

UNIVERSIDAD PERUANA LOS ANDES
ESCUELA DE POSGRADO
Segunda Especialización en Medicina Humana



Trabajo de Investigación

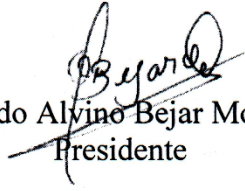
**Efectos neutropénicos de la quimioterapia y efectividad de
factor estimulante de colonias de granulocitos en la población
de Huancayo**

Para Optar	: El Título de Segunda Especialidad Profesional en Medicina Humana, Especialidad Oncología Médica
Autor	: M.C Pável Quispe Arana
Asesor	: M.C. Esp. Ciyané Fegali Yauri García
Línea de Investigación	
Institucional	: Salud y Gestión de la Salud
Fecha de inicio y culminación	
De la Investigación	: Del 15/04/2018 al 31/12/2019

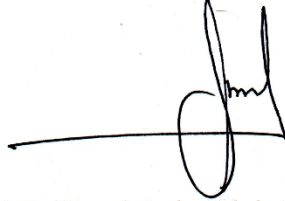
HUANCAYO - PERÚ

2021

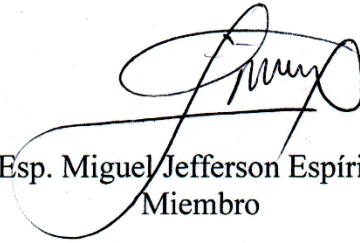
MIEMBROS DEL JURADO EVALUADOR



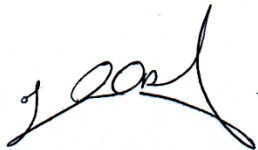
Dr. Aguedo Alvino Bejar Mormontoy
Presidente



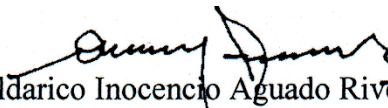
M.C. Esp. Mario Alejandro Lazares Perez
Miembro



M.C. Esp. Miguel Jefferson Espiritu Flores
Miembro



M.C. Esp. Jhon Henry Valentín Bejarano
Miembro



Dr. Uldarico Inocencio Aguado Riveros
Secretario Académico

ASESOR:

M.C Esp. CIYANE FEGALI YAURI GARCIA

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación es dedicado
a mi familia por impulsarme a continuar
mis objetivos y recomfortarme en las
dificultades.

AGRADECIMIENTOS

A los médicos asistentes que me enseñaron,
a mis compañeros de residentado por creer en mí y a
las instituciones de salud que me acogieron
A mi asesora Dra. Ciyané Fegali Yauri García por
apoyarme en este trabajo de investigación

CONTENIDO

CARÁTULA.....	i
MIEMBROS DEL JURADO EVALUADOR.....	ii
ASESOR:	iii
DEDICATORIA	iv
AGRADECIMIENTOS	v
CONTENIDO	vi
CONTENIDO DE TABLAS	ix
CONTENIDO DE FIGURAS	xi
RESUMEN.....	xii
ABSTRACT	xiii
CAPÍTULO I	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	
1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA	15
1.2 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA.....	16
1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	17
1.3.1 Problema General	17
1.3.2 Problemas Específicos	17
1.4 JUSTIFICACIÓN:	17
1.4.1 Social	17
1.4.2 Teórica	18
1.4.3 Metodológica	18
1.5 OBJETIVOS	19
1.5.1 Objetivo General.....	19

1.5.2 Objetivos Específicos	19
-----------------------------------	----

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes (nacionales e internacionales).....	20
2.1.1. Antecedentes Nacionales	20
2.1.2. Antecedentes Internacionales:	20
2.2. Bases Teóricas o Científicas	22
2.2.1 Beneficios y riesgos de los Factores de crecimiento meloide	22
2.2.1 Biosimilares	31
2.2.2 Uso profiláctico de Factor de crecimiento meloide.....	34
2.2.3 Uso terapéutico de Factor de crecimiento meloide.....	47
2.2.4 Rango de Valores de Neutropenia	49
2.3. Marco Conceptual	50
2.3.1 Visión General	50
2.3.2 Factor de crecimiento meloide.....	54
2.3.3 Factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G).....	54
2.3.4 Neutropenia.....	54
2.3.5 Nadir	54
2.3.6 Quimioterapia	55
2.3.7 Hematotoxicidad primaria	55
2.3.8 Hematotoxicidad secundaria.....	55

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis General:	56
------------------------------	----

3.2 Hipótesis Específicas:.....	56
3.3 Variables.....	56
3.3.1 Variable independiente.....	56
3.3.2 Variable dependiente.....	56
CAPÍTULO IV	
METODOLOGÍA	
4.1 Método de investigación.....	58
4.2 Tipo de investigación.....	59
4.3 Nivel de investigación.....	59
4.4 Diseño de la investigación.....	60
4.5 Población y muestra.....	60
4.5.1 Población:.....	60
4.5.2 Muestra:.....	60
4.5.3 Criterios de inclusión:.....	61
4.5.4 Criterios de exclusión:.....	61
4.5.5 Criterios de eliminación:.....	61
4.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	61
4.7 Técnicas de procesamiento y análisis de datos.....	62
4.8 Aspectos éticos de la Investigación.....	62
CAPÍTULO V	
RESULTADOS	
5.1 Descripción de resultados.....	63
5.2 Contrastación de hipótesis:.....	64
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	77

RECOMENDACIONES	80
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
ANEXOS	116
1. Matriz de consistencia.....	116
2. Matriz de operacionalización de las variables	117
3. Matriz de operacionalización del instrumento	118
4. Instrumento de investigación y constancia de su aplicación	118
4.1. Modelo esquemático.....	119
4.2. Captura de pantalla de la hoja de cálculo	119
4.3. Constancia de aplicación del instrumento de investigación	120
5. Confiabilidad y validez y del instrumento	121
6. La data de procesamiento de datos	121
7. Consentimiento informado.....	122
8. Fotos de la aplicación del instrumento.....	123

CONTENIDO DE TABLAS

1. Cantidad de individuos por Esquema de Quimioterapia.....	66
2. Grados de Neutropenia según curso de quimioterapia.....	67
3. Medidas de Tendencia Central de Valores de Neutrófilos Pre-Quimioterapia por Curso para 4 cursos.....	67
4. Prueba de Esfericidad de Mauchly de requisito para ANOVA de factores repetidos para Neutrófilos Pre-Curso de Quimioterapia.....	67
5. Prueba de ANOVA de medidas repetidas de Neutrófilos Pre-Quimioterapia	68
6. Promedios redondeados de los Valores de Neutrófilos Pre-Curso de Quimioterapia por Esquema.....	69
7. Medidas de Tendencia Central de cantidad de dosis de FEC-G Pre-Quimioterapia por Curso administrada para 4 cursos.....	70
8. Prueba de Esfericidad de Mauchly de requisito para ANOVA de factores repetidos para FEC-G	70
9. Prueba de ANOVA de dosis de FEC-G Pre-Quimioterapia	71

CONTENIDO DE FIGURAS

1. Distribución de pacientes según sexo	71
2. Histograma de Distribución de pacientes según edad.....	72
3. Evolución de los valores de Neutrófilos y FEC-G según cursos de quimioterapia	72
4. Distribución de los pacientes según esquema de quimioterapia.....	73
5. Distribución de pacientes en primer Curso de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta.....	73
6. Distribución de pacientes en segundo Curso de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta.....	74
7. Distribución de pacientes en tercer Curso de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta.....	74
8. Distribución de pacientes en Cuarto Curso de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta.....	75
9. Distribución de pacientes en todos los Cursos de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta.....	75
10. Distribución de pacientes en todos los Cursos de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de histograma	76

RESUMEN

La investigación de este estudio estuvo dirigida a la observación del comportamiento hematológico de los Neutrófilos de los pacientes en nuestro contexto, para poner las bases de los valores en nuestra población regional que estuvieron recibiendo quimioterapia para diversos tipos de cáncer aleatoriamente y la variación de estas cuando se usó el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) en ellos. Fue un estudio de tipo Correlacional, retrospectivo, Longitudinal y Analítico de 50 pacientes a los que se evaluó revisando su historia clínica durante cada curso de quimioterapia recibido, observando el comportamiento de los Neutrófilos antes y después de la quimioterapia, cuyos datos fueron recopilados de sus respectivas historias clínicas en el servicio de Oncología Médica en el Periodo 2018-2019. Los datos fueron procesados en hojas de cálculo de Google Sheets Online versión 1.2, Excel 2019 y SPSS V.26 con los cuales se obtuvieron los datos estadísticos. Se observó que los pacientes tuvieron mayor resistencia a la quimioterapia y que el factor estimulante de colonias sirvió para mantener sus valores de Neutrófilos aceptables en la mayoría de los pacientes, observándose que no hubo diferencias significativas entre los cursos de quimioterapia, y con ello también se observó que el 93,5% de los pacientes llegaba a su siguiente quimioterapia sin neutropenia, para lo cual se realizó prueba estadística de ANOVA para medidas repetidas con un p-valor de 0.05 para evaluar que no haya diferencias estadísticamente significativas entre los esquemas de quimioterapia.

Palabras clave: Cáncer, inmunoestimulante, neutrófilos, quimioterapia, neutropenia

ABSTRACT

The research of this study was directed to the observation of the hematological behavior of the Neutrophils of the patients in our context, to put the bases of the values in our regional population that were receiving chemotherapy for different types of cancer randomly and the variation of these when Granulocyte colony stimulating factor (FEC-G) was used in them. It was a correlational, retrospective, longitudinal and analytical study of 50 patients who were evaluated by reviewing their clinical history during each course of chemotherapy received, observing the behavior of Neutrophils before and after chemotherapy, whose data were collected from their respective medical records in the Medical Oncology service in the 2018-2019 Period. The data were processed in spreadsheets of Google Sheets Online version 1.2, Excel 2019 and SPSS V.26 with which the statistical data were obtained. It was observed that the patients had greater resistance to chemotherapy and that the colony-stimulating factor served to maintain their acceptable Neutrophil values in most of the patients, observing that there were no significant differences between the chemotherapy courses, and with this also observed that 93.5% of the patients reached their next chemotherapy without neutropenia, for repeated measures with a p-value of 0.05 to evaluate that there are no statistically significant differences between chemotherapy regimens.

Key words: cancer, immunostimulant, neutrophils, chemotherapy, neutropenia

INTRODUCCIÓN

Se han realizado estudios internacionales sobre el uso del Filgrastim lo cual está considerado como antecedentes en las guías internacionales como la NCCN; siendo los estudios de fuentes extranjeras como y Dale et al (3) y Fortner et al (4), sin embargo no se han hecho estudios en nuestra población local, por lo cual se desea conocer mejor esta resistencia a la quimioterapia que se refleja en la evaluación de la toxicidad hematológica por parte de los Neutrófilos, y con la respuesta al factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G), por lo cual se ve la necesidad de realizar trabajos de investigación que nos muestre la realidad de este comportamiento hematológico en nuestra población, para lo cual se realizó el presente trabajo con la finalidad de la contribución a un margen en el cual podamos hacer comparaciones y sentar bases sobre la realidad de nuestros pacientes.

La elección de los pacientes fue realizada al azar, por lo cual en el proceso de clasificación de los pacientes que se enrolarían al estudio se encontró problemas puesto que hubo muchas deficiencias en el registro de la administración de las dosis de FEC-G, sin embargo, se obtuvo la muestra suficiente para la investigación.

La intención de la investigación es colocar las primeras bases para poder comparar la resistencia de la toxicidad hematológica a la quimioterapia de los pacientes de la población de Huancayo tomando una muestra en los pacientes que acudieron al servicio de Oncología del Hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión de Huancayo”, ya que no se ha encontrado información local.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 DESCRIPCIÓN DE LA REALIDAD PROBLEMÁTICA

Existen estudios internacionales que muestran el comportamiento hematológico frente al tratamiento mediante el uso de diversos regímenes de quimioterapia, como es el caso de Dale et al (3) que informó que aproximadamente del 25% al 40% de pacientes desarrollaron neutropenia con regímenes de quimioterapia comunes para Linfoma No Hodgkin y cáncer de mama cuando no recibieron ningún tratamiento previo, así mismo Dale et al (3) también informa como el uso de la aplicación de inmunoestimulantes puede contrarrestar los efectos neutropénicos de la quimioterapia; o de Fortner et al (4) que reporta que con el uso de carboplatino y paclitaxel en 71 pacientes observados, 33 desarrollaron neutropenia de grado 4 durante las primeras 2 semanas para Linfoma No Hodgkin y la revisión sin embargo no se ha encontrado estudios que muestren el comportamiento hematológico en individuos Peruanos, por lo cual se ve la necesidad de hacer una revisión de la respuesta de nuestra población para poder contrastar esta información con una data internacional y poder ajustarla a nuestra realidad, con lo cual se pueden obtener valores más acorde con nuestra realidad donde se pueda ver el comportamiento hematológico de nuestra población frente a los regímenes de quimioterapia que usamos cotidianamente y ver cuáles son sus efectos; y así mismo también evaluar la variación de los cambios de estos efectos secundarios con el uso de inmunoestimulante como el Filgrastim.

Se espera que luego de determinar estos valores primarios, se puedan hacer estudios posteriores que nos pueda servir para un mejor manejo de los efectos de toxicidad hematológica al predecirlo con una mayor precisión luego estandarizar tratamientos más adecuados con otros estudios que intenten evaluar si existen otras posibles variables que puedan influir en la toxicidad hematológica, pero para ello es necesario revisar a nuestra población, que es precisamente lo que busca este estudio intentando evaluar la variación del conteo absoluto de neutrófilos primero frente a las quimioterapias antes y después de la administración de estas con los regímenes más comúnmente usados y luego ver la variación de la recuperación mediante el mismo conteo absoluto de neutrófilos posterior al uso de la quimioterapia pero antes y después cuando del uso del filgrastim.

1.2 DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El estudio se limita a los individuos que hayan sido evaluados en el departamento de Oncología entre los años 2018 y 2019, que radiquen en la provincia de Huancayo y sus alrededores y tengan toda la información requerida registrada.

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.3.1 Problema General

¿Cuál es la variación del conteo absoluto de neutrófilos de los pacientes frente al tratamiento de quimioterapia y utilización de factores estimulantes de colonias?

1.3.2 Problemas Específicos

- ¿Cuál es el grado de neutropenia después de recibir los esquemas usados en quimioterapia y Factor estimulante de colonias de granulocitos en la población de Huancayo?
- ¿Cuál es la variación en la cantidad del uso del Factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes que recibieron quimioterapia en la población de Huancayo?

1.4 JUSTIFICACIÓN:

1.4.1 Social

En lo social, respecto al uso de factores estimulantes de colonias en los pacientes, se desconoce la respuesta hematológica que tendrán los pacientes ya que no ha habido estudios realizados en nuestra población de la sierra del Perú, por lo cual se indica el uso de Factores estimulantes de granulocitos según las guías norteamericanas, por lo cual es necesario hacer un mejor estudio de nuestra población.

1.4.2 Teórica

Los pacientes oncológicos que reciben tratamiento con quimioterapia suelen hacer neutropenia por la toxicidad de los antitumorales usados, lo cual incrementa el riesgo de infecciones en estos pacientes por lo que nos vemos en la necesidad de utilizar factores estimulantes de colonias de granulocitos para disminuir este riesgo, sin embargo, las guías de utilización de estos medicamentos han sido realizadas en poblaciones Norteamericanas, sin embargo nuestra realidad implica conocer mejor la toxicidad que causa los antitumorales y definir la ayuda que nos proporciona el uso de Factores estimulantes de colonias de granulocitos para la prevención de infecciones mientras el paciente se encuentre bajo los efectos hematotóxicos de los antitumorales.

