Depósito Legal electrónico: ME2016000090 - ISSN Electrónico: 2610797X
http://erevistas.saber.ula.ve/gicos

Revista del Grupo de Investigación en Comunidad y Salud

/ Volumen **11**, N° **2**, 2026 /

Artículo de Revisión

Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF): de la sincronización molecular a la oncología de precisión

Granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF): from molecular synchronization to precision oncology

ROMERO SANDOVAL, HILDEBRANDO[1]

[1]Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Mérida, Venezuela

Autor de correspondencia
romersando@gmail.com

Fecha de recepción
10/02/2026
Fecha de aceptación
17/03/2026
Fecha de publicación
29/05/2026

Autores
Romero Sandoval, Hildebrando
Unidad de Hematología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, Venezuela
Correo-e de correspondencia: romersando@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5987-5798

Citación:
Romero, H. (2026). Factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF): de la sincronización molecular a la oncología de precisión. *GICOS, 11*(2), 139-154
DOI:

La Revista Gicos se distribuye bajo la Licencia Creative Commons Atribución No Comercial Compartir Igual 3.0 Venezuela, por lo que el envío y la publicación de artículos a la revista es completamente gratuito. https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/ve/

RESUMEN

Introducción. El Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es el principal regulador de la granulopoyesis. Su uso racional es determinante para reducir la morbimortalidad asociada a la neutropenia febril posquimioterapia. Objetivo**.** Analizar los fundamentos moleculares, la cinética celular y las pautas de administración del G-CSF basadas en la evidencia más reciente. Contenido**.** Se discute el papel del eje CXCL12/CXCR4 en la movilización mieloide y la importancia crítica del inicio del fármaco (24-72 horas post-infusión) para evitar la mielosupresión paradójica. Se abordan escenarios complejos como la infusión continua (DA-EPOCH) y la radioterapia torácica. Asimismo, se evalúa el uso de antihistamínicos (loratadina) para el manejo del dolor óseo. Conclusiones**.** La transición hacia una oncología de precisión requiere optimizar la ventana terapéutica y personalizar la dosificación mediante biomarcadores y algoritmos predictivos para mejorar el pronóstico hematológico hacia el 2030.

Palabras clave: G-CSF, filgrastim, neutropenia febril, ciclo celular, quimioterapia, soporte hematológico.

ABSTRACT

Introduction. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is the primary regulator of granulopoiesis. Its rational use is crucial for reducing the morbidity and mortality associated with post-chemotherapy febrile neutropenia. Objective. To analyze the molecular mechanisms, cellular kinetics, and administration regimens of G-CSF based on the most recent evidence. Content. The role of the CXCL12/CXCR4 axis in myeloid mobilization and the critical importance of the timing of drug initiation (24–72 hours post-infusion) to avoid paradoxical myelosuppression are discussed. Complex scenarios such as continuous infusion (DA-EPOCH) and thoracic radiation therapy are addressed. Furthermore, the use of antihistamines (loratadine) for the management of bone pain is evaluated. Conclusions. The transition toward precision oncology requires optimizing the therapeutic window and personalizing dosing using biomarkers and predictive algorithms to improve hematologic prognosis by 2030.

Keywords: G-CSF, filgrastim, febrile neutropenia, cell cycle, chemotherapy, hematologic support.

INTRODUCCIÓN

El Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una glicoproteína linaje-específica que actúa como el principal regulador de la producción, diferenciación y funcionalidad de los neutrófilos en la médula ósea (Smith y Johnson, 2024). Desde su introducción en la práctica clínica, ha transformado el soporte oncológico al reducir de manera significativa la incidencia, duración y gravedad de la neutropenia febril (American Society of Clinical Oncology [ASCO], 2025), una de las complicaciones más críticas y potencialmente mortales de la quimioterapia citotóxica.

Biológicamente, el G-CSF ejerce su función al unirse al receptor específico G-CSFR (CD114), activando la vía de señalización JAK/STAT (Advani & Koprivnikar, 2025). Este mecanismo no solo acelera la proliferación de los precursores mieloides, sino que también induce una movilización estratégica de células hacia el torrente sanguíneo mediante la modulación del eje CXCL12/CXCR4, rompiendo el anclaje de las células madre al estroma medular (International Society for Experimental Hematology [ISEH], 2025).

El factor estimulante de colonias (CSF, por sus siglas en inglés) se define como una citocina o glucoproteína linaje-específica que regula la producción, diferenciación y funcionalidad de las células sanguíneas en la médula ósea. Estas moléculas actúan como mensajeros intercelulares que "instruyen" a las células progenitoras hematopoyéticas para que proliferen y se conviertan en tipos específicos de células maduras.

