COSTO EFECTIVIDAD DE LOS DIFERENTES FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIA USADOS EN PACIENTES CON CANCER SÓLIDO QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA: ESTADO DEL CONOCIMIENTO 2000-2019.

Presentado por:

Alejandra Gallego Velasco

Enyi Silvana Narvaez Vidal

Hailin Yoela Díaz Mamian

Marisol Bravo Escobar

Yensi Yépez Gutiérrez

Universidad Católica de Manizales

Especialización: Administración de la salud

Investigación II

II semestre

Popayán

2020

COSTO EFECTIVIDAD DE LOS DIFERENTES FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIA USADOS EN PACIENTES CON CANCER SÓLIDO QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA: ESTADO DEL CONOCIMIENTO 2000-2019.

Presentado por:

Alejandra Gallego Velasco

Enyi Silvana Narvaez Vidal

Hailin Yoela Díaz Mamian

Marisol Bravo Escobar

Yensi Yépez Gutiérrez

Presentado a:

Mg. Richard Román

Universidad Católica de Manizales

Especialización: Administración de la salud

Investigación II

II semestre

Popayán

2020

AGRADECIMIENTO

Dios a ti darte las gracias por todas las bendiciones que nos has dado durante este tiempo para continuar afianzado y enriqueciendo nuestra vida profesional, de la mano de tu palabra y tu fuerza espiritual para culminar con éxito esta especialización.

A nuestros padres, hijos, esposos y amigos por habernos brindado la oportunidad de estudiar esta carrera, por su esfuerzo, dedicación, paciencia y confianza, además de ser el motor de cada uno de nuestros propósitos y metas en la vida parar creer aún más como mujeres, madres, profesionales e hijas.

A nuestro profesor de investigación Nelson Román por su dedicación y constante apoyo en el desarrollo de nuestro proceso investigativo y en cada una de sus etapas.

De igual manera a la Universidad Católica de Manizales por permitirnos estudiar en tan prestigiosa universidad y formarnos como Administradores de la Salud, y a cada uno de los docentes, compañeros y amigos, porque cada uno de ellos contribuyo académica y profesionalmente a nuestro crecimiento integral.

DEDICATORIA

Queremos dedicar este trabajo a Dios por darnos la vida y derramar bendiciones a nuestra carrera profesional y personal, permitirnos terminar esta etapa de nuestras vidas llena de grandes retos y responsabilidades; a nuestras familias que, con amor, paciencia, apoyo incondicional nos han incentivado en este proceso de formación: a nuestros docentes por su entrega, esmero, y dedicación en cada clase porque ellos con su conocimiento contribuyeron a nuestro crecimiento profesional

A nuestros compañeros porque con ellos compartimos los momentos más importantes de nuestra formación profesional y fueron la compañía en nuestro proceso de aprendizaje. En general gracias a todas las personas que de una u otra manera formaron parte de este proceso

R.A.E (RESUMEN ANALÍTICO EJECUTIVO)

Título: Costo efectividad de los diferentes factores estimulantes de colonia usados en pacientes con cáncer sólido que recibieron quimioterapia: estado del conocimiento 2000-2019.

Autores: Alejandra Gallego Velasco, Enyi Silvana Narvaez Vidal, Hailin Yoela Díaz Mamian, Marisol Bravo Escobar, Yensi Yépez Gutiérrez

Fecha: 2020

Tipo de imprenta: Procesador de palabras Microsoft Word, imprenta Arial 12.

Nivel de circulaciónn: Restringida.

Acceso al documento: Universidad Católica de Manizales. Autoras. Asesor.

Línea de investigaciónn: Administración en salud.

Modalidad de trabajo de grado: Monografía

Palabras claves: Estimulantes de colonias, Neutropenia, Cancer.

Descripción del estudio: El presente trabajo es una revisión documental basada en la recopilación y análisis de información, sobre la administración de los estimulantes de colonias, donde se busca analizar qué tipo de estimulante se uso,

cual trae menos consecuencias para el paciente y genera mayor economía para la unidad oncológica donde es administrado. La investigación del uso de los estimulantes de colonias permitirá a las unidades oncológicas tomar decisiones sobre todo lo referente a fármaco–economía con la finalidad de reducir costos sin perjudicar el manejo oportuno de los pacientes. De tal forma, este estudio espera ser un insumo para que en el futuro se desplieguen investigaciones sobre los puntos críticos encontrados y para que los grupos de interés elaboren planes de acción que impacten los costos que genera la administración de los estimulantes de colonias.

Contenido del documento: El documento contiene 6 apartados, en el primero se describe la situación problemática, objetivos y justificación del estudio. El capítulo 2 describe el marco metodológico donde se explican las fuentes de información, técnicas utilizadas, herramientas y formas de recolección de los datos. El capítulo 3 examina el marco conceptual donde se describe la terminología que aclara aspectos en general del estudio, el marco teórico asociados a los medicamentos. El capítulo 4 evidencia los resultados obtenidos a través de los parámetros establecidos para la investigación. Los últimos capítulos 5 y 6 exponen las conclusiones y algunas recomendaciones para futuras investigaciones sobre el tema.

Metodología: Esta investigación acogerá el paradigma holístico y paradigma totalizante, diseño no experimental, método documental. La población y muestra estuvo conformado por 50 estudios que cumplieron los criterios de inclusión.

Conclusiones: Mediante el rastreo bibliográfico, se evidencio que el tipo de cáncer con mayor predominio es el cáncer de mama, con mayor frecuencia en mujeres, y el medicamento de mayor uso en los pacientes es el pegfilgrastim.

CONTENIDO

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN 11

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 15

1.1 TÍTULO 15

1.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROBLEMA 15

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA 18

2. OBJETIVOS 18

2.1 Objetivo General 18

2.2 Objetivos específicos 18

3. JUSTIFICACIÓN 19

4. MARCO METODOLÓGICO 21

4.1 TIPO DE ESTUDIO 21

4.2 MÉTODO 21

4.3 ENFOQUE 22

4.4 DISEÑO 22

4.5 POBLACIÓN Y MUESTRA 23

4.5.1 Criterios de selección del material 23

4.5.2 MUESTRA 24

4.5.2 FASES 24

4.5.3 FUENTES DE INFORMACIÓN 26

4.5.4 TECNICAS E INSTRUMENTOS 27

5. MARCO REFERENCIAL 28

5.1.1 BIOSIMILAR O MEDICAMENTO BIOLÓGICO SIMILAR: 28

5.1.2 MEDICAMENTO BIOSIMILAR (MBS): 28

5.1.3 QUÉ ES UN BIOSIMILAR 29
5.1.4 BIOSIMILAR G-CSF.....32
5.1.5 Pegfilgrastim (Neulasta®) 48
5.1.6 FARMACODINAMIA 49
5.1.7 FARMACOCINÉTICA 50
5.1.8 METABOLISMO 51
5.1.9 ELIMINACIÓN 51
5.1.10 FILGRASTIM (NEUPOGEN®, G-CSF) 52
5.1.11 CITOQUINAS: 53
5.1.12 FIEBRE: 53
5.1.13 FILGRASTIM: 53
5.1.14 G-CSF:.....54
5.1.15 INMUNOGENICIDAD:.....54
5.1.16 LIBERACION DE MEDICAMENTOS: 54
5.1.17 LIBERACIÓN SOSTENIDA: 55
5.1.18 NEUTROPENIA: 55
5.1.19 NEUTROFILOS: 55
5.1.20 NEUTROPENIA FEBRIL: 56
5.1.21 MEDICAMENTO BIOLOGICO:.....56
5.1.22 NEUTROPENIA 56
5.1.22.1 CAUSAS DE LA NEUTROPENIA 58
5.1.22.2 TIPOS DE NEUTROPENIA 59
5.1.23 NEUTROPENIA FEBRIL (NF) 62
6. MARCO TEÓRICO.....67
7. RESULTADOS.....73
7.1 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN. 73

TABLA 1. AÑO DE PUBLICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CONSULTADOS.....73

TABLA 2. NIVEL EDUCATIVO DE LOS PARTICIPANTES 74

TABLA 3. PAÍS DE PUBLICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CONSULTADOS.....75

7.2 ANÁLISIS DE VARIABLES PROPIAS DEL ESTUDIO.....75

TABLA 4. TIPO DE CÁNCER MÁS FRECUENTE 75

TABLA 5. PACIENTES QUE DESARROLLARON NEUTROPENIA.....81

TABLA 6. PACIENTES QUE DESARROLLARON NEUTROPENIA–GRADO DE NEUTROPENIA 84

TABLA 7. CONDICIÓN DE USO DE FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA ..85

TABLA 8. FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA MÁS USADO. 87

TABLA 9. CUANTOS ARTÍCULOS REPORTAN MANEJO EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN Y/O UNIDAD ONCOLÓGICA. 88

TABLA 10. DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN Y/O UNIDAD ONCOLÓGICA. 89

TABLA 11. RELACIÓN ENTRE TIPO DE CÁNCER CON FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA. 90

TABLA 12. RELACIÓN FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA CON HOSPITALIZACIÓN. 91

TABLA 13. RELACIÓN FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA CON CANTIDAD DE MEDICAMENTOS REQUERIDOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN..92

TABLA 14. RELACIÓN FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA CON CANTIDAD DE PROFESIONALES DE LA SALUD QUE BRINDARON ATENCIÓN DURANTE LA ESTADÍA HOSPITALARIA.....93

8. CONCLUSIONES.....96

9. RECOMENDACIONES.....98

10. BIBLIOGRAFÍA.....99

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad de las células que componen las diferentes partes de nuestro organismo distribuidas por todos nuestros sistemas, a lo largo de nuestra vida estas células se multiplican y dividen con objetivos como reparar los tejidos deteriorados, sin embargo aquellas células cancerígenas se multiplican por un numero incierto de causas desconocidas y se acumulan formando tumores anómalos, estos tumores pueden ser benignos o malignos, en términos generales y definiendo esto dentro de un contexto determinante en la salud de la población, cuando en el mundo no se ha logrado una incidencia en la reducción de la enfermedad, basado en indicadores como el aumento de nuevos casos en 14,1 millones cada año, la muerte de 8,2 millones de personas por esta causa que componen el 13% de las muertes en el mundo[1], tratamos entonces con una de las enfermedades de mayor impacto en la salud de los humanos en el planeta.

Con el objetivo de aportar al mejoramiento de la salud y la productividad de los tratamientos en los pacientes que presentan esta enfermedad, nos centraremos en la importancia de adoptar y analizar la efectividad de los diferentes factores estimulantes de colonia–FEC, implementados en pacientes que reciben quimioterapia específicamente en aquellos que presentan tumores sólidos

[1] Organización mundial de la salud. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer

cancerígenos o cáncer sólido el cual consiste en un aumento anormal de células de órganos sólidos como el pecho o la próstata siendo este último uno de los que presenta mayor tasa de mortalidad en el país (15,04 x 100.000 hombres)[2].

En la actualidad se ha demostrado que fisiológicamente son cuatro los factores estimulantes de colonias que participan en la proliferación, diferenciación y activación funcional de las células hematopoyéticas mieloides madres siendo uno de estos los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), que se usa de manera profiláctica para disminuir la incidencia de la neutropenia y con ello la adquisición e incubación de infecciones, En 1991, la Food and Drug Administration (FDA) de los EE.UU. aprobó la utilización clínica de G-CSF recombinante humano para reducir la neutropenia, y las complicaciones secundarias al tratamiento con citotóxicos antitumorales; y aprobó el GMCSF (granulocitos, macrófagos y eosinófilos) recombinante humano para acelerar la recuperación hematológica tras el trasplante de médula[3], como el tema es "costo efectividad de factores estimulantes de colonia usados en pacientes con cáncer solido que reciben quimioterapia", nos centraremos fundamentalmente en la utilización del G-CSF recombinante y su incidencia costo-efectiva en el país.

Teniendo en cuenta que la neutropenia es una consecuencia severa del uso de quimioterapia mielosupresora, es necesario recalcar que usualmente esta condición deriva a hospitalizaciones y la necesidad de administrar antibióticos intravenosos,

[2] Gaviria, A, Dávila, C, Correa, L. (2018). Ministerio de Salud, Observatorio Nacional de cáncer guía metodológica. Recuperado de: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf

[3] Hernández, M. La utilización de los factores estimulantes de colonias para optimizar el tratamiento quimioterapéutico de tumores sólidos. Congreso 12 colombiano de medicina interna. Recuperado de: http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/01-1993-02-La_utilizacion_de_los_factores_estimuladores_de_c.pdf

utilizando recursos importantes para el sistema de salud. Como también está asociada a reducciones de dosis y retrasos o suspensión en la aplicación de quimioterapia, lo que puede afectar el resultado final del tratamiento. Entonces, es de suma importancia identificar a los pacientes que tienen riesgo elevado de desarrollar Neutropenia, para que puedan recibir una quimioterapia óptima y su riesgo sea tratado de manera apropiada, así como que los pacientes que lo presenten reciban un diagnóstico y tratamiento oportuno**.**

El tema central del presente documento pretende abordar y precisar el uso favorable de los factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF), el cual tiene un resultado efectivo de reducción del riesgo, la severidad y la duración de la neutropenia, y como consecuencia de ello la prevención del desarrollo de infecciones y neutropenia febril; el costo beneficio de la implementación de los FEC en pacientes tratados con quimioterapia con riesgo alto de neutropenia es inversamente proporcional, es decir si se reduce la neutropenia la efectividad de la quimioterapia aumenta y a su vez incide directamente en la reducción del costo del tratamiento en términos de aplicación de antibióticos y días de hospitalización, de igual forma si la efectividad de la quimioterapia aumenta gracias a los FEC, estaríamos hablando de la reducción misma de la tasa de morbimortalidad en teoría, puesto que la mayor parte de los estudios arrojan que no hay disminución de la mortalidad, lo que implicaría un estudio más profundo a fin de determinar el momento óptimo de administración anterior o como profilaxis antes de la aparición de infección, de acuerdo a lo anterior esta investigación dará como resultado el

costo beneficio de la implementación de FEC en pacientes con cáncer solido tratados con QT.

Esta investigación busca un objetivo claro partiendo de la eficacia de implementación de los FEC, demostrada en la reducción de los indicadores de morbimortalidad y la considerable reducción de los costes derivados del tratamiento de neutropenia febril, de aquí la prioridad de que los actores del SGSSS en específico las instituciones prestadoras de servicios de salud adopten la implementación de estos sistemas que aportan en el tratamiento de los pacientes y el beneficio integrado en cada uno.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 TÍTULO

Costo efectividad de los diferentes factores estimulantes de colonia usados en pacientes con cáncer sólido que recibieron quimioterapia: estado del conocimiento 2000-2019.

1.2 DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROBLEMA

Uno de los principales progresos de los últimos años en el área oncohematológica está relacionado con el tratamiento de soporte con factores estimulantes de crecimiento hematopoyético, debido que el uso de quimioterapia como tratamiento del cáncer causa de igual forma lesión de células sanas, lo que hace que los pacientes sean susceptibles a desarrollar infecciones bacterianas, fúngicas o virales lo que está asociado con alta tasa de mortalidad[4]**.** Dentro de las complicaciones más frecuentes secundarias a la quimioterapia encontramos la neutropenia y la neutropenia febril.