1.4.3 Metodológica

Se revisó las historias clínicas de los pacientes oncológicos del Hospital Regional docente clínico Quirúrgico Daniel Alcides Carrión, y se observará los resultados de los exámenes hematológicos antes de que el paciente reciba su siguiente curso de quimioterapia durante hasta que concluya su tratamiento.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo General

Evaluar el comportamiento hematológico de los pacientes frente al tratamiento de quimioterapia y utilización de factores estimulantes de colonias.

1.5.2 Objetivos Específicos

- Evaluar el grado de neutropenia de los pacientes que reciben los esquemas quimioterapia y Factor estimulante de colonias de granulocitos en la población de Huancayo.
- Determinar la cantidad de dosis del Factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes que recibieron quimioterapia en la población de Huancayo.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes (nacionales e internacionales)

2.1.1. Antecedentes Nacionales

No se encontraron estudios realizados en poblaciones peruanas locales ni nacionales.

2.1.2. Antecedentes Internacionales:

Dale et al (3) realizó otro estudio en pacientes con Linfoma No Hodgkin y cáncer de mama donde encontró que aproximadamente del 25% al 40% de pacientes desarrollaron neutropenia con regímenes de quimioterapia comunes cuando no recibieron ningún tratamiento previo, donde también informa como el uso de la aplicación de inmunoestimulantes puede contrarrestar los efectos neutropénicos de la quimioterapia.

Fortner et al (4) realizó un estudio con régimen de carboplatino y paclitaxel en 71 pacientes observados, para evaluar la toxicidad de la quimioterapia encontrando que 33 desarrollaron neutropenia de grado 4 durante las primeras 2 semanas para Linfoma No Hodgkin.

Motoyoshi K. et al (7) en 1991 encontró que se redujo la duración de la neutropenia de 3 de 5 pacientes y la disminución de la fiebre en 4 de 5 pacientes con el uso de Factor estimulante de colonias.

Timmer-Bonte JN et al (24) realizó un estudio de fase III donde comparó el uso de antibióticos para la neutropenia con o sin el uso de FEC en cáncer de pulmón, encontrando que, en el primer curso de quimioterapia, 20 pacientes (24%) del grupo de antibióticos desarrollaron Neutropenia febril en comparación con nueve pacientes (10%) del grupo de antibióticos más FEC-G ($p = 0,01$). En los ciclos 2 a 5, las incidencias de neutropenia febril fueron prácticamente las mismas en ambos grupos (17% vs 11%), y que solo los parámetros del tratamiento (razón de posibilidades, 0,33; IC del 95%, 0,14 a 0,78) y la edad (1,067 por año; IC del 95%, 1,013 a 1,0124) se relacionaron con la probabilidad de neutropenia febril en el primer curso de quimioterapia.

Muhonen T. et al (31), realizó un estudio en pacientes con cáncer de mama metastásico en segunda línea de quimioterapia con mitomicina C, mitoxantrona y metotrexato (MMM), solo o en combinación. con filgrastim (5 microgramos / kg sc días 4-17, 24-37), encontrando que el tratamiento fue bien tolerado y que las dosis se redujeron seis veces en el brazo de filgrastim y once veces en el brazo de control, y solo se observó neutropenia de grado IV en cuatro pacientes del grupo de filgrastim y en doce pacientes del grupo de control.

2.2. Bases Teóricas o Científicas

2.2.1 Beneficios y riesgos de los Factores de crecimiento mieloide

Hay varias circunstancias en las que los Factor de crecimiento mieloide se incorporan a los regímenes de quimioterapia para mejorar la atención del paciente. Los Factor de crecimiento mieloide se utilizan en el tratamiento profiláctico y terapéutico de neutropenia febril, así como en el entorno de Trasplante de Células Hematológicas (TCH) para la movilización y la atención de apoyo. Los Factor de crecimiento mieloide también se pueden usar para el tratamiento de la neutropenia crónica grave.

Los estudios han demostrado que el uso profiláctico de Factor de crecimiento mieloide redujo la incidencia, la duración y la gravedad de la neutropenia relacionada con la quimioterapia en cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de mama, sarcoma, cáncer de pulmón no microcítico y pacientes con Linfoma No Hodgkin. (23 al 41) Además, el beneficio del tratamiento con FEC-GM se observó en el tratamiento de tumores malignos mieloides. (42) Los Factores de crecimiento mieloide mejoraron la administración de quimioterapia de intensidad de dosis completa según lo programado, aunque no se ha demostrado que esto conduzca a una mejor respuesta o mayor supervivencia general (SG) en la mayoría de los estudios. (23) (25) (27) (30 - 33) (37) (43) (44) Sin embargo, en el cáncer de mama con ganglios positivos y el linfoma agresivo, (39) (46) (47) los regímenes densos en dosis respaldados por

los Factor de crecimiento mieloide mejoraron la supervivencia sin enfermedad y / o la SG en comparación con la quimioterapia convencional. Además, la profilaxis primaria de FEC-G (definida como la administración de FEC-G dentro de los 5 días de comenzar la quimioterapia) se asoció con un riesgo reducido de hospitalización relacionada con la neutropenia en pacientes con cáncer de mama. (40)

Los metaanálisis confirmaron la eficacia de los Factor de crecimiento mieloide profilácticos para disminuir las tasas de infección y el riesgo de neutropenia (48 - 51).

El metaanálisis de Clark et al (50) incluyó 13 estudios, en los que 6 estudios incluyeron el tratamiento de pacientes con FEC-G; 6 estudios involucraron el tratamiento de pacientes con FEC-GM; y un estudio de 3 brazos incluyó FEC-G, FEC-GM y placebo. En total, 1518 pacientes fueron evaluados para la mortalidad general, la mortalidad relacionada con la infección, la duración de la hospitalización y el tiempo hasta la recuperación de los neutrófilos. Si bien la mortalidad global no pareció alcanzar significación estadística (odds ratio [OR], 0,68; IC del 95%, 0,43-1,08; $p = 0,10$), la mortalidad relacionada con la infección se redujo significativamente con el uso de Factor de crecimiento mieloide (OR, 0,51; IC del 95%, 0,26-1,00; $p = 0,05$). Una clara reducción en la duración de la hospitalización (hazard ratio [HR], 0,63; IC del 95%, 0,49-0,82; $p = 0,0006$) y el tiempo hasta la recuperación de neutrófilos (CRI, 0,32; IC del 95%, 0,23-0,46; $P < .0001$) también se observó con la adición de Factor de crecimiento mieloide.

En una revisión sistemática de 17 ensayos aleatorizados que incluyeron 3493 pacientes adultos con tumores sólidos y linfoma, la profilaxis primaria con FEC-G redujo el riesgo de neutropenia febril (riesgo relativo [RR], 0,54; IC del 95%, 0,43-0,67; $p < 0,001$.) y mejoró la intensidad de dosis relativa de la quimioterapia administrada con una diferencia promedio entre los brazos de estudio del 8,4% ($p = 0,001$) (52). Por primera vez, este análisis también informó una reducción sustancial en el riesgo de mortalidad relacionada con la infección (RR: 0,55; IC del 95%: 0,33-0,90; $P = 0,018$) y la muerte temprana durante la quimioterapia (RR: 0,60; 95% CI, 0,43-0,83, $P = 0,002$). La ventaja de supervivencia fue confirmada en una revisión sistemática por Lyman et al (53) de 25 ensayos controlados aleatorios que incluyeron a $> 12,000$ pacientes sometidos a quimioterapia con o sin soporte de FEC-G. Con un seguimiento promedio de 5 años, el soporte de FEC-G se asoció con una reducción del 3,4% en el riesgo absoluto y un RR de 0,9 para la mortalidad por todas las causas, aunque se observó un mayor riesgo de LMA y síndromes mielodisplásicos (MDS). Notablemente, el grado de beneficio se correlacionó con la intensidad de la dosis de quimioterapia.

Un ensayo asignó al azar a 348 pacientes con cáncer de mama que recibían docetaxel / doxorubicina a tbo-filgrastim, filgrastim o placebo. (54) Tbo-filgrastim fue equivalente a filgrastim y superior al placebo en la reducción de la duración de la neutropenia grave y la incidencia de neutropenia febril.

Otros dos estudios aleatorizados de pacientes con cáncer de pulmón y LNH que recibieron quimioterapia también informaron una eficacia similar de tbo-filgrastim y filgrastim (55)(56). Las toxicidades fueron similares entre los dos agentes. Un metaanálisis de los 3 ensayos concluyó que el tbo-filgrastim no es inferior al filgrastim por la incidencia reducida de neutropenia febril, independientemente de la mielotoxicidad del régimen de quimioterapia.⁵⁷ Los estudios en sujetos sanos demostraron perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos similares (58)(59).

Además de los mejores resultados, el uso de Factor de crecimiento mieloide también tiene riesgos de toxicidad asociados. Se esperan toxicidades similares a filgrastim para los biosimilares de pegfilgrastim y filgrastim, aunque no se han informado todas las toxicidades con cada preparación. Hasta la Fecha, la principal toxicidad observada consistentemente asociada con la profilaxis con FEC-G es el dolor óseo de leve a moderado en 10% a 30% de los pacientes (41)(60 - 66). Esto generalmente se controla de manera efectiva con analgésicos no narcóticos (60)(61). El metaanálisis de Kuderer et al⁶⁴ también confirmó un mayor riesgo de dolor musculoesquelético asociado con el uso de Factor de crecimiento mieloide (RR, 4,03; IC del 95%, 2,15-7,52; p <0,001) (52).

Se han notificado casos raros de ruptura esplénica con el uso de FEC-G, algunos de los cuales fueron fatales (68 - 73). Estos casos ocurrieron en pacientes con trastornos hematopoyéticos subyacentes,

pacientes con tumores sólidos y donantes sanos de CÉLULAS PROGENITORAS DE SANGRE PERIFÉRICA (CPSP). El mecanismo exacto de la rotura esplénica inducida por FEC-G es desconocido, pero se cree que implica la acumulación intraesplénica de granulocitos circulantes y precursores mieloides (62). Aunque la ruptura esplénica inducida por FEC-G es rara, es potencialmente mortal. Por lo tanto, los médicos deben vigilar estrechamente a los pacientes para detectar signos de ruptura esplénica, incluido dolor abdominal (especialmente en el cuadrante superior izquierdo), náuseas, vómitos y empeoramiento progresivo de la anemia. Es posible que se necesiten estudios prospectivos sobre el estado de salud, el tamaño basal del bazo y el conteo sanguíneo completo (CSC) para identificar los factores de riesgo de ruptura en pacientes individuales (64).

Además, algunos pacientes desarrollan reacciones alérgicas que involucran la piel, el sistema respiratorio o el sistema cardiovascular. Otras toxicidades potenciales incluyen el síndrome de dificultad respiratoria aguda, la hemorragia alveolar y la hemoptisis (60)(61)(74). Se ha informado una crisis falciforme, a veces mortal, en pacientes con enfermedad de células falciformes, pero no en pacientes con rasgo drepanocítico (75 - 77). También se ha informado un empeoramiento de la amiloidosis luego de la administración de FEC-G; sin embargo, esto se basa en dos informes de casos en pacientes que ya eran propensos a complicaciones potencialmente mortales (78 - 79). Se ha informado toxicidad pulmonar después del uso de FEC-G para pacientes con

linfoma de Hodgkin sometidos a quimioterapia que contiene bleomicina, especialmente ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina). Se ha informado un aumento del riesgo de toxicidad pulmonar inducida por bleomicina con el uso de FEC-G en un estudio retrospectivo de 141 pacientes (80). Además, en una revisión sistemática de los informes de casos de Azoulay et al (81), se identificaron 70 casos de toxicidad pulmonar relacionada con FEC-G en pacientes neutropénicos con cáncer; 36 pacientes habían recibido bleomicina, pero la mayoría de los pacientes también habían recibido medicamentos que se sabe que inducen toxicidad pulmonar (ciclofosfamida y / o metotrexato). El potencial de toxicidad para los pacientes que siguen el régimen de BEACOPP (bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona y prednisona) es menos claro, aunque la bleomicina se administra cada 3 semanas en este régimen en lugar de cada 2 semanas como en ABVD. Debido al riesgo de complicaciones pulmonares, no se recomienda el uso habitual de FEC-G junto con los regímenes de quimioterapia más comunes para el linfoma de Hodgkin clásico (ABVD y Stanford V). Además, dos estudios han demostrado que ABVD se puede administrar de forma segura a dosis completas sin soporte de FEC-G (82)(83). Sin embargo, debido a la alta incidencia de toxicidad y retrasos en el tratamiento, se recomienda el uso de FEC-G para pacientes con linfoma de Hodgkin tratados con el régimen escalado BEACOPP.

También se informaron eventos adversos con el uso de FEC-GM. Un estudio temprano de pacientes con malignidad avanzada evaluó los efectos secundarios después de la administración de FEC-GM. Se observaron reacciones adversas en el 65% de estos pacientes, aunque no fueron graves y fueron reversibles. Estas reacciones incluyeron mialgias leves, enrojecimiento facial, fiebre baja, dolor de cabeza, molestias en los huesos, náuseas y disnea (84). Un perfil de efectos secundarios de FEC-GM, completado varios años después, informó una tasa menor de 20% a 30% de eventos adversos leves a moderados, y atribuyó esta disminución a una mejor dosificación y administración (85). Aunque son poco comunes, también se han informado efectos secundarios graves con el uso de FEC-GM. Menos del 1% de los pacientes desarrollan coágulos de sangre, lo que puede ocasionar embolia pulmonar o derrame cerebral en casos poco frecuentes (86)(87)(88). También se han notificado casos de síndrome de fuga capilar (89)(90)(91), una afección en la que los líquidos se desplazan del sistema vascular al espacio intersticial, lo que produce hipotensión y reduce el flujo sanguíneo a los órganos internos (86). Si bien esto es más común con el uso de FEC-GM, también se ha informado que ocurre con FEC-G (92)(93).

Aunque ha habido sugerencias de un riesgo potencialmente mayor de AML / MDS con la administración de Factor de crecimiento mieloide a partir de estudios epidemiológicos, esto no se observó en ensayos aleatorios individuales (68)(94-96). El metaanálisis de Lyman et al (53) informó un aumento del 0,41% en el riesgo absoluto y un RR de 1,92

para el desarrollo de AML / MDS relacionado con el uso de FEC-G. No es posible a partir de este metaanálisis determinar si el riesgo de LMA / SMD es secundario a FEC-G o está relacionado con las dosis totales más altas de quimioterapia. Como se discutió anteriormente, la mortalidad global, sin embargo, se redujo. Estos datos reflejan un informe anterior basado en la base de datos SEER que mostró un riesgo elevado de desarrollar AML / MDS en pacientes con soporte FEC-G o FEC-GM (96). Una advertencia del estudio fue que no podía excluir la posibilidad de que el aumento se debió al uso de Factor de crecimiento mieloide en los casos que tenían más probabilidades de progresar a AML / MDS, independientemente de la presencia o ausencia de terapia adyuvante.