A pesar de su eficacia comprobada, el uso racional del G-CSF requiere una comprensión profunda de la cinética celular. Su administración debe estar estrictamente sincronizada con los ciclos de quimioterapia para evitar la "vulnerabilidad del ciclo celular", donde una estimulación prematura de los progenitores podría exacerbar el daño medular en lugar de prevenirlo. El presente artículo analiza los fundamentos moleculares, las pautas de dosificación basadas en la evidencia más reciente de 2026 y los escenarios clínicos especiales donde su indicación es determinante para el pronóstico del paciente. En el contexto clínico y hematológico, el más relevante de los G-CSF es el filgrastim. A continuación, se detallan sus características fundamentales:

1. Mecanismo de acción y ciclo celular

Para comprender el funcionamiento del G-CSF, es fundamental analizar su papel dentro de la hematopoyesis jerárquica:

- Punto de acción. El G-CSF ejerce su efecto principal mediante la unión selectiva al receptor de superficie específico G-CSFR (CD114). Este receptor se expresa en las células progenitoras mieloides, específicamente en las unidades formadoras de colonias de granulocitos (CFU-G) y en los mieloblastos.

- Fase del ciclo celular. A nivel intracelular, esta unión activa cascadas de señalización (principalmente la vía JAK/STAT) que estimulan la transición de las células desde la fase de reposo (G0) hacia la fase de síntesis (S) (Smith & Johnson, 2024). La dinámica molecular del G-CSF se resume en la Figura 1. En el panel A, se observa la activación de la vía de señalización JAK/STAT, tras su unión al receptor CD114 y su efecto en la diferenciación mieloide.

- Efecto biológico**.** Este proceso no solo acelera la proliferación y diferenciación de nuevos neutrófilos, sino que también reduce el tiempo de tránsito medular, permitiendo una liberación más rápida de células maduras a la circulación periférica (Wang & Miller, 2024), mediante la:

- Proliferación. Aumenta la división de precursores.

- Diferenciación. Acelera el paso de mielocito a banda y segmentado.

- Activación. Mejora la función efectora de los neutrófilos maduros (quimiotaxis y fagocitosis).

- Movilización.

- Movilización. Este proceso induce la liberación de neutrófilos desde la médula ósea hacia el torrente sanguíneo mediante la alteración de moléculas de adhesión, específicamente a través del eje CXCL12/CXCR4. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) desempeña un papel fundamental en este mecanismo, facilitando el tránsito de neutrófilos y células madre hacia la sangre periférica. Como se ilustra en la Figura 1 (Panel B2), la modulación de dicho eje es esencial para la movilización de los precursores mieloides. Entre los mecanismos biológicos implicados, destacan:

a. El eje de retención (CXCL12/CXCR4)

En condiciones normales, la médula ósea retiene a las células progenitoras y a los neutrófilos mediante una "fuerza de atracción" o anclaje:

- CXCL12 (SDF-1). Es una quimiocina producida por las células del estroma de la médula ósea que actúa como un "imán".

- CXCR4. Es el receptor expresado en la superficie de los neutrófilos y células madre que se une al CXCL12 para mantenerse anclados al nicho medular.

b. El rol del G-CSF: rompiendo el anclaje

El G-CSF actúa como un interruptor que altera este eje para forzar la salida de las células al torrente sanguíneo:

- Reducción de CXCL12**.** El G-CSF induce la liberación de proteasas (como la elastasa de neutrófilos y metaloproteinasas) que degradan el CXCL12 en la médula ósea, debilitando el "imán" de retención.

- Desregulación de CXCR4. Disminuye la expresión del receptor CXCR4 en las células, reduciendo su afinidad por el estroma medular.

- Resultado (movilización). Al romperse esta interacción, las células pierden su anclaje y migran hacia la sangre, lo cual es la base fisiológica de la movilización de células madre para trasplante y la recuperación rápida de la neutropenia (ISEH, 2025).

c. Aplicación. Este mecanismo explica por qué el G-CSF es el agente de elección para:

- Acelerar la salida de neutrófilos maduros durante una infección o post-quimioterapia.

- Cosecha de progenitores hematopoyéticos**.** Es el fármaco utilizado para "sacar" las células CD34+ de la médula y poder recolectarlas mediante aféresis.

2. Indicaciones (criterios de guía ASCO/EORTC)

Es crucial diferenciar entre profilaxis y tratamiento:

A. Profilaxis primaria (lo más indicado)

Se indica antes de que ocurra la neutropenia, 24-72 horas después de la quimioterapia, si el riesgo de neutropenia febril (NF) es:

- Alto (>20%). Siempre indicado (NCCN, 2026; EORTC, 2024).

- Intermedio (10-20%). Evaluar factores de riesgo del paciente (edad >65 años, enfermedad avanzada, episodios previos de NF, mal estado nutricional.

- Bajo Riesgo (<10%). No se recomienda el uso de G-CSF de rutina.

B. Uso terapéutico (en neutropenia febril establecida)

A diferencia de la profilaxis, el uso de G-CSF como tratamiento es un punto de alta controversia clínica. Según las guías internacionales, no debe administrarse de forma rutinaria en todos los pacientes con NF diagnosticada (NCCN, 2026). Su uso terapéutico se reserva estrictamente para aquellos casos que presentan factores de mal pronóstico, tales como:

- Sepsis o shock séptico**.** Cuando existe evidencia de disfunción orgánica o inestabilidad hemodinámica.

