benson P, Pietroni PC, et al. Relaxation and imagery in the treatment of breast cancer. *Brit Med J* 1988; 297: 1169-72.
41. Cocker K, Beil D, Kidman A. Cognitive behavior therapy with advanced breast cancer patients: a brief report of a pilot study. *Psychooncology* 1994; (3): 233-7.
42. Hosaka T. A pilot study of a structured psychiatric intervention for Japanese women with breast cancer. *Psychooncology* 1996; 5: 59-64.
43. Sebastián J, Bueno MJ, Mateos de la Calle N, et al. Evaluación de un programa de intervención sobre cáncer de mama. *Boletín de Psicología* 1999; 65: 53-73.
44. Edelman S, Bell DR, Kidman AD. A group cognitive behavior therapy programme with metastatic breast cancer patients. *Psychooncology* 1999; 8: 295-305.
45. Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology* 2001; 10: 490-502.
46. Kissane DW, Grabsch B, Clarke DM, et al. Supportive-expressive group therapy: the transformation of existential ambivalence into creative living while enhancing adherence to anti-cancer therapies. *Psychooncology* 2004; 13(11): 755-68.
47. Moorey S, Greer S. *Psychological Therapy for Patients with Cancer: a New Approach*. Oxford: Heinemann Medical Books; 1989.
48. Moorey S, Greer S, Watson M, et al. Adjuvant psychological therapy for patients with cancer: outcome at one year. *Psychooncology* 1994; 3: 39-46.
49. Moorey S, Greer S, Bliss J, et al. A comparison of adjuvant psy-

- chological therapy and supportive counselling in patients with cancer. *Psychooncology* 1998; 7(3): 218-28.
50. Romero R, Ibáñez E, Monsalve V. La terapia psicológica adyuvante en enfermas con cáncer de mama: un estudio preliminar. En: Gil F. *Manual de Psico-Oncología*. Madrid: Nova Sidonia Oncología; 2000.
  51. Jacobsen PB, Hann DM. Cognitive-behavioral interventions. En: Holland JC. *Psycho-oncology*. New York: Oxford University Press 1998. p. 717-29.
  52. Hayes SC. Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. *Behav Ther* 2004; 35: 639-65.
  53. Luciano MC, editor. *Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT)*. Libro de casos. Valencia: Promolibro; 2001.
  54. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. *Acceptance and commitment therapy. An experiential approach to behavior change*. New York: Guilford; 1999.
  55. Wilson KG, Luciano MC. *Terapia de aceptación y compromiso (ACT)*. Un tratamiento conductual orientado a los valores. Madrid: Pirámide; 2002.
  56. Carlson LA, Speca M, Patel KD, et al. Mindfulness-based stress reduction in relation to quality of life, mood, symptoms of stress and levels of cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and melatonin in breast and prostate cancer outpatients. *Psychoneuroendocrinology* 2004; 29: 448-74.
  57. Shapiro LS, Bootzin RR, Figueredo JA, et al. The efficacy of mindfulness-based stress reduction in the treatment of sleep disturbance in women with breast cancer: an exploratory study. *J Psychosom Res* 2003; 54(1): 85-91.
  58. Luciano MC, Hayes SC. Trastorno de evitación experiencial. *Int J Clin Health Psychol* 2001; 1(1): 109-57.
  59. Páez M, Luciano C, Gutiérrez O. La aplicación de la terapia de aceptación y compromiso (ACT) en el tratamiento de problemas psicológicos asociados al cáncer. *Psicooncología* 2005; 2: 49-70.
  60. Montesinos F, Hernández B, Luciano MC. Aplicación de ACT en pacientes enfermos de cáncer. *Análisis y Modificación de Conducta* 2001; 27(113): 503-23.
  61. Páez M, Luciano C, Gutiérrez O. Tratamiento psicológico para el afrontamiento del cáncer de mama. Estudio comparativo entre estrategias de aceptación y control cognitivo. *Psicooncología* 2007; 4(1): 75-96.
  62. Montesinos F, Páez M. Sexualidad y cáncer de mama: aportaciones desde la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT). *Sexología Integral* 2008; 5(1): 39-46.