Las recomendaciones en las Guías de NCCN para Factores de Crecimiento Mieloide se basan en la eficacia terapéutica y el beneficio clínico del tratamiento. Sin embargo, además de evaluar los beneficios clínicos y los riesgos del tratamiento con Factor de crecimiento mieloide, un número creciente de estudios ha evaluado las implicaciones financieras de su uso. Durante la última década, los costos de la hospitalización de los pacientes hospitalizados han aumentado, cambiando el umbral de riesgo en una base de costo puro del 40% a aproximadamente el 20% (97). Los análisis económicos de Factor de crecimiento mieloide han arrojado resultados mixtos, según el contexto de uso (98 - 102). Si bien la adición de Factor de crecimiento mieloide a los regímenes de tratamiento aumenta inevitablemente los costos de los medicamentos, en realidad puede equivaler a ahorros sustanciales en

comparación con los costos de hospitalización y el tratamiento posterior de la neutropenia. Los modelos fármaco-económicos recientemente desarrollados de uso de Factor de crecimiento mieloide han reflejado estas observaciones clínicas modelando regímenes de quimioterapia secuencial para tener en cuenta el riesgo de NF por cada ciclo y teniendo en cuenta las reducciones de la dosis de quimioterapia y las consiguientes pérdidas de supervivencia (103).

Además, un estudio reciente de Fust et al evaluó la relación costo-efectividad de la no profilaxis, la profilaxis primaria con FEC-G (administración en el primer ciclo y cada ciclo subsiguiente de quimioterapia) o la profilaxis secundaria con FEC-G (administración en el ciclo inmediatamente posterior al primer ciclo con un evento neutropénico y continuación hasta el final de la quimioterapia) para reducir la incidencia de neutropenia febril en pacientes con cáncer de mama y NHL. Los resultados mostraron que la profilaxis primaria con pegfilgrastim fue más costo-efectiva en comparación con otras estrategias de profilaxis; sin embargo, es importante tener en cuenta que estos datos se interpretaron desde la perspectiva del pagador belga (104). El uso selectivo de Factor de crecimiento mieloide en pacientes con un mayor riesgo de complicaciones neutropénicas también puede mejorar la relación costo-efectividad. Pawloski y cols. Recientemente desarrollaron un algoritmo individualizado de estimación del riesgo de neutropenia basado en evidencia, basado en datos del registro electrónico de salud (EHR) (105). El modelo de riesgo resultante demostró un buen

rendimiento (prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow = 0,24) en una cohorte externa retrospectiva y puede facilitar futuras investigaciones dirigidas a la individualización de la evaluación de riesgo neutropénico.

2.2.1 Biosimilares

Un biosimilar es un producto biológico que es muy similar al producto originador aprobado por la FDA, con la excepción de pequeñas diferencias en los componentes clínicamente inactivos y no existen diferencias con respecto a la eficacia, seguridad y pureza (106). Los biosimilares tienen la misma secuencia de aminoácidos; sin embargo, pueden diferir en el nivel de proteína debido a la naturaleza y complejidad de los productos biológicos. Las diferencias pueden verse en la estructura tridimensional, los sitios de glicosilación, los perfiles de isoformas y el nivel de agregación de proteínas (106). Por lo tanto, los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos son esenciales para evaluar la actividad biológica, la eficacia y la seguridad. (107 108). Si la seguridad y eficacia general no se ven afectadas, los biosimilares pueden aprobarse para las mismas indicaciones y pueden sustituirse por el producto original. El uso de biosimilares representa una oportunidad para la contención de costos en la atención oncológica, ya que los biosimilares suelen ser más asequibles que sus productos originales (108).

En marzo de 2015, la FDA aprobó el primer biosimilar, filgrastim-sndz, para todas las indicaciones del iniciador filgrastim. Los datos han

demostrado que filgrastim-sndz tiene una estructura proteica, masa, tamaño, carga e hidrofobicidad de forma idénticas al producto originador (109). El modelado farmacocinético y farmacodinámico confirmó además que el mecanismo de acción es el mismo y se produce a través de la unión del receptor de FEC-G (110). Los datos clínicos que condujeron a la aprobación de filgrastim-sndz se basan predominantemente en datos de voluntarios sanos y datos en pacientes con cáncer en el contexto de la prevención de la neutropenia inducida por quimioterapia.

La FDA aprobó filgrastim-sndz para las siguientes indicaciones: 1) para disminuir la incidencia de infección, como se manifiesta por neutropenia febril, en pacientes con neoplasias no mieloides que reciben medicamentos anticancerosos mielosupresores asociados con una incidencia significativa de neutropenia grave con fiebre; 2) para reducir el tiempo hasta la recuperación de neutrófilos y la duración de la fiebre, después de la quimioterapia de inducción o consolidación de pacientes con AML; 3) reducir la duración de la neutropenia y las secuelas clínicas relacionadas con la neutropenia en pacientes con tumores malignos no mieloides sometidos a quimioterapia mieloablativa seguida de trasplante de médula ósea; 4) movilizar células progenitoras hematopoyéticas autólogas en la sangre periférica para su recogida mediante leucoféresis; y 5) para reducir la incidencia y la duración de las secuelas de neutropenia severa en pacientes sintomáticos con neutropenia congénita, neutropenia cíclica o neutropenia idiopática (111). Aunque existe una preocupación

potencial con respecto a la inmunogenicidad con los biosimilares, se prevé que la inmunogenicidad sea baja o inexistente con los biosimilares de filgrastim en base a la falta de inmunogenicidad observada con filgrastim y la naturaleza de filgrastim como una proteína no glicosilada. Filgrastim-sndz se evaluó en estudios clínicos limitados de voluntarios sanos o pacientes con cáncer con la incidencia de anticuerpos que se unen a filgrastim alcanzando el 3% (11 de 333 pacientes) (111). El análisis adicional de estos pacientes no mostró evidencia de anticuerpos neutralizantes, lo que sugiere que no hay un mayor riesgo de eventos adversos inmunogénicos o reducción de la eficacia (112). Filgrastim-sndz ha sido aprobado como biosimilar pero no ha sido aprobado como biológico intercambiable. Por lo tanto, si el tratamiento se inicia con el producto original o el biosimilar, el paciente debe permanecer en el mismo producto durante todo el tratamiento. El proceso por el cual se aprueban los biosimilares hace que sea poco probable que se inicien los ensayos de fase III que involucren a filgrastim-sndz; por lo tanto, los datos deben extrapolarse a las indicaciones para las que se ha aprobado un biosimilar, y los médicos deben tomar decisiones sobre la incorporación apropiada de biosimilares basándose en un menor número de estudios exhaustivos y más sobre la experiencia clínica y el juicio. Además, la naturaleza de los biosimilares refleja la variación en la fabricación que podría dar lugar a diferencias en la eficacia y la seguridad que pueden requerir una evaluación más larga del estudio. La seguridad

y vigilancia postcomercialización continuas son estrategias invaluable para monitorear estos medicamentos en el futuro.

En 2018, la FDA aprobó la segunda versión biosimilar de filgrastim, filgrastim-aafi, y la primera versión biosimilar de pegfilgrastim, pegfilgrastim-jmdb, para las mismas indicaciones que sus productos de referencia (13 - 15)(113)

La aprobación de estos biosimilares por parte de la FDA se basó en una revisión de la evidencia que incluye caracterización estructural y funcional, datos de estudios en animales, datos farmacocinéticos y farmacodinámicos humanos, datos de inmunogenicidad clínica y otros datos de seguridad y eficacia clínica que demostraron la biosimilaridad entre los biosimilares y sus productos de referencia. Sin embargo, el panel está reservando sus recomendaciones para el uso de filgrastim-aafi y pegfilgrastim-jmdb en espera de una revisión independiente de estos datos, que no se hizo pública.

2.2.2 Uso profiláctico de Factor de crecimiento mieloide

Evaluación de riesgos

El riesgo de neutropenia febril inducida por quimioterapia debe evaluarse antes del primer ciclo de quimioterapia. La evaluación de riesgos incluye el tipo de enfermedad, régimen de quimioterapia (dosis alta, dosis-dosis o dosis estándar), factores de riesgo del paciente e intención de tratamiento (curativo / adyuvante versus paliativo). Según

el régimen de quimioterapia y los factores de riesgo relacionados con el paciente, el paciente se asigna a un grupo general de alto riesgo (> 20% de riesgo de neutropenia febril), grupo de riesgo intermedio (10% -20% de riesgo) o de bajo riesgo grupo (<10% de riesgo) (ver Evaluación, Evaluación de riesgos y Uso profiláctico en el algoritmo). Es de destacar que actualmente no existe un nomograma de consenso para la evaluación de riesgos. Si bien el Panel de NCCN describe los criterios para ayudar en la evaluación del riesgo de neutropenia febril, se debe ejercer un juicio clínico independiente basado en la situación del paciente (ver la Evaluación adicional de los factores de riesgo del paciente para el uso profiláctico en el algoritmo). El Panel de NCCN también recomienda que se evalúe a los pacientes que reciben quimioterapia citotóxica como parte de un ensayo clínico para el uso profiláctico de Factor de crecimiento mieloide según los factores de riesgo específicos del paciente y específicos del régimen, a menos que las especificaciones del ensayo lo impidan.

Regímenes de quimioterapia y riesgo de neutropenia febril

El desarrollo de neutropenia febril es una toxicidad limitante de la dosis común de muchos regímenes de quimioterapia combinada y de agente único que está directamente relacionada con la intensidad de la dosis del régimen. Los regímenes de quimioterapia para los cuales los datos de ensayos clínicos muestran una incidencia de neutropenia febril de > 20% en pacientes sin tratamiento previo a la quimioterapia son

considerados por el panel como de alto riesgo. Cabe señalar que la adición de anticuerpos monoclonales a los regímenes de quimioterapia tiene el potencial de aumentar el riesgo de neutropenia febril. De particular preocupación es el Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 usado en el tratamiento de tumores malignos hematológicos CD20+, que se sabe que tiene un potencial independiente para causar neutropenia grave. El Rituximab se ha asociado con neutropenia prolongada de inicio tardío, con o sin quimioterapia (114).

El algoritmo enumera los regímenes de quimioterapia comunes asociados con un riesgo alto o intermedio de desarrollar NF según los datos publicados (ver Ejemplos de configuración de enfermedad y regímenes de quimioterapia con un riesgo alto / intermedio de neutropenia febril en el algoritmo). Estas listas no son completas y solo sirven como ejemplos, ya que el riesgo exacto dependerá del agente, la dosis y la configuración del tratamiento. Se enfatiza que el tipo de régimen de quimioterapia es solo un componente de la evaluación de riesgos y debe combinarse con los factores de riesgo del paciente para una estimación del riesgo general de Neutropenia Febril.

Factores de riesgo para desarrollar neutropenia febril

Los factores de riesgo del paciente son una consideración importante al estimar el riesgo general de neutropenia febril, particularmente cuando los regímenes de quimioterapia se consideran un riesgo intermedio (115). Los factores del paciente pueden elevar el riesgo

general a una categoría de alto riesgo, donde los Factor de crecimiento mieloide profilácticos se recomiendan más habitualmente. Muchos regímenes para cánceres de mama y pulmón están asociados con un riesgo intermedio de complicaciones neutropénicas, por considerar que es importante identificar qué pacientes se considerarían de alto riesgo para el desarrollo de neutropenia febril. Incluso un régimen de bajo riesgo no excluye necesariamente el uso de Factor de crecimiento mieloide en un paciente con factores de alto riesgo.

El factor de riesgo más importante para desarrollar neutropenia severa es la edad avanzada, especialmente > 65 años, en pacientes que reciben una intensidad de dosis de quimioterapia completa (116-121). Otros factores de riesgo incluyen quimioterapia o radioterapia previa, neutropenia preexistente o afectación tumoral en la médula ósea, estado funcional deficiente, comorbilidades que incluyen disfunción renal o hepática, infección por VIH y afecciones preexistentes como neutropenia o infección (ver Evaluación adicional de Factores de riesgo del paciente para el uso profiláctico en el algoritmo). La mayoría de estos se han confirmado como factores de riesgo independientes para complicaciones neutropénicas en un modelo de riesgo desarrollado por Lyman et al. Validado en una población de 3760 pacientes con cáncer que comenzaban con tratamiento de quimioterapia (122). Este modelo y sus factores de riesgo asociados han sido validados retrospectivamente tanto interna como externamente en una población de pacientes independiente (123)

Pacientes con alto riesgo de neutropenia febril

Las Guías NCCN recomiendan el uso profiláctico de Factor de crecimiento mieloide si el riesgo de desarrollar neutropenia febril es >20%. Las actualizaciones más recientes de las pautas de ASCO y EORTC adoptaron el umbral del 20% para considerar el apoyo profiláctico de Factor de crecimiento mieloide de rutina (12)(124).

Estas recomendaciones consistentes se basan en los resultados de varios ensayos aleatorizados grandes que han documentado una reducción significativa de la neutropenia febril después de la profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril sin profilaxis es del 20%. Por ejemplo, Vogel et al (26) informaron los resultados de un estudio multicéntrico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo para demostrar si el soporte profiláctico de Factor de crecimiento mieloide con pegfilgrastim reduciría significativamente la NF con un régimen que previamente se había asociado con una incidencia de NF esperada de 20% (26). Las mujeres con cáncer de mama que recibían docetaxel a 100 mg / m² cada 3 semanas fueron aleatorizadas para recibir una inyección de placebo (n = 465) o pegfilgrastim (n = 463), cada una administrada 24 horas después de la quimioterapia. El grupo placebo tuvo una incidencia global de 17% de neutropenia febril; por el contrario, el grupo pegfilgrastim tuvo una incidencia del 1%. En el grupo de pegfilgrastim, la incidencia de hospitalización se redujo de 14% a 1%, y el uso de antiinfecciosos IV se redujo de 10% a 2% (p <0,001). En el ciclo 1, hubo una tasa de 11% de neutropenia febril en el grupo placebo versus una tasa

<1% en el grupo pegfilgrastim. Para los ciclos 2 a 4, el grupo placebo tuvo una tasa de neutropenia febril del 6%, mientras que el grupo pegfilgrastim tuvo una tasa de <1%.

Un segundo ensayo informó los resultados de 175 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas que fueron aleatorizados para recibir antibióticos profilácticos con o sin FEC-G profiláctico (24)

En el ciclo 1, 20 pacientes (24%) en el grupo de solo antibióticos desarrollaron Neutropenia Febril en comparación con 9 pacientes (10%) en el grupo de antibióticos más FEC-G ($p = 0,01$). En los ciclos 2 a 5, las incidencias de neutropenia febril fueron similares en ambos grupos (17% frente a 11%). Los autores concluyeron que la profilaxis primaria con neutropenia febril combinada con profilaxis antibiótica primaria fue efectiva para reducir la NF y las infecciones en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas cuando se administran con el primer ciclo de quimioterapia. Además, esta estrategia podría considerarse para otros pacientes con cáncer que tienen un alto riesgo de neutropenia febril. Sin embargo, la evidencia sobre el uso de profilaxis antimicrobiana y el riesgo asociado de infección relacionada con la quimioterapia en la práctica clínica de EE. UU. Es limitada. Un estudio retrospectivo encontró que el 22% de todos los cánceres de mama no metastásicos, el 15% de cáncer colorrectal no metastásico, el 15% de cáncer de pulmón no metastásico y el 21% de pacientes con LNH recibieron profilaxis antimicrobiana en > 1 ciclo de quimioterapia (125). El riesgo de infección relacionada con la quimioterapia varió de 3% a 6% entre los tipos de

cáncer entre los sujetos que recibieron profilaxis antimicrobiana; 38% a 67% de estos pacientes requirieron hospitalización. Por lo tanto, el uso de la profilaxis antimicrobiana durante la quimioterapia mielosupresora no es infrecuente en la práctica clínica, aunque una minoría de pacientes todavía desarrolla infecciones graves.

Todas las pautas de NCCN, ASCO y EORTC reconocen una variedad de circunstancias especiales en las que los pacientes tratados con regímenes de quimioterapia relativamente no mielosupresores tienen un alto riesgo de NF debido a un compromiso de la médula ósea o comorbilidades. El Factor de crecimiento mieloide profiláctico se recomienda para cualquier paciente que se considere de alto riesgo, independientemente de la intención del tratamiento.