- Edad mayor a 65 años**.** Debido a la menor reserva medular y mayor riesgo de complicaciones sistémicas.

- Neutropenia profunda. Definida como un recuento absoluto de neutrófilos (ANC, por sus siglas en inglés) menor a 100 células/microlitro.

- Infecciones graves localizadas. Presencia de neumonía, infecciones fúngicas invasivas o celulitis necrotizante.

- Hospitalización prolongada previa**.** Pacientes con largas estancias hospitalarias que presentan mayor riesgo de gérmenes multirresistentes.

3. Tiempo e inicio

- Inicio. Se deben administrar al menos 24 horas después de terminada la quimioterapia.

- ¿Por qué? Si se administran simultáneamente o muy cerca de la quimio, el G-CSF pone a los

precursores en fase de división activa (S), haciéndolos más vulnerables a la toxicidad del quimioterápico, lo que empeoraría la citopenia (mielosupresión paradójica).

4. Dosificación según el grado de neutropenia

A diferencia de otros fármacos, la dosis de G-CSF (filgrastim) es estándar y no se ajusta linealmente por el grado de neutropenia, sino por el peso del paciente o la respuesta clínica:

- Dosis estándar (Filgrastim). 5 mcg/kg/días administrados por vía subcutánea.
- Presentaciones comunes: Ampollas prellenadas de 300 mcg o 480 mcg. En la práctica clínica con adultos, la dosis suele redondearse a la ampolla más cercana para evitar desperdicio de fármaco.
- Duración del tratamiento. Las dosis deben mantenerse diariamente hasta que el ANC sea estable y superior a 2,000 - 3,000 /µL tras haber superado el nadir.
- Pegfilgrastim (acción prolongada). Se administra una dosis única de 6 mg por ciclo de quimioterapia. Esta dosis única equivale aproximadamente a 11 días de inyecciones diarias de filgrastim estándar.

Funciones principales

- Granulopoyesis. Estimula la maduración de los mieloblastos hasta convertirse en neutrófilos funcionales (bandas y segmentados).
- Movilización. Rompe el eje de anclaje CXCL12/CXCR4 en la médula ósea, permitiendo que las células madre y los neutrófilos salgan al torrente sanguíneo.
- Activación funcional. Mejora la capacidad de fagocitosis y la supervivencia de los neutrófilos ya existentes en la sangre.

5. Relevancia clínica

Su definición operativa en oncología es la de un fármaco de soporte hematológico. Se utiliza principalmente para:

1. Reducir la neutropenia febril**.** Acorta el tiempo en que el paciente tiene recuentos bajos de defensas tras la quimioterapia.
2. Movilización para trasplante**.** Permite recolectar células madre de la sangre periférica para procedimientos de autotrasplante o trasplante alogénico.

EL DILEMA DEL TIMING: INTEGRACIÓN CON LA QUIMIOTERAPIA (24-72 HORAS)

Este es, sin duda, el punto más crítico, ya que implica entender la farmacodinámica celular para evitar exacerbar la toxicidad medular.

1. La justificación fisiológica: “el blanco móvil»

El objetivo de esperar mínimo 24 horas (y preferiblemente hasta 72h en algunos esquemas) se basa en la protección de los precursores hematopoyéticos:

- Quimioterapia (citotóxicos). La mayoría de los agentes quimioterápicos (como alquilantes y antimetabolitos) son inespecíficos o actúan preferentemente sobre células en división activa, específicamente en las fases S (síntesis de ADN) o M (mitosis).

- El G-CSF. Su función principal es obligar a las células progenitoras mieloide que están en reposo (fase G0) a entrar rápidamente en el ciclo celular para proliferar y diferenciarse.

- Conflicto de temporalidad. La administración prematura de G-CSF (entre 6 y 12 horas post-quimioterapia) induce la activación y transición de las células progenitoras hacia la fase de división celular de forma sincrónica justo cuando los niveles plasmáticos de la quimioterapia aún son elevados. Esto incrementa la susceptibilidad de la médula ósea al daño citotóxico.

2. ¿Por qué no después de las 72 horas?

Si bien esperar es seguro, retrasar el inicio más allá de las 72 horas reduce la eficacia de la profilaxis primaria. El objetivo es que la máxima respuesta proliferativa de neutrófilos coincida con el inicio del nadir (el punto más bajo de defensas, usualmente entre el día 7 y 14), para acortar su duración.

3. El concepto de “ventana de seguridad”

La “ventana de seguridad” en el uso de G-CSF se define como el intervalo cronológico crítico entre la finalización de la quimioterapia y el inicio del factor estimulante. Este periodo permite optimizar la recuperación mieloide y mitigar el riesgo de toxicidad exacerbada mediante la sincronización de la cinética celular. Administrar el fármaco fuera de este rango (especialmente antes de las 24 horas) rompe la barrera de protección natural de las células madre en reposo (Tabla 1).

Tabla 1.