La neutropenia se clasifica por la organización mundial de la salud según recuento absoluto de neutrófilos grado 0 mayor de 2.000, grado 1 de 1.900 a 1.500, grado 2 de 1.400 a 1.000, grado 3 de 900 a 500 y grado 5 menor de 500, la prolongación en

[4] Fortún, J.. (2004). Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, *27*(Supl. 3), 17-31. Recuperado en 28 de febrero de 2020, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600003&lng=es&tlng=es.

el tiempo de la neutropenia grado 4 es la mayor causa de mortalidad, por lo que requiere ser atendida de manera inmediata[5].

La neutropenia inducida por la quimioterapia predispone a los pacientes con cáncer a infecciones graves y es potencialmente mortal. Dada la gravedad de la neutropenia febril, la mayoría de los pacientes que desarrollan esta complicación son ingresados en el hospital para la evaluación y administración de antibióticos parenterales de amplio espectro[6]. El riesgo de desarrollar neutropenia febril parece depender de una variedad de factores, incluido el tipo de tumor, régimen de quimioterapia y factores de riesgo relacionados con el paciente.

Una de las estrategias principales para reducir el riesgo de neutropenia febril es el uso profiláctico del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). G-CSF es un factor de crecimiento biológico que apoya la proliferación, diferenciación y activación de las células hematopoyéticas[7].

Estudios económicos en diferentes países en Latinoamérica arrojan resultados diferentes teniendo en cuenta que la formulación del problema en cada uno cuenta con variables diferentes favorables o desfavorables económicamente, algunos de los estudios analizados concluyen como primera instancia que el uso de

[5] Martínez, M, Rivera, L. (2014). Comparación de pegfilgrastim vs filgrastim en la recuperación hematológica después de dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. México. Recuperado de: http://incan-mexico.org/incan/docs/tesis/2014/altaespecialidad/Tesis%20TCPH%20Mart%C3%ADnez%20M.pdf

[6] León, y, Céspedes, M, y Vinet, A. (2017). Neutropenia inducida por citostáticos en oncología. *Medisan. 21.* (11)

[7] Esguerra, E. (2018). Estudio de casos de eventos adversos y problemas relacionados con pegfilgastrim reportados en Bogota. Recuperado de: https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1022/1/TRABAJO%20DE%20GRADO%20PEGFILGRASTIM.pdf

Pegfilgrastim es una alternativa dominantes sobre el Filgrastim en términos de efectividad y costo, teniendo en cuenta la disminución de estas variables en tratamiento de pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, lo anterior como un resultado global a partir de estudios científicos comprobados, de igual forma encontramos estudios directamente en Colombia no específicamente para pacientes con diagnóstico de cáncer solido si no de forma general para pacientes que reciben quimioterapia, concluyen que usar factor profilácticamente no resulta costo-efectivo en el país, y arrojan resultados porcentuales y monetarios poco consistentes y con poca información para el sector salud, como conclusión general al apoyo informativo en el país sobre el tema tratado en este documento es casi nulo, pues no se encuentra material congruente que presente resultados concretos, por tal razón se hace necesario realizar un proyecto científico de investigación y análisis que permita determinar concretamente el costo efectivo de los G-CSF en pacientes con cáncer solido tratados con quimioterapia.

A pesar de la gran cantidad de información alojada en las diferentes plataformas tecnológicas dispuesta por el ministerio de salud para suministrar una base actualizada donde se evidencia el estado de salud de la población frente al cáncer en el país y con el objeto de impactar en la toma de decisiones y las políticas públicas, se encuentran estudios definidos y legalmente planteados que suministren información pertinente sobre el costo beneficio de la implementación de G-CSF en Colombia.

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la costo-efectividad de los diferentes factores estimulantes de colonia usados en pacientes con cáncer sólido que recibieron quimioterapia?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Determinar costo-efectividad de los diferentes factores estimulantes de colonias usados en pacientes con cáncer sólido que recibieron quimioterapia.

2.2 Objetivos específicos

- Describir características temporales, contextuales y espaciales de los textos analizados.
- Identificar la incidencia de la neutropenia de los pacientes que reciben tratamiento de quimioterapia.
- Estimar efectividad de los diferentes factores estimulantes de colonias usados en pacientes con cáncer sólido que recibieron quimioterapia.
- Estimar sobrecostos a los que conllevan la aplicación de los diferentes factores estimulantes de colonias usados en pacientes con cáncer sólido que recibieron quimioterapia.

3. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad se ha demostrado que fisiológicamente son cuatro los factores estimulantes de colonias que participan en la proliferación, diferenciación y activación funcional de las células hematopoyéticas mieloides madres siendo uno de estos los factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), que se usa de manera profiláctica para disminuir la incidencia de la neutropenia y con ello la adquisición de incubación de infecciones[8].

Teniendo en cuenta que la neutropenia es una consecuencia severa del uso de quimioterapia mielo supresora, es necesario recalcar que usualmente esta condición deriva a hospitalizaciones y la necesidad de administrar antibióticos intravenosos, utilizando recursos importantes para el sistema de salud. Como también está asociada a reducciones de dosis y retrasos o suspensión en la aplicación de quimioterapia, lo que puede afectar el resultado final del tratamiento. Entonces, es de suma importancia identificar a los pacientes que tienen riesgo elevado de desarrollar Neutropenia, para que puedan recibir una quimioterapia óptima y su riesgo sea tratado de manera apropiada, así como que los pacientes que lo presenten reciban un diagnóstico y tratamiento oportunos[9].

En la práctica clínica diaria se está utilizando el Pegfilgrastim, neupogen, fulphila, grasustek, pelgraz, pelmeg, udenyca, ziextenzo, en pacientes oncológicos para prevenir y tratar, como ya se mencionó, la neutropenia inducida por la quimioterapia

[8] Levenga TH, Timmer-Bonte JN. (2007). Review of the value of colony stimulating factors for prophylaxis of febrile neutropenic episodes in adult patients treated for haematological malignancies. *Br J Haematol. 138*(2):146–52.
[9] U.S.A Deparment of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events. (2010). Version 4.0

y disminuir de esta manera la incidencia de infecciones, datos que se pretenden analizar en el presente trabajo, así como también estimar la fármaco-economía y determinar el sobrecosto en el uso de estimulantes de la colonia, responder a la necesidad de unidades oncológicas de minimizar gastos o sobrecostos que ocasionan la administración de los estimulantes de las colonias posterior a la quimioterapia en un periodo de tiempo indefinido, medido en horas.

Si bien, una de las principales afecciones de los pacientes que reciben quimioterapia es la neutropenia, el manejo de la misma requiere de manejo médico y de enfermería a nivel intrahospitalario, lo que implica una mayor estadía, ocupando personal profesional, requiriendo de insumos, medicamentos, cuidados especiales para evitar desencadenantes no deseados, resumido esto en acciones que generan un sobre costo al manejo del paciente con cáncer que recibe quimioterapia.

Razones por las que evaluar, a través del rastreo bibliográfico, los diferentes factores estimulantes de colonias permitirán identificar cuáles son los de uso más frecuente y con ello conocer que medicamentos ofrece al paciente menos riesgos, entendidos como infecciones, hospitalizaciones, intervenciones, manejos y cuidados especiales, que comparando unos estudios con otros permitan extraer dicha información.

4. MARCO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se parte de la claridad que el **Estado del Conocimiento** en el presente estudio se concibe como un análisis sistemático y valorativo del conocimiento y de su producción, surgido de un campo de investigación durante un periodo específico, que permite identificar los objetos de estudio y sus referentes conceptuales, las principales perspectivas teórico–metodológicas, tendencias y temáticas abordadas, el tipo de producción generada, los problemas de investigación y ausencias, así como su impacto y condiciones de producción.

4.2 MÉTODO

La investigación comparte el empleo de los métodos inductivo y deductivo, usualmente utilizados en las investigaciones Documentales, las cuales se apoyan en la recopilación de antecedentes a través de documentos formales e informales, donde el investigador fundamenta y complementa su investigación con lo apartado por diferentes autores.[10]

[10] Placencia, L. (1998). Como Elaborar y Asesorar una Investigación de Tesis. México. 203 p. Disponible en: http://books.google.com.co/books?id=1ycDGW3ph1UC&pg=PA203&dq=que+es+una+investigacion+documental&hl=es&sa=X&ei=5DJDUamHGsS80QHry4GoDw&ved=0CDgQ6AEwAg#v=onepage&q=que%20es%20una%20investigacion%20documental&f=false

4.3 ENFOQUE

Esta investigación acogerá el paradigma holístico (Capra, Weil, Bohm, Wilber, Pribram)[11] y paradigma totalizante (Cook y Reichardt, Cerda)[12], es decir, acogerá la posición de que hay múltiples maneras de "percibir" (holismo) para llegar a un cierto conocimiento del tema o problema a investigar, que son un proceso cíclico; y que hay diferentes herramientas para observar, conocer y entender el objeto o sujeto percibido, tanto cualitativas como cuantitativas (totalizante), las cuales en vez de ser contrarias son complementarias

4.4 DISEÑO

No experimental. Como señala Kerlinger[13] "La investigación no experimental o expost-facto es cualquier investigación en la que resulta imposible manipular variables o asignar aleatoriamente a los sujetos o a las condiciones". Se utilizó el Método Documental, la cual se apoya en la recopilación de antecedentes a través de documentos formales e informales, donde el investigador fundamenta y complementa su investigación con lo apartado por diferentes autores.[14] La investigación comparte el empleo de los métodos inductivo y deductivo.

---

[11] HURTADO, J. (2000). Metodología de la Investigación Holística. *SYPAL-IUTC*, Pág. 656.

[12] CERDA, H. (1994). La Investigación total. Mesa redonda. Magisterio. p. 100-101

[13] KERLINGER, FN. (1979). Enfoque conceptual de la investigación del comportamiento. *Nueva editorial Interamericana*. *Capitulo No. 8* (Investigación experimental y no experimental). Pág. 116.

[14] Placencia, L. (1998). Como Elaborar y Asesorar una Investigación de Tesis. P203. Disponible en: http://books.google.com.co/books?id=1ycDGW3ph1UC&pg=PA203&dq=que+es+una+investigacion+documental&hl=es&sa=X&ei=5DJDUamHGsS80QHry4GoDw&ved=0CDgQ6AEwAg#v=onepage&q=que%20es%20una%20investigacion%20documental&f=false

4.5 POBLACIÓN Y MUESTRA

Para seleccionar las publicaciones científicas a analizar, se aplicarán los siguientes criterios:

4.5.1 Criterios de selección del material

Inclusión:

a) Publicaciones relacionadas con la utilización de los diferentes estimulantes de colonias en pacientes que reciben quimioterapia, que contengan características económicas de la administración de este.

b) Artículos que tengan los descriptores (DeCS) propuestos, en idioma español, inglés y portugués.

c) Publicaciones en artículos de revistas científicas y bibliografía del tema.

d) Textos completos.

e) Artículos que se encuentren de forma electrónica sin costo.

f) Publicaciones en idioma inglés, español y portugués.

g) Fecha de publicación comprendida entre el año 2000 y el 2019.

h) Artículos escritos por diferentes profesionales de la salud a fin con el tema central.

Exclusión:

a) Artículos cuya página había caducado y cuyo host no existía

b) Las cartas al editor

c) Publicaciones que no contengan información de interés a pesar de contener los términos de búsqueda o combinación de ellos.

d) Artículos que exijan costo de acceso

e) Publicaciones en idioma diferente al inglés, español y portugués.

4.5.2 MUESTRA

Se incluirán todos los artículos que sean ubicados en la búsqueda en las bases de datos seleccionadas desde el año 2000 hasta el año 2019.

La muestra estará conformada por el número de artículos recopilados desde 2000 hasta el 2019, que guarden relación efectividad del uso de los diferentes estimulantes de colonias en pacientes que reciben quimioterapia en tumores sólidos.

Los descriptores en ciencias de la salud (DeCS) utilizados, en idioma español, inglés y portugués serán: Estimulantes de colonias, Neutropenia.

4.5.2 FASES

Tabla 3. Niveles de objetivos[15] y Fases que corresponden

NIVEL:	FASE	ALCANCE
Perceptual	Fase exploratoria y descriptiva:	Incluye la delimitación del tema, formulación y planteamiento del problema
Aprehensivo	Fase comparativa y analítica	Mediante el uso de fuentes secundarias, se realizará ubicación, clasificación, comparación y análisis de los elementos y procesos claves en el abordaje de la efectividad del uso de estimulantes de colonias en pacientes que reciben quimioterapia en tumores sólidos, encontrados en las investigaciones y documentos científicos de Colombia y el resto del mundo.
Comprensivo	Fase Explicativa y predictiva	Evaluar las variables críticas de los informes, artículos y estudios ubicados sobre el abordaje la efectividad del uso de estimulantes de colonias en pacientes que reciben quimioterapia en tumores sólidos .

[15] HURTADO, J. Metodología de la Investigación Holística. Op cit.

4.5.3 FUENTES DE INFORMACIÓN

Fuentes de búsqueda primaria.

Para el criterio de las fuentes se utilizará como parámetro documental las fuentes secundarias y como clasificación, su forma de acceso y consulta: físico o "virtual":

Acceso y Consulta física:

Consulta directa de textos en físico, principalmente libros o trabajos de grado

Acceso y Consulta "virtual"

Las fuentes seleccionadas serán las siguientes:

•Bases de datos a las que el Centro de información y ayudas didácticas de la Universidad católica de Manizales que se está suscrito, especialmente las bases de datos que facilitan los proveedores EBSCO (HOST y EBOOKS), ProQuest, e-libro, e-ebrary, PUBmed.

- Bases de datos a fin con la Oncología a las cuales se tiene acceso de manera libre.

•Bases de datos a las que el Sistema de Bibliotecas de la Universidad tiene acceso a través del catálogo público.

(Ver anexo 1 listado de principales bases de datos de literatura científica en salud indexada nacional e internacional)

•Bases de datos de Internet Invisible, especialmente: www.Internetinvisible.com

•Sitios web de organizaciones supranacionales, gubernamentales y civiles reconocidas nacional e internacionalmente tales como la Organización mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Adicionalmente se tendrán en cuenta informaciones sistematizadas de revisiones documentales, trabajos de grado o tesis y noticias, donde se evidenciará información acerca del tema central de investigación.

4.5.4 TECNICAS E INSTRUMENTOS

INSTRUMENTOS

Ficha de Contenido de elaboración propia[16] en la que no solo se registra la información básica de la publicación o documento encontrado (revista, categoría, nombre del artículo, tipo de estudio, año de publicación, país), sino que además, incluye información de resultados y conclusiones y permite identificar el grado de aporte y los documentos con contenidos similares ya estudiados.

PROCEDIMIENTOS

Lectura, traducción y análisis: Para cada estudio se realizará una lectura independiente, la traducción (Si es necesario) y se diligenciará la ficha de contenido.

Para el procesamiento y análisis estadístico de la información se construirá una base de datos en el office Excel con el cual se realizarán los análisis descriptivos.

[16] ICFES. Serie aprender a investigar. Módulo 3: La recolección de información. 3ra. Edición. Bogotá, 1999, 152 p.

5. MARCO REFERENCIAL

5.1.1 BIOSIMILAR O MEDICAMENTO BIOLÓGICO SIMILAR:[17]

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a un medicamento biológico ya comercializado (el «medicamento de referencia»), cuya patente ha caducado.