Pacientes en Riesgo Intermedio para neutropenia febril

Las guías NCCN define el riesgo intermedio como una probabilidad del 10% al 20% de desarrollar neutropenia febril o un evento neutropénico que podría comprometer el tratamiento. El panel recomienda la consideración individualizada del uso de Factor de crecimiento mieloide en base a la discusión médico-paciente de la relación riesgo-beneficio con respecto a la probabilidad de desarrollar neutropenia febril, las consecuencias potenciales de un evento neutropénico y las implicaciones de la administración de dosis de quimioterapia reducida. Cuando la intención de la quimioterapia está diseñada para el tratamiento de los síntomas o para prolongar la

supervivencia, el uso de Factor de crecimiento mieloide es una decisión difícil y requiere una discusión cuidadosa entre el médico y el paciente. Si el mayor riesgo de neutropenia febril es el resultado de factores de riesgo del paciente, Factor de crecimiento mieloide es razonable. Sin embargo, si el riesgo se debe al régimen de quimioterapia, se deben explorar otras alternativas, como la reducción de la dosis o el uso de menos quimioterapia mielosupresora, si el beneficio es comparable.

Pacientes con bajo riesgo de neutropenia febril

Para los pacientes de bajo riesgo, según la definición de riesgo <10%, no se recomienda el uso habitual de Factor de crecimiento mieloide ya que las opciones de tratamiento alternativas son apropiadas y más rentables (97)(126)(127). Sin embargo, el Factor de crecimiento mieloide puede considerarse si el paciente está recibiendo tratamiento curativo o adyuvante y tiene un riesgo significativo de consecuencias médicas graves de neutropenia febril, incluida la muerte.

Evaluación de los ciclos de quimioterapia posteriores

Después del primer ciclo de quimioterapia, la evaluación del paciente debe realizarse antes de cada ciclo subsiguiente para determinar la categorización del riesgo y la intención del tratamiento. Si el paciente experimentó un episodio previo de neutropenia febril o un evento neutropénico limitante de la dosis (nadir o un recuento de días de tratamiento que afecte la dosis planeada de quimioterapia) durante el

ciclo de tratamiento previo, con la misma dosis y el mismo plan planeado para el actual ciclo, este paciente ahora está en el grupo de alto riesgo.

Si el paciente experimenta un episodio de este tipo a pesar de recibir Factor de crecimiento mieloide, el panel recomienda una reducción de la dosis de quimioterapia o un cambio en el régimen de tratamiento a menos que haya un impacto en la supervivencia del paciente. Si el paciente no desarrolla neutropenia febril o un evento neutropénico que limita la dosis y se cree que se está beneficiando de la quimioterapia, la evaluación previa debe repetirse después de cada ciclo subsiguiente.

Dosificación y administración

Filgrastim, filgrastim-sndz, tbo-filgrastim, pegfilgrastim y sargramostim son opciones aprobadas por la FDA para la prevención de neutropenia febril. Si bien los datos de estudios aleatorizados respaldan el uso de filgrastim, filgrastim-ssz, tbo-filgrastim y pegfilgrastim en pacientes con neoplasias malignas sólidas, los estudios aleatorizados de sargramostim se han centrado en su uso después del tratamiento de inducción para la AML y en varios entornos de TCH.

La administración subcutánea de filgrastim, filgrastim-sndz, tbo-filgrastim o pegfilgrastim es una recomendación de categoría 1 para la prevención de la neutropenia febril. Sargramostim ya no se recomienda en este entorno. El Panel de NCCN no recomienda rutinariamente antibióticos profilácticos para la quimioterapia de dosis estándar.

Además, el uso profiláctico de Factor de crecimiento mieloide en pacientes que recibieron quimioterapia y radiación concurrentes no se ha evaluado y, por lo tanto, no se recomienda.

Filgrastim, Tbo-filgrastim, Filgrastim-sndz

Las dosis iniciales de filgrastim se administran al día siguiente o hasta 3 a 4 días después de la finalización de la quimioterapia en una dosis diaria de 5 mcg / kg hasta que la recuperación posterior al nadir de ANC se encuentre a niveles normales o casi normales según los estándares del laboratorio. La dosis se puede redondear al tamaño de vial más cercano por límites de peso definidos por la institución. El recuento de neutrófilos debe controlarse según lo indicado en la configuración.

La NCCN recomienda el tratamiento de los pacientes a través de la recuperación posterior al nadir, ya que los estudios han demostrado que la duración más corta del tratamiento con FEC-G es menos eficaz (128).

Pegfilgrastim

Una revisión sistemática de la literatura que evaluó los méritos relativos de la dosificación del pegfilgrastim en el mismo día frente a la del día siguiente descubrió que la administración de pegfilgrastim al menos 24 horas después de la quimioterapia mielosupresora dio como resultado mejores resultados en diversos tipos de tumores. (132). Además, una evaluación retrospectiva de Weycker et al encontró que el 50% de todos los episodios de hospitalización por neutropenia febril, los

resultados y los costos entre los pacientes de quimioterapia con cáncer que eran candidatos para la profilaxis con FEC-G ocurrieron en aquellos que no lo recibieron o no lo recibieron. recomendaciones, incluida la recepción de pegfilgrastim el mismo día que la quimioterapia (128).

Se han publicado ensayos clínicos en apoyo y en contra de pegfilgrastim el mismo día. La razón original para no administrar el pegfilgrastim el mismo día fue la posibilidad de aumento de la neutropenia como resultado de la estimulación con Factor de crecimiento mieloide de los progenitores mieloides en el momento de la quimioterapia citotóxica (129)(130)(131). En una comparación directa, Kaufman et al. (133) administraron pegfilgrastim el mismo día o el día siguiente en mujeres con cáncer de mama que recibieron docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida. Se observó neutropenia febril en el 33% de los pacientes tratados en el grupo del mismo día en comparación con solo el 11% de los pacientes tratados en el grupo del día siguiente (133). Se observó una tendencia similar en un ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego de pacientes que recibían CHOP o tratamiento similar al CHOP para el LNH, donde el pegfilgrastim del mismo día se asoció con una mielosupresión mejorada y no se observó reducción en la leucopenia (134). Sin embargo, a pesar de la mayor duración de la neutropenia de grado 4 en el grupo del mismo día, no hubo un aumento en la incidencia global de neutropenia, y la mayor duración no cumplió con el margen de no inferioridad. Sin embargo, el estudio aún recomienda la administración de pegfilgrastim 24 horas después de la quimioterapia.

Vance et al. (131). Publicaron una revisión retrospectiva de pegfilgrastim en el mismo día en pacientes con cáncer de mama que recibieron doxorubicina de dosis alta y no se observó aumento de neutropenia. Otro estudio retrospectivo de una práctica de oncología basada en la comunidad mostró una incidencia similar de eventos adversos mielosupresores cuando se compararon los dos grupos (132). Este estudio de 159 pacientes abarcó 15 tipos de tumores diferentes y 50 regímenes de quimioterapia diferentes (136). Un estudio de fase II doble ciego en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas tratados con carboplatino y docetaxel no mostró aumento de neutropenia ni ningún evento adverso en pacientes que recibieron pegfilgrastim en el mismo día en comparación con pacientes que recibieron tratamiento con pegfilgrastim al día siguiente (137). Otro estudio en pacientes con cáncer de pulmón mostró una tasa inesperadamente baja de neutropenia grave (solo 2 pacientes por grupo), lo que sugiere que el filgrastim en el mismo día es una opción razonable (137). Otros estudios retrospectivos en pacientes con neoplasias ginecológicas también han demostrado la seguridad y eficacia de pegfilgrastim administrado dentro de las 24 horas de la quimioterapia (138 139).

Debido a que el pegfilgrastim es de acción más prolongada que el filgrastim, una sola inyección de 6 mg es suficiente por ciclo de quimioterapia (categoría 1). Dado que la mayoría de los estudios clínicos administran el agente el día después de la finalización de la quimioterapia, se prefiere la administración al día siguiente (61). Con

base en los ensayos de filgrastim, los panelistas estuvieron de acuerdo en que administrar pegfilgrastim hasta 3 a 4 días después de la quimioterapia también es razonable. Además, los panelistas reconocieron que algunas instituciones han administrado pegfilgrastim el mismo día que la quimioterapia por razones logísticas y para minimizar las cargas en los pacientes que se encuentran a larga distancia (140). Sin embargo, la aprobación reciente de la FDA de un dispositivo de administración que se puede aplicar el mismo día que la quimioterapia y administrar la dosis completa de pegfilgrastim al día siguiente (aproximadamente 27 horas después de la aplicación) es una alternativa a la administración en el mismo día para pacientes que no pueden regresar a la clínica para la administración de pegfilgrastim al día siguiente (141).

El panel también discutió el uso de pegfilgrastim en regímenes de quimioterapia de diferentes longitudes de ciclo. En base a los ensayos clínicos de fase III (26)(142), el uso de pegfilgrastim después de los regímenes de quimioterapia administrados cada 3 semanas es una recomendación de categoría 1. El uso de pegfilgrastim es una recomendación de categoría 2A para los regímenes de quimioterapia administrados cada 2 semanas, según los estudios de fase II (143-148). No hay datos suficientes para respaldar la dosis y programar regímenes semanales; por lo tanto, pegfilgrastim no debe usarse.

2.2.3 Uso terapéutico de Factor de crecimiento mieloide

Comparado al uso profiláctico, hay menos evidencia que apoya el uso terapéutico de MGFs para neutropenia febril como un apoyo al uso de antibióticos. En un metaanálisis del Cochrane incluyeron 1518 pacientes de 13 estudios (50), Clark et al informaron una duración más corta de la hospitalización (HR, 0,63; IC del 95%, 0,49 a 0,82; P = 0,0006) y un tiempo más corto para la recuperación de neutrófilos (HR, 0,32; IC del 95%, 0,23 a 0,46; P < .00001), pero no mejora en el sistema operativo, con el uso de MGF terapéuticos. En una actualización de esta revisión, Estcourt et al concluyeron que no hay pruebas suficientes para determinar si los MGF terapéuticos afectan la mortalidad por todas las causas (149)

Un metaanálisis anterior de Berghmans et al. (150). Tampoco encontró diferencias en la mortalidad, pero no pudieron evaluar otros beneficios clínicos del tratamiento con Factor de crecimiento mieloide. Por el contrario, en un ensayo multicéntrico que asignó al azar a 210 pacientes con tumores sólidos que desarrollaron neutropenia febril inducida por quimioterapia y tuvieron al menos un factor de riesgo del paciente para FEC-G terapéutico o placebo, el brazo FEC-G mostró una duración significativamente más corta de neutropenia de grado 4 (mediana de 2 frente a 3 días, P = .0004), terapia con antibióticos (mediana de 5 frente a 6 días, P = .013) y estaba en el hospital (mediana de 5 frente a 7 días, P = .015)(151).

La guía de NCCN recomienda que los pacientes con Neutropenia Febril que previamente recibieron FEC-G profilácticos continúen con el mismo FEC-G. Sin embargo, dado que pegfilgrastim es de acción prolongada, aquellos que han recibido profiláctico pegfilgrastim no deben ser tratados con Factor de crecimiento mieloide adicionales (152).

Para los pacientes que no han recibido Factor de crecimiento mieloide profilácticos, la guía NCCN recomienda una evaluación de los factores de riesgo para las complicaciones relacionadas con la infección o un resultado clínico pobre. Estos incluyen: vejez (> 65 años); síndrome de sepsis; neutropenia severa (ANC <100 neutrófilos / mL) o anticipada prolongada (> 10 días); neumonía; infecciones fúngicas invasivas u otras infecciones clínicamente documentadas; hospitalización; y episodio (s) anterior (es) de neutropenia febril. Si hay factores de riesgo, se deben considerar los Factor de crecimiento mieloide. Filgrastim, filgrastim-sndz o sargramostim pueden administrarse en el entorno terapéutico. Tbo-filgrastim y pegfilgrastim solo han sido estudiados para uso profiláctico.

Dosificación y administración

Si los Factores de crecimiento mieloide no se administraron profilácticamente, filgrastim, filgrastim-sndz y sargramostim son los Factores de crecimiento mieloide recomendados para el tratamiento terapéutico de neutropenia febril en pacientes seleccionados de alto riesgo como se describe anteriormente. Filgrastim o filgrastim-sndz

deben administrarse a una dosis diaria de 5 mcg / kg (redondeando al tamaño del vial más cercano por límites de peso definidos por la institución) y el sargramostim debe administrarse a una dosis de 250 mcg / m² / día (redondeando al tamaño del vial más cercano por límites de peso definidos por la institución). El tratamiento debe continuar a través de la recuperación posterior al nadir. Si los FEC-G se administraron profilácticamente, el mismo FEC-G debe continuarse en el entorno terapéutico (153).

2.2.4 Rango de Valores de Neutropenia

Según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Versión 3.0 y 5.0

Eventos Hematológicos

Criterios de Terminología para Eventos Adversos Hematológicos

Fuente: Cancer Therapy Evaluation Program 4-4, Ago 2006
 Institución: National Cancer Institute, Bethesda, EE.UU.
 Título original: Common Terminology Criteria for Adverse Events V3.0 (CTCAE)
 Traducción textual: Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos (CTCAE versión 3.0)

Evento adverso	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Neutrófilos, granulocitos	Desde 1 500/mm ³ (1.5 x 10 ⁹ /l) hasta el LIN	Desde 1 000/mm ³ (1.0 x 10 ⁹ /l) hasta 1 500/mm ³ (1.5 x 10 ⁹ /l)	Desde 500/mm ³ (0.5 x 10 ⁹ /l) hasta 1 000/mm ³ (1.0 x 10 ⁹ /l)	Inferior a 500/mm ³ (0.5 x 10 ⁹ /l)	†

Neutropenia Grado 0: Termino usado para determinar que no hay

Neutropenia

Neutropenia Grado 1: Desde 1500/mm³ a menor de 2000/mm³

Neutropenia Grado 2: Desde 1000/mm³ a menor de 1500/mm³

Neutropenia Grado 3: Desde 500/mm³ a menor de 1000/mm³

Neutropenia Grado 4: Menor de 500/mm³

Neutropenia Grado 5: Fallecido

2.3. Marco Conceptual

2.3.1 Visión General

Los factores de crecimiento mieloides (Factor de crecimiento mieloides) son una clase de agentes biológicos que regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia y activación de las células en el linaje mieloides. En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora, los Factores de crecimiento mieloides se usan principalmente para reducir la incidencia de neutropenia. La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) de <500 neutrófilos / μL o disminución anticipada a <500 en las próximas 48 horas (1). La neutropenia puede progresar a neutropenia febril (neutropenia febril, > 38.3 ° C por vía oral o > 38.0 ° C por una duración de más de 1 hora), que es una importante toxicidad limitante de la dosis de la quimioterapia que a menudo requiere hospitalización prolongada y uso de antibióticos de amplio espectro (2). Las ocurrencias de neutropenia grave o neutropenia febril pueden provocar reducciones de la dosis o retrasos en el tratamiento en ciclos de quimioterapia posteriores y comprometer el resultado clínico. Una revisión de Dale et al (3) informó que aproximadamente del 25% al 40% de los pacientes que no habían recibido tratamiento previo desarrollaron neutropenia febril con regímenes de quimioterapia comunes. El desarrollo de neutropenia febril aumenta los costos de diagnóstico y tratamiento y, a menudo conduce a estancias hospitalarias más largas. Además, se han reportado correlaciones entre los cambios en los recuentos de neutrófilos y la

calidad de vida, medidos por el funcionamiento físico, la vitalidad y la salud mental (4).