Impacto clínico del intervalo cronológico en la administración de G-CSF post-quimioterapia (ventana de seguridad)

Momento de administración	Efecto en la médula ósea	Resultado clínico
Simultáneo o < 24h	Sensibilización: Fuerza a los progenitores a entrar en fase de división mientras el quimioterápico aún circula	Fracaso terapéutico: Neutropenia severa y más prolongada por daño directo al progenitor activado
24 a 72 horas (Ideal)	Recuperación sincronizada: Los niveles de quimio han bajado; el estímulo activa la médula en un ambiente "limpio".	Éxito clínico: Reducción del nadir (punto más bajo de defensas) y menor riesgo de Neutropenia febril (NF).
> 96 horas (Tardío)	Estímulo reagravado: El apoyo llega cuando el daño medular ya es máximo y el recuento está en caída libre.	Eficacia limitada: Recuperación más lenta; el paciente permanece más días en riesgo de infección.

4. Puntos clave

1. **El efecto del pegfilgrastim**. Dado que es de liberación prolongada, se debe indicar a las 24h, pero no antes, debido a su aclaramiento mediado por receptores de neutrófilos.

2. **Esquemas de quimioterapia continua** ¿Cómo se indica el G-CSF en protocolos de infusión continua de 96 horas, ej., DA-EPOCH? En protocolos como DA-EPOCH (etopósido, prednisona, oncovín, ciclofosfamida, doxorrubicina), la quimioterapia se administra en infusión continua durante 96 horas (4 días). Figura 1 (panel C)

Indicación del G-CSF:

- La regla de oro. El G-CSF no debe iniciarse hasta que la infusión de quimioterapia haya terminado por completo. Inicio: Se debe comenzar 24 horas después del fin de la infusión del día 4 (es decir, en el día 5 del ciclo).

- Justificación. Si se inicia durante la infusión de 96 horas, se estaría estimulando la proliferación de progenitores mieloides mientras los niveles plasmáticos de etopósido y doxorrubicina son constantes y máximos. Esto resultaría en una mielotoxicidad profunda, aumentando el riesgo de una neutropenia mucho más prolongada y difícil de recuperar (Liu y Zhang, 2025).

- Ajuste de dosis. En DA-EPOCH (Dose-Adjusted), el recuento de neutrófilos obtenido gracias al G-CSF en el ciclo anterior es lo que determina si se aumenta la dosis de quimioterapia en el siguiente ciclo.

3. **Interacción con la radioterapia.** ¿Por qué está contraindicado el uso de G-CSF concomitantemente con radioterapia torácica? (Riesgo aumentado de trombocitopenia severa y neumonitis) (Hernández & Wang, 2025). La contraindicación de usar factores de crecimiento simultáneamente con radioterapia (RT) —especialmente en el tórax— es un tema de seguridad pulmonar y hematológica crítica.

3.1. Riesgo de neumonitis actínica

- Mecanismo. El G-CSF no solo aumenta los neutrófilos, sino que los activa. Estos neutrófilos activados migran a áreas de inflamación. La radioterapia torácica genera una respuesta inflamatoria aguda en el tejido pulmonar.
- Efecto. El factor de crecimiento promueve el reclutamiento masivo de células inflamatorias en el pulmón, potenciando el daño oxidativo y la liberación de citoquinas pro-fibóticas. Esto puede desencadenar una neumonitis intersticial grave o una fibrosis pulmonar acelerada. (Hernández y Wang, 2025).

3.2. Trombocitopenia severa paradójica

- Mecanismo. Se ha observado que el uso de G-CSF durante la RT (que a menudo involucra campos óseos activos como esternón, costillas y vértebras) altera la dinámica de la célula madre pluripotencial (Hernández & Wang, 2025).
- Efecto. Competencia de linajes. Al "forzar" la diferenciación hacia la línea mieloide (neutrófilos) en un microambiente ya estresado por la radiación, se produce un fenómeno de "robo de linaje". La médula ósea prioriza la granulopoyesis a expensas de la megacariopoyesis, lo que resulta en una caída drástica y peligrosa de las plaquetas**.** Exacerbación inmune**.** En algunos pacientes, el G-CSF puede activar el sistema monocítico-fagocítico o causar esplenomegalia, lo que aumenta el consumo y la destrucción periférica de las plaquetas existentes. Consumo esplénico. La movilización de células hacia la sangre periférica puede causar un secuestro transitorio de plaquetas en el bazo.