5.1.2 MEDICAMENTO BIOSIMILAR (MBS):

Es un medicamento biológico similar a otro de origen que ya ha sido autorizado (medicamento biológico de referencia o innovador) y cuya patente ha caducado, compartiendo con éste posología y vía de administración. El principio activo del MBS y del medicamento de referencia es esencialmente la misma sustancia, salvo ligeras diferencias debido a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción. Desviaciones en cuanto a dosis, forma farmacéutica, formulación, excipientes o presentación deberán ser justificadas. Según indica la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA) cambios destinados a mejorar la eficacia, como etapa de glicosilación en el proceso de producción, no contemplarán el concepto de biosimilitud, mientras que cambios destinados a mejorar la

[17] Gil Esguerra Erica Lilian. (2018). ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. *(*Trabajo de grado presentado como requisito para optaraltítulo de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

seguridad, como disminuir grado de impurezas o inmunogenicidad, no podrán impedirlo[18].

5.1.3 QUÉ ES UN BIOSIMILAR

"Biosimilar", "producto bioterapéutico similar", "biológico de seguimiento" y "biológico de entrada posterior" son términos para un fármaco sucesor que tiene el mismo mecanismo de acción como el biológico original La Organización Mundial de la Salud (OMS) define biosimilar como "un producto bioterapéutico que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia a un producto bioterapéutico de referencia ya autorizado". A diferencia de los medicamentos genéricos simples que se sintetizan químicamente, los productos biológicos se producen mediante un proceso de fabricación más complejo, se derivan de células u organismos vivos y consisten en moléculas relativamente grandes y complejas. Cualquier variación en la condición de fabricación puede resultar en alteraciones en la función biológica, causando cambios en la eficacia; y / o inducen una respuesta inmune (inmunogenicidad), que conduce a una nueva reacción adversa. Existe un cierto grado de variabilidad en el proceso de fabricación de productos biológicos que existe incluso entre diferentes lotes del mismo producto. La expiración de la patente de un biológico revela solo la secuencia de aminoácidos primaria y la estructura del medicamento, no información precisa de producción. La réplica intentada puede considerarse solo muy similar a la biológica original, no verdaderamente "genérica".

[18] Martos-Rosa, Alba, Martínez-de la Plata, Juan Enrique, Morales-Molina, José Antonio, Fayet-Pérez, Anna, & Acosta-Robles, Pedro José. (2015). Biosimilares, el camino ha comenzado. Farmacia Hospitalaria, 39(2), 114-117. https://dx.doi.org/10.7399/FH.2015.39.2.8789

Por lo tanto, los criterios para obtener la aprobación regulatoria de medicamentos genéricos derivados químicamente son inapropiados para los biosimilares. La Tabla 1 resume las diferencias entre biosimilares y medicamentos genéricos.19

TABLA 1 COMPARACIONES ENTRE BIOSIMILARES Y GENÉRICOS[20]

CARACTERÍSTICA	BIOSIMILARES	GENÉRICOS
Definiciones	FDA de los EE. UU. Un biosimilar es un producto biológico que es muy similar a un producto biológico de referencia autorizado a pesar de las pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos; y no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia del product.	FDA estadounidense Un medicamento genérico es idéntico a un medicamento de marca en cuanto a dosis, seguridad, concentración, vía de administración, calidad, rendimiento y uso previsto.

[19] Leung, L.K.S., Mok, K., Liu, C. *et al.* (2016) What do oncologists need to know about biosimilar products?, *Chinese Journal of Cancer* ,Vol **35,** 91 , pág. 11. https://doi.org/10.1186/s40880-016-0151-x
[20] Leung, L.K.S., Mok, K., Liu, C. *et al.* (2016) What do oncologists need to know about biosimilar products?,*Chinese Journal of Cancer* ,Vol **35,** 91 , pág. 11. https://doi.org/10.1186/s40880-016-0151-x

CARACTERÍSTICA	BIOSIMILARES	GENÉRICOS
	EMA de la UE Un biosimilar es un medicamento biológico que contiene una versión del principio activo de un medicamento biológico original ya autorizado (medicamento de referencia). Es necesario establecer una similitud con el medicamento de referencia en términos de características de calidad, actividad biológica, seguridad y eficacia basadas en un ejercicio de comparabilidad integral.	EMA de la UE Un medicamento genérico es un medicamento desarrollado para ser el mismo que un medicamento que ya ha sido autorizado (el "medicamento de referencia"). Contiene las mismas sustancias activas que el medicamento de referencia y se usa en la misma dosis para tratar las mismas enfermedades que el medicamento de referencia.
Procesos de manufactura	Complejos, ya que se derivan de células u organismos vivos, sensibles a los cambios de fabricación.	Simple, como se produce por síntesis química.
Inmunogenicidad	Inmunogénica	Mayormente no inmunogénico

CARACTERÍSTICA	BIOSIMILARES	GENÉRICOS
En comparación con sus homólogos originales	Similar pero no idéntico Necesidad de demostrar comparabilidad (es decir, sin diferencias clínicamente significativas) con su comparador (el fármaco de referencia) No se recomienda la sustitución automática (algunos biosimilares podrían no tener las mismas indicaciones, especialmente si los biológicos de referencia tienen múltiples mecanismos de acción)	Idénticamente equivalente terapéuticamente Permitir sustitución automática

5.1.4 BIOSIMILAR G-CSF[21]

G-CSF es ampliamente utilizado en el campo de la oncología. Se utiliza para disminuir la incidencia de neutropenia febril relacionada con la quimioterapia, facilitar la quimioterapia de intensidad de dosis y movilizar células madre

[21] Leung, L.K.S., Mok, K., Liu, C. *et al.* (2016) What do oncologists need to know about biosimilar products?, *Chinese Journal of Cancer* ,Vol **35,** 91 , pág. 11. https://doi.org/10.1186/s40880-016-0151-x

hematopoyéticas para su recolección. Actualmente, hay ocho biosimilares filgrastim con licencia EMA, el primero de los cuales fue licenciado en Europa en 2008. Estos biosimilares G-CSF fueron aprobados por la EMA para todas las indicaciones registradas del medicamento de referencia Neupogen, en función de sus perfiles comparables de eficacia y seguridad en el tratamiento de la neutropenia inducida por quimioterapia (Tabla 2) En marzo de 2015, la FDA de EE. UU. Aprobó su primer producto biosimilar Zarxio (filgrastim-sndz), que tiene las mismas indicaciones que el medicamento de referencia Neupogen . Los estudios clave que muestran la comparabilidad en eficacia y seguridad del filgrastim biosimilar con su fármaco de referencia

Mejorado por una molécula de polietilenglicol de 20 kDa en comparación con filgrastim, pegfilgrastim tiene una vida media más larga y se administra con menos frecuencia. El pegfilgrastim ha sido aprobado por la FDA de EE. UU. Y la EMA desde 2002 y está indicado en pacientes con cáncer no mieloide sometidos a quimioterapia para disminuir la incidencia de neutropenia febril. A diferencia de filgrastim, pegfilgrastim no está aprobado para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas. Desde 2007, cuatro biosimilares de pegfilgrastim han sido aprobados en la India, En diciembre de 2014, Apotex, junto con Intas Pharmaceuticals, presentó con éxito su apofilgrastim pegilado biosimilar ante la FDA de los EE. UU. Otro pegfilgrastim biosimilar, LA-EP2006, desarrollado por Sandoz, se está comparando con su producto de referencia Neulasta en tres estudios de fase III; los resultados se utilizarán para respaldar la solicitud de registro de la

compañía en los EE. UU. y la UE. La patente de EE. UU. Para pegfilgrastim expiró en octubre de 2015.

LISTA DE BIOSIMILARES DE FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS APROBADOS ACTUALMENTE

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
Europa	Filgrastim-XM02	Ratiograstim (Ratiopharm)	Reducción en la duración de la neutropenia inducida por quimioterapia y la incidencia de neutropenia febril (excepto la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos) Reducción en la	15/09/2008
		Tevagrastim (Teva)		15/09/2008
		Biograstim (ABZ-Pharma)		15/09/2008
	Filgrastim-EP2006	Filgrastim Hexal (Hexal)		06/02/2009
		Zarzio (Sandoz)		06/02/2009
	Filgrastim-PLD108	Nivestim (Hospira)		06/08/2010
	Apo-Filgrastim	Grastofil (Apotex)		18/10/2013

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
		Accofil (Acuerdo)	duración de la neutropenia causada por la terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea Movilización de células progenitoras de sangre periférica	18/09/2014
Estados Unidos	Filgrastim-EP2006	Zarxio / (Sandoz) [Marcador de posición no propietario: filgrastim-sndz]	Disminución de la incidencia de infección, manifestada por neutropenia febril, en	06/03/2015

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			pacientes con neoplasias no mieloides que reciben medicamentos anticancerígenos mielosupresores asociados con una incidencia significativa de neutropenia grave con fiebre Reducción del tiempo de recuperación de neutrófilos y la duración de la	

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			fiebre, después tratamiento de quimioterapia de inducción o consolidación de pacientes con leucemia mieloide aguda Reducción de la duración de las secuelas clínicas relacionadas con neutropenia y neutropenia (p. ej., neutropenia febril) en pacientes con neoplasias no	

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			mieloides sometidas a quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea Movilización de células progenitoras hematopoyéticas autólogas en la sangre periférica para su recolección por leucaféresis.	
Australia	Filgrastim-PLD108	Nivestim (Hospira)	Disminución de la incidencia de	16/09/2010

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
	Filgrastim-XM02	Tevagrastim (Aspen Pharmacare)	infección, como se manifiesta por neutropenia febril, en pacientes con neoplasias no mieloides que reciben medicamentos anticancerígenos mielosupresores en dosis que generalmente no requieren trasplante de médula ósea; Reducción de la	29/08/2011
	Filgrastim-EP2006	Zarzio (Sandoz)		07/05/2013

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			duración de la neutropenia y secuelas clínicas en pacientes sometidos a quimioterapia de inducción y consolidación para la leucemia mieloide aguda; Movilización de células progenitoras de sangre periférica autólogas solas, o después de quimioterapia mielosupresora,	

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			para acelerar la recuperación de neutrófilos y plaquetas por infusión de dichas células después de la terapia mieloablativa o mielosupresora en pacientes con neoplasias no mieloides; Movilización de células progenitoras de sangre periférica en voluntarios	

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			normales; para uso en trasplante alogénico de células progenitoras de sangre periférica; Tratamiento de pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa, para reducir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas después del	

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			trasplante autólogo o alogénico de médula ósea	
Nueva Zelanda	Filgrastim-PLD108	Nivestim (Hospira)	Movilización de células progenitoras de sangre periférica autólogas solas, o después de quimioterapia mielosupresora y movilización de células progenitoras de sangre periférica en donantes normales	24/05/2012
	Filgrastim-EP2006	Zarzio (Novartis)		31/03/2014

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			[células progenitoras de sangre periférica alogénica (PBPC)] Reducción en la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida para malignidad (con la excepción de	

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos) y para la reducción de la duración de la neutropenia y sus secuelas clínicas en pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea, que se considera	

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			que tienen un mayor riesgo de neutropenia severa prolongada	
Singapur	Filgrastim-PLD108	Nivestim (Hospira)	Reducción de la duración de la neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecido para neoplasias (con la excepción de	17/07/2012

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			la leucemia mieloide crónica y los síndromes mielodisplásicos) Reducción de la duración de la neutropenia en pacientes sometidos a terapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea considerado estar en mayor riesgo de	

REGIÓN	SUBSTANCIA ACTIVA	MARCA (EMPRESA FARMACÉUTICA)	INDICACIONES EN ONCOLOGÍA	FECHA DE APROBACIÓN
			neutropenia severa prolongada	
Japón	Filgrastim	Filgrastim BS (Mochida / Fuji)	Tratamiento en neutropenia inducida por quimioterapia anticancerígena	21/11/2012
		Filgrastim BS (Nippon Kayaku / Teva)		28/02/2013
		Filgrastim BS (Sandoz)		24/03/2014

5.1.5 Pegfilgrastim (Neulasta®)[22]

El pegfilgrastim es un tipo de factor estimulante de colonias, que es un grupo de medicamentos que estimulan la producción y el funcionamiento de los glóbulos sanguíneos, incluidos los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas. El

[22] Oncolink, tratamiento del cáncer, Recuperado de : https://es.oncolink.org/tratamiento-del-cancer/oncolink-rx/filgrastim-neupogen-r-g-csf

factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una proteína producida por el organismo para aumentar la producción de glóbulos blancos. El pegfilgrastim es una versión artificial de acción prolongada del G-CSF que estimula la producción de glóbulos blancos y, en particular, la producción de neutrófilos. Un neutrófilo es un tipo de glóbulo blanco responsable de combatir las infecciones y, a menudo, su recuento disminuye durante la terapia contra el cáncer. Cuando el número de estas células desciende por debajo de 1000/mm, se produce lo que se conoce como neutropenia, que pone al paciente en un riesgo significativo de infección. El pegfilgrastim se utiliza para prevenir o tratar la neutropenia relacionada con la quimioterapia.

El pegfilgrastim no es un tratamiento contra el cáncer, sino un medicamento complementario. Esto significa que se utiliza para reducir la inhibición de la médula ósea (recuento reducido de glóbulos) secundaria al cáncer y sus tratamientos citotóxicos.

5.1.6 FARMACODINAMIA[23]

Parece tener una biodisponibilidad absoluta más baja después de la administración subcutánea que Filgrastim aproximadamente 60-70%. Después de la administración subcutánea, el tmax fue de aproximadamente 1-2 días para Pegfilgrastim comparado con 4 horas para Filgrastim. Los valores de CMax y AUC de Pegfilgrastim después de la administración subcutánea fueron aproximadamente del 3-4% de la exposición obtenida. Sin embargo, la duración de la elevación del

[23] Gil, E. 2018. ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

ANC fue aproximadamente 3-4 días más después de la administración subcutánea que después de la IV, esta observación sugiere que las concentraciones eficaces después de la administración Sc se mantuvieron más tiempo que aquellas después de la administración IV.

Aunque el tmax refleja ambos la tasa de absorción y la tasa de eliminación, la investigación en general los procesos de absorción subcutánea sugieren que la absorción de Pegfilgrastim sería más lenta que la de Filgrastim por las siguientes razones, la absorción de grandes moléculas hidrófilas (como las proteínas) a través de los capilares sanguíneos pueden ser restringidos por la estrecha interendotelial uniones y membrana basal ininterrumpida del endotelio de capilares en el sitio de inyección subcutánea

5.1.7 FARMACOCINÉTICA [24]

Absorción

Por lo tanto, el sistema linfático se convierte en una vía de absorción importante para las proteínas después de la administración subcutánea. La contribución de la absorción linfática aumenta con el aumento de peso molecular y parece ser la vía de absorción predominante para las proteínas que son más grandes de 16 kDa.

La absorción de proteínas a través del sistema linfático es más lenta que la absorción a través de la sangre circulación porque el movimiento de la linfa a través

[24] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

de linfático vasos es lento (3 L / día) en comparación con el flujo sanguíneo (aproximadamente 5 L / min). También se ha informado que la carga de una molécula puede tener un impacto en la tasa y el alcance de absorción linfática después de la administración subcutánea. Dado que la pegilación no cambió el punto isoeléctrico de la proteína, la diferencia en la absorción entre Filgrastim y Pegfilgrastim puede ser en gran parte debido a sus respectivas moléculas tamaños.