**1. Nombre del medicamento:** Ratiogristim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión. Ratiogristim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión. **2. Composición cualitativa y cuantitativa:** Cada ml de solución para inyección o perfusión contiene 60 millones de unidades (MU) (600 µg) de filgrastim. Cada jeringa precargada contiene 30 MU (300 µg) de filgrastim en 0,5 ml de solución para inyección o perfusión. Cada jeringa precargada contiene 48 MU (480 µg) de filgrastim en 0,8 ml de solución para inyección o perfusión. Filgrastim (factor metionil-recombinante estimulador de las colonias de granulocitos humanos) se obtiene por tecnología DNA recombinante en *Escherichia coli* K802. Excipientes: cada ml de solución contiene 50 mg de sorbitol. **3. Forma farmacéutica.** Solución para inyección o perfusión. Solución, transparente e incolora. **4. Datos clínicos. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Ratiogristim® está indicado para reducir la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes con tratamiento quimioterápico citotóxico establecido para neoplasias (a excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos) y en la reducción de la duración de la neutropenia en los pacientes sometidos a tratamiento mioablativo seguido de trasplante de médula ósea y que se considere presenten un riesgo elevado de neutropenia grave prolongada. La eficacia y seguridad de filgrastim es similar en adultos y en niños en tratamiento quimioterápico citotóxico. Ratiogristim® está indicado para la movilización de las células progenitoras de sangre periférica (PBPC). En pacientes, tanto niños como adultos, con neutropenia congénita grave, cíclica o idiopática, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $0,5 \times 10^9/l$ , y con una historia de infecciones graves o recurrentes, está indicada la administración prolongada de Ratiogristim® para aumentar el recuento de neutrófilos y reducir la incidencia y duración de los acontecimientos relacionados con las infecciones. Ratiogristim® está indicado en el tratamiento de la neutropenia persistente (RAN igual o inferior a  $1,0 \times 10^9/l$ ) en pacientes con infección avanzada por VIH, para reducir el riesgo de infecciones bacterianas cuando no sea adecuado el empleo de otras opciones para tratar la neutropenia. **4.2 Posología y forma de administración.** *Requerimientos especiales.* El tratamiento con filgrastim solo deberá administrarse en colaboración con un centro especializado en oncología con experiencia en tratamientos con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF) y hematología y que disponga de aparatos de diagnóstico necesarios. Los procedimientos de movilización y afeéresis deben de llevarse a cabo en colaboración con un centro de oncología-hematología que posea una aceptable experiencia en este campo y donde pueda realizarse la monitorización de las células progenitoras hematopoyéticas de forma adecuada. *Quimioterapia citotóxica establecida.* La dosis recomendada de filgrastim es de 0,5 MU (5 µg)/kg/día. La primera dosis de filgrastim deberá administrarse a partir de las 24 horas siguientes desde la finalización de la quimioterapia citotóxica. Filgrastim se administra en inyección subcutánea diaria o en perfusión intravenosa diaria diluido en una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) y administrado durante un periodo de tiempo de 30 minutos (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*). La vía subcutánea es de elección en la mayoría de los casos. Existe cierta evidencia que proviene de un estudio de administración a dosis única que indica que la dosificación por vía intravenosa puede acortar la duración del efecto. No está clara la relevancia clínica de este hallazgo en la administración a dosis múltiples. La elección de la vía de administración depende de la situación clínica individual. Durante los ensayos clínicos randomizados se utilizó una dosis subcutánea de 23 MU (230 µg)/día (4,0-8,4 µg/kg/día). La dosis diaria de filgrastim se debe mantener hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta que el recuento de neutrófilos retorne a su rango normal. Después de quimioterapia tradicional en tumores sólidos, linfomas y leucemias linfoblásticas se requiere un tratamiento de hasta 14 días para alcanzar este objetivo. Tras el tratamiento de inducción y consolidación en pacientes con leucemia mieloide aguda, la duración del tratamiento puede ser bastante mayor (hasta 38 días) dependiendo del tipo, posología y pautas de administración de la quimioterapia citotóxica utilizada. Los pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica experimentan un aumento transitorio del recuento de neutrófilos que ocurre típicamente 1-2 días después de iniciar la administración de filgrastim. Sin embargo, no se debe suspender el tratamiento con filgrastim hasta que haya pasado el nadir teórico de neutrófilos y el recuento celular retorne a su rango normal, para obtener una respuesta terapéutica mantenida. No se recomienda, por tanto, la interrupción prematura del tratamiento con filgrastim antes de alcanzar el nadir teórico de neutrófilos. *Pacientes tratados con terapia mioablativa seguida de trasplante de médula ósea.* La dosis inicial recomendada de filgrastim es de  $1,0 \text{ MU (10 } \mu\text{g)/kg/día}$ , que se administra en una perfusión intravenosa de 30 minutos o de 24 horas de duración o bien  $1,0 \text{ MU (10 } \mu\text{g)/kg/día}$  en perfusión subcutánea continua de 24 horas al día. Filgrastim debe diluirse en 20 ml de una solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (ver sección *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*). La primera dosis de filgrastim no debe administrarse en las primeras 24 horas después de la quimioterapia citotóxica, pero sí que deberá ser administrada durante las primeras 24 horas de la perfusión de la médula ósea. Una vez sobrepasado el nadir de neutrófilos, la dosis diaria de filgrastim se ajustará según la respuesta celular obtenida de la siguiente forma (ver tabla 1): *Para la movilización de PBPC en pacientes sometidos a terapia mielosupresora o mioablativa seguida de autotrasplante de células progenitoras de sangre periférica.