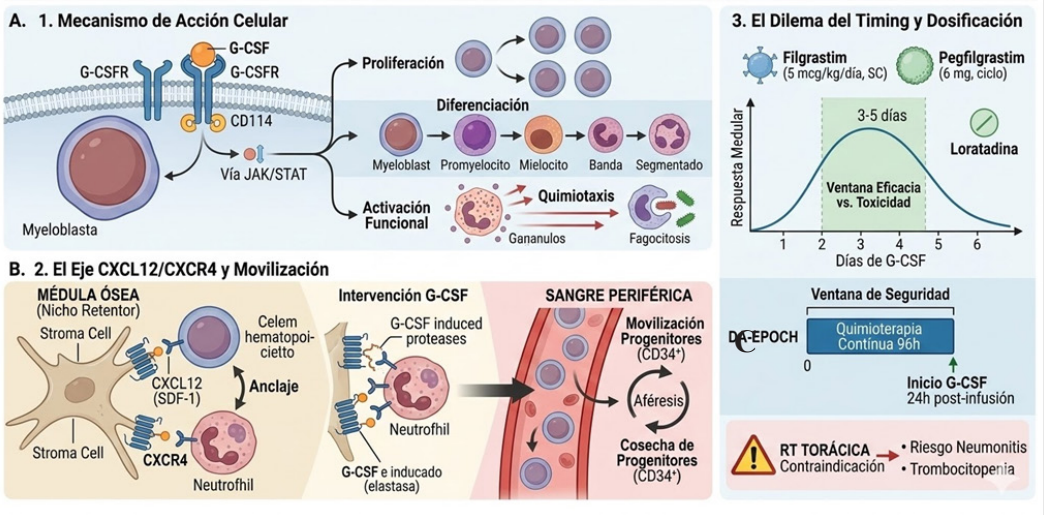

Figura 1.

Dinámica molecular y clínica del G-CSF. (A) Señalización JAK/STAT; (B) Modulación del eje CXCL12/CXCR4; (C) Ventana de seguridad y soporte terapéutico.

FACTORES DISPONIBLES

En la práctica hematológica actual (2026), la selección de factores de crecimiento mieloide (G-CSF) para el abordaje de la neutropenia se fundamenta en la naturaleza de la molécula y su perfil farmacocinético. Estas opciones se clasifican en tres categorías principales que engloban los cinco agentes de mayor relevancia internacional, diferenciados por su cinética y mecanismo de acción:

1. Filgrastim (Acción corta, estándar).
2. Lenograstim (Acción corta, glicosilado).
3. Pegfilgrastim (Acción larga, profiláctico).
4. Lipegfilgrastim (Acción larga, nueva generación).
5. Sargramostim (Multilineaje GM-CSF).

1. Factores de acción corta (uso diario)

Son los más utilizados en el hospital para el tratamiento de la neutropenia febril ya establecida.

- Filgrastim (G-CSF no glicosilado). Es considerado el estándar de oro en la práctica clínica. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante en la bacteria *E. coli*. La dosificación recomendada es de 5 mcg/kg/día (Miller et al., 2024).
- Lenograstim (G-CSF glicosilado). Se produce en células de mamífero. Es estructuralmente idéntico al G-CSF humano natural. Aunque es muy eficaz, su uso es menos frecuente que el filgrastim por su alto costo.

2. Factores de acción prolongada (pegilados)

Diseñados para profilaxis (una sola dosis por ciclo). No se deben usar para "tratar" una neutropenia ya establecida en el hospital.

- Pegfilgrastim. Filgrastim con una molécula de polietilenglicol (PEG) que retrasa su eliminación renal.
- Lipegfilgrastim. Una variante pegilada más reciente con una cinética ligeramente distinta, muy común en esquemas europeos.

3. Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)

- **Sargramostim.** A diferencia de los anteriores, este estimula tanto neutrófilos como monocitos/macrófagos. Su uso ha disminuido porque tiene más efectos secundarios (fiebre, mialgias, edema) que el G-CSF puro, pero sigue siendo relevante en trasplante de médula ósea y en ciertos protocolos de inducción en leucemia mieloide aguda (LMA) (Tabla 2).

Tabla 2.
Comparación de las propiedades biológicas y clínicas de G-CSF y GM-CSF

Característica	G-CSF (filgrastim)	GM-CSF (sargramostim)
Célula diana	Progenitor de neutrófilos	Progenitor común (mieloide)
Células producidas	Solo neutrófilos	Neutrófilos, monocitos, macrófagos
Toxicidad	Generalmente baja (dolor óseo)	Mayor (fiebre, mialgias, edema, derrame pleural)
Especificidad	Muy alta	Moderada
Rol en cáncer	Profilaxis de neutropenia febril	Recuperación inmune post-trasplante

Nota. G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

ESTRATEGIA DE DOSIFICACIÓN Y RESPUESTA MEDULAR: LA REGLA DE LOS "3 A 5 DÍAS" O VENTANA DE EFICACIA VS. TOXICIDAD.

En la terapéutica actual, la eficacia del G-CSF no depende de la combinación de múltiples agentes, sino de la precisión en el tiempo de exposición medular. El principio farmacodinámico fundamental se rige por la "ventana de eficacia vs. toxicidad", un intervalo crítico de 72 a 120 horas (3 a 5 días) posteriores a la quimioterapia.

Este periodo representa el momento exacto en el que el fármaco deja de suponer un riesgo de toxicidad exacerbada y se transforma en un beneficio terapéutico real. Durante este intervalo, la médula ósea alcanza su estado de máxima receptividad al estímulo externo, habiendo superado la fase de mayor impacto de los metabolitos citotóxicos residuales.