5.1.8 METABOLISMO

Se metaboliza tanto en el hígado como en los riñones, y la vida media de eliminación esta entre las 15 y 80 horas significativamente mayor que la de Filgrastim.

5.1.9 ELIMINACIÓN

La eliminación de Pegfilgrastim es no lineal con respecto a la dosis, el aclaramiento sérico de Pegfilgrastim disminuye al aumentar la dosis. Pegfilgrastim parece eliminarse principalmente por el aclaramiento mediado por los neutrófilos, que se satura a altas dosis. Consistente con un mecanismo de aclaramiento autorregulado, la concentración sérica de Pegfilgrastim disminuye rápidamente al comenzar la recuperación de los neutrófilos

Debido al mecanismo de aclaramiento regulado por neutrófilos, no se espera que la farmacocinética de Pegfilgrastim se vea afectada por insuficiencia renal o hepática. Los escasos datos disponibles indican que la farmacocinética de Pegfilgrastim en personas de edad avanzada (>65 años) es similar a la de los adultos.

5.1.10 FILGRASTIM (NEUPOGEN®, G-CSF) [25]

,

El filgrastim es un tipo de factor estimulante de colonias, que es un grupo de medicamentos que estimulan la producción y el funcionamiento de los glóbulos sanguíneos. El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una proteína producida de forma natural por el organismo para aumentar la producción de glóbulos blancos. El filgrastim es una versión artificial del G-CSF que estimula la producción de glóbulos blancos y, en particular, la producción de neutrófilos. Un neutrófilo es un tipo de glóbulo blanco responsable de combatir las infecciones y, a menudo, su recuento disminuye durante la terapia contra el cáncer. Cuando el número de estas células desciende por debajo de 1000/mm3, se produce lo que se conoce como neutropenia, que pone al paciente en un riesgo significativo de infección. El filgrastim se utiliza para prevenir la neutropenia relacionada con el tratamiento del cáncer. También se puede utilizar para aumentar el número de glóbulos blancos antes de la recolección de células madre para un trasplante. El filgrastim no es un tratamiento contra el cáncer, sino un medicamento

[25] Oncolink, tratamiento del cáncer, Recuperado de: https://es.oncolink.org/print/pdf/16587?print_16587.pdf

complementario. Esto significa que se utiliza para reducir la inhibición de la médula ósea (recuento reducido de glóbulos) secundaria al cáncer y sus tratamientos citotóxicos

5.1.11 CITOQUINAS:[26]

Son un grupo diverso de pequeñas proteínas que en su mayoría no exceden los 30 kDa, pueden ser producidas por una amplia variedad de tipos celulares, poseen un receptor de membrana especifico, expresado en un numero bajo por célula el cual transmiten señales al interior celular.

5.1.12 FIEBRE:[27]

Se define como la temperatura oral de 38°C sostenida durante una hora o una sola toma de ≥38,3°C.

5.1.13 FILGRASTIM:[28]

Medicamento producido por ingeniería genética a partir de cultivos de E. coli, en la que se introduce el gen que codifica para el G-CSF, posee la misma secuencia de aminoácidos que el G-CSF humano, salvo por la adición de una metionina N-terminal y la ausencia de glicosilación.

---

[26] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

[27] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

[28] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

5.1.14 G-CSF:[29]

El factor estimulante de colonias de granulocitos, es un factor de crecimiento hematopoyético que fomenta la producción de neutrófilos por parte de la médula ósea. Consigue que las células precursoras maduren, se activen y se diferencien.

5.1.15 INMUNOGENICIDAD:[30]

Es solo uno de los muchos beneficios que nuestro sistema inmunológico nos aporta y se define como la capacidad de diferentes sustancias para desencadenar una respuesta inmunitaria adaptativa de tipo celular y humoral que a largo plazo constituye la memoria inmunológica.

5.1.16 LIBERACION DE MEDICAMENTOS:[31]

Es el primer paso del proceso en el que el medicamento entra en el cuerpo y libera el contenido del principio activo administrado.

---

[29] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFIL GASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

[30] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFIL GASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

[31] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFIL GASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

5.1.17 LIBERACIÓN SOSTENIDA:[32]

Formulación que permite la liberación rápida de una fracción o dosis del principio activo, seguido de una liberación gradual de la dosis remanente por un período de tiempo prolongado. Esta forma de liberación evita los altibajos de concentraciones plasmáticas característicos de la administración sucesiva de formas farmacéuticas convencionales y de liberación repetida.

5.1.18 NEUTROPENIA:[33]

La neutropenia es una reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos

5.1.19 NEUTROFILOS:[34]

Son las células fagocíticas más abundantes, representando el 60% del total de leucocitos circulantes, y suelen ser las primeras células en llegar al foco de una infección.

---

[32] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

[33] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

[34] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

5.1.20 NEUTROPENIA FEBRIL:[35]

Se define como la reducción del número absoluto de neutrófilos en sangre, junto con episodios de fiebre. NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA: Es la toxicidad de la sangre, actuando por mecanismos de citotoxidad del fármaco antineoplásico. Común entre los pacientes con cáncer y tiene asociado un alto riesgo de cursar con fiebre.

5.1.21 MEDICAMENTO BIOLOGICO:[36]

Es el que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica (fluidos, tejidos humanos o animales, microorganismos). Algunos de ellos pueden estar ya presentes en el organismo humano, como la insulina, la hormona de crecimiento y la eritropoyetina (EPO). Otros se pueden obtener por biosíntesis en células vegetales o animales, bacterias, levaduras y virus, mediante técnicas de biología molecular o biotecnológicas que implican la manipulación del material genético.

5.1.22 NEUTROPENIA[37]

---

[35] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

[36] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

[37] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017) (*Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

Los neutrófilos son el tipo más común de glóbulos blancos. Defienden el cuerpo de las infecciones bacterianas y micóticas siendo el primer tipo de célula inmune que responde y llega al sitio de la infección. Los neutrófilos se producen en la médula ósea y son liberados en el torrente sanguíneo. Las infecciones a menudo son diagnosticadas haciendo un recuento absoluto de neutrófilos (RAN), ya que es el primero de los glóbulos blancos de la sangre en ser más abundantes en una infección. El aumento del número de neutrófilos se nombra neutrofilia, en tanto su disminución se llama neutropenia. Debido a que los neutrófilos son los más numerosos entre los leucocitos, la neutrofilia se relaciona con leucocitosis (aumento del número de leucocitos), en tanto la neutropenia se vincula con la leucopenia (disminución del número total de leucocitos). El término neutropenia significa que el número de neutrófilos en sangre es demasiado bajo. Los neutrófilos tienen un papel muy importante en la defensa del cuerpo contra las infecciones bacterianas y por eso, un paciente con muy pocos neutrófilos es más susceptible a presentar infecciones bacterianas. La neutropenia puede ocurrir por razones diferentes. Los pacientes con cáncer pueden tener neutropenia a causa de la quimioterapia que reciben. Algunas veces la neutropenia ocurre después de una infección viral. Algunas personas nacen con neutropenia, y en otros casos no se llega a conocer la causa (12) Se consideró neutropenia, el hallar una cuenta de neutrófilos por debajo de 2 000 células/mm3 . Los grados de neutropenia se clasificaron en base a los datos ofrecidos por la Escala Modificada de Toxicidad Común NCI (O5 DIC 95), la cual señala los siguientes grados:

Grado 0, neutrófilos mayores de 2 000 células/mm3

Grado I, neutrófilos entre 1 900 – 1 500 células/mm3.

Grado II, neutrófilos entre 1 400 – 1 000 células/mm3

Grado III, neutrófilos entre 900 – 500 células/mm3.

Grado IV, neutrófilos menores a 500 células/mm3.

La neutropenia es adquirida o congénita. Infecciones y las drogas son los factores etiológicos más comunes en neutropenia adquirida, otras causas contribuyentes incluyen deficiencias inmunes primarias, trastornos de la médula ósea y factores congénitos

5.1.22.1 CAUSAS DE LA NEUTROPENIA[38]

Las causas más comunes de neutropenia son las constitucionales (neutropenia benigna étnica) y la neutropenia inducida por drogas o relacionada con drogas. Causas adicionales incluyen deficiencias nutricionales, alteraciones colágeno vasculares, infecciones y alteraciones hematológicas (mielodisplasia). La neutropenia aguda grave en los adultos en ausencia de trombocitopenia y anemia concomitante es casi uniformemente debida a agranulocitosis inducida por drogas o toxinas

[38] Vergara V. Falta de Eficacia como Reacción Adversa a Medicamentos. Curso De Farmacovigilancia Activa 28 de septiembre de 2015. ISP/ANAMED. 2015. Consulta diciembre de 2019; Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/La%20falta%20de%20Eficacia%20como%20una%20Reacci%C3%B3n%20Adversa_Ver%C3%B3nica%20Vergara.pdf

5.1.22.2 TIPOS DE NEUTROPENIA[39]

NEUTROPENIA ÉTNICA BENIGNA Es una neutropenia hereditaria que ocurre en individuos de la parte baja de África, así como en algunos otros grupos étnicos. La neutropenia es comúnmente leve. El RAN es superior a 1200 células/micro litro, ocasionalmente menor de 1000 células/µL.

NEUTROPENIAS CONGÉNITAS Las neutropenias congénitas consisten en dos formas principales: neutropenia cíclica y neutropenia congénita grave. La neutropenia cíclica se caracteriza por la oscilación de los recuentos de neutrófilos periféricos, desde

El síndrome de Kostmann es una agranulocitosis autosómica recesiva de la infancia caracterizada por infecciones graves frecuentes, principalmente debido a estafilococos y estreptococos. La médula ósea a menudo revela hipoplasia mieloide y detención de la maduración en la etapa promielocítica

[39] Gil Esguerra Erica Lilian. 2018. *ESTUDIO DE CASOS DE EVENTOS ADVERSOS Y PROBLEMAS RELACIONADOS CON PEGFILGASTRIM REPORTADOS EN BOGOTÁ D.C. (2012 – 2017)* (Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico Farmacéutico). Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales – UDCA, Bogotá D, C Colombia

NEUTROPENIAS ADQUIRIDAS Se pueden presentar de una forma incidental en un paciente asintomático o en un momento de enfermedad aguda infecciosa o con síntomas por otras citopenias.

NEUTROPENIA IDIOPÁTICA CRÓNICA Puede desarrollarse en adultos y niños, es una alteración rara de causa desconocida, aunque se ha implicado algún mecanismo inmunitario

NEUTROPENIA AUTO INMUNITARIA Puede ocurrir como una destrucción de neutrófilos aislada mediada de anticuerpos o como un componente de algún otro trastorno.

NEUTROPENIA POR DEFICIENCIAS Además de las deficiencias de Vitamina B12, puede haber neutropenia secundaria a deficiencia de cobre, que incluye un defecto congénito, absorción deficiente e ingestión excesiva de zinc

NEUTROPENIA AUTO INMUNITARIA por anticuerpos anti neutrófilos Puede presentarse aislada o asociada con anemia hemolítica, trombocitopenia inmunitaria, Lupus eritematoso sistémico (LES).

NEUTROPENIA BENIGNA CRÓNICA DE LA INFANCIA Se resuelve a la edad de 4 años en promedio. Es una neutropenia familiar benigna característica rara de algunas familias y ciertos grupos raciales, notablemente en la raza negra.

NEUTROPENIA POST-INFECCIOSA Puede producir en el curso de una infección bacteriana, parasitaria o viral.

NEUTROPENIA INDUCIDA POR DROGAS La citotoxicidad inducida por fármacos afecta la síntesis de proteínas o la célula replicación en los precursores granulocitos y por lo general dosis-dependiente. Las drogas o sus metabolitos pueden ser la fuente de antígenos, causando producción de anticuerpos y fármaco-anticuerpo interacciones con neutrófilos y su destrucción. La neutropenia inducida por medicamentos es a menudo asociada con complicaciones infecciosas graves.

NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA La ocurrencia de este evento varía de 16% a 81% entre los pacientes sometidos a tratamiento quimioterapéutico. Es uno de los principales eventos adversos (EA) de la quimioterapia antineoplásica, y el que más interfiere en la dosificación de los quimioterapéuticos. La ocurrencia de neutropenia está asociada al aumento de la mortalidad, morbilidad y costos del tratamiento, además no es posible prever cuales pacientes irán a presentarla

5.1.23 NEUTROPENIA FEBRIL (NF)

se define como la reducción del número absoluto de neutrófilos en sangre, junto con episodios de fiebre y constituye una complicación grave que compromete la vida del paciente. La Neutropenia Febril se define como una temperatura oral mayor de 38.5 grados Celsius o 2 mediciones consecutivas mayores de 38°C por 2 h y una cuenta de neutrófilos menor 500 cel./µL. Se considera que la presencia de fiebre y neutropenia es una urgencia médica que requiere de atención inmediata, ya que es una complicación potencialmente letal. Las consecuencias de la neutropenia incluyen retrasos en el tratamiento citotóxico, lo cual puede asociarse con disminución de su eficacia; en caso de NF, con hospitalización, hemocultivos y uso de antibióticos intravenosos, así como de factores estimulantes de colonias de los granulocitos (G-CSF). Ello afecta la calidad de vida de los pacientes e incrementa los costos de la atención médica. Por estas razones es crítico limitar o prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ) citotóxica.

La neutropenia febril (NF) y sus complicaciones infecciosas son algunos de los efectos adversos más importantes derivados del manejo del paciente hematológico con enfermedad maligna en tratamiento con quimioterapia. La NF debe ser entendida, hasta que se demuestre lo contrario, como de causa infecciosa en un hospedero inmunocomprometido (enfermedad de base y tratamiento con citostáticos) y debe abordarse como una emergencia médica por la alta morbilidad y mortalidad que conlleva; en la actualidad, dependiendo de la serie estudiada, la mortalidad atribuible en los pacientes hematológicos oscila entre 4 y 9%.

FACTORES DE RIESGO PARA NEUTROPENIA INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA.

Se pueden dividir en 2 grandes grupos: los relacionados con el paciente y los relacionados con el esquema de quimioterapia administrado.

RIESGO DE ACUERDO CON EL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA.

El esquema de quimioterapia incluye 2 factores fundamentales:

1) medicamento específico con su potencial particular de mielotoxicidad y

2) dosis.

Hay extensa información de la mielotoxicidad de cada esquema de quimioterapia en numerosos ensayos clínicos. En ellos se hace mención de las complicaciones del riesgo para cada esquema5. En general, los esquemas con un riesgo mayor de 20% de presentar NF para tumores sólidos incluyen la combinación de una antraciclina con un taxano (comúnmente en cáncer de mama); ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona y rituximab (y esquemas relacionados) en linfoma; docetaxel, cisplatino y fluorouracilo para cáncer de estómago; paclitaxel, ifosfamida y cisplatino para tumores germinales, entre otros. Algunos medicamentos

son especialmente mielotóxicos por sí solos, como cabazitaxel, el cual se asocia con hasta un 82% de neutropenia grado ≥ 3 y con un 8% de NF.