El riesgo de neutropenia febril está relacionado con el régimen de tratamiento y la intensidad de la dosis administrada. Sin embargo, una encuesta de la literatura sobre ensayos clínicos aleatorizados de quimioterapia en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano y linfoma no Hodgkin (LNH) ha demostrado que las tasas de mielosupresión y la intensidad de la dosis administrada no se notifican (5). Una revisión sistemática reciente de ensayos controlados aleatorios publicados durante la última década en adultos con LNH que recibían quimioterapia mielosupresora encontró que el informe de eventos neutropénicos ocurría en solo una cuarta parte de los brazos del estudio. Además, el uso del soporte de Factor de crecimiento mieloide fue variable e inconsistente, y se proporcionó poca o ninguna información sobre la intensidad de la dosis administrada de quimioterapia (6). Debido a los factores de riesgo individuales del paciente, las tasas de mielosupresión con los mismos regímenes o similares varían enormemente, lo que dificulta determinar el riesgo real de complicaciones neutropénicas asociadas con los regímenes de quimioterapia comunes (5). Por lo tanto, las diferencias en las tasas informadas de mielotoxicidad pueden atribuirse a la variación intrínseca en la población de pacientes, así como a las diferencias en las intensidades de la dosis administrada. Aunque los primeros estudios investigaron el papel del factor estimulante de colonias de macrófagos

(7)(8) y la interleucina 3 (9)(10)(11) en el alivio de la Neutropenia Febril, este estudio se centrará en el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G).

Filgrastim, filgrastim-sndz, tbo-filgrastim y pegfilgrastim son FEC-G actualmente aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para la prevención de la neutropenia inducida por quimioterapia. Aunque los datos son variables y evolucionan rápidamente, filgrastim, filgrastim-sndz, tbo-filgrastim y pegfilgrastim pueden usarse para la prevención de neutropenia febril inducida por quimioterapia (12). Tanto el tbo-filgrastim como el pegfilgrastim están restringidos en sus aprobaciones de la FDA para su uso en pacientes con tumores malignos no mieloides que reciben quimioterapia mielosupresora. Filgrastim-sndz fue aprobado como un biosimilar que permite su uso para las indicaciones más amplias del producto original, filgrastim (13)(14)(15). Tbo-filgrastim fue aprobado por la FDA en una solicitud de licencia biológica original en agosto de 2012 (17)(18) y, por lo tanto, tiene una indicación más restringida (19). Indicaciones adicionales para filgrastim y filgrastim-sndz incluyen tratamiento para pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) que reciben quimioterapia de inducción o consolidación, pacientes con cáncer que reciben trasplante de médula ósea, pacientes sometidos a recolección y terapia de células progenitoras de sangre periférica (CPSP) y pacientes con neutropenia crónica. Filgrastim también está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes expuestos agudamente a

dosis de radiación mielosupresora. Aunque las pautas europeas también incluyen el lenograstim como un FEC-G recomendado en tumores sólidos y malignidades no mieloides (20), no está aprobado para su uso en los Estados Unidos y, por lo tanto, no se aborda en estas directrices.

El único FEC-GM que está aprobado por la FDA es sargramostim, aunque algunos ensayos clínicos han usado el molgramostim FEC-GM. Molgramostim no es recomendado por el panel debido a un aumento de los eventos adversos en comparación con sargramostim (21), así como la falta de aprobación de la FDA. Sargramostim está limitado a usar la siguiente terapia de inducción para la AML y en varios entornos de trasplante de células hematopoyéticas (TCH). Cabe señalar que hay una falta de estudios comparativos directos sobre los beneficios clínicos de los FEC-G frente a los FEC-GM.

Las pautas de NCCN para los factores de crecimiento mieloides se centran en el uso de Factor de crecimiento mieloides en el entorno del cáncer. Las directrices abordan principalmente el uso de Factor de crecimiento mieloides en pacientes adultos con tumores sólidos y tumores malignos no mieloides. El uso de factores de crecimiento en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas se analiza en las Pautas NCCN para Síndromes Mielodisplásicos, para la Leucemia Mieloides Crónica, para la Leucemia Mieloides Aguda y para la Leucemia Celular Pilosa.

2.3.2 Factor de crecimiento mieloide

Son proteínas que estimulan la producción de células de la línea mieloide, son liberados por el cuerpo humano de manera natural, pero también se pueden sintetizar farmacéuticamente y se utilizan para mejorar los recuentos sanguíneos y evitar, por ejemplo, las infecciones. El efecto de los factores de crecimiento está bajo discusión debido a que su repercusión sobre la progresión a leucemia mieloide aguda (LMA), un cáncer sanguíneo más agresivo, la supervivencia y las infecciones todavía no está clara.

2.3.3 Factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G)

Medicamento que se usa para tratar la neutropenia (una afección por la que hay menos glóbulos blancos que lo normal) producida por algunos tipos de quimioterapia.

2.3.4 Neutropenia

Es una reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos. Si es severa, aumentan el riesgo y la gravedad de las infecciones bacterianas y micóticas.

2.3.5 Nadir

Se produce a los 7-14 días de someterse a un ciclo, por el cese de producción normal de células de la sangre (leucocitos, plaquetas), lo que aumenta el riesgo de sangrado y/o infecciones.

2.3.6 Quimioterapia

Es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas. Actúa evitando que las células cancerosas crezcan y se dividan en más células.

2.3.7 Hematotoxicidad primaria

Ocurre cuando el agente tóxico afecta directamente uno o varios elementos sanguíneos.

2.3.8 Hematotoxicidad secundaria

Se le llama así cuando el agente tóxico lesiona primero otros tejidos que a su vez tienen consecuencia sobre la integridad de la sangre.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis General:

Los pacientes de la población de Huancayo tienen poca neutropenia por quimioterapia y requieren poco uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

3.2. Hipótesis Específicas:

- Los pacientes de la población de Huancayo tienen poca neutropenia frente a la quimioterapia y uso de factor estimulante de colonia de granulocitos.
- Los pacientes de la población de Huancayo requieren poco uso de Factores estimulantes de colonias de granulocitos para su recuperación

3.3. Variables

3.3.1 Variable independiente

El esquema de quimioterapia administrado a los pacientes oncológicos.

3.3.2 Variable dependiente

El grado de Neutropenia de los pacientes que reciben quimioterapia.

3.3.3 Variable interviniente

La cantidad de dosis usadas de factores estimulantes de colonias de granulocitos.

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA

4.1 Método de investigación

El diseño de investigación fue de tipo no experimental, longitudinal y descriptivo analítico, se desarrolló en el departamento de Oncología del HRDCQ DAC de Huancayo del 15/04/2018 al 31/12/2019, durante el cual se registraron 246 historias clínicas, de las cuales se tomaron 50 pacientes al azar agrupándolos en 19 regímenes de quimioterapia, considerando como criterios de inclusión que hayan recibido tratamiento regular con quimioterapia institucional, que tengan entre los 18 y 85 años, que vivan en la provincia de Huancayo, con registro adecuado de esquema y fechas de cursos de quimioterapia y cantidad de dosis de Filgrastim administrados y excluyendo aquellos que hayan tenido retrasos injustificados de su tratamiento médico de quimioterapia lo cual se evaluó en las historias clínicas las fechas de administración de quimioterapia, los valores de neutrófilos antes y después de cada quimioterapia, y la cantidad de dosis de Filgrastim administradas en cada curso de quimioterapia de cada paciente y luego se hizo una correlación de las variables en cada paciente para luego juntar los casos según el grado de Neutropenia que tuvieron y cruzarlo con el régimen o esquema de quimioterapia y la cantidad de Factor estimulante de colonias (FEC-G) que recibieron antes de cada curso de quimioterapia así como su conteo absoluto de neutrófilos luego de la administración del FEC-G; esta información se

recopiló directamente a una hoja de cálculo online en google sheets, haciendo uso de celular y laptop.

Para el procesamiento de datos y resultados para la prueba de hipótesis se usó el modelo de análisis de varianza de ANOVA de medidas repetidas. En el aspecto ético no fue necesario el consentimiento informado ya que la información se obtuvo de las historias clínicas y no se reveló la identidad de los pacientes.

4.2 Tipo de investigación

Según la Intervención del investigador es de tipo **Observacional** porque no habrá manipulación de las variables; según la planificación de la medición de la variable de estudio, es de tipo **Retrospectivo** porque se recopilaron los datos que ya se registraron en las historias clínicas; según el número de mediciones de la variable de estudio es **Longitudinal** ya que se revisaron exámenes de hemograma en los pacientes en varios momentos, y según el número de variables de interés, será **Descriptivo analítico** porque se tiene 3 variables de investigación (Supo, 2015)

4.3 Nivel de investigación

La investigación es de nivel **Relacional**, ya que se busca evaluar la dependencia entre eventos, usando el análisis estadístico enfrentando 3 variables. (Supo, 2014)

4.4 Diseño de la investigación

La investigación es de diseño cuantitativo, ya que se trabajarán con valores numéricos exactos, clasificados en rangos para evaluar el nivel de neutropenia, y la cantidad de dosis de Factor estimulante de colonia utilizados.

Diseño de Esquema:

Esquema de Quimioterapia: “Q”

Curso de Quimioterapia : 1, 2, 3, 4

Conteo de Neutrófilos en hemograma : n1, n2, n3, n4

Cant. de dosis usadas de FEC-G : d1, d2, d3, d4

4.5 Población y muestra

4.5.1 Población:

246 individuos de la Provincia de Huancayo con algún tipo de cáncer y que recibieron quimioterapia con registro adecuado de Esquema, fecha de quimioterapia y cantidad de dosis de FEC usados en el paciente, en el departamento de Oncología del HRDCQ Daniel Alcides Carrión de Huancayo del 15/04/2018 al 31/12/2019

4.5.2 Muestra:

Se obtuvo una muestra de 50 pacientes al azar que hayan registrado su tratamiento adecuadamente por los médicos del departamento de Oncología, cuyos datos de sus historias clínicas cumplieron con los

criterios requeridos, usando la fórmula de muestreo para poblaciones finitas con un Margen de error del 10%; Nivel de confianza: 90%.

$$n = \frac{z^2(p \cdot q)}{e^2 + \frac{z^2(p \cdot q)}{N}}$$

n= Tamaño de la muestra
Z= Nivel de confianza deseado
p= Proporción de la población con la característica deseada (éxito)
q= Proporción de la población sin la característica deseada (fracaso)
e= Nivel de error dispuesto a cometer
N= Tamaño de la población

4.5.3 Criterios de inclusión:

Todos los pacientes que hayan recibido tratamiento regular con quimioterapia institucional entre los 18 y 85 años, que vivan en la provincia de Huancayo, con registro adecuado de esquema y fechas de cursos de quimioterapia y cantidad de dosis de Filgrastim administrados.

4.5.4 Criterios de exclusión:

Pacientes que hayan tenido retrasos injustificados medicamente en su tratamiento de quimioterapia.

4.5.5 Criterios de eliminación:

Pacientes que no continuaron con su quimioterapia y se perdieron de vista

4.6 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados al azar para extraer la información de los exámenes de laboratorio de las historias, la cantidad y fecha de sus quimioterapias hasta ese momento y la cantidad de

Factor estimulante de colonias de granulocitos que recibieron para cada curso de quimioterapia, lo cual se rellenó directamente en una base de datos virtual en el servidor de Google sheets

4.7 Técnicas de procesamiento y análisis de datos

Los datos recolectados fueron procesados directamente de la misma hoja de cálculo que se usó como instrumento de recolección de datos, el cual fue la hoja de cálculo de google sheets, pero al no haber funciones que también se requirieron, también se usó Excel y el SPSS V.26 para las pruebas de esfericidad de Mauchly que se usa como requisito para realizar la prueba de ANOVA de factores repetidos.

5.8 Aspectos éticos de la Investigación

No se requirió consentimiento informado, ya que se solicitó el permiso del comité de ética del hospital Regional Docente Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión” de Huancayo y se obtuvieron los datos de la misma historia clínica y no se tuvo la necesidad de mostrar datos personales de los pacientes para el estudio.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

5.1 Descripción de resultados

Se tomó una muestra de 50 pacientes y se hizo el seguimiento de todos ellos; tomando como base 4 cursos de quimioterapia de sus esquemas para que puedan tener todos sus datos completos, ya que varios de ellos recibieron más de 4 cursos.

Los resultados muestran que 93.5% de los pacientes no presentaron neutropenia y solo un 5.5% tuvieron una neutropenia grado 1 a 3

Los valores de las medias de Neutrófilos en cada curso estuvieron entre 5356 y 6233 por campo; con una media total de los 4 cursos de 5579 neutrófilos por campo.

El modelo en relación con los neutrófilos Pre-curso de quimioterapia tuvo una distribución normal con una desviación estándar total de 5107

Se observó que, de un total de 50 pacientes, los valores de los Neutrófilos se mantuvieron relativamente adecuados antes de cada curso de quimioterapia

Se observó que, de los 19 grupos de Esquemas de Quimioterapia, hubo una ligera tendencia al incremento del uso de FEC-G para mantener los valores de Neutrófilos adecuados, siendo la media de la cantidad de dosis usadas en cada curso de quimioterapia 1.5 luego del primer curso de quimioterapia, y luego 2.1 para los siguientes 3 cursos de quimioterapia.

5.2 Contrastación de hipótesis:

Para evaluar las variaciones de los neutrófilos y de la cantidad de dosis de FEC-G usados, siendo cada dosis de 300 mcg/mL; se utilizó la prueba de Hipótesis del ANOVA de medidas repetidas.

Se plantearon las respectivas Hipótesis para las variaciones de los valores de conteo de neutrófilos y de los valores de las dosis de FEC-G en cada curso de quimioterapia; siendo la Hipótesis nula (H_0) que no hubo variaciones entre los valores de los cursos de quimioterapia; e Hipótesis alterna (H_1) que si hubo diferencias significativas entre los valores de los cursos de quimioterapia

En el caso de los valores del conteo de Neutrófilos se aplicó el ANOVA de medias repetidas, obteniéndose del estudio una $F = 2.84$, con un valor crítico de distribución de F de 2.67, con una p de 0.05, con un intervalo de confianza del 95%; siendo la F del estudio menor que la F crítica, con lo cual se acepta la Hipótesis nula (H_0) y se rechaza la Hipótesis alterna (H_1); lo cual significa que no hay diferencias estadísticamente significativas para los valores de conteo de neutrófilos entre los 4 cursos de quimioterapia, por lo cual se infiere que se manejaron adecuadamente estos valores antes de cada quimioterapia.

En el caso de los valores de las dosis de FEC-G se aplicó el ANOVA de medias repetidas, obteniéndose del estudio una $F = 0.48$, con un valor crítico de distribución de F de 2.67, con una p al 0.05, con un intervalo de confianza del 95%; siendo la F del estudio menor que la F crítica, con lo cual se acepta la Hipótesis nula (H_0) y se rechaza la Hipótesis alterna (H_1); lo cual significa que no hay diferencias estadísticamente significativas para los valores de conteo de

neutrófilos entre los 4 cursos de quimioterapia, por lo cual se infiere que se hicieron uso de dosis de FEC-G similares entre los grupos para obtener valores adecuados de Neutrófilos antes de cada quimioterapia.

Sin embargo, se observó que hubo un mayor uso de dosis de FEC-G en los esquemas de AC c/21 días; CHOEP, DCFm y TIP.

La hipótesis general, postuló que los pacientes de la población de Huancayo tienen poca neutropenia por quimioterapia y requieren poco uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos, esto se desglosó en nuestras dos hipótesis específicas, Respecto a la **hipótesis específica 1**, se postuló que los pacientes de la población de Huancayo tienen poca neutropenia frente a la quimioterapia y uso de factor estimulante de colonia de granulocitos, lo cual se corrobora ya que existe una media total de 5578.8 de conteo absoluto de neutrófilos, lo cual muestra que son pocos los casos de Neutropenia de cualquier grado.