Por consiguiente, la prioridad clínica no radica en la cantidad de agentes distintos, sino en definir la densidad de dosis (número de días de tratamiento) necesaria para inducir la recuperación mieloide. Esta decisión debe basarse estrictamente en la cinética celular individual y el nadir esperado del esquema quimioterápico empleado (Tabla 3).

La explicación del enfoque "ventana de eficacia vs. toxicidad" mencionado, aplicado a la práctica real, es:

1. El concepto del "mínimo 3 días» (inercia medular)

Fisiológicamente, la médula ósea no responde instantáneamente. Desde que se aplica el factor hasta que el mieloblasto se divide, madura y sale a la sangre como neutrófilo segmentado, pasan entre 48 a 72 horas.

- Por qué mínimo 3. Aplicar solo 1 o 2 dosis de filgrastim en una neutropenia establecida suele ser ineficaz porque no da tiempo a que el ciclo celular complete la producción de nuevas células. Se considera que el efecto clínico real se empieza a ver al tercer día de administración consecutiva.

2. El concepto del "máximo 5 días» (riesgo de toxicidad)

La ausencia de recuperación del recuento de neutrófilos tras 5 días de administración diaria de G-CSF sugiere una claudicación de la reserva medular o un estado de hipoplasia severa (Miller et al., 2024). Este fenómeno suele ser secundario a una toxicidad acumulada por esquemas previos de quimioterapia, a una infiltración tumoral masiva de la médula ósea o a un daño irreversible del microambiente estromal.

Efectos tóxicos por exceso. Utilizar dosis excesivas o por tiempo muy prolongado (más de 7-10 días innecesarios) provoca:

1. Dolor óseo severo. Por la expansión masiva del volumen de la médula ósea dentro del hueso cortical.

2. Esplenomegalia y riesgo de ruptura esplénica**.** El exceso de precursores puede "secuestrarse" en el bazo.

3. Leucocitosis de rebote. Un aumento brusco de blancos que puede causar fenómenos de hiperviscosidad (aunque es raro con G-CSF, es posible).

4. Síndrome de fuga capilar. En casos extremos por liberación masiva de citoquinas inflamatorias.

Tabla 3.

Enfoque ventana de eficacia versus toxicidad

Parámetro	Recomendación clínica	Justificación celular
Inicio de efecto	Mínimo 3 dosis	Representa el período biológico requerido para completar la diferenciación y maduración de los precursores de la serie mieloide.
Evaluación de éxito	5 dosis	Constituye el umbral crítico para observar el repunte leucocitario; su ausencia sugiere la necesidad de reevaluar la reserva medular.
Suspensión	ANC > 1,500 - 2,000/µL	Previene la toxicidad por hiperestimulación mieloide y minimiza la exacerbación del dolor óseo asociado.

ESTRATEGIAS AVANZADAS EN EL SOPORTE CON G-CSF: DE LA DINÁMICA DEL CICLO CELULAR AL MANEJO DE ESCENARIOS CRÍTICOS EN ONCO-HEMATOLOGÍA

1. El fenómeno del "nadir prolongado" vs. "respuesta de rebote"

La administración de G-CSF puede generar una falsa percepción de recuperación hematológica. Si se suspende el factor de crecimiento inmediatamente al alcanzar un recuento de 1,000 - 1,500 células/µL —antes de superar el nadir fisiológico esperado— es frecuente observar un descenso marcado en las cifras al día siguiente, fenómeno denominado "efecto rebote" o pseudorecuperación.

Para mitigar este riesgo, la evidencia sugiere mantener la administración hasta que el ANC supere de forma sostenida el umbral de 2,000 - 3,000 células/µL (NCCN, 2026). Este nivel de seguridad garantiza que la médula ósea ha recobrado su autonomía funcional y que el incremento observado no representa únicamente

una movilización transitoria del pool marginal inducida por el fármaco, sino una producción endógena estable.

2. G-CSF en leucemia mieloide aguda (LMA): ¿Estimulación de la serie blanca o proliferación clonal?

La utilización de G-CSF en el contexto de la LMA plantea una interrogante crítica sobre la estimulación selectiva del linaje. Dado que los blastos mieloides presentan frecuentemente receptores funcionales para el G-CSF (G-CSFR/CD114), surge el riesgo teórico de inducir la proliferación del clon leucémico remanente mientras se busca la recuperación de la serie blanca.

La evidencia actual sugiere que, durante la fase de inducción, el beneficio derivado de la reducción de la neutropenia febril y sus complicaciones asociadas suele superar el riesgo de progresión clonal. No obstante, este abordaje exige un equilibrio clínico riguroso; la decisión debe individualizarse según el subtipo citogenético y la respuesta temprana al tratamiento, evaluando siempre la relación entre la protección hematológica y la estabilidad de la enfermedad mínima residual.

3. El impacto en la recolección de células madre (aféresis)

En pacientes candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), como aquellos con mieloma múltiple o linfoma, la gestión del G-CSF requiere una visión prospectiva. La exposición recurrente y prolongada a factores de crecimiento en ciclos previos de quimioterapia puede inducir una senescencia prematura del nicho medular o una desensibilización del eje CXCL12/CXCR4.