Ejemplos de esquemas de quimioterapia con riesgo mayor de 20% para neutropenia febril

Tipo de tumor	Esquema	Riesgo de neutropenia febril (%)
Cáncer de mama7	TAC	25
Cáncer de pulmón8	Docetaxel/CBP	26
Tumores germinales9	TIP	28
Sarcomas10	AIM	31-56
Cáncer de estómago11	DCF	29
Cáncer de vejiga12	MVAC	26

AIM: doxorrubicina, ifosfamida, MESNA; CBP: carboplatino; DCF: docetaxel, cisplatino, fluorouracilo; MVAC: metotrexato, vinblastin, doxorrubicina, cisplatino; TAC: docetaxel, doxorrubicina, ciclofosfamida; TIP: paclitaxel, ifosfamida, cisplatino.

Otro factor muy importante para el desarrollo de la NIQ es la intensidad en la administración de quimioterapia. En este sentido, se puede acortar el período de descanso entre 2 administraciones de quimioterapia. Aunque la eficacia del esquema aumenta, también se incrementa el riesgo de neutropenia. Un ejemplo es el régimen doxorrubicina con ciclofosfamida en dosis densas en cáncer de mama, que mejora la respuesta tumoral y la supervivencia. Usualmente, se considera que todos los esquemas en dosis densas son altamente mielotóxicos y se administran con G-CSF de manera profiláctica.

Así como el acortamiento entre ciclos de quimioterapia puede incrementar la eficacia del tratamiento, existe evidencia de que disminuir la dosis o incrementar el período entre ciclos disminuye la eficacia del esquema de quimioterapia en varias neoplasias como cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón y linfomas.

El riesgo también es mayor en los primeros ciclos de quimioterapia. Por ejemplo, en un estudio en pacientes con cáncer de mama tratados con docetaxel y doxorrubicina y con soporte con G-CSF, la mayor parte de los eventos de NF se presentó en el

primer ciclo19. Esto no implica que la NIQ no pueda presentarse en ciclos posteriores.

En un estudio reciente se demostró la importancia de continuar con la administración profiláctica de G-CSF en todos los ciclos.

Factores de riesgo relacionados con el paciente:

Las características del paciente son un factor fundamental para el riesgo de NIQ. La edad tiene gran importancia porque el factor de riesgo más frecuentemente asociado con NF es la edad mayor de 65 años. Otros factores de riesgo para NIQ y NF son estadio avanzado del cáncer, episodios previos de NIQ o NF, no recibir factores estimulantes y no recibir antibióticos profilácticos.

También el estado funcional, desnutrición, comorbilidades (incluida la enfermedad renal o cardiaca), leucopenia basal antes del inicio de la quimioterapia y el sexo femenino aumentan el riesgo de NIQ.

6. MARCO TEÓRICO

La neutropenia febril es una complicación potencialmente fatal del tratamiento de cáncer cuando se asocia a infección y sepsis. La prevención de la neutropenia reduce las admisiones al hospital, el uso de antibióticos y la necesidad de reducción o retraso en las dosis de quimioterapia, que a su vez suponen resultados finales pobres.[40]

La presente monografía pretende determinar la costo-efectividad del uso de los diferentes estimulantes de colonias, comparando su uso frente a no usarlo; ya que ellos previenen la neutropenia en pacientes con cáncer. Además, se ha demostrado que disminuye el tiempo de neutropenia y el riesgo de las complicaciones asociadas a la neutropenia, usado como adyuvante en la quimioterapia.

En Colombia la extinta Comisión de Regulación en Salud (CRES) en el 2011 no recomendó la inclusión del Filgrastim en el plan de beneficios de Salud del país (Plan Obligatorio de Salud- POS) y condicionó la inclusión del Pegfilgrastim para la profilaxis de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para tumores sólidos y linfomas, a la realización de evaluaciones económicas propias.[41]

[40] HughesWT, Armstrong D, Bodey GP, et al, 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in NeutropenicPatientswith cancer. Clinical infectious diseases: an official publication of the infectious diseases society of America.2002;34(6):730-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850858

[41] Comision de Regulacion en Salud Efectividad, seguridad y análisis económico de pegfilgrastim y filgrastimenlaprofilaxis de la neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para el tratamiento del cáncer (tumoressólidosy linfomas) Informe tecnico, 14 (2011) https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109915001004#bib5

El término neutropenia significa que el número de neutrófilos en sangre es demasiado bajo. Los neutrófilos tienen un papel muy importante en la defensa del cuerpo contra las infecciones bacterianas y por eso, un paciente con muy pocos neutrófilos es más susceptible a presentar infecciones bacterianas. La neutropenia puede ocurrir por razones diferentes. Los pacientes con cáncer pueden tener neutropenia a causa de la quimioterapia que reciben. Algunas veces la neutropenia ocurre después de una infección viral. Algunas personas nacen con neutropenia, y en otros casos no se llega a conocer la causa.

La incidencia de neutropenia febril varía considerablemente entre los estudios dependiendo de ciertos factores como son: el tipo de quimioterapia, intensidad de la dosis, características de la población, uso profiláctico de factor estimulante de colonias de granulocitos y uso de antibióticos profilácticos, entre otros. La intensidad de la quimioterapia es uno de los determinantes primarios de la neutropenia, siendo algunos protocolos más mielosupresivos que otros.

Las consecuencias de la neutropenia incluyen retrasos en el tratamiento citotóxico, lo cual puede asociarse con disminución de su eficacia; en caso de NF, con hospitalización, hemocultivos y uso de antibióticos intravenosos, así como de factores estimulantes de colonias de los granulocitos (G-CSF). Ello afecta la calidad de vida de los pacientes e incrementa los costos de la atención médica. Por estas razones es crítico limitar o prevenir la neutropenia inducida por quimioterapia (NIQ) citotóxica.

También podemos encontrar la ocurrencia de la neutropenia inducida por quimioterapia varía de 16% a 81% entre los pacientes sometidos a tratamiento quimioterapéutico. Es uno de los principales eventos adversos (EA) de la quimioterapia antineoplásica, y el que más interfiere en la dosificación de los quimioterapéuticos[42]. La ocurrencia de neutropenia está asociada al aumento de la mortalidad, morbilidad y costos del tratamiento, además no es posible prever cuales pacientes irán a presentarla.

El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), es una citoquina producida naturalmente por el cuerpo, que regula la proliferación, diferenciación, maduración y activación funcional de los neutrófilos al unirse a un receptor específico de la superficie celular en los precursores de neutrófilos. Se ha demostrado que el G-CSF disminuye la duración de la etapa final de la maduración de los neutrófilos de cinco días a un día[43]. Los estudios en animales han demostrado que tanto el G-CSF como el receptor intacto de G-CSF son necesarios para producir neutrófilos y prevenir la neutropenia.

El término factores estimulantes de colonias, también conocidos como factores de crecimiento hematopoyético, se deriva del método por el cual fueron descubiertos. Las células madre hematopoyéticas se cultivaron en una matriz semisólida, que evita que las células se muevan, de modo que, si una sola célula comienza a

[42] Garcia, T. (2014). Neutropenia: ocurrencia y manejo en mujeres con cáncer de mama en quimioterapia. *Rev. Latino-Am Enfermagem*. *22*(2). 301-8. Recuperado de: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v22n2/es_0104-1169-rlae-22-02-00301.pdf

[43] HughesWT, Armstrong D, Bodey GP, et al, 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in NeutropenicPatientswith cancer. Clinical infectious diseases: an official publication of the infectious diseases society of America.2002;34(6):730-51.

proliferar, todas las células derivadas de ella permanecerán agrupadas alrededor de la matriz en la que originalmente se encontraba la primera célula. Los grupos se conocen como colonias. Por lo tanto, fue posible agregar varias sustancias a cultivos para ver qué tipos de colonias fueron "estimuladas". Actualmente, la familia CSF incluye Filgrastim (Neupogen), Pegfilgrastim (Neulasta) y sargramostim (Leukine). Tanto Filgrastim como Pegfilgrastim son G-CSF derivados de Escherichia coli, y sargramostim es un granulocito-macrófago CSF (GM-CSF) derivado de levadura Saccharomyces cerevisiae[44].

Desde 1994, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica recomienda en sus guías el empleo de dicho factor estimulante en el tratamiento de la neutropenia causada por medicamentos citotóxicos o radiaciones, lo que ha permitido que la mayoría de los pacientes reciban el tratamiento de quimioterapia o radioterapia en el tiempo establecido, la atención a los afectados con neutropenia mejore y el número de ingresos hospitalarios y el uso de antimicrobianos disminuyan.[45]

Pegfilgrastim es una forma de duración sostenida de Filgrastim, una forma recombinante de metionilo del factor estimulante de colonias de granulocitos humanos (G-CSF), a la que se une covalentemente una molécula de polietilenglicol de 20 kDa al residuo de metionina N-terminal. Pegfilgrastim aumenta la proliferación y la diferenciación de los neutrófilos de las células progenitoras comprometidas,

[44] Esguerra, E. (2018). Estudio de casos de eventos adversos y problemas relacionados con pegfilgastrim reportados en Bogota. Recuperado de: https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1022/1/TRABAJO%20DE%20GRADO%20PEGFILGRASTIM.pdf
[45] http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000100007

induce la maduración y mejora la supervivencia y función de neutrófilos maduros, lo que resulta en aumentos dependientes de la dosis en neutrófilos[46].

La pegilación es un procedimiento ampliamente utilizado para mejorar el perfil farmacológico de diversos agentes. Las moléculas de PEG no son tóxicas porque no interactúan con las estructuras biológicas, con los tejidos ni con los órganos. La cadena de PEG es sumamente flexible y genera una cubierta alrededor de la proteína, con lo cual se evita la degradación proteolítica y la opsonización (captación por los macrófagos). Asimismo, la depuración renal de la proteína asociada al PEG se reduce considerablemente"

Posiblemente, estos mecanismos cumplan una función primordial cuando la concentración de los factores de crecimiento aumenta en forma anormal, durante la citopenia y las infecciones. Los riñones tienen un papel importante en la depuración del G-CSFrh. De hecho, las proteínas de alrededor de 20 kDa pueden ser filtradas en los glomérulos y reabsorbidas y metabolizadas a aminoácidos en los túbulos próximas.

La forma de administracion es subcutánea y/o inyección subcutánea, se recomienda administrar en inyección subcutánea una dosis de 6 mg (una jeringa precargada) de Pegfilgrastim en cada ciclo de quimioterapia, aproximadamente 24 horas después de la quimioterapia citotóxica.

[46] Esguerra, E. (2018). Estudio de casos de eventos adversos y problemas relacionados con pegfilgastrim reportados en Bogota. Recuperado de: https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1022/1/TRABAJO%20DE%20GRADO%20PEGFILGRASTIM.pdf

Pegfilgrastim incluye una única inyección subcutánea por ciclo de quimioterapia, que también se administra no antes de 24 horas después de la quimioterapia. Las guías internacionales de mejores prácticas para la profilaxis de CIN / FN recomiendan el inicio de GCSF con filgrastim o pegfilgrastim no antes de 24 horas, pero también no más tarde de 3 o 4 días [9] después de completar una infusión de quimioterapia.

Recientemente, se aprobó un dispositivo inyector en el cuerpo (Neulasta Onpro®, Amgen, Thousand Oaks, CA, EE. UU.), Que se aplica el día de la quimioterapia para administrar pegfilgrastim aproximadamente 27 horas más tarde[47].

El cáncer solido es una masa anormal de tejido que, por lo general, no contiene áreas con quistes o líquidas. Los tumores sólidos pueden ser benignos (no cancerosos) o malignos (cancerosos). Los diferentes tipos de tumores sólidos reciben su nombre por el tipo de células que los forman. Los sarcomas, los carcinomas y los linfomas son ejemplos de tumores sólidos. Las leucemias (cáncer de la sangre), por lo general no forman tumores sólidos.[48]

[47] Esguerra, E. (2018). Estudio de casos de eventos adversos y problemas relacionados con pegfilgastrim reportados en Bogota. Recuperado de: https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1022/1/TRABAJO%20DE%20GRADO%20PEGFILGRASTIM.pdf

[48] Instituto de Nacional de Cáncer. Recuperado de: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/tumor-solido

7. RESULTADOS

7.1 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.

CARACTERÍSTICAS TEMPORALES, CONTEXTUALES Y ESPACIALES DE LOS TEXTOS ANALIZADOS.

Se realizó el rastreo en repetidas oportunidades en diferentes bases de datos con las palabras claves recolectando 53 artículos, de los cuales un total de 50 artículos cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos. Las características de los estudios se denotan a continuación.

TABLA 1. AÑO DE PUBLICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CONSULTADOS

Año	n	%
2002 - 2008	9	18
2009 - 2014	18	36
2015 - 2019	23	46
Total	**50**	**100,0**

Los estudios consultados se publicaron principalmente en años recientes, menos de 20 años. El 46% (n=23) fueron publicadas entre los años 2015 y 2019. El 36% (n=18) entre los años 2009 y 2014 y fueron publicados entre los años 2002 y 2008 el 18% (n:9) como podemos observar este es un tema de gran interés y que es investigado hace más de dos décadas por su importancia en el ámbito oncológico, Como podemos observar en la recopilación bibliográfica ,Food & Drug Administration (FDA) aprobó en enero del 2002, el pegfilgrastim por su capacidad de disminuir la frecuencia de infecciones, manifestadas por NF, en pacientes con

neoplasias no mieloides, a quienes se administran agentes antitumorales mielosupresores asociados a una elevada frecuencia de NF. Estudios internacionales han valorado la eficacia y seguridad de pegfilgrastim en comparación con filgrastim para prevenir el desarrollo de NS y NF[49].

TABLA 2. NIVEL EDUCATIVO DE LOS PARTICIPANTES

	N	%
Médicos especialistas	33	66
Enfermeros, bacteriólogos, farmaceutas, Otros	7	14
Médicos Generales	6	12
Sin especificar	4	8
Total	**50**	**100,0**

De acuerdo a la tabla anterior, en este tipo de investigación participaron en su gran mayoría médicos especialistas 66% (n=33) seguidos de enfermeros, bacteriólogos farmaceutas y otros con un 14% (n:7), medico generales 12% (n:6) y sin especificar 8% (n:4). Como podemos observar este tipo de estudios requieren de un personal médico especialista ya que es de gran complejidad y de un equipo de acompañamiento importante para el seguimiento del paciente[50]

[49] Serrano, A. (2010). Pegfilgrastim en la prevención primaria de la neutropenia severa inducida porquimioterapia.*Oncología Medica, Centro de Cáncer ABC, 9*(1), 8
[50] Serrano, A. (2010). Pegfilgrastim en la prevención primaria de la neutropenia severa inducida porquimioterapia.*Oncología Médica, Centro de Cáncer ABC, 9*(1), 8

TABLA 3. PAÍS DE PUBLICACIÓN DE LOS ARTÍCULOS CONSULTADOS

País	N	%
USA	17	34
Alemania	10	20
España	5	10
Sin Especificar	4	8
Reino Unido	3	6
Otros	11	22
Total	**50**	**100,0**

Sobre el país de origen de los estudios, se encontró que la mayoría procede de Estados Unidos de América con un 34% (n:17) seguido por Alemania 20% (n:10), España 10% (n:5), sin especificar 8% (n:4), Reino Unido 6% (n:3) y otros 22 % (N:11), podemos observar que los países con más avances tecnológicos y que más pueden invertir en investigación, son los que predominan en este tipo de estudios[51].