Respecto a la **hipótesis específica 2**, se postuló que los pacientes de la población de Huancayo requieren poco uso de Factores estimulantes de colonias de granulocitos para su recuperación, lo cual se confirma viendo la media total de la cantidad total de dosis usadas de Factor estimulante de colonias de granulocitos cuyo resultado es 1.9 dosis en promedio en cada curso de quimioterapia.

TABLAS

1. Cantidad de individuos por Esquema de Quimioterapia

<i>Esquema</i>	Pacientes
AC c/14 días	1
AC c/21 días	8
CBP c/7 días - RT	1
CBP-RT	1
CBP/PCL c/21 días	5
CBP/PCL dd	1
CBP/PCL-RT	2
CHOEP	2
CISPLATINO-RT	6
DCFm	1
DOCETAXEL c/21 días	7
EMACO	1
GEMCIS días 1, 8 c/21	7
mFOLFOX-6	1
miniCHOP	1
PCL c/14 días	1
PCL/TRASTUZUMAB c/7 días	1
R-CHOP	2
TIP	1
Suma total	50

Los pacientes escogidos tenían entre 30 a 85 años con una proporción de 34% de varones y 66% de mujeres divididos en 18 grupos según su esquema de quimioterapia

2. Grados de Neutropenia según curso de quimioterapia

Grados de Neutropenia		Curso 1	Curso 2	Curso 3	Curso 4	TOTAL
Grado	0	49	46	46	46	187
Grado	1	1	2	3	2	8
Grado	2	0	1	1	1	3
Grado	3	0	1	0	1	2
Grado	4	0	0	0	0	0

Se observa que la mayoría de pacientes no tuvo neutropenia con el uso de FEC

3. Medidas de Tendencia Central de Valores de Neutrófilos Pre-Quimioterapia por Curso para 4 cursos

	Curso 1	Curso 2	Curso 3	Curso 4	TOTAL
MEDIA (\bar{x})	5355.52	5544.14	6232.86	5182.7	5578.805
VARIANZA (S^2)	11158695.6	25999570.78	44918986.74	23210401.44	26084835.79
DESV. EST. (S)	3340.463381	5098.977425	6702.16284	4817.717451	5107.331572

Se observan las medidas de tendencia central estadísticas para la muestra respecto a los valores de neutrófilos, necesarias para obtener el ANOVA de medidas repetidas

4. Prueba de Esfericidad de Mauchly de requisito para ANOVA de factores repetidos para Neutrófilos Pre-Curso de Quimioterapia

Prueba de esfericidad de Mauchly							
Medida: Neutrófilos Pre Curso de Quimioterapia							
Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Aprox. Chi-cuadrado	grados de libertad	Sig.	Épsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite inferior
Curso	623	22,551	5	<0.0005	760	799	333
<i>Prueba la hipótesis nula de que la matriz de covarianzas de error de las variables dependientes con transformación ortonormalizada es proporcional a una matriz de identidad.</i>							
<i>Épsilon Se puede utilizar para ajustar los grados de libertad para las pruebas promedio de significación. Las pruebas corregidas se visualizan en la tabla de pruebas de efectos intra-sujetos.</i>							

El valor de la prueba de esfericidad de Mauchly respecto al valor de los neutrófilos es menor de 0.05, por lo cual se puede usar la prueba de ANOVA de medidas repetidas, ya que es de distribución normal

5. Prueba de ANOVA de medidas repetidas de Neutrófilos Pre-
Quimioterapia

Suma de cuadrados Total	SST	218.3380905
Grados de Libertad Total	gl T	199
Suma de cuadrados intra sujeto	SSW	258.5
Grados de Libertad intra sujeto	gl W	150
Suma de cuadrados del modelo	SSM	14.16
Grados de Libertad del Modelo	gl M	3
Suma de cuadrados de los Residuos	SSR	244.34
Grados de Libertad de los residuos	gl R	147
Media cuadrática del Modelo	MSM	4.72
Media cuadrática del Residuo	MSR	1.662176871
RATIO F	F	2.839649668
p valor escogido	p-value	0.05
Valor crítico de distribución Normal de F	Dist. F	2.666148776

El valor del Ratio F es ligeramente mayor al valor crítico de la distribución normal de F, lo cual indica que las diferencias no tienen diferencia estadísticamente significativa.

6. Promedios redondeados de los Valores de Neutrófilos Pre-Curso de Quimioterapia por Esquema

<i>Esquema 1</i>	MEDIA de Neut Pre C1	MEDIA de Neut Pre C2	MEDIA de Neut Pre C3	MEDIA de Neut Pre C4
AC c/14 días	4400	4480	3700	4030
AC c/21 días	5089	6458	8843	7167
CBP c/7 días - RT	4610	4610	5760	5760
CBP-RT	10600	4940	12700	12700
CBP/PCL c/21 días	6430	4328	3655	3386
CBP/PCL dd	6100	2900	2720	2060
CBP/PCL-RT	3500	3795	2255	4260
CHOEP	6724	3813	10330	4196
CISPLATINO-RT	7358	6219	6413	4218
DCFm	6550	30260	36320	4380
DOCETAXEL c/21 días	3311	6101	4221	5086
EMACO	6000	2780	8980	2410
GEMCIS días 1, 8 c/21	4529	4521	3381	5884
mFOLFOX-6	5610	1470	9190	9190
miniCHOP	1850	3520	2440	970
PCL c/14 días	2120	2650	4710	5928
PCL/TRASTUZUMAB c/7 días	3538	3538	3050	3050
R-CHOP	4685	2810	4300	4135
TIP	14690	10250	7590	7110
Promedios	5356	5547	6233	5183

Se observan las medias o promedios en cada grupo de las quimioterapias, lo cual es necesario para obtener el ANOVA de medidas repetidas

7. Medidas de Tendencia Central de cantidad de dosis de FEC-G Pre-
Quimioterapia por Curso administrada para 4 cursos

	Curso 1	Curso 2	Curso 3	Curso 4	TOTAL
MEDIA (\bar{x})	1.5	2.1	2.1	2.1	1.9
VARIANZA (S^2)	4.9	4.3	4.4	4.2	4.5
DESV. EST. (S)	2.2	2.1	2.1	2.1	2.1

Se observan las medidas de tendencia central estadísticas para la muestra respecto a la cantidad de dosis de FEC usados, necesarias para obtener el ANOVA de medidas repetidas

8. Prueba de Esfericidad de Mauchly de requisito para ANOVA de factores repetidos para FEC-G

Prueba de esfericidad de Mauchly							
Medida: FEC-G							
Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Aprox. Chi-cuadrado	grados de libertad	Sig.	Épsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite inferior
Curso	148	91,098	5	<0.0005	488	500	333
<i>Prueba la hipótesis nula de que la matriz de covarianzas de error de las variables dependientes con transformación ortonormalizada es proporcional a una matriz de identidad.</i>							
<i>Épsilon Se puede utilizar para ajustar los grados de libertad para las pruebas promedio de significación. Las pruebas corregidas se visualizan en la tabla de pruebas de efectos intra-sujetos.</i>							

El valor de la prueba de esfericidad de Mauchly respecto a la cantidad de dosis del FEC-G es menor de 0.05, por lo cual se puede usar la prueba de ANOVA de medidas repetidas, ya que es de distribución normal

9. Prueba de ANOVA de dosis de FEC-G Pre-Quimioterapia

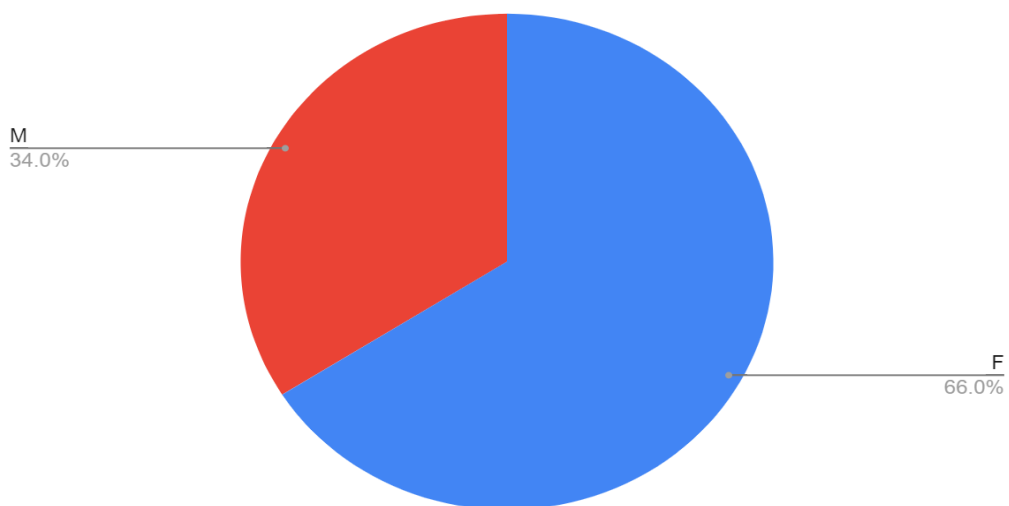
Suma de cuadrados Total	SST	1278156954
Grados de Libertad Total	gl T	199
Suma de cuadrados intra sujeto	SSW	3258988411
Grados de Libertad intra sujeto	gl W	150
Suma de cuadrados del modelo	SSM	31787248.38
Grados de Libertad del Modelo	gl M	3
Suma de cuadrados de los Residuos	SSR	3227201163
Grados de Libertad de los residuos	gl R	147
Media cuadrática del Modelo	MSM	10595749.46
Media cuadrática del Residuo	MSR	21953749.41
RATIO F	F	0.4826396285
p valor escogido	p-value	0.05
Valor crítico de distribución de F	Dist. F	2.666148776

El valor del Ratio F es mayor al valor crítico de la distribución normal de F, lo cual indica que las diferencias no tienen diferencia estadísticamente significativa

FIGURAS

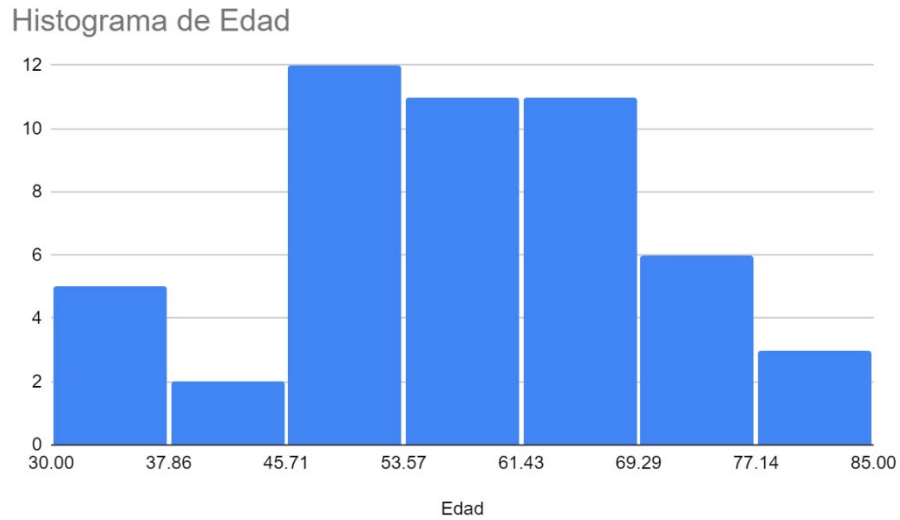
1. Distribución de pacientes según sexo

Género



Se observa que la distribución de pacientes según su género es de 66% para las mujeres y 34% para los varones

2. Histograma de Distribución de pacientes según edad



El histograma muestra la distribución por edades, siendo la mayor entre los 45 a 70 años respectivamente

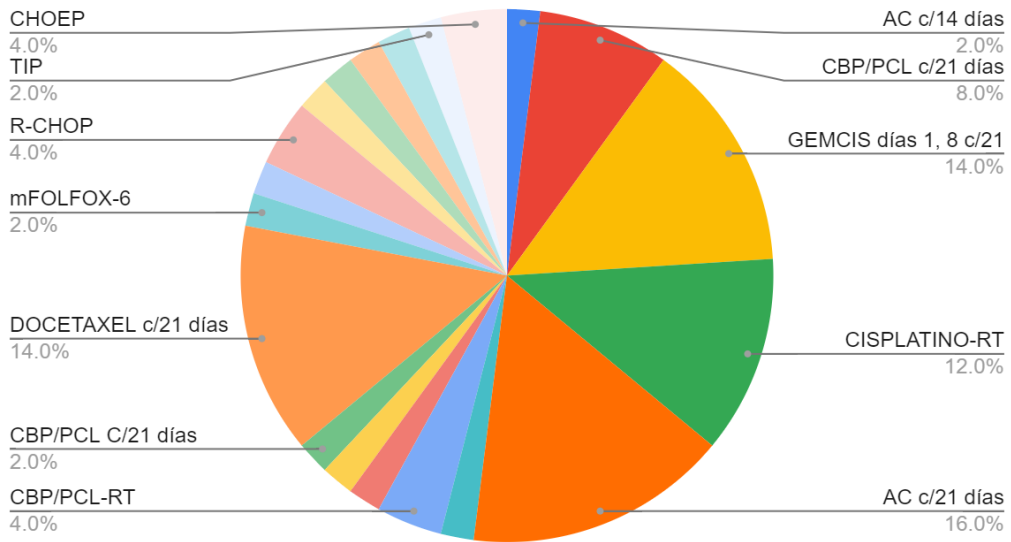
3. Evolución de los valores de Neutrófilos y FEC-G según cursos de quimioterapia

ESQUEMA	GRAFICA DE EVOLUCIÓN DE NEUTROFILOS	GRAFICA DE EVOLUCIÓN DE DOSIS DE FEC-G
AC c/14 días		
AC c/21 días		
CBP c/7 días - RT		
CBP-RT		
CBP/PCL c/21 días		
CBP/PCL dd		
CBP/PCL-RT		
CHOEP		
CISPLATINO-RT		
DCFm		
DOCETAXEL c/21 días		
EMACO		
GEMCIS días 1, 8 c/21		
mFOLFOX-6		
miniCHOP		
PCL c/14 días		
PCL/TRASTUZUMAB c/7 días		
R-CHOP		
TIP		

La grafica muestra la evolución de los valores de Neutrófilos y cantidad de dosis de FEC-G administrados según grupo de Quimioterapia en cada curso de quimioterapia

4. Distribución de los pacientes según esquema de quimioterapia

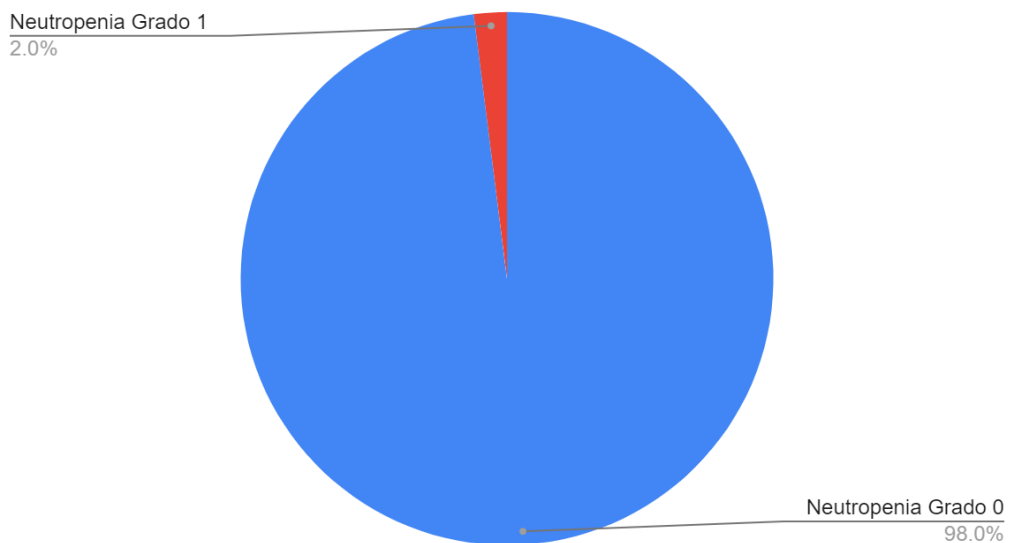
Pacientes segun Esquema



La gráfica muestra la cantidad de pacientes según el grupo de esquema de Quimioterapia recibido