* La dosis recomendada de filgrastim cuando se administra en monoterapia para la movilización de PBPC, es de  $1,0 \text{ MU (10 } \mu\text{g)/kg/día}$  que se administra en perfusión subcutánea continua de 24 horas o bien, como inyección subcutánea única diaria durante un periodo de 5 a 7 días consecutivos. Para administrarse en perfusión, filgrastim debe diluirse en 20 ml de solución de 50 mg/ml de glucosa (al 5%) (ver sección 6.6 para las instrucciones de dilución). Tiempo de leucaféresis: suele ser suficiente la realización de 1 ó 2 leucaféresis en los días 5 y 6 de tratamiento. En otras circunstancias, puede ser necesaria la realización de leucaféresis adicionales. La administración de filgrastim debe mantenerse hasta la realización de la última leucaféresis. La dosis recomendada de filgrastim, para movilizar PBPC tras una quimioterapia mielosupresora, es de  $0,5 \text{ MU (5 } \mu\text{g)/kg/día}$ , que se administra diariamente, en inyección subcutánea, desde el primer día tras concluir la quimioterapia hasta sobrepasar el nadir teórico de neutrófilos y hasta el momento en que el recuento de estas células alcance los niveles normales. Se debe realizar la leucaféresis en el período comprendido entre el aumento de RAN de  $< 0,5 \times 10^9/l$  a  $> 5,0 \times 10^9/l$ . En aquellos pacientes que no hayan sido sometidos a quimioterapia intensiva, suele ser suficiente la realización de una única leucaféresis. En

otras circunstancias, se recomienda la realización de leucaféresis adicionales. *Para la movilización de PBPC en donantes sanos previa al trasplante de células progenitoras de sangre periférica alogénica.* Para la movilización de PBPC en donantes sanos, filgrastim debe administrarse por vía subcutánea a dosis de  $1,0 \text{ MU (10 } \mu\text{g)/kg/día}$  durante 4 ó 5 días consecutivos. Las leucaféresis deben iniciarse en el día 5 y, si fuera necesario, continuar el día 6 con objeto de obtener  $4 \times 10^6$  células CD34/kg de peso del receptor. *Pacientes con Neutropenia Crónica Grave (NCG), Neutropenia congénita.* La dosis inicial recomendada es de  $1,2 \text{ MU (12 } \mu\text{g)/kg/día}$ , por vía subcutánea que se puede administrar como dosis única o dividida en varias tomas. *Neutropenia idiopática o cíclica.* La dosis inicial recomendada es de  $0,5 \text{ MU (5 } \mu\text{g)/kg/día}$ , por vía subcutánea que se puede administrar en dosis única o dividida en varias tomas. *Ajuste de la dosis.* Filgrastim se debe administrar diariamente en inyección subcutánea hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel por encima de  $1,5 \times 10^9/l$ . Una vez alcanzada la respuesta se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Si se desea mantener un nivel de neutrófilos adecuado, es necesaria la administración diaria de filgrastim a largo plazo. La dosis inicial se puede duplicar o dividir por la mitad al cabo de 1 a 2 semanas de tratamiento, dependiendo de la respuesta del paciente. Luego, la dosis se puede ajustar individualmente en intervalos de 1 - 2 semanas con el fin de mantener un recuento medio de neutrófilos entre  $1,5 \times 10^9$  y  $10 \times 10^9/l$ . En los pacientes con infecciones graves se puede proceder a un aumento más rápido de la dosis. En los ensayos clínicos, el 97% de los pacientes que respondieron al tratamiento presentaron una respuesta completa a dosis de  $2,4 \text{ MU (24 } \mu\text{g)/kg/día}$ . En pacientes con NCG, no se ha establecido la seguridad a largo plazo de la administración de filgrastim por encima de  $2,4 \text{ MU (24 } \mu\text{g)/kg/día}$ . *Pacientes con infección por VIH.* *Para la recuperación de la neutropenia.* La dosis inicial recomendada de filgrastim es de  $0,1 \text{ MU (1 } \mu\text{g)/kg/día}$  administrado diariamente en inyección subcutánea, ajustando la dosis hasta un máximo de  $0,4 \text{ MU (4 } \mu\text{g)/kg/día}$  hasta que el recuento de neutrófilos haya alcanzado y mantenido un nivel de (RAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ ). En los ensayos clínicos, >90% de los pacientes respondieron a estas dosis, recuperándose de la neutropenia en una mediana de 2 días. En un pequeño número de pacientes (< 10%) se necesitaron dosis de hasta  $1,0 \text{ MU (10 } \mu\text{g)/kg/día}$  para revertir la neutropenia. *Para mantener el recuento normal de neutrófilos.* Una vez alcanzada la recuperación de la neutropenia, se establecerá la dosis mínima efectiva para mantener este nivel. Se recomienda comenzar el ajuste de dosis administrando subcutáneamente  $30 \text{ MU (300 } \mu\text{g)/día}$  cada dos días. Dependiendo del RAN del paciente podrá ser necesario continuar con el ajuste de la dosis con objeto de mantener el recuento de neutrófilos  $> 2,0 \times 10^9/l$ . En los ensayos clínicos, se requirió la administración de  $30 \text{ MU (300 } \mu\text{g)/día}$  de 1 a 7 días a la semana para mantener el RAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ , siendo la mediana de la frecuencia de dosis de 3 días a la semana. Puede ser necesaria una administración prolongada para mantener el RAN  $> 2,0 \times 10^9/l$ . **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Advertencias especiales.* Filgrastim no debe utilizarse para incrementar la dosis de quimioterapia citotóxica más allá de los regímenes posológicos establecidos (ver más adelante). Filgrastim no debe administrarse a pacientes con neutropenia congénita grave (Síndrome de Kostman) con citogenética anormal (ver más adelante). *Advertencias especiales en pacientes con leucemia mieloide aguda.* *Crecimiento de las células malignas.* El factor estimulante de las colonias de granulocitos puede provocar el crecimiento *in vitro* de las células mieloides y se han observado efectos similares en algunas células no mieloides *in vitro*. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en los pacientes con síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide. Por lo que, filgrastim no está indicado en estas enfermedades. Deberá prestarse especial atención para distinguir el diagnóstico de leucemia mieloide crónica en transformación blástica del de leucemia mieloide aguda. Considerando que los datos disponibles sobre la seguridad y eficacia en pacientes con LMA secundaria son limitados, filgrastim debe administrarse con precaución. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de filgrastim en pacientes menores de 55 años y con LMA de novo con buena citogenética (t(8;21), t(15;17) e inv(16)). *Otras precauciones especiales.* Debe monitorizarse la densidad ósea de todo paciente tratado con filgrastim durante más de 6 meses que presentara una enfermedad osteoporótica de base. Se han notificado raramente reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de G-CSF. Los pacientes con historial reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden presentar un mayor riesgo. La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltrados pulmonares y deterioro de la función pulmonar, pueden ser los síntomas preliminares del síndrome de distrés respiratorio en el adulto (SDRA). Se deberá suspender la administración de filgrastim y administrar el tratamiento apropiado. *Reacciones especiales en los pacientes con cáncer.* *Leucocitosis.* En menos del 5% de los pacientes tratados con filgrastim a dosis superiores a  $0,3 \text{ MU/kg/día}$  (3 µg/kg/día) se ha observado un recuento leucocitario de  $100 \times 10^9/l$  o superior. No se ha observado ninguna reacción adversa directamente atribuible a este grado de leucocitosis. Sin embargo, dada la posibilidad de que aparezcan reacciones asociadas a esta leucocitosis tan intensa, se debe controlar periódicamente el recuento de leucocitos durante el tratamiento con filgrastim. Si el recuento leucocitario supera  $50 \times 10^9/l$  después del nadir teórico, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con filgrastim. Sin embargo, durante la movilización de PBPCs, la administración de filgrastim debe interrumpir o disminuirse la dosis si el recuento de leucocitos aumenta por encima de  $70 \times 10^9/l$ . *Riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia.* Se deberá tener especial precaución en los pacientes tratados con quimioterapia en altas dosis, ya que no se ha demostrado una mejora de los resultados obtenidos sobre el tumor y la intensificación de las dosis de quimioterapia puede conducir a una mayor toxicidad cardiaca, pulmonar, neurológica o dermatológica (consulte la ficha técnica de los distintos agentes quimioterápicos utilizados). El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia y anemia secundaria a la quimioterapia mielosupresora. Los pacientes tratados con altas dosis de quimioterapia (p.ej., dosis completas según el protocolo prescrito), muestran un mayor riesgo de trombocitopenia y anemia. Por eso, se recomienda vigilar periódicamente el recuento plaquetario y el valor del hematocrito. Deberán tomarse medidas de precaución especiales cuando se administren agentes quimioterápicos, tanto solos como combinados, con capacidad conocida de producir trombocitopenia grave. Se ha demostrado que el uso de PBPCs movilizadas por filgrastim reduce la intensidad y duración de la trombocitopenia tras la quimioterapia mioablativa o mielosupresora. *Otras precauciones especiales.* Aún no se conoce el efecto de filgrastim en los pacientes con una reducción considerable de los progenitores mieloides. Filgrastim actúa fundamentalmente sobre los precursores de los neutrófilos, aumentando el recuento de estas células. Por eso, la respuesta podría disminuir en los pacientes con disminución de las células precursoras (como aquellos tratados con radioterapia o quimioterapia intensiva, o aquellos con infiltración tumoral de médula ósea). No se ha determinado el efecto de filgrastim en la enfermedad de injerto contra huésped. El aumento de la actividad hematopoyética de la médula ósea en respuesta a la terapia con factor de crecimiento se ha relacionado con resultados positivos transitorios en imágenes óseas. Esto debería tenerse en cuenta cuando se interpreten resultados de imágenes óseas. *Precauciones especiales en pacientes sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica.* *Movilización.* No hay datos comparativos randomizados prospectivamente de los dos métodos de movilización recomendados (filgrastim en monoterapia, o en combinación con quimioterapia mielosupresora) dentro de la misma población de pacientes. El grado de variación entre cada paciente así como entre las pruebas de laboratorio de las células CD34<sup>+</sup> indica que es difícil establecer una comparación directa entre los diferentes estudios. Es difícil, por lo tanto, recomendar un método óptimo. La elección del método de movilización se debería considerar en relación con todos los objetivos del tratamiento para cada paciente en particular. *Exposición previa a agentes citotóxicos.* Los pacientes que han sido sometidos a una terapia mielosupresora previa muy intensa, pueden no manifestar una movilización suficiente de PBPC para alcanzar el rendimiento mínimo recomendado ( $2,0 \times 10^6$  cél. CD34<sup>+</sup>/kg) o una aceleración en la recuperación plaquetaria, en el mismo grado. Algunos agentes citotóxicos muestran toxicidad especial en el reservorio progenitor hematopoyético, y ello puede afectar negativamente a la movilización de las células progenitoras. Agentes tales como melfalán, carmustina (BCNU) y carboplatino cuando se administran, durante periodos prolongados, previos al intento de movilización de las células progenitoras pueden reducir el rendimiento del mismo. Sin embargo, la administración de melfalán, carboplatino o BCNU junto con filgrastim ha mostrado ser efectiva en la movilización de las células progenitoras. Cuando se requiera efectuar trasplante de células progenitoras de sangre periférica, se recomienda planificar el procedimiento de movilización de células madre al comienzo del periodo de tratamiento del paciente. En estos pacientes, antes de administrar altas dosis de quimioterapia, se prestará especial atención al número de células progenitoras movilizadas. Si los rendimientos no son adecuados, según el valor citado, se deben considerar otras formas alternativas de tratamiento que no requieran el soporte de células progenitoras. *Valoración del rendimiento de células progenitoras.