7.2 ANÁLISIS DE VARIABLES PROPIAS DEL ESTUDIO

TABLA 4. TIPO DE CÁNCER MÁS FRECUENTE

Tipo de Cáncer	N	%
Mama	20	40
Pulmón	3	6

[51] Wang, L, Baser, O, y Kutikova, L. (2015). The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Support Care Cancer, 23*(11), 10.

Esófago	2	4
Ovario	1	2
Próstata	1	2
Gástrico	1	2
Otros	22	44
Total	**50**	**100,0**

Se identificaron siete tipos de cáncer sólido, en la búsqueda de recolección de información sobre Costo Efectividad De los diferentes Factores Estimulantes De Colonia Usados En Pacientes Con Cáncer Sólido Que Recibieron Quimioterapia, Estado Del Conocimiento 2000-2019, además de tener en cuenta que, en 2017, solo el 26% de los países de ingresos bajos informaron de que la sanidad pública contaba con servicios de patología para atender a la población en general. Más del 90% de los países de ingresos altos ofrecen tratamiento a los enfermos oncológicos, mientras que en los países de ingresos bajos este porcentaje es inferior al 30%, además del impacto económico del cáncer es sustancial y va en aumento. Según las estimaciones, el costo total atribuible a la enfermedad en 2010 ascendió a US$ 1,16 billones donde en 20 estudios según el rastreo se evidencio la predominancia de la patología de cáncer de mama tratado por los estimulantes de colonias a su vez como nos evidencia la OMS que el cáncer de mama es el más común entre las mujeres en todo el mundo, pues representa el 16% de todos los cánceres femeninos. Se estima que en 2004 murieron 519 000 mujeres por cáncer de mama y, aunque este cáncer está considerado como una enfermedad del mundo desarrollado, la mayoría (69%) de las defunciones por

esa causa se registran en los países en desarrollo (OMS, Carga Mundial de Morbilidad, 2004).[52]

Le sigue con 22 estudios donde re reporto otro tipo de patologías con cáncer sólido ,donde también se hizo uso de los factores de estimulantes de colonias y en 3 estudios se pudo encontrar una incidencia en cáncer de pulmón tratado con estimulantes de colonias, como nos muestra la american cancer society, El cáncer de pulmón (microcítico y no microcítico) es el segundo cáncer más común que afecta tanto a hombres como a mujeres .Alrededor del 13% de todos los cánceres nuevos son cánceres de pulmón, para el año 2020, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para este cáncer en los Estados Unidos son:

- Se diagnosticarán alrededor de 228,820 nuevos casos de cáncer de pulmón (116,300 hombres y 112,520 mujeres)
- Alrededor de 135,720 personas morirán a causa de cáncer de pulmón (72,500 hombres y 63,220 mujeres)[53]

posterior mente por 2 evidencias científicas por el cáncer de esófago, que para el año 2020, los cálculos de la Sociedad Americana Contra El Cáncer para este cáncer en los Estados Unidos son: Aproximadamente 18,440 nuevos casos de cáncer de esófago (14,350 hombres y 4,090 mujeres) serán diagnosticados y alrededor de 16,170 personas morirán a causa de cáncer de esófago (13,100 hombres y 3,070 mujeres). Donde el cáncer de esófago es más común en los hombres que en las

[52] Organización Mundial de la Salud, recuperado de: https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html.
[53] American cancer society , Recuperado de : https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html

mujeres. En los Estados Unidos, el riesgo de cáncer de esófago en el transcurso de la vida es de aproximadamente 1 en 132 en los hombres y alrededor de 1 en 455 en las mujeres. [54]

Finalmente, el cáncer de próstata, con una evidencia científica uno en la aplicación de los estimulantes de colonias, además de ser cáncer más frecuente entre los hombres. Se estima que este año se diagnosticará cáncer de próstata a 174,650 hombres en los Estados Unidos. Aproximadamente el 60 % de los casos se diagnostican en hombres mayores de 65 años. La edad promedio del diagnóstico es 66 años; la enfermedad rara vez ocurre antes de los 40 años. Por motivos desconocidos, el riesgo de cáncer de próstata es alrededor de un 60 % mayor en los hombres de raza negra que en los hombres de raza blanca[55].

La mayoría de los casos de cáncer de próstata (90 %) se detectan cuando la enfermedad está limitada a la próstata y a los órganos adyacentes. Esto se denomina estadio local o regional.

En el estudio de Wakako Tsuji et. (2019) [56]nos hablan sobre reporte case de una "mujer de 29 años se presentó en la clínica ambulatoria del Departamento de Cirugía de Senos del Hospital General de Shiga (Moriyama, Japón) durante la lactancia con un bulto en el seno derecho. El examen físico reveló una masa de ≥2

[54] American cancer society , Recuperado de https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-esofago/acerca/estadisticas-clave.html

[55] Cancer. Net, informacion aprobada por medico american society of clincial onclogy Recuperado de https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pr%C3%B3stata/estad%C3%ADsticas

[56] Wakako Tsuji, Tomoyuki Goto, Takashi Otsuji, Fumiaki Yotsumoto, (2019), La fatiga y la leucocitosis inducidas por pegfilgrastim mejoraron después de la reducción de la dosis en una paciente joven con cáncer de mama: reporte de caso, spandidos - publications,volumen 11, numero 4 , pag 5 , https://doi.org/10.3892/mco.2019.1907

cm de tamaño sin invasión de la piel en la región lateral superior, junto con el agrandamiento de los ganglios linfáticos axilares.

La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética mamaria revelaron una masa mamaria y agrandamiento de los ganglios linfáticos axilares en el lado derecho. La biopsia con aguja gruesa condujo al diagnóstico de un carcinoma ductal invasivo de alto grado que fue triple negativo [para el receptor de estrógeno (ER), el receptor de progesterona y el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER). El índice de marcado de Ki-67 fue del 80%, las citoqueratinas basales 5/6 fueron focalmente positivas y el receptor de andrógenos fue negativo El tumor se clasificó radiológicamente como cT2N1M0 estadio IIB según la octava edición de la clasificación de la Unión para el Control Internacional del Cáncer".

Igualmente Johanna NH Timmer-Bonte et (2006) donde nos habla de "ensayo holandés aleatorizado de fase III demostró que, en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en riesgo de neutropenia febril inducida por quimioterapia (FN), la adición de factor estimulante de colonias de granulocitos (GCSF) a los antibióticos profilácticos redujo significativamente la incidencia de FN en el ciclo 1 (24% v 10%; P = .01). Presumimos que la selección de pacientes con riesgo de FN podría aumentar la rentabilidad de la profilaxis con GCSF."

Mientras que en el estudio de Cascinu, (2004)57que nos habla sobre Alta tasa de resección curativa con cisplatino semanal, 5-fluorouracilo, epidoxorrubicina, 6S-

[57] Cascinu, S., Scartozzi, M., Labianca, R. *y col. 82004),*Alta tasa de resección curativa con cisplatinosemanal,5-fluorouracilo, epidoxorrubicina, 6S-leucovorina, glutatión y filgastrim en pacientes con cáncer gástrico irresecablelocalmenteavanzado:un informe del Grupo Italiano para el Estudio del Cáncer del Tracto Digestivo (GISCAD). *Br J Cancer volumen* **90,** pag5,1521-1525 . https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601752

leucovorina, glutatión y filgastrim en pacientes con cáncer gástrico irresecable localmente avanzado: un informe del Grupo Italiano para el Estudio del Cáncer del Tracto Digestivo (GISCAD) “En total, 82 pacientes fueron inscritos en este estudio por coinvestigadores de siete centros italianos. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 57 años (rango 29-68 años); 57 (69.5%) pacientes eran hombres y 25 (30.5%) mujeres, la mayoría de los pacientes incluidos estaban en buenas condiciones generales ya que el PS (ECOG) era 0-1 en 72 (88%) pacientes y dos en los 10 restantes (12%) pacientes. El tumor primario se localizó en el cuerpo del estómago en 40 (49%) casos, en la unión gastroesofágica en 18 (22%) casos, en el estómago distal en 18 (22%) casos y en el estómago proximal en seis (7%) casos. En total, 52 (63%) pacientes fueron sometidos a laparotomía, como parte de un intento fallido de cirugía primaria radical, antes del ingreso al estudio, en estos casos la laparotomía confirmó la presencia de enfermedad localmente avanzada, no resecable, mientras que en los 30 pacientes restantes (37%) el diagnóstico de enfermedad localmente avanzada se confirmó mediante tomografía computarizada del abdomen (23 pacientes) y EUS (siete pacientes). “

Por otra parte, Takeo Kosaka et (2019) nos muestra en su estudio “Para cada ciclo de tratamiento, se administró cabazitaxel 25 mg / m 2 como una infusión intravenosa de 1 h cada 3 semanas. La prednisolona oral 10 mg se administró diariamente. Se administró pegfilgrastim (3,6 mg) por vía subcutánea al menos 24 horas (es decir, el día 2) después de completar la infusión de cabazitaxel. Los pacientes fueron tratados por hasta 10 ciclos. Las dosis de cabazitaxel podrían reducirse gradualmente (es decir, en incrementos de 5 mg / m 2) si un paciente experimentara una toxicidad inaceptable. Sin embargo, cuando la reducción de la

dosis requirió una dosis inferior a 15 mg / m 2, el tratamiento del estudio se suspendió. Para reanudar el tratamiento del estudio, los pacientes tenían que cumplir con los criterios de retratamiento descritos en el protocolo. El tratamiento con cabazitaxel podría retrasarse no más de 2 semanas para permitir la recuperación de la toxicidad aguda. Si un retraso en el tratamiento fue superior a 2 semanas, el paciente interrumpió el cabazitaxel. No se permitió el aumento de la dosis después de la reducción de dosis. Los datos fueron registrados por cada investigador en formularios de informes de casos, que fueron diseñados por el patrocinador para registrar todas las observaciones y datos relevantes para la investigación clínica."

TABLA 5. PACIENTES QUE DESARROLLARON NEUTROPENIA

Incidencia de neutropenia	N	%
Si	47	94
No	3	6
Total	**50**	**100**

De acuerdo a la revisión de artículos científicos se evidencio en la búsqueda de Costo Efectividad De Factores Estimulantes De Colonia Usados En Pacientes Con Cáncer Sólido Que Recibieron Quimioterapia, Estado Del Conocimiento 2000-2019 que 47 pacientes presentaron neutropenia durante cada tipo de cáncer teniendo en cuenta que La quimioterapia citotóxica usada comúnmente en el tratamiento de

tumores malignos causa mielo supresión, además de neutropenia y neutropenia febril (NF), alteraciones frecuentes, tempranas y potencialmente serias[58].

Los neutrófilos son de suma importancia en la contención de infecciones y el primer elemento celular en la cascada inflamatoria. Cuando hay neutropenia disminuye la respuesta inflamatoria a las infecciones y diseminación de las bacterias. A menudo, los pacientes con infección y neutropenia presentan fiebre como única manifestación clínica de sepsis.

La severidad de la neutropenia ha sido clasificada de acuerdo con los Criterios Comunes de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. en 4 grados[59] : Grado 1: neutrófilos de 1,500 a 2,000 células/mm3, Grado 2: neutrófilos de 1,000 a 1,500 células/mm3, Grado 3: neutrófilos de 500 a 1,000 células/mm3 y Grado 4: neutrófilos cuando hay < 500 células/mm3.

Además dentro del artículo de Takeo Kosaka et (2019) nos habla que dentro de "La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de siete. La intensidad relativa de la dosis de cabazitaxel fue del 67,4% (rango, 53,2-91,3%). Dos de 21 pacientes (9,5%) experimentaron neutropenia febril en el primer ciclo. Esta tasa fue inferior a la tasa (43%) observada previamente sin factor profiláctico estimulante de colonias de granulocitos en una población de pacientes similar. Seis pacientes mostraron una respuesta de antígeno prostático específico (28,6%). Tres de cuatro pacientes

[58] Author links open overlay panelPedro de JesúsSobrevilla CalvoaNoraSobrevilla MorenobFrancisco JavierOchoa Carrillob, (2016), Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo, Volume 15, Issue 6, November–December 2016, Pages 344-349, https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.006

[59] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published: May 28, 2009.(v4.03: June 14, 2010) [consultado febrero 2020]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

evaluables para respuesta tumoral tenían enfermedad estable y uno tenía enfermedad progresiva. No se observó diarrea de grado ≥3. La profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos redujo significativamente la incidencia de neutropenia febril en este estudio”[60]

Mientras que en el artículo de FA Holmes (2002)” En el ciclo 1 de quimioterapia, se observó neutropenia de grado 4 en 18 pacientes (95%) en el grupo de 30 µg / kg / ciclo, 54 pacientes (90%) en el grupo de 60 µg / kg / ciclo, 34 pacientes (74%) en el grupo de 100 µg / kg / ciclo y 19 pacientes (76%) en el grupo de filgrastim. La duración media (DE) de la neutropenia de grado 4 fue de 2.7 (1.3), 2 (1.2), 1.3 (1.1) y 1.6 (1.3) días para dosis de 30, 60 y 100 µg / kg / ciclo de pegfilgrastim y filgrastim 5 µg / kg / día, respectivamente. Los límites de confianza del 95% para la diferencia en la duración media de la neutropenia de grado 4 entre cada grupo de dosis de pegfilgrastim y filgrastim fueron (0.35, 1.93), (–0.21, 0.94) y (–0.81, 0.31) para el pegfilgrastim 30, 60 y 100 grupos de dosis µg / kg, respectivamente.

El porcentaje de pacientes con 0–2 días de neutropenia de grado 4 en el ciclo 1 fue 38, 67 y 87% de los grupos pegfilgrastim 30, 60 y 100 µg / kg, respectivamente, y 88% en el grupo de filgrastim 5 µg / kg / día (Tabla 3). Además, la duración de la neutropenia de grado 4 varió de 0 a 5 días en los grupos de dosis de pegfilgrastim

[60] Takeo Kosaka, Hiroji Uemura, Makoto Sumitomo, Kenichi Harada, Mikio Sugimoto, Narihiko Hayashi, Kazuhiro Yoshimura, Satoshi Fukasawa, Evelyne Ecstein-Fraisse, Yoshinori Sunaga, Mototsugu Oya. tratamiento con cabazitaxel: un estudio abierto en Japón, *Japanese Journal of Clinical Oncology* , Volumen 49, Número 8, agosto de 2019, páginas 766–771, https://doi.org/10.1093/jjco/hyz051

de 30 y 60 µg / kg, en comparación con 0–4 días en los grupos de pegfilgrastim de 100 µg / kg y de 0 a 5 días en los grupos de filgrastim."[61]

TABLA 6. PACIENTES QUE DESARROLLARON NEUTROPENIA–GRADO DE NEUTROPENIA

Grado De Neutropenia	N	%
Grado 1	1	2
Grado 4	2	4
Sin Especificar	47	94
Total	**50**	**100**

De acuerdo a la evidencia científica encontrada en los artículos se pudo evidenciar que el grado de neutropenia en la mayoría de estudios la nombran no la especifican o clasifican, seguido por la de una incidencia de grado 4 con una incidencia de 2 estudios.