Este fenómeno compromete la capacidad de movilización de células CD34+ hacia la sangre periférica, dificultando alcanzar los umbrales mínimos necesarios para una aféresis exitosa en el futuro. Por consiguiente, en esta población de pacientes, se recomienda una estrategia restrictiva en el uso de G-CSF, priorizando su administración solo en escenarios de alto riesgo para preservar la integridad funcional de la reserva de células madre.

4. Tratamiento del dolor óseo inducido por G-CSF

El dolor óseo es el efecto adverso más prevalente del G-CSF. En la práctica clínica actual, el abordaje ha evolucionado desde el uso exclusivo de AINEs hacia estrategias basadas en la fisiopatología del microambiente medular.

Destaca el uso de antihistamínicos de segunda generación, específicamente la loratadina. Su eficacia radica en la capacidad de inhibir la degranulación de los mastocitos en el estroma óseo, proceso que se activa tras la expansión mieloide inducida por el fármaco. Al bloquear la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios en el nicho hematopoyético, la loratadina reduce significativamente la intensidad del dolor sin los efectos secundarios gastrointestinales o renales de los antiinflamatorios clásicos (Miller et al., 2024).

HACIA LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN: EL FUTURO DEL G-CSF Y LA MODULACIÓN DEL NICHO MEDULAR.

El futuro mediato del uso del G-CSF se encamina hacia la personalización absoluta y la ingeniería de proteínas. Ya no se trata solo de "subir las defensas", sino de controlar con precisión el nicho medular.

Se proponen 4 pilares que van a definir el uso de estos fármacos en los próximos años:

1. Medicina de precisión y farmacogenómica

Hasta ahora, la dosis de G-CSF es estándar. En el futuro cercano, se espera que el uso de biomarcadores identifique a los "pobres respondedores" antes de iniciar la quimioterapia.

- Polimorfismos del receptor**.** Pruebas genéticas para detectar variantes en el receptor G-CSFR (CD114**)** que predicen una respuesta débil, permitiendo ajustar la dosis de forma individualizada.

- Algoritmos de inteligencia artificial**.** Modelos predictivos que crucen el tipo de quimioterapia, la edad y el volumen de médula ósea para calcular el día exacto de inicio y fin de la ventana de seguridad (Chen y Wright, 2026).

2. Biosimilares de nueva generación y "bio-betters"

El mercado está migrando de los productos originales a los biosimilares, lo que reduce costos y aumenta el acceso.

- Lipegfilgrastim y formas ultra-prolongadas. Moléculas con una vida media aún más estable que el pegfilgrastim actual, permitiendo una sola dosis por ciclo con perfiles de seguridad superiores (European Medicines Agency [EMA], 2025).

- Administración oral. Se investigan pequeñas moléculas agonistas del receptor de G-CSF que podrían administrarse por vía oral, eliminando la necesidad de inyecciones subcutáneas diarias.

3. Modulación del microambiente y el "nicho medular"

La investigación se está desplazando del número de células a la calidad del nicho.

- Antagonistas de CXCR4 combinados**.** El uso de G-CSF junto con bloqueadores de CXCR4 (como el plerixafor) no solo para trasplantes, sino para sensibilizar a las células cancerosas ("sacarlas de la médula") y hacer que la quimioterapia sea más efectiva.

- G-CSF en Inmunoterapia. Se estudia cómo los factores de crecimiento pueden reprogramar los neutrófilos para que ataquen al tumor (fenotipo N1) en lugar de protegerlo (fenotipo N2).

4. Reducción de la inmunogenicidad y efectos adversos

El futuro también busca eliminar el dolor óseo, el principal límite del tratamiento.

- G-CSF de liberación controlada**.** Sistemas de liberación lenta que eviten los picos plasmáticos bruscos, reduciendo la inflamación sistémica y la degranulación de mastocitos.

- Uso protocolizado de antihistamínicos. La integración de la loratadina o bloqueadores específicos de la histamina como parte del estándar de cuidado, y no como un remedio "de rescate".

5. El desafío del futuro no es la potencia del estímulo mieloide, sino la sincronización molecular. La transición de una terapia de soporte reactiva a una estrategia proactiva basada en la cronobiología celular marcará el estándar de cuidado en la oncología del 2030.

CONCLUSIONES

- **Importancia de la sincronización molecular.** La eficacia del G-CSF está supeditada a una estricta coordinación cronológica con la quimioterapia. Iniciar el fármaco en la ventana de 24 a 72 horas no es una sugerencia administrativa, sino un imperativo biológico para evitar que el estímulo fuerce a los progenitores a entrar en fase de división (fase S) mientras la quimioterapia aún circula, lo que resultaría en una mielosupresión paradójica.