* Se recomienda prestar especial atención al método de cuantificación para valorar el número de células progenitoras recolectadas en los pacientes tratados con filgrastim. Los resultados de los análisis de la citometría de flujo del número de células CD34<sup>+</sup> varían en función de la precisión de la metodología usada, debiéndose interpretar con precaución las recomendaciones numéricas basadas en estudios realizados en otros laboratorios. Los análisis estadísticos de la relación entre el número de células CD34<sup>+</sup> transfundidas y la velocidad de recuperación plaquetaria tras altas dosis de quimioterapia indican que dicha relación es compleja pero continua. La recomendación de un rendimiento mínimo de  $2,0 \times 10^6$  cél. CD34<sup>+</sup>/kg se basa en las experiencias publicadas resultantes de una reconstitución hematológica adecuada. Los rendimientos superiores parecen estar en correlación con una recuperación más rápida, y los inferiores con una recuperación más lenta. *Precauciones especiales en donantes sanos sometidos a movilización de células progenitoras de sangre periférica.* La movilización de PBPC no ofrece ningún beneficio clínico directo a los donantes sanos y solamente debe considerarse en el marco de un trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas. La movilización de PBPC solamente debe considerarse en donantes que cumplan los criterios de elegibilidad clínicos y de laboratorio estándar para la donación de células madre prestando especial atención a los valores hematológicos y a las infecciones. La seguridad y eficacia de filgrastim en donantes  $< 16$  años o  $> 60$  años no está establecida. Después de la administración de filgrastim y procesos de leucaféresis se ha observado trombocitopenia transitoria (plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ ) en el 35% de los sujetos estudiados. Entre ellos, se comunicaron dos casos con plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  que se atribuyeron al procedimiento de leucaféresis. En caso de ser necesaria más de una leucaféresis, se debe prestar especial atención a los donantes que previo a la afeéresis tengan plaquetas  $< 100 \times 10^9/l$ ; en general no se recomienda hacer afeéresis si las plaquetas están por debajo de  $75 \times 10^9/l$ . No deben realizarse leucaféresis a donantes tratados con anticoagulantes o que se sepa que tengan defectos en la homeostasis. Debe suspenderse la administración de filgrastim o reducirse la dosis si el recuento de leucocitos supera los  $70 \times 10^9/l$ . Los donantes tratados con G-CSF para la movilización de PBPC deben controlarse hasta que los índices hematológicos vuelvan a los valores normales. Se han observado modificaciones citogénicas transitorias en donantes sanos tratados con G-CSF. El significado de estos cambios en términos del desarrollo de malignidad hematológica, es desconocido. La seguridad a largo plazo de los donantes continúa en evaluación. No se puede descartar el riesgo de estimulación de algún clon mieloide maligno. Se recomienda que el centro de afeéresis lleve un control y seguimiento sistemático de los donantes de células progenitoras hematopoyéticas durante al menos 10 años para garantizar la seguridad a largo plazo. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes después de la administración de G-CSF. Algunos casos de ruptura esplénica fueron fatales. Por lo tanto, debe realizarse una monitorización clínica del tamaño del bazo (por ej.: examen clínico, ultrasonidos). Debe considerarse un diagnóstico de ruptura esplénica en los donantes y/o pacientes que refieran dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el externo del hombro. *Precauciones especiales para los receptores de PBPC movilizadas con filgrastim.* Los datos disponibles indican que, las interacciones inmunológicas entre el injerto alogénico y el receptor pueden estar asociadas a un incremento del riesgo de enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda o crónica en comparación con el trasplante de médula ósea. *Precauciones especiales en los pacientes con NCG.* *Hemograma.* El recuento de plaquetas se debe controlar cuidadosamente, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. En los pacientes que desarrollen trombocitopenia, es decir, en aquellos con un recuento de plaquetas persistentemente  $< 100,000/\text{mm}^3$  debe valorarse la posibilidad de suspender el tratamiento con filgrastim de forma intermitente o, al menos, reducir la dosis. Existen también otros cambios del hemograma como anemia y aumento transitorio de los progenitores mieloides que obligan a vigilar cuidadosamente el recuento celular. *Transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico.* Conviene establecer cuidadosamente el diagnóstico de neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo. Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la re-evaluación habitual. Si los pacientes con NCG desarrollan una citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con filgrastim; se debe interrumpir la administración de filgrastim si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses). *Otras precauciones especiales.* Se deben excluir las causas que provocan neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas. El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. En los ensayos, el treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal. La hematuria/proteinuria ocurre en un pequeño número