Como lo muestra el artículo de FA Holmes (2002)" En el ciclo 1 de quimioterapia, se observó neutropenia de grado 4 en 18 pacientes (95%) en el grupo de 30 µg / kg / ciclo, 54 pacientes (90%) en el grupo de 60 µg / kg / ciclo, 34 pacientes (74%) en el grupo de 100 µg / kg / ciclo y 19 pacientes (76%) en el grupo de filgrastim. La duración media (DE) de la neutropenia de grado 4 fue de 2.7 (1.3), 2 (1.2), 1.3 (1.1)

[61] FA Holmes 1 , * , Información de correspondencia sobre el autor FA HolmesEnviar un correo electrónicoalautorFAHolmes, (2002), Perfiles comparables de eficacia y seguridad de pegfilgrastim una vez por ciclo y neutropenia inducida por la inchemoterapia filgrastim de inyección diaria: un estudio de hallazgos multicéntricos en mujeres con cáncer de mama, Volumen 13, número 6, páginas 903–909, https://doi.org/10.1093/annonc/mdf130

y 1.6 (1.3) días para dosis de 30, 60 y 100 µg / kg / ciclo de pegfilgrastim y filgrastim 5 µg / kg / día, respectivamente. Los límites de confianza del 95% para la diferencia en la duración media de la neutropenia de grado 4 entre cada grupo de dosis de pegfilgrastim y filgrastim fueron (0.35, 1.93), (–0.21, 0.94) y (–0.81, 0.31) para el pegfilgrastim 30, 60 y 100 grupos de dosis µg / kg, respectivamente.

El porcentaje de pacientes con 0–2 días de neutropenia de grado 4 en el ciclo 1 fue 38, 67 y 87% de los grupos pegfilgrastim 30, 60 y 100 µg / kg, respectivamente, y 88% en el grupo de filgrastim 5 µg / kg / día (Tabla 3). Además, la duración de la neutropenia de grado 4 varió de 0 a 5 días en los grupos de dosis de pegfilgrastim de 30 y 60 µg / kg, en comparación con 0–4 días en los grupos de pegfilgrastim de 100 µg / kg y de 0 a 5 días en los grupos de filgrastim."[62]

TABLA 7. CONDICIÓN DE USO DE FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA

Condición de Uso	N	%
Tratamiento	39	78
Profiláctico	11	22
Total	**50**	**100**

[62] FA Holmes 1 , * , Información de correspondencia sobre el autor FA HolmesEnviar un correo electrónicoalautorFAHolmes, (2002), Perfiles comparables de eficacia y seguridad de pegfilgrastim una vez por ciclo y neutropenia inducida por la inchemoterapia filgrastim de inyección diaria: un estudio de hallazgos multicéntricos en mujeres con cáncer de mama, Volumen 13, número 6, páginas 903–909, https://doi.org/10.1093/annonc/mdf130

Se encontró que la condición del uso del factor estimulante de colonia como tratamiento para el manejo de la neutropenia es del 78% (n=39) en comparación con el uso profiláctico para la prevención de la neutropenia con 22% (n=11).

En un metaanálisis de Lyman. El empleo de G-CSF profiláctico en adultos produce una reducción del riesgo de neutropenia febril, aproximadamente, del 50% en los regímenes quimioterápicos, con una incidencia de neutropenia febril del 40%. Este beneficio fue confirmado en un metaanálisis realizado en 2002, que incluyó a 1.144 pacientes de ocho estudios controlados y aleatorizados.[63]

Similarmente en el metaanálisis de Kuderer NM, Crawford J, Dale C, Lyman H. Más reciente (2005), que incluyó 14 estudios aleatorizados y controlados, con un total de 3.091 pacientes, la administración de G-CSF demostró una reducción relativa del riesgo de neutropenia febril del 46%. Sólo en diez de los 14 estudios (2.468 pacientes) se analizaron los resultados de mortalidad relacionada con infección. En estos, la mortalidad fue del 3,3% (95% CI: 2,4-4,4%) para el grupo control y del 1,7% (95% CI: 1,1-2,6%) en el grupo de tratamiento con G-CSF, lo que supone una reducción relativa del riesgo de mortalidad del 48%. Es decir, el uso profiláctico de G-CSF en 62 pacientes evitara una muerte por neutropenia febril. Además, este metaanálisis probo que el empleo de G-CSF profiláctico mantiene la intensidad relativa de dosis, lo que incrementa la eficacia del tratamiento.[64]

---

63. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic Granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a metanalysis. Am J Med 2002; 112: 406-11. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 1993; 29A: 319. http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/home/2007/consenso_seom.pdf

64 Kuderer NM, Crawford J, Dale C, Lyman H. Meta-anlysis of prophilactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23(16S) (abst 8117). http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/home/2007/consenso_seom.pdf

ESTIMAR EFECTIVIDAD DE DIFERENTES FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS USADOS EN PACIENTES CON CANCER SÓLIDO QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA.

TABLA 8. FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA MÁS USADO.

Estimulante de colonia más usado	N	%
Pegfilgrastim	35	70
Filgrastim	9	18
Lenograstim	3	6
Lipefilgrastim	1	2
Neupogem	1	2
Vincristina	1	2
Total	**50**	**100**

Se encontró que el factor estimulante de colonia más usado fue el Pegfilgrastim con 70% (n=35), seguido por el Filgrastim con 18% (n=9), lenograstim 6% (n=3), Lipefilgrastim, Neupogem y Vincristina con 2%.

En un estudio de Siena S, Piccart MJ, Holmes FA. Dice que la eficacia del pegfilgrastim parece estar en la misma línea que la conseguida con filgrastim, e incluso con una levemente menor incidencia de efectos adversos. La reducción del número de administraciones del medicamento (se pasa de una media de 11 a 1) también supone una mayor comodidad para los pacientes y una evidente reducción de costos. Por consiguiente, pegfilgrastim supone un fármaco moderadamente

innovador, al mejorar la farmacocinética y, con ello, la administración del medicamento. El día 22 de agosto de 2002 la Comisión Europea emitió una autorización de comercialización válida para toda la Comunidad Europea para Neulasta, basada en el dictamen favorable y en el informe de evaluación realizado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP).[65]

En Colombia la extinta Comisión de Regulación en Salud (CRES) en el 2011 no recomendó la inclusión del Filgrastim en el plan de beneficios de Salud del país (Plan Obligatorio de Salud- POS) y condicionó la inclusión del Pegfilgrastim, para la profilaxis de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para tumores sólidos, a la realización de evaluaciones económicas propias.[66]

TABLA 9. CUANTOS ARTÍCULOS REPORTAN MANEJO EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN Y/O UNIDAD ONCOLÓGICA.

Hospitalización	N	%
Si	31	62
No	19	38
Total	**50**	**100**

[65] Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, et al. A combined analysis of two randomised trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. Oncol Rep 2003; 10:715-24 https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2003/7/3/15999.pdf

[66] Comision de Regulacion en SaludEfectividad, seguridad y análisis económico de pegfilgrastim y filgrastim enlaprofilaxis de la neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para el tratamiento del cáncer (tumoressólidosy linfomas) Informe tecnico, 14 (2011)

Sobre los artículos que realizaron el reporte de hospitalización en una unidad oncológica pudimos observar que 62% (n:31) reporto queso tuvieron pacientes hospitalizados por alguna complicación asociada u otros factores y el 38% (n:19) no realizaron reporte de pacientes hospitalizados, ya sea porque no presentaron complicaciones o por que no fue mencionado[67].

TABLA 10. DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN EN EL SERVICIO DE HOSPITALIZACIÓN Y/O UNIDAD ONCOLÓGICA.

Días de hospitalización	N	%
Sin especificar	28	56
Ninguno	19	38
5 a 10	3	6
Total	**50**	**100**

En los días de hospitalización y/o unidad oncológica podemos observar que el 56% (n:28) no está especificado, el 38% (n:19) observamos que el paciente no estuvo ningún día hospitalizado y el 6% (n:3) estuvo de 10 a 5 días hospitalizado. En la revisión bibliográfica pudimos observar, la mediana estancia hospitalaria fue de 10 días (rango 8-20 días) de acuerdo con lo esperado[68].

[67] Cascinu, S, Scartozzi, M, Labianca R y Catalano, V. (2004). Alta tasa de resección curativa con cisplatino semanal, 5-fluorouracilo, epidoxorrubicina, 6S-leucovorina, glutatión y filgastrim en pacientes con cáncer gástrico irresecable localmente avanzado: un informe del Grupo Italiano para el Estudio del Cáncer del Tracto Digestivo (GISCAD). *BJC BRITISH JOURNAL OF CANCER, 90*(0), 5.
[68] Cascinu, S, Scartozzi, M, Labianca R y Catalano, V. (2004). Alta tasa de resección curativa con cisplatino semanal, 5-fluorouracilo, epidoxorrubicina, 6S-leucovorina, glutatión y filgastrim en pacientes con cáncer gástrico irresecable localmente

TABLA 11. RELACIÓN ENTRE TIPO DE CÁNCER CON FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA.

	Pegfil Grastim	%	Filgras Tim	%	Leno Grastim	%	Lipefil Grastim	%	Neupo Gem	%	Vincris tina	%	
Mama	18	51.4	1	11.1	1	33.3	0	0	0	0	0	0	20
Pulmón	2	5.7	1	11.1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Esófago	2	5.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Ovario	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	100	**1**
Próstata	1	2.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Gástrico	0	0	1	11.1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Otros	12	34.2	6	66.6	2	66.6	1	100	1	100	0	0	23
Total	**35**	100	**9**	100	**3**	100	**1**	100	**1**	100	**1**	100	**50**

De acuerdo a los resultados, se encontró una relación entre tipo de cáncer con factor estimulante de colonia donde el Pegfilgrastim es el más aplicado en el cáncer de mama, ya que es el tipo de cáncer más común con un 51.4%(n=18).

Telles Bernal y colaboradores dice que actualmente, el Pegfilgrastim se está utilizando como herramienta en la profilaxis de neutropenia inducida por quimioterapia, principalmente utilizando esquemas específicos para cáncer de mama, la neoplasia más frecuente en mujeres. También destacan la relevancia, que tienen las indicaciones del Pegfilgrastim en pacientes con cáncer de mama, debido a que este fármaco puede ser aplicado como profilaxis primaria, cuando la

avanzado: un informe del Grupo Italiano para el Estudio del Cáncer del Tracto Digestivo (GISCAD). *BJC BRITISHJOURNAL OF CANCER, 90*(0), 5.

administración del FEC-G se realiza a partir del segundo día de cada ciclo de quimioterapia, desde el primero y durante todos los ciclos de tratamiento, y como profilaxis secundaria cuando el uso de FEC se administra para todos los ciclos subsecuentes de quimioterapia, después de un evento de neutropenia febril.[69]

TABLA 12. RELACIÓN FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA CON HOSPITALIZACIÓN.

	5 a 10	%	Ninguno	%	Sin especificar	%	TOTAL	%
Pegfilgrastim	1	33.3	15	78.9	19	67.8	35	70
Filgrastim	1	33.3	2	10.5	6	21.4	9	18
Lenograstim	1	33.3	1	5.2	1	3.5	3	6
Lipefilgrastim	0	0	1	5.2	0	0	1	2
Neupogem	0	0	0	0	1	3.5	1	2
Vincristina	0	0	0	0	1	3.5	1	2
Total	**3**	100	**19**	100	**28**	100	**50**	100

Se pudo evidenciar de forma significativa que el Pegfilgastrim, fue el estimulante de colonia que se vio presente en 35 artículos cuales se les aplico pegfilgastrim donde nos muestras que 20 artículos de investigación se hospitalizaron y 15 no tubo necesidad de hospitalización, mostrando una mayor incidencia en su uso, pero al mismo tiempo generando menor gasto en hospitalización a comparación con el

[69] Eduardo Téllez-Bernal, Stephanie Verónica Müller-Grohmann, Karla Amalia Negrete-Esperón, María de JesúsGonzález-Blanco, Gerardo González-Anaya, Francisco Herrera-Calderón, Juan Manuel Reyes-Cardoso, Juan Carlos Cruz-López,José Manuel Aguilar-Priego, Edith Téllez-Herrera, Saúl Abraham Mendoza; Pegfilgrastim frente a la neutropenia,2012,Vol.11.Num.2. https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-pegfilgrastim-frente-neutropenia-X1665920112306572

filgastim tubo menor uso pero presento mayor incidencia de hospitalización 7 artículos generando gastos hospitalarios en los procesos de investigación de su uso, en patologías de cáncer solido

ESTIMAR SOBRECOSTOS A LOS QUE CONLLEVAN LA APLICACIÓN DE LOS DIFERENTES FACTORES ESTIMULANTES DE COLONIAS USADOS EN PACIENTES CON CANCER SÓLIDO QUE RECIBIERON QUIMIOTERAPIA

TABLA 13. RELACIÓN FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA CON CANTIDAD DE MEDICAMENTOS REQUERIDOS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN.

	Antibiótico	%	Antivirales	%	No Requirió		Sin especificar	%	TOTAL	%
Pegfilgrastim	2	25	0	0	13	81.2	20	80	35	70
Filgrastim	3	37.5	0	0	2	12.5	4	16	9	18
Lenograstim	1	12.5	1	100	1	6.25	0	0	3	6
Lipefilgrastim	1	12.5	0	0	0	0	0	0	1	2
Neupogem	1	12.5	0	0	0	0	0	0	1	2
Vincristina	0	0	0	0	0	0	1	4	1	2
Total	**8**	**100**	**1**	**100**	**16**	**100**	**25**	**100**	**50**	**100**

Podemos observar el pegfilgastrim fue el factor estimulante más utilizado en 35 (70%) de los artículos ,filgrastim 9 (18%) de los artículos , seguido de lenograstim con 3 (6%) de los artículos ,tambien pusimos observar que con el medicamento

pegfilgastrim solo en 2 (25%) artículos se reporta el uso de antibiótico , filgrastim 3 (37,5%)artículos y lenogastrim 1 (12,5)%, no se requirió uso de antibiótico cuando el medicamento pegfilgastrim fue aplicado se reportó en 13 (81,2%)de los artículos, el filgastrin en 2 (12,5%) de los artículos y lenogastrim en 1(6,25%)de los artículos y no se especificó el uso de antibiótico en 20 (80%) de los artículos cuando se usó pegfilgastrim, en 4 (16%) cuando se usó filgrastim. Actualmente en Europa haytres sustancias activas aprovadas filgastrim, lenogastrim y pegfilgastrim. Existen varias guías de práctica clínica abordan el uso de los factores estimulantes de colonias en el tratamiento de la neutropenia febril.[70]

TABLA 14. RELACIÓN FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIA CON CANTIDAD DE PROFESIONALES DE LA SALUD QUE BRINDARON ATENCIÓN DURANTE LA ESTADÍA HOSPITALARIA.