5. Distribución de pacientes en primer Curso de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta

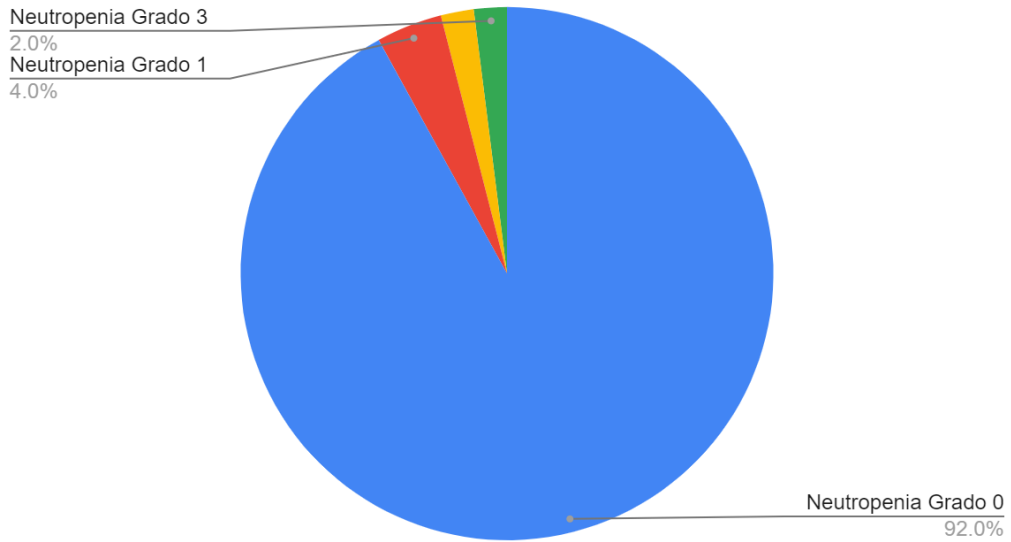
Curso 1 de Quimioterapia



La gráfica muestra la cantidad de pacientes según su grado de Neutropenia en el primer curso de quimioterapia recibido

6. Distribución de pacientes en segundo Curso de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta

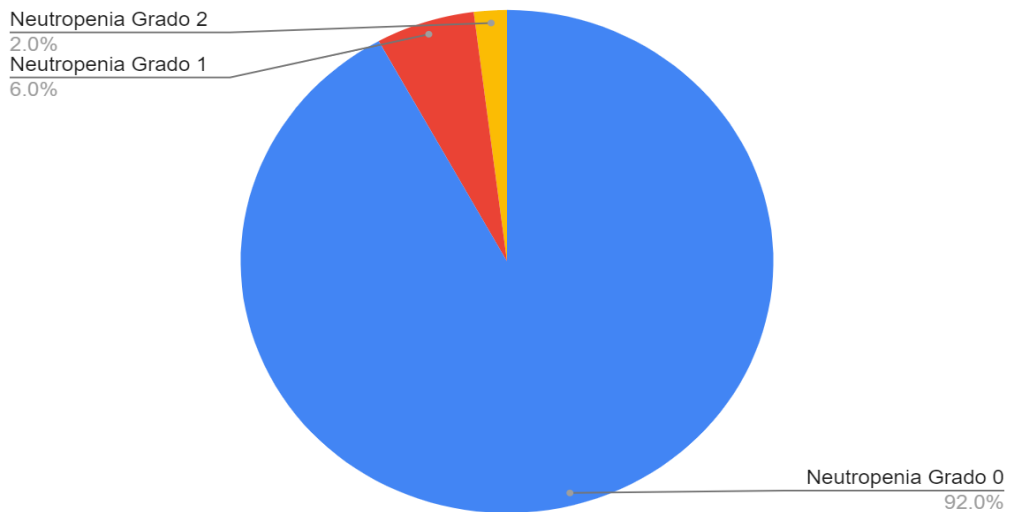
Curso 2 de Quimioterapia



La gráfica muestra la cantidad de pacientes según su grado de Neutropenia en el segundo curso de quimioterapia recibido

7. Distribución de pacientes en tercer Curso de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta

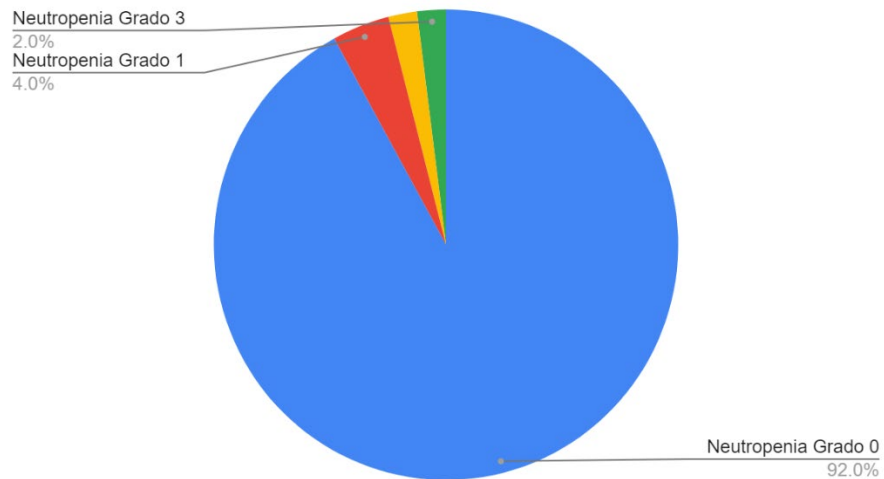
Curso 3 de Quimioterapia



La gráfica muestra la cantidad de pacientes según su grado de Neutropenia en el tercer curso de quimioterapia recibido

8. Distribución de pacientes en Cuarto Curso de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta

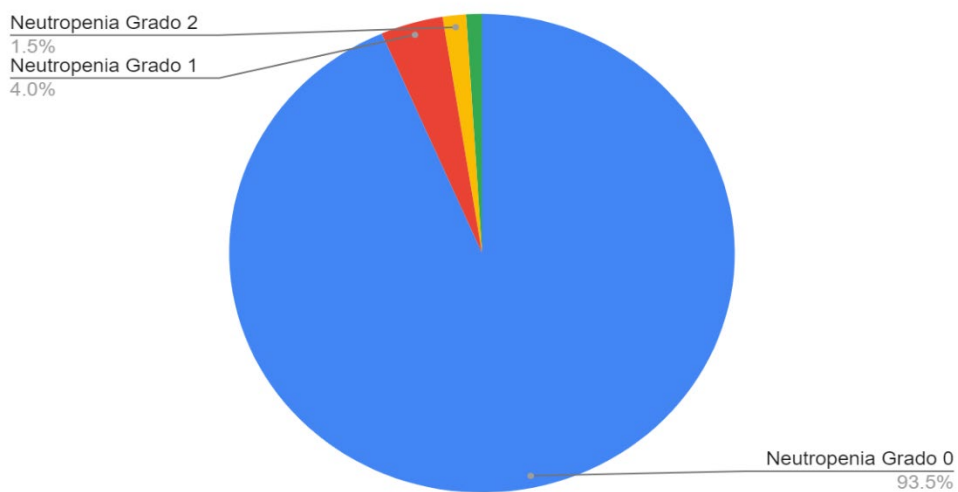
Curso 4 de Quimioterapia



La gráfica muestra la cantidad de pacientes según su grado de Neutropenia en el cuarto curso de quimioterapia recibido

9. Distribución de pacientes en todos los Cursos de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de torta

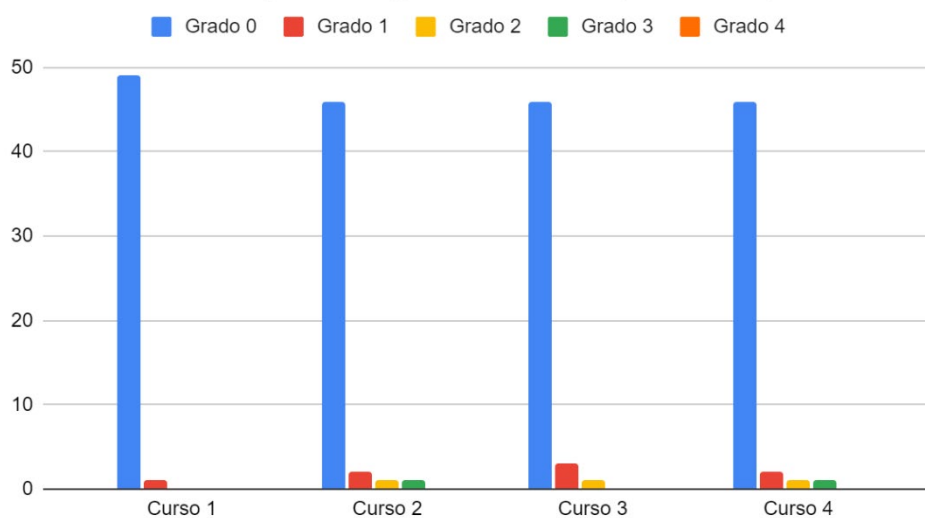
TOTAL



La gráfica muestra la cantidad total acumulada de pacientes según su grado de Neutropenia en todos los cursos de quimioterapia que recibieron

10. Distribución de pacientes en todos los Cursos de Quimioterapia según grados de Neutropenia en grafico de histograma

Grados de Neutropenia según cursos de quimioterapia



El gráfico de barras muestra la cantidad de pacientes que tuvieron grados de neutropenia según cada curso de quimioterapia que recibieron

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados del presente estudio muestra que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los cursos de quimioterapia respecto a los cursos de quimioterapia que recibieron los pacientes en sus respectivos tratamientos con sus esquemas; un 93.55% de los pacientes no presentaron Neutropenia en la última medición antes de su siguiente quimioterapia, y solo un 5.5 % presentaron Neutropenia grado 1 a 3, lo cual nos muestra que hay buena resistencia hematológica de neutrófilos con el uso de FEC de los individuos de la muestra a la quimioterapia; lo cual se correlaciona con estudios más grandes como el metaanálisis de Clark et al. (50) que realizó un estudio en 1518 pacientes donde se vio que aunque la mortalidad global no fue significativamente estadística, la mortalidad relacionada con la infección se redujo significativamente con el uso de Factor de crecimiento de granulocitos.

Sin embargo, se observó que hubo variaciones en la cantidad de dosis que se usó del FEC-G para mantener los valores de Neutrófilos óptimos para continuar los tratamiento de quimioterapia respectivos; tal efecto se observó principalmente en los esquemas AC, GEMCIS y TIP, pero al no tener suficientes sujetos para aumentar la confiabilidad, no se puede establecer la significancia estadística; además el presente estudio tenía como finalidad evaluar indistintamente la cantidad de dosis usadas de FEC-G en los distintos esquemas en la población local; por lo cual, este estudio también sirve como una exploración para evaluar los esquemas de quimioterapia que requirieron mayor cantidad de FEC-G; por lo cual esto sienta las bases para poder continuar posteriores investigaciones sobre la toxicidad

hematológica de Neutrófilos y con ello no solo evaluar la cantidad de dosis total usadas; si no también la posibilidad de hacer estudios más detallados sobre los momentos en que se debe aplicar el FEC-G ya que habitualmente está indicado cada 24 horas, sin embargo podrían darse casos en los cuales se pueden aplicar en distintos tiempos para hallar modelos de administración más efectivos, para lo cual sería necesario implementar un mejor control que registre los momentos en los cuales se administró el FEC-G.

CONCLUSIONES

1. La mayoría de los pacientes no presentaron Neutropenia en la última medición antes de su siguiente quimioterapia, con el uso del Filgrastim, lo cual nos muestra que hay una buena respuesta hematológica de neutrófilos de la población regional a la quimioterapia; por lo que no se retrasa el tratamiento
2. Se observó que los valores de Neutrófilos pre-Quimioterapia fueron adecuados con la administración del FEC-G antes de cada curso de quimioterapia.
3. Se observó que siempre en los pacientes que recibieron FEC-G, hubo variación positiva evitando que disminuya el conteo de neutrófilos antes de su siguiente quimioterapia.
4. La cantidad de uso de FEC-G es directamente proporcional a la toxicidad de los esquemas de quimioterapia utilizados, pero también puede depender del día de inicio del uso del FEC-G
5. Para mantener los valores de Neutrófilos adecuados para las quimioterapias, se observó que en los esquemas AC, GEMCIS y TIP, hubo necesidad de mayor cantidad de dosis de FEC-G.
6. Hubo menos requerimiento de FEC-G en los esquemas de Cisplatino semanal con Radioterapia y CBP semanal con Radioterapia
7. El mal registro de las dosis de FEC-G administrado a los pacientes dificultó el enrolamiento de más pacientes para poder tener una mayor muestra que pueda darle mayor significancia al estudio, por lo cual algunos esquemas tuvieron muy poca cantidad de pacientes.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda el uso de FEC-G en pacientes con riesgo de Neutropenia según su esquema de quimioterapia para no retrasar el siguiente curso.
2. De requerirse el uso de FEC-G después de cada quimioterapia se debe evaluar individualmente la cantidad de dosis que se necesitará por paciente.
3. Dado que este estudio también sirve como una exploración del comportamiento hematológico de los Neutrófilos, es posible hacer próximos estudios que también evalúen otros aspectos del paciente que influyan en el conteo de neutrófilos como por ejemplo en aspectos nutricionales, comorbilidades, etc.
4. En pacientes que no recibieron sus dosis de FEC-G en los tiempos que se le indicó, se observó que algunos con menor cantidad de dosis, pero con ligero mayor intervalo de administración entre las dosis, tuvieron mejor conteo de Neutrófilos, lo cual podría también ser indicativo para investigarlo en otro estudio posterior.
5. Según los esquemas de quimioterapia usados se ha observado que en algunos esquemas que son muy tóxicos como el AC se puede usar el FEC-G desde el primer curso de quimioterapia para prevenir la Neutropenia.
6. Evaluar en los esquemas menos tóxicos el menor uso de dosis de FEC-G
7. Para un mejor control del requerimiento de FEC-G de los pacientes, es necesario mejorar el registro de la administración de este y posteriormente también es posible con un mayor tiempo y recursos mejorar la cantidad de muestra para hacer estudios en esquemas específicos de quimioterapia para

poder tener mayores datos sobre la hematotoxicidad en neutrófilos, y la posibilidad de hallar factores asociados a las resistencias de los pacientes a la quimioterapia y respuesta a las dosis de FEC-G.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical infectious diseases* [Internet]. 2010 octubre. [Citado en enero 2019]; 52:427-431 Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciq147>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21205990>.
2. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther. Supportive cancer therapy* [Internet]. 2003 Octubre. [Citado en enero 2019]; 1: 23-35. Disponible en: <https://doi.org/10.3816/sct.2003.n.002>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18628128>.
3. Dale DC. Colony-stimulating factors for the management of neutropenia in cancer patients. *Drugs*. [Internet]. 2002. [Citado en enero 2019]; 62 Suppl 1:1-15. Disponible en: <https://doi.org/10.2165/00003495-200262001-00001>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12479591>.
4. Fortner BV, Schwartzberg L, Tauer K, et al. Impact of chemotherapy-induced neutropenia on quality of life: a prospective pilot investigation. *Support Care Cancer*. [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 13:522-528. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00520-004-0757-4>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15678345>.
5. Dale DC, McCarter GC, Crawford J, Lyman GH. Myelotoxicity and dose intensity of chemotherapy: reporting practices from randomized clinical trials.