de pacientes con neutropenia crónica grave y diferenciarlo de otros procesos hematológicos como anemia aplásica, mielodisplasia y leucemia mieloide. Antes del tratamiento debe realizarse un hemograma completo con fórmula leucocitaria y recuento de plaquetas, así como un estudio de la morfología de la médula ósea y del cariotipo. Se han descrito casos poco frecuentes (aproximadamente 3%) de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia en pacientes incluidos en ensayos clínicos con NCG tratados con filgrastim. Esta observación sólo se ha hecho en pacientes con neutropenia congénita. El SMD y las leucemias son complicaciones naturales de la enfermedad y su relación con el tratamiento de filgrastim es incierta. Un subgrupo de aproximadamente 12% de pacientes cuyas evaluaciones citogenéticas fueron normales a nivel basal, presentaron posteriormente anomalías, incluyendo monosomía 7, en la re-evaluación habitual. Si los pacientes con NCG desarrollan una citogenética anormal, se debe sopesar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo de continuar con el tratamiento con filgrastim; se debe interrumpir la administración de filgrastim si se desarrolla síndrome mielodisplásico o leucemia. No está claro en la actualidad si el tratamiento mantenido de los pacientes con NCG predispone hacia anomalías citogenéticas, SMD o transformación leucémica. Se recomienda efectuar a los pacientes exámenes morfológicos y citogénicos de la médula ósea a intervalos regulares (aproximadamente cada 12 meses). *Otras precauciones especiales.* Se deben excluir las causas que provocan neutropenia transitoria, como es el caso de las infecciones víricas. El aumento de tamaño del bazo es una consecuencia directa del tratamiento con filgrastim. En los ensayos, el treinta y uno por ciento (31%) de los pacientes presentaron esplenomegalia detectable por palpación. El aumento del volumen del bazo, medido radiográficamente, se presentó al comienzo del tratamiento con filgrastim y tendió a estabilizarse. La progresión del aumento del tamaño del bazo, disminuyó o quedó frenado al reducir la dosis y, sólo un 3% de los pacientes requirieron esplenectomía. Se evaluará de forma regular el tamaño del bazo. Para detectar un aumento anómalo del volumen esplénico basta con realizar palpación abdominal. La hematuria/proteinuria ocurre en un pequeño número

Tabla 1: Recuento de Neutrófilos	Ajuste de la dosis de filgrastim
$> 1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos	Reducir a 0,5 MU (5 µg) /kg/día
Si el RAN permanece $> 1,0 \times 10^9/l$ durante 3 días consecutivos más	Interrumpir el tratamiento con filgrastim
Si el RAN desciende a $< 1,0 \times 10^9/l$ durante el período de tratamiento, se deberá ajustar de nuevo la dosis de filgrastim de acuerdo con los pasos anteriormente indicados	



de pacientes. Es necesario efectuar con regularidad un análisis de orina para controlar esta complicación. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de filgrastim ni en recién nacidos ni en pacientes con neutropenia autoinmune. **Precauciones especiales en pacientes con infección por VIH. Hemograma.** El RAN debe monitorizarse cuidadosamente, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento con filgrastim. Algunos pacientes responden rápidamente a la dosis inicial de filgrastim con un aumento considerable del recuento de neutrófilos. Se recomienda la medición diaria del RAN durante los 2-3 primeros días de la administración de filgrastim. Después, se recomienda que el RAN se mida al menos dos veces por semana durante las dos primeras semanas y posteriormente una vez a la semana o una vez cada dos semanas durante la terapia de mantenimiento. Durante la administración intermitente de 30 MU (300 µg)/día de filgrastim pueden producirse grandes fluctuaciones del RAN a lo largo del tiempo. Con objeto de determinar el nadir del RAN del paciente, se recomienda que se tomen muestras sanguíneas para medir el RAN inmediatamente antes de la administración de la dosis prevista de filgrastim. **Riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores.** El tratamiento con filgrastim en monoterapia no evita la trombocitopenia ni la anemia causada por los medicamentos mielosupresores. Como consecuencia de la posibilidad de recibir dosis más altas o un mayor número de estos medicamentos con el tratamiento con filgrastim, el paciente puede presentar un mayor riesgo de que se desarrolle trombocitopenia o anemia. Se recomienda vigilar el recuento sanguíneo de forma regular (ver más arriba). **Infecciones y neoplasias que causan mielosupresión.** La neutropenia puede deberse a infecciones oportunistas por infiltración de la médula ósea por tales como el complejo *Mycobacterium avium* o a tumores como los linfomas. En los pacientes con tumores o infecciones que han infiltrado la médula ósea, se debe considerar la administración de un tratamiento adecuado para dichas condiciones, además de la administración de filgrastim para el tratamiento de la neutropenia. No se ha establecido adecuadamente el efecto de filgrastim sobre la neutropenia causada por tumores o por infecciones con infiltración de la médula ósea. **Precauciones especiales en pacientes con anemia de células falciformes.** Se han notificado casos de crisis de anemia de células falciformes, en algunas ocasiones mortales, en pacientes con anemia de células falciformes a los que se les había administrado filgrastim. El médico deberá tener precaución y evaluar minuciosamente los potenciales beneficios y riesgos, al considerar la administración de filgrastim en pacientes con anemia de células falciformes. **Excipientes.** Ratiograstim® contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben utilizar este medicamento. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No se ha establecido completamente la seguridad y eficacia de filgrastim administrado el mismo día que la quimioterapia citotóxica mielosupresora. No se recomienda el empleo de filgrastim desde 24 horas antes hasta 24 horas después de la quimioterapia, debido a la sensibilidad de las células mieloides, en fase de replicación rápida, a la quimioterapia citotóxica mielosupresora. Las evidencias preliminares provenientes de un pequeño número de pacientes tratados concomitantemente con filgrastim y 5-fluorouracilo indican que se puede exacerbar la gravedad de la neutropenia. Todavía no se ha investigado en ensayos clínicos la posible interacción con otros factores de crecimiento hematopoyético o citocinas. Debido a que el litio estimula la liberación de neutrófilos, es probable que potencie el efecto de filgrastim. Aunque no se ha investigado formalmente, no hay evidencia de que esta interacción pueda ser nociva. **4.6 Embarazo y lactancia.** No existen datos suficientes sobre la utilización de filgrastim en mujeres embarazadas. En la bibliografía hay publicaciones que demuestran el paso transplacentario de filgrastim en la mujer embarazada. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Filgrastim no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Se desconoce si filgrastim se excreta en leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de filgrastim en leche materna. La decisión de seguir o no seguir con la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con filgrastim, deberá realizarse valorando el beneficio de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con filgrastim para la madre. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de filgrastim sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja o moderada. Si el paciente experimenta cansancio, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** En los estudios clínicos, 541 pacientes con cáncer y 188 voluntarios sanos fueron expuestos a Ratiograstim®. En estos estudios clínicos, el perfil de seguridad de Ratiograstim® observado fue conforme con los observados en estos estudios con el producto de referencia. En base a publicaciones se observa durante el tratamiento con filgrastim las siguientes reacciones adversas y sus frecuencias. La clasificación de las reacciones adversas se basa en la siguiente frecuencia: Muy frecuentes: ≥1/10. Frecuentes: ≥1/100, <1/10. Poco frecuentes: ≥1/1.000, <1/100. Raras: ≥1/10.000, <1/1.000. Muy raras: <1/10.000. Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Pacientes con cáncer.** En los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes atribuidas a filgrastim administrado a las dosis recomendadas, consistieron en dolor musculoesquelético de leve a moderado en un 10% de los pacientes y grave en un 3%. En general, el dolor musculoesquelético responde a los analgésicos habituales. Otras reacciones adversas menos frecuentes comprenden anomalías urinarias, especialmente, disuria leve o moderada. En ensayos clínicos randomizados controlados con placebo, filgrastim no incrementó la incidencia de reacciones adversas asociadas a quimioterapia citotóxica. En pacientes tratados con filgrastim/quimioterapia y placebo/quimioterapia, se observó la misma frecuencia de reacciones adversas con la misma frecuencia incluyendo náuseas y vómitos, alopecia, diarrea, fatiga, anorexia, mucositis, cefalea, tos, exantema, dolor de pecho, debilidad generalizada, dolor de garganta, estreñimiento y dolor inespecífico.

Tabla 2: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, ácido úrico elevado
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos vasculares</i>	Raras	Trastornos vasculares
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Frecuentes	Tos, dolor faríngeo
	Muy raras	Infiltración pulmonar
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Náuseas/Vómitos
	Frecuentes	Estreñimiento, anorexia, diarrea, mucositis
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Muy frecuentes	GGT elevada
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, sarpullido
	Muy raras	Síndrome de Sweet, vasculitis cutánea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor torácico, dolor musculoesquelético
	Muy raras	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Muy raras	Anomalías urinarias
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Frecuentes	Fatiga, debilidad generalizada
	Poco frecuentes	Dolor inespecífico
	Muy raras	Reacción alérgica

Tabla 3: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	Trastornos espléncos
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Frecuentes	Fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada
	Poco frecuentes	SGOT incrementada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
	Poco frecuentes	Exacerbación de la artritis reumatoide
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Poco frecuentes	Reacción alérgica grave

**progenitoras de sangre periférica en donantes sanos.** La reacción adversa comunicada más frecuentemente fue dolor musculoesquelético transitorio, de leve a moderado. Se ha observado leucocitosis (leucocitos >50 x 10<sup>9</sup>/l) en el 41% de los donantes y trombocitopenia transitoria (plaquetas < 100 x 10<sup>9</sup>/l) después de la administración de filgrastim y los procesos de leucaféresis en el 35% de los donantes. Se han comunicado aumentos leves, transitorios de la fosfatasa alcalina, LDH, SGOT (transaminasa glutámico oxalacética sérica) y el ácido úrico en donantes sanos tratados con filgrastim, sin secuelas clínicas. Muy raramente se ha observado exacerbación de la artritis reumatoide. Se ha comunicado dolor de cabeza, atribuido a filgrastim, en los ensayos de PBPC con donantes sanos. Se han descrito casos frecuentes pero generalmente asintomáticos de esplenomegalia y muy raras veces casos de ruptura esplénica en donantes sanos y en pacientes, tras la administración de G-CSFs (ver sección **Advertencias y precauciones especiales de empleo**) (ver tabla 3). **En pacientes con NCG.** Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento de filgrastim en los pacientes con NCG ocurren con muy poca frecuencia y tienden a reducirse con el tiempo. Las reacciones adversas más frecuentes atribuibles a filgrastim son el dolor óseo y el dolor musculoesquelético generalizado. Otras reacciones adversas observadas comprenden el aumento

de tamaño del bazo, que puede ser progresivo en una minoría de casos y trombocitopenia. Generalmente en menos del 10% de los pacientes, se ha observado cefalea y diarrea al comienzo de la terapia con filgrastim. También se ha observado anemia y epistaxis. Asimismo, se han observado aumentos transitorios de tipo asintomático de los niveles séricos del ácido úrico, lactodeshidrogenasa y fosfatasa alcalina. También, se han observado de forma transitoria descensos moderados de glucosa en sangre en situaciones de no ayuno. Otras reacciones adversas, posiblemente relacionadas con el tratamiento con filgrastim observadas en menos del 2% de los pacientes con NCG, consisten en reacción en el lugar de inyección, cefalea, hepatomegalia, artralgias, alopecia, osteoporosis y erupción. Se ha observado una vasculitis cutánea tras el empleo prolongado de filgrastim en el 2% de los pacientes con NCG. Se han descrito muy pocos casos de proteinuria/hematuria (ver tabla 4). **En pacientes con VIH.** En los ensayos clínicos, las únicas reacciones adversas que se consideraron relacionadas con la administración de filgrastim de un modo consistente fueron dolor musculoesquelético, dolor óseo predominantemente de leve a moderado, y mialgias. La incidencia de dichas reacciones era similar a la descrita en los pacientes con cáncer. El aumento del tamaño del bazo se estimó relacionado con el tratamiento con filgrastim en menos del 3% de los pacientes. En todos los casos, se consideró de leve a moderado durante la exploración física y el desenlace clínico fue benigno; a ningún paciente se le diagnosticó hipersplenismo y ninguno tuvo que someterse a una esplenectomía. Como el aumento del tamaño del bazo es frecuente en los pacientes con infección por VIH y la mayoría de los pacientes con SIDA lo presentan en mayor o menor grado, no está clara su relación con el tratamiento con filgrastim (ver tabla 5). **4.9 Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis. La interrupción del tratamiento con filgrastim se acompaña, habitualmente, de una disminución del 50% de los neutrófilos circulantes al cabo de 1-2 días y de una normalización al cabo de 1-7 días. **5. Datos farmacéuticos. 5.1 Incompatibilidades.** Ratiograstim® no debe diluirse con una solución de cloruro sódico. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Filgrastim diluido, puede adsorberse al vidrio y materiales plásticos, excepto cuando está diluido como se menciona en la sección **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** **5.2 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). Tras la dilución: la estabilidad química y física de la solución diluida para perfusión ha sido demostrada durante 24 horas almacenada entre 2 y 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el tiempo y las condiciones de almacenamiento de la solución diluida son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían sobrepasar las 24 horas entre 2 y 8 °C, a no ser que la dilución se haya realizado en condiciones de asepsia validadas y controladas. **5.3 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ratiograstim® se puede diluir, si es necesario, en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%). No se recomienda en ningún caso diluir a concentraciones finales inferiores a 0,2 MU (2 µg) por ml. La solución debe inspeccionarse visualmente antes de usarla. Solamente deben utilizarse soluciones transparentes sin partículas. Si filgrastim se diluye a concentraciones inferiores a 1,5 MU (15 µg) por ml, debe añadirse albúmina sérica humana (ASH) a una concentración final de 2 mg/ml. Ejemplo: si el volumen de inyección final es de 20 ml y la dosis total de filgrastim inferior a 30 MU (300 µg), deben administrarse 0,2 ml de una solución de albúmina humana 200 mg/ml (al 20%). Cuando se diluye Ratiograstim® en una solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (al 5%), es compatible con el vidrio y diversos plásticos como PVC, poliolefina (copolímero de polipropileno y polietileno) y polipropileno. Ratiograstim® no contiene conservantes. En vista de un posible riesgo de contaminación microbiana, las jeringas precargadas de Ratiograstim® son para un solo uso. La exposición accidental a temperaturas de congelación no afecta negativamente a la estabilidad de Ratiograstim®. La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **6. Nombre o razón social y domicilio o sede social del titular de la autorización:** ratiopharm España, S.A. Avda. de Burgos 16-D. 28036 Madrid. **7. Condiciones de prescripción y dispensación:** Con receta médica. Uso Hospitalario. **8. Precios\*:** Ratiograstim® 30 MU/0,5 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,5 ml, PVL: 199,46 €, PVP/IVA: 255,18 €. Ratiograstim® 48 MU/0,8 ml solución para inyección o perfusión, 5 jeringas con 0,8 ml PVL: 334,05 €, PVP/IVA: 395,16 €. \* Precios válidos a Diciembre de 2008.

Tabla 4: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy frecuentes	Anemia, Esplenomegalia
	Frecuentes	Trombocitopenia
	Poco frecuentes	Alteraciones espléncas
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Muy frecuentes	Descenso de la glucosa, fosfatasa alcalina elevada, LDH elevada, hiperuricemia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Epistaxis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Frecuentes	Diarrea
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Frecuentes	Hepatomegalia
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Frecuentes	Alopecia, vasculitis cutánea, dolor en el lugar de la inyección, sarpullido
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Frecuentes	Osteoporosis
	Poco frecuentes	Hematuria, proteinuria

Tabla 5: Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Frecuentes	Trastornos espléncos
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético

R30/R0C1P