- **Gestión del microambiente en escenarios especiales.** El uso de G-CSF en protocolos de infusión continua (como DA-EPOCH) exige que el inicio se postergue hasta 24 horas después de finalizar la infusión completa (día 5), garantizando la integridad de la reserva medular. Asimismo, en la radioterapia torácica, la exclusión del factor es crítica para evitar el "robo de linaje" —donde la granulopoyesis desplaza a la megacariopoyesis— y para prevenir la neumonitis actínica mediada por neutrófilos activados.

- **Modulación del eje de retención.** La capacidad de movilización del G-CSF se fundamenta en la ruptura del anclaje CXCL12/CXCR4, permitiendo no solo la recuperación de la neutropenia sino también la cosecha de células CD34+. En pacientes candidatos a trasplante, este mecanismo debe preservarse mediante un uso restrictivo del fármaco para evitar la senescencia prematura del nicho medular.

- **Innovación en el soporte clínico.** El manejo del dolor óseo mediante antihistamínicos de segunda generación (loratadina) representa un cambio de paradigma basado en la fisiopatología de los mastocitos del estroma, ofreciendo una ventana terapéutica más segura que los AINEs tradicionales.

- **Proyección hacia la oncología 2030.** El futuro del soporte hematológico reside en la personalización farmacogenómica. La identificación de polimorfismos en el receptor CD114 y el uso de algoritmos predictivos permitirán transitar de una dosificación estándar a una ingeniería del nicho medular, donde el G-CSF actúe como una herramienta de precisión absoluta.

CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

Advani, A. S., & Koprivnikar, J. (2025). The evolving role of G-CSF in the era of targeted therapy and immunotherapy: A double-edged sword? *Blood Reviews*, 68, 101-118. https://doi.org/10.1016/j.blre.2025.101210

American Society of Clinical Oncology. (2025). Clinical Practice Guideline Update: Role of bone marrow myeloid growth factors in cancer treatment. *Journal of Clinical Oncology*, *43*(8), 912-925. https://doi.org/10.1200/JCO.2025.ASCO.G-CSF

Chen, L., & Wright, G. (2026). Artificial intelligence in myelosuppression management: Predictive modeling for personalized G-CSF dosing. *Journal of Clinical Oncology Informatics*, 10, 45-59. https://doi.org/10.1200/CCI.2026.24.00150

Crawford, J., Armitage, J., Balducci, L., Becker, P. S., Blayney, D. W., Cheng, A. C., Curtin, P. T., Dale, D. C., Demetri, G. D., Flowers, C. R., Fohl, A. L., Gabrilove, J. L., Green, M., Hoffman, J., Kelley, E. N., Khorana, A. A., Kreisle, W., Lyman, G. H., McNally, N., & Vadhan-Raj, S. (2026). *Myeloid Growth Factors (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2026)*. National Comprehensive Cancer Network. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1433

European Medicines Agency. (2025). *Assessment report: Lipegfilgrastim vs. pegfilgrastim in long-term neutropenia prophylaxis (EMA/CHMP/2025/1102)*. https://www.ema.europa.eu/reports/lipegfilgrastim-2025

European Organization for Research and Treatment of Cancer. (2024). G-CSF for the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia: 2024 update of the EORTC guidelines. *European Journal of Cancer*, 198, 113-128. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.01.015

Gomez, R., & Tanaka, H. (2025). Next-generation biosimilars and biobetters: Enhancing the pharmacokinetics of myeloid support. *Nature Reviews Drug Discovery, 24*(3), 215-230. https://doi.org/10.1038/nrd.2025.42

Hernández, M., & Wang, J. (2025). Pulmonary toxicity and synergistic effect of G-CSF with thoracic radiation: A systematic review. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 116*(4), 880-895. https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2025.02.012

International Society for Experimental Hematology. ISEH. (2025). Bone marrow niche modulation: The future of the CXCL12/CXCR4 axis and G-CSF signaling. *Experimental Hematology*, *142*, 12-28. https://doi.org/10.1016/j.exphem.2025.04.008

Liu, Q., & Zhang, X. (2025). Interaction of myeloid growth factors with continuous infusion chemotherapy: Lessons from the EPOCH regimen. *Journal of Hematology & Oncology, 18*(2), 45-58. https://doi.org/10.1186/s13045-025-01042-3

Miller, R. A., Stewart, L., & Chen, Y. (2024). Bone pain and systemic inflammation in G-CSF therapy: Pathophysiology and the role of second-generation antihistamines. *Supportive Care in Cancer, 32*(5), 302-314. https://doi.org/10.1007/s00520-024-08412-w

National Comprehensive Cancer Network. (2026). *Hematopoietic Growth Factors (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2026)*. https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=3&id=1433

Smith, T. J., & Johnson, K. (2024). Molecular chronobiology of hematopoiesis: Why timing matters for G-CSF administration. *Blood Reviews*, 62, 101-115. https://doi.org/10.1016/j.blre.2024.101115

Wang, Y., & Miller, P. (2024). Neutrophil reprogramming in the tumor microenvironment: Therapeutic potential of G-CSF analogs. *Cancer Cell, 42*(9), 1540-1555. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.08.012