	M. G, Enf. Y Jefes.	%	M. E, M. G, Enf, Y Jefes.	%	M. SubE, M. E, M. G, Enf, Y Jefes.	%	NINGUNO	%	SIN ESPECIFICAR	%	TOTAL	%
Pegfilgrastim	0	0	10	83.3	21	65.6	2	50	2	100	35	70
Filgrastim	0	0	2	16.6	6	18.7	1	25	0	0	9	18
Lenograstim	0	0	0	0	3	9.3	0	0	0	0	3	6
Lipefilgrastim	0	0	0	0	0	0	1	25	0	0	1	2
Neupogem	0	0	0	0	1	6.2	0	0	0	0	1	2
Vincristina	0	0	0	0	1	6.2	0	0	0	0	1	2

[70] Trigo, F, Calleja, M, Garcia, J. (2014). Tratamiento de la neutropenia febril: filgrastim y pegfilgrastim. *Ars Pharm, 55(1), 7.*

Total	**0**	0	**12**	100	**32**	100	**4**	100	**2**	100	**50**	**100**

M. SubE: Médico subespecialista, **M. E:** Médico especialista, **M.G:** Médico general, **Enf:** Enfermeros, Jefe

En relación factor estimulante de colonia con cantidad de profesionales de la salud que brindaron atención durante la estadía hospitalaria. podemos observar que el pegfilgastrim fue el estimulante más usado y por ende donde más especialistas y personal médico fue requerido en 21 (65%) artículos se especificó que se requirio personal médico. Tales como subespecialistas, jefes y médicos generales y en 10 artículos se especificó que el personal requerido fue médico especialista, médico general y enfermeras, con el medicamento filgrastim en 9 (18%) artículos en 6 (18,7%) artículos sé dónde pudimos observar el requerimiento se subespecialita, médico general y enfermera y en 2 (16.6%) donde se requirió médico especialista, médico general enfermeros y jefes.

Con estos datos podemos concluir que el medicamento que requiero más profesionales de la salud es el pegfilgastrim comparado con el filgrastim.

Los costos de atención médica han aumentado dramáticamente más de $ 1 billón anualmente en los Estados Unidos, incluyendo casi $150 mil millones para la atención del cáncer. La atención hospitalaria representa los componentes de mayor costo único que representan el 40-50% de los costos totales de atención del cáncer [2]. Otros componentes importantes de los costos de atención médica incluyen los costos médicos / profesionales y, en menor medida, los costos farmacéuticos y de atención domiciliaria Los costos médicos directos de la atención del cáncer son

mayores durante el período de diagnóstico y tratamiento inicial (con la atención hospitalaria representando aproximadamente la mitad de todos los gastos relacionados con el cáncer) Los métodos de análisis económico están disponibles para evaluar los estudios donde los mejores resultados se asocian con un mayor costo o el menor costo se asocia con un peor resultado[71].

[71] Lyman, G. (2004). The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia.

8. CONCLUSIONES

- Se evidencia en la búsqueda de artículos científicos que el cáncer con mayor incidencia es el cáncer de mama que presenta mayor frecuencia en mujeres en un alto porcentaje y en estadios avanzados, seguido del cáncer de pulmón que se encuentra en aumento debido al alto consumo de tabaco, y con mayor incidencia en la población masculina.
- La presencia de neutropenia en los procesos de quimioterapia se evidencia debido a la utilización de fármacos con dos factores importantes como son el medicamento específico con su potencial particular de mielo toxicidad y dosis administrada al paciente.
- Podemos concluir que la estancia hospitalaria prolongada es un indicador indirecto de la calidad del cuidado otorgado a los pacientes en las unidades oncológicas, lo cual conlleva a un incremento de los costos, también reduce la oportunidad de otros pacientes para recibir atenciónn hospitalaria. La estancia hospitalaria se relaciona directamente a factores asociados de presencia de infecciones y diferentes diagnósticos.
- Los estudios sobre la condición del uso del factor estimulante de colonia como tratamiento para el manejo de la neutropenia, en comparación con el uso profiláctico para la prevención, consideramos que se invierte más recursos en el tratamiento de la neutropenia que en la propia prevención de ella.

- Los estudios indicaron que el factor estimulante de colonias más utilizado fue el Pegfilgrastim debido a sus mejores resultados en costo-beneficio para el paciente y para el sistema de salud.

- En relación factor estimulante de colonia con cantidad de medicamentos requeridos durante la hospitalización pudimos observar que cuando se usó el factor estimulante de colonia Pegfilgrastim el paciente en su gran mayoría no requiero medicamentos durante a hospitalización además el Pegfilgrastim fue el estimulante más utilizado, en base a estos resultados el aplicar el estimulante de colonia Pegfilgrastim baja costos de hospitalización.

- Se encontró en estudios que el factor estimulante de colonias Pegfilgrastim brinda mejores resultados en costo-beneficio para el paciente y para el sistema de salud. Debido a la eficacia en la prevención y tratamiento de la neutropenia, disminuyendo la tasa de mortalidad y el número de hospitalizaciones, causando impacto positivo sobre los pacientes oncológicos, especialmente el cáncer de mama, el cual es el más frecuente en relación entre tipo de cáncer con factor estimulante de colonia.

9. RECOMENDACIONES

- Para el sistema de salud: consideramos que se debe incrementar los recursos para la prevención con el propósito de disminuir los índices de mortalidad por neutropenia.
- Es de vital importancia realizar estudios de fármaco - economía en nuestro país, con el fin de elegir el mejor tratamiento para nuestros pacientes y el que proporciones mejores beneficios.
- El uso de Pegfilgrastim es una alternativa dominante sobre el Filgrastim en términos de efectividad y costo, teniendo en cuenta la disminución de estas variables en tratamiento de pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.
- La administración profiláctica del Pegfilgrastim produce beneficios tanto clínicos como económicos

10. BIBLIOGRAFÍA

- Organización mundial de la salud. Recuperado de: https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer
- Gaviria, A, Dávila, C, Correa, L. (2018). Ministerio de Salud, Observatorio Nacional de cáncer guía metodológica. Recuperado de: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/ED/GCFI/guia-ross-cancer.pdf
- Hernández, M. La utilización de los factores estimulantes de colonias para optimizar el tratamiento quimioterapéutico de tumores sólidos. Congreso 12 colombiano de medicina interna. Recuperado de: http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/01-1993-02-La_utilizacion_de_los_factores_estimuladores_de_c.pdf
- Fortún, J.. (2004). Principales infecciones en el paciente oncológico: manejo práctico. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, *27*(Supl. 3), 17-31. Recuperado en 28 de febrero de 2020, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000600003&lng=es&tlng=es.
- Martínez, M, Rivera, L. (2014). Comparación de pegfilgrastim vs filgrastim en la recuperación hematológica después de dosis altas de quimioterapia y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. México. Recuperado de: http://incan-mexico.org/incan/docs/tesis/2014/altaespecialidad/Tesis%20TCPH%20Mart%C3%ADnez%20M.pdf
- León, y, Céspedes, M, y Vinet, A. (2017). Neutropenia inducida por citostáticos en oncología. *Medisan. 21.* (11)
- Esguerra, E. (2018). Estudio de casos de eventos adversos y problemas relacionados con pegfilgastrim reportados en Bogota. Recuperado de: https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1022/1/TRABAJO%20DE%20GRADO%20PEGFILGRASTIM.pdf

- Levenga TH, Timmer-Bonte JN. (2007). Review of the value of colony stimulating factors for prophylaxis of febrile neutropenic episodes in adult patients treated for haematological malignancies. *Br J Haematol. 138*(2):146–52.
- U.S.A Deparment of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events. (2010). Version 4.0
- Placencia, L. (1998). Como Elaborar y Asesorar una Investigación de Tesis. México. 203 p. Disponible en: http://books.google.com.co/books?id=1ycDGW3ph1UC&pg=PA203&dq=que+es+una+investigacion+documental&hl=es&sa=X&ei=5DJDUamHGsS80QHry4GoDw&ved=0CDgQ6AEwAg#v=onepage&q=que%20es%20una%20investigacion%20documental&f=false
- HURTADO, J. (2000). Metodología de la Investigación Holística. *SYPAL-IUTC*, Pág. 656.
- CERDA, H. (1994). La Investigación total. Mesa redonda. Magisterio. p. 100-101
- KERLINGER, FN. (1979). Enfoque conceptual de la investigación del comportamiento. *Nueva editorial Interamericana*. *Capitulo No. 8* (Investigación experimental y no experimental). Pág. 116.
- Placencia, L. (1998). Como Elaborar y Asesorar una Investigación de Tesis. P203. Disponible en: http://books.google.com.co/books?id=1ycDGW3ph1UC&pg=PA203&dq=que+es+una+investigacion+documental&hl=es&sa=X&ei=5DJDUamHGsS80QHry4GoDw&ved=0CDgQ6AEwAg#v=onepage&q=que%20es%20una%20investigacion%20documental&f=false
- ICFES. Serie aprender a investigar. Módulo 3: La recolección de información. 3ra. Edición. Bogotá, 1999, 152 p.
- Martos-Rosa, Alba, Martínez-de la Plata, Juan Enrique, Morales-Molina, José Antonio, Fayet-Pérez, Anna, & Acosta-Robles, Pedro José. (2015). Biosimilares, el camino ha comenzado. Farmacia Hospitalaria, 39(2), 114-117. https://dx.doi.org/10.7399/FH.2015.39.2.8789

- Leung, L.K.S., Mok, K., Liu, C. *et al.* (2016) What do oncologists need to know about biosimilar products?, *Chinese Journal of Cancer* ,Vol **35,** 91 , pág. 11. https://doi.org/10.1186/s40880-016-0151-x
- [1] Oncolink , tratamiento del cáncer, Recuperado de : https://es.oncolink.org/tratamiento-del-cancer/oncolink-rx/filgrastim-neupogen-r-g-csf
- Vergara V. Falta de Eficacia como Reacción Adversa a Medicamentos. Curso De Farmacovigilancia Activa 28 de septiembre de 2015. ISP/ANAMED. 2015. Consulta diciembre de 2019; Disponible en: http://www.ispch.cl/sites/default/files/La%20falta%20de%20Eficacia%20como%20una%20Reacci%C3%B3n%20Adversa_Ver%C3%B3nica%20Vergara.pdf
- HughesWT, Armstrong D, Bodey GP, et al, 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with cancer. Clinical infectious diseases: an official publication of the infectious diseases society of America.2002;34(6):730-51. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11850858
- Comision de Regulacion en Salud Efectividad, seguridad y análisis económico de pegfilgrastim y filgrastim en la profilaxis de la neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para el tratamiento del cáncer (tumores sólidos y linfomas) Informe tecnico, 14 (2011) https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212109915001004#bib5
- Garcia, T. (2014). Neutropenia: ocurrencia y manejo en mujeres con cáncer de mama en quimioterapia. *Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2*2(2). 301-8. Recuperado de: http://www.scielo.br/pdf/rlae/v22n2/es_0104-1169-rlae-22-02-00301.pdf
- Instituto de Nacional de Cáncer. Recuperado de: https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/tumor-solido

- Serrano, A. (2010). Pegfilgrastim en la prevención primaria de la neutropenia severa inducida por quimioterapia. *Oncología Medica, Centro de Cáncer ABC, 9*(1), 8
- Wang, L, Baser, O, y Kutikova, L. (2015). The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer, 23*(11), 10.
- American cancer society , Recuperado de : https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon/acerca/estadisticas-clave.html
- Cancer. Net, informacion aprobada por medico american society of clincial onclogy Recuperado de https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-pr%C3%B3stata/estad%C3%ADsticas
- Wakako Tsuji, Tomoyuki Goto, Takashi Otsuji, Fumiaki Yotsumoto, (2019), La fatiga y la leucocitosis inducidas por pegfilgrastim mejoraron después de la reducción de la dosis en una paciente joven con cáncer de mama: reporte de caso, spandidos - publications,volumen 11, numero 4 , pag 5 , https://doi.org/10.3892/mco.2019.1907
- Cascinu, S., Scartozzi, M., Labianca, R. *y col. 82004),*Alta tasa de resección curativa con cisplatino semanal, 5-fluorouracilo, epidoxorrubicina, 6S-leucovorina, glutatión y filgastrim en pacientes con cáncer gástrico irresecable localmente avanzado: un informe del Grupo Italiano para el Estudio del Cáncer del Tracto Digestivo (GISCAD). *Br J Cancer volumen* **90,** pag 5 , 1521-1525 . https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601752
- Author links open overlay panelPedro de JesúsSobrevilla CalvoaNoraSobrevilla MorenobFrancisco JavierOchoa Carrillob, (2016), Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo, Volume 15, Issue 6, November–December 2016, Pages 344-349, https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.006

- U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. Published: May 28, 2009.(v4.03: June 14, 2010) [consultado febrero 2020]. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- Takeo Kosaka, Hiroji Uemura, Makoto Sumitomo, Kenichi Harada, Mikio Sugimoto, Narihiko Hayashi, Kazuhiro Yoshimura, Satoshi Fukasawa, Evelyne Ecstein-Fraisse, Yoshinori Sunaga, Mototsugu Oya. tratamiento con cabazitaxel: un estudio abierto en Japón, *Japanese Journal of Clinical Oncology* , Volumen 49, Número 8, agosto de 2019, páginas 766–771, https://doi.org/10.1093/jjco/hyz051
- FA Holmes 1 , * , Información de correspondencia sobre el autor FA HolmesEnviar un correo electrónico al autor FA Holmes, (2002), Perfiles comparables de eficacia y seguridad de pegfilgrastim una vez por ciclo y neutropenia inducida por la inchemoterapia filgrastim de inyección diaria: un estudio de hallazgos multicéntricos en mujeres con cáncer de mama, Volumen 13, número 6, páginas 903–909, https://doi.org/10.1093/annonc/mdf130
- Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic Granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a metanalysis. Am J Med 2002; 112: 406-11. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer 1993; 29A: 319. http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/home/2007/consenso_seom.pdf
- Kuderer NM, Crawford J, Dale C, Lyman H. Meta-anlysis of prophilactic granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in cancer patients receiving chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2005; 23(16S) (abst

8117).http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/home/2007/consenso_seom.pdf

- Siena S, Piccart MJ, Holmes FA, et al. A combined analysis of two randomised trials of a single dose of pegfilgrastim per chemotherapy cycle and daily filgrastim in patients with stage II-IV breast cancer. Oncol Rep 2003; 10: 715-24 https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2003/7/3/15999.pdf
- Comision de Regulacion en SaludEfectividad, seguridad y análisis económico de pegfilgrastim y filgrastim en la profilaxis de la neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para el tratamiento del cáncer (tumores sólidos y linfomas) Informe tecnico, 14 (2011)
- Cascinu, S, Scartozzi, M, Labianca R y Catalano, V. (2004). Alta tasa de resección curativa con cisplatino semanal, 5-fluorouracilo, epidoxorrubicina, 6S-leucovorina, glutatión y filgastrim en pacientes con cáncer gástrico irresecable localmente avanzado: un informe del Grupo Italiano para el Estudio del Cáncer del Tracto Digestivo (GISCAD). *BJC BRITISH JOURNAL OF CANCER, 90*(0), 5.
- Eduardo Téllez-Bernal, Stephanie Verónica Müller-Grohmann, Karla Amalia Negrete-Esperón, María de Jesús González-Blanco, Gerardo González-Anaya, Francisco Herrera-Calderón, Juan Manuel Reyes-Cardoso, Juan Carlos Cruz-López, José Manuel Aguilar-Priego, Edith Téllez-Herrera, Saúl Abraham Mendoza; Pegfilgrastim frente a la neutropenia,2012,Vol.11.Num.2. https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-pegfilgrastim-frente-neutropenia-X1665920112306572