- J Natl Compr Canc Netw. [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 1:440-454.
Disponibile en: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2003.0038>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19761076>.
6. Lyman GH, Poniewierski MS, Culakova E. Risk of chemotherapy-induced neutropenic complications when treating patients with non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Drug Saf.* [Internet]. 2016. [Citado en enero 2019]; 15:483-492. Disponible en: <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1146675>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26809103>.
 7. Motoyoshi K. Macrophage colony-stimulating factor for cancer therapy. *Oncology.* [Internet]. 1994. [Citado en enero 2019]; 51:198-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000227334>.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8196902>.
 8. Hidaka T, Fujimura M, Sakai M, Saito S. Macrophage colony-stimulating factor prevents febrile neutropenia induced by chemotherapy. *Jpn J Cancer Res.* [Internet]. 2001. [Citado en enero 2019]; 92:1251-1258. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2001.tb02147.x>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11714451>.
 9. Gillio AP, Gasparetto C, Laver J, et al. Effects of interleukin-3 on hematopoietic recovery after 5-fluorouracil or cyclophosphamide treatment of cynomolgus primates. *J Clin Invest.* [Internet]. 1990. [Citado en enero 2019]; 85:1560-1565. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/jci114605>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2332507>.

10. Dercksen MW, Hoekman K, ten Bokkel Huinink WW, et al. Effects of interleukin-3 on myelosuppression induced by chemotherapy for ovarian cancer and small cell undifferentiated tumours. *Br J Cancer*. [Internet]. 1993. [Citado en enero 2019]; 68:996-1003. Disponible en:

<https://doi.org/10.1038/bjc.1993.468>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7692922>.

11. Biesma B, Willemse PH, Mulder NH, et al. Effects of interleukin-3 after chemotherapy for advanced ovarian cancer. *Blood*. [Internet]. 1992. [Citado en enero 2019]; 80:1141-1148. Disponible en:

<https://doi.org/10.1182/blood.V80.5.1141.1141>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1515636>.

12. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2015. [Citado en enero 2019]; 33:3199-3212. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2015.62.3488>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26169616>.

13. U.S. Food and Drug Administration. Pegfilgrastim-jmdb label information. FDA. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019] Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761075s000lbl.pdf.

14. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first biosimilar to Neulasta to help reduce the risk of Infection during cancer treatment. FDA. [Internet] 2018. [Citado en enero 2019]. Disponible en:

<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm609805.htm>. Accessed July 9, 2018.
15. U.S. Food and Drug Administration. Filgrastim-aafi label information. FDA. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019] Disponible en:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761080s0001bl.pdf. Accessed July 31, 2018.
16. Farese AM, Cohen MV, Katz BP, et al. Filgrastim improves survival in lethally irradiated nonhuman primates. *Radiat Res.* [Internet] 2013. [Citado en enero 2019]; 179:89-100. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23210705>.
17. U.S. Food and Drug Administration. FDA Medical Imaging Drugs Advisory Committee and the Oncologic Drugs Advisory Committee Advisory Committee Briefing Materials: Available for public release. Tbo-filgrastim. FDA. [Internet]. 2013. [Citado en enero 2019]. Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405222000/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/MedicalImagingDrugsAdvisoryCommittee/UCM350157.pdf>. Accessed January 18, 2018.

18. Hirsch BR, Lyman GH. Will biosimilars gain momentum? *J Natl Compr Canc Netw*. [Internet] 2013. [Citado en enero 2019]; 11:1291-1297. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142828>.
19. U.S. Food and Drug Administration. Tbo-filgrastim [prescribing information]. FDA. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019] Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125294s00001bl.pdf. Accessed January 18, 2018.
20. Sourgens H, Lefrere F. A systematic review of available clinical evidence - filgrastim compared with lenograstim. *Int J Clin Pharmacol Ther*. [Internet]. 2011. [Citado en enero 2019]; 49:510-518. Disponible en: <https://doi.org/10.5414/cp201537>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21781651>.
21. Dorr RT. Clinical properties of yeast-derived versus Escherichia coli-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Clin Ther*. [Internet]. 1993. [Citado en enero 2019]; 15:19-29; discussion 18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8458048>.
22. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. MEDLINE. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019] Disponible en: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
23. Gisselbrecht C, Haioun C, Lepage E, et al. Placebo-controlled phase III study of lenograstim (glycosylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor) in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: factors influencing

chemotherapy administration. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. Leuk Lymphoma. [Internet]. 1997. [Citado en enero 2019]; 25:289-300. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/10428199709114168>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9168439>.

24. Timmer-Bonte JN, de Boo TM, Smit HJ, et al. Prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia by prophylactic antibiotics plus or minus granulocyte colony-stimulating factor in small-cell lung cancer: a Dutch Randomized Phase III Study. J Clin Oncol. [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 23:7974-7984. Disponible en:

<https://doi.org/10.1200/jco.2004.00.7955>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258098>.

25. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the Infectious complications of cytotoxic chemotherapy. Eur J Cancer. [Internet]. 1993. [Citado en enero 2019]; 29A:319-324. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(93\)90376-q](https://doi.org/10.1016/0959-8049(93)90376-q)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7691119>.

26. Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 23:1178-1184. Disponible en:

<https://doi.org/10.1200/jco.2005.09.102>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718314>.

27. Bui BN, Chevallier B, Chevreau C, et al. Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *J Clin Oncol*. [Internet]. 1995. [Citado en enero 2019]; 13:2629-2636. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.1995.13.10.2629>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7595717>.
28. Chevallier B, Chollet P, Merrouche Y, et al. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*. [Internet]. 1995. [Citado en enero 2019]; 13:1564-1571. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.1995.13.7.1564>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541448>.
29. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. [Internet]. 1991. [Citado en enero 2019]; 325:164-170. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejm199107183250305>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1711156>.
30. Gatzemeier U, Kleisbauer JP, Drings P, et al. Lenograstim as support for ACE chemotherapy of small-cell lung cancer: a phase III, multicenter, randomized study. *Am J Clin Oncol*. [Internet]. 2000. [Citado en enero 2019]; 23:393-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000421-200008000-00017>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10955871>.

31. Muhonen T, Jantunen I, Pertovaara H, et al. Prophylactic filgrastim (FEC-G) during mitomycin-C, mitoxantrone, and methotrexate (MMM) treatment for metastatic breast cancer. A randomized study. *Am J Clin Oncol*. [Internet]. 1996. [Citado en enero 2019];19:232-234. Disponible en:

<https://doi.org/10.1097/00000421-199606000-00004>.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8638531>.

32. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood*. [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 101:3840-3848. Disponible en:

<https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3238>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531794>.

33. Pettengell R, Gurney H, Radford JA, et al. Granulocyte colony-stimulating factor to prevent dose-limiting neutropenia in non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Blood*. [Internet]. 1992. [Citado en enero 2019]; 80:1430-1436. Disponible en: <https://doi.org/10.1182/blood.V80.6.1430.1430>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1381626>.

34. Zinzani PL, Pavone E, Storti S, et al. Randomized trial with or without granulocyte colony-stimulating factor as adjunct to induction VNCOP-B treatment of elderly high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*. [Internet]. 1997. [Citado en enero 2019]; 89:3974-3979. Disponible en:

<https://doi.org/10.1182/blood.V89.11.3974>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166835>.

35. Burdach SE, Muschenich M, Josephs W, et al. Granulocyte-macrophage-colony stimulating factor for prevention of neutropenia and Infections in children and adolescents with solid tumors. Results of a prospective randomized study. *Cancer*. [Internet]. 1995. [Citado en enero 2019]; 76:510-516. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950801\)76:3%3C510::aid-cnrc2820760323%3E3.0.co;2-w](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950801)76:3%3C510::aid-cnrc2820760323%3E3.0.co;2-w).
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8625134>.
36. Eguchi K, Kabe J, Kudo S, et al. Efficacy of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for chemotherapy-induced leukopenia in patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. [Internet]. 1994. [Citado en enero 2019]; 34:37-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8174201>.
37. Jones SE, Schottstaedt MW, Duncan LA, et al. Randomized double-blind prospective trial to evaluate the Effects of sargramostim versus placebo in a moderate-dose fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide adjuvant chemotherapy program for stage II and III breast cancer. *J Clin Oncol*. [Internet]. 1996. [Citado en enero 2019]; 14:2976-2983. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8918495>.

38. Arnberg H, Letocha H, Nou F, et al. FEC-GM in chemotherapy-induced febrile neutropenia-a double-blind randomized study. *Anticancer Res.* [Internet]. 1998. [Citado en enero 2019]; 18:1255-1260. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9615797>.
39. Gerhartz HH, Engelhard M, Meusers P, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood.* [Internet]. 1993. [Citado en enero 2019]; 82:2329-2339. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7691256>.
40. Agiro A, Ma Q, Acheson AK, et al. Risk of neutropenia-related hospitalization in patients who received colony-stimulating factors with chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* [Internet]. 2016. [Citado en enero 2019]; 34:3872-3879. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27646945>.
41. Dale DC, Crawford J, Klippel Z, et al. A systematic literature review of the efficacy, Effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer.* [Internet]. 2017. [Citado en enero 2019]; 26:7-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28939926>.
42. Rowe JM, Andersen JW, Mazza JJ, et al. A randomized placebo-controlled phase III study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in adult patients (> 55 to 70 years of age) with acute myelogenous leukemia: a study of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1490). *Blood.* [Internet]. 1995. [Citado en enero 2019]; 86:457-462. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7605984>.

43. Doorduijn JK, van der Holt B, van Imhoff GW, et al. CHOP compared with CHOP plus granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 21:3041-3050. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915593>.
44. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell malignancy. European Organization for Research and Treatment of Cancer, Genito-Urinary Group, and the Medical Research Council Testicular Cancer Working Party, Cambridge, United Kingdom. *J Clin Oncol*. [Internet]. 1998. [Citado en enero 2019]; 16:716-724. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469362>.
45. Citron ML, Berry DA, Cirrincione C, et al. Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 21:1431-1439. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12668651>.
46. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL.

- Blood. [Internet]. 2004. [Citado en enero 2019]; 104:634-641. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15016643>.
47. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. J Clin Oncol. [Internet]. 2000. [Citado en enero 2019]; 18:3633-3642. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054436>.
48. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse Effects in the treatment of malignant lymphoma. Cochrane Database Syst Rev. [Internet] 2008. [Citado en enero 2019]; CD003189. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18843642>.
49. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, et al. Meta-analysis: Effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of Infection. Ann Intern Med. [Internet]. 2007. [Citado en enero 2019]; 147:400-411. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17876022>.
50. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 23:4198-4214. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15961767>.
51. Mhaskar R, Clark OA, Lyman G, et al. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. [Internet]. 2014. [Citado en enero 2019]; CD003039. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356786>.

52. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2007. [Citado en enero 2019]; 25:3158-3167. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17634496>.
53. Lyman GH, Dale DC, Wolff DA, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome in randomized controlled clinical trials of cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor: a systematic review. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2010. [Citado en enero 2019]; 28:2914-2924. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385991>.
54. del Giglio A, Eniu A, Ganea-Motan D, et al. XM02 is superior to placebo and equivalent to Neupogen in reducing the duration of severe neutropenia and the incidence of febrile neutropenia in cycle 1 in breast cancer patients receiving docetaxel/doxorubicin chemotherapy. *BMC Cancer*. [Internet]. 2008. [Citado en enero 2019]; 8:332. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19014494>.
55. Engert A, Griskevicius L, Zyuzgin Y, et al. XM02, the first granulocyte colony-stimulating factor biosimilar, is safe and Effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin lymphoma receiving chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. [Internet]. 2009. [Citado en enero 2019]; 50:374-379. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19347726>.

56. Gatzemeier U, Ciuleanu T, Dediu M, et al. XM02, the first biosimilar FEC-G, is safe and Effective in reducing the duration of severe neutropenia and incidence of febrile neutropenia in patients with small cell or non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy. *J Thorac Oncol*. [Internet]. 2009. [Citado en enero 2019]; 4:736-740. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19404210>.
57. Engert A, del Giglio A, Bias P, et al. Incidence of febrile neutropenia and myelotoxicity of chemotherapy: a meta-analysis of biosimilar FEC-G studies in breast cancer, lung cancer, and non-Hodgkin's lymphoma. *Onkologie*. [Internet]. 2009. [Citado en enero 2019]; 32:599-604. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19816079>.
58. Lubenau H, Bias P, Maly AK, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of new biosimilar filgrastim XM02 equivalent to marketed filgrastim Neupogen: single-blind, randomized, crossover trial. *BioDrugs*. [Internet]. 2009. [Citado en enero 2019]; 23:43-51. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19344191>.
59. Lubenau H, Sveikata A, Gumbrevicius G, et al. Bioequivalence of two recombinant granulocyte colony-stimulating factor products after subcutaneous injection in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. [Internet]. 2009. [Citado en enero 2019]; 47:275-282. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356394>.
60. U.S. Food and Drug Administration. Filgrastim label information. FDA. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019]; Disponible en:

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=97cc73cc-b5b7-458a-a933-77b00523e193> Accessed January 18, 2018.

61. U.S. Food and Drug Administration. Pegfilgrastim label information. FDA. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019]; Disponible en:

<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=fdfe5d72-6b80-435a-afa4-c5d74dd852ce> Accessed January 18, 2018.

62. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med*. [Internet]. 2013. [Citado en enero 2019]; 368:1131-1139. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23514290>.

63. Kirshner JJ, Heckler CE, Janelins MC, et al. Prevention of pegfilgrastim-induced bone pain: a phase III double-blind placebo-controlled randomized clinical trial of the university of rochester cancer center clinical community oncology program research base. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2012. [Citado en enero 2019]; 30:1974-1979. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508813>.

64. Kubista E, Glaspy J, Holmes FA, et al. Bone pain associated with once-per-cycle pegfilgrastim is similar to daily filgrastim in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer*. [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 3:391-398. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12636878>.

65. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *The*

- International Acute Myeloid Leukemia Study Group. Blood. [Internet]. 1997. [Citado en enero 2019]; 90:4710-4718. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389686>.
66. Kroschinsky F, Holig K, Ehninger G. The role of pegfilgrastim in mobilization of hematopoietic stem cells. Transfus Apher Sci. [Internet]. 2008. [Citado en enero 2019]; 38:237-244. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18490197>.
67. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, et al. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. Cancer. [Internet]. 2006. [Citado en enero 2019]; 106:2258-2266. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575919>.
68. Tigue CC, McKoy JM, Evens AM, et al. Granulocyte-colony stimulating factor administration to healthy individuals and persons with chronic neutropenia or cancer: an overview of safety considerations from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. Bone Marrow Transplant. [Internet]. 2007. [Citado en enero 2019]; 40:185-192. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563736>.
69. Akyol G, Pala C, Yildirim A, et al. A rare but severe complication of filgrastim in a healthy donor: splenic rupture. Transfus Apher Sci. [Internet]. 2014. [Citado en enero 2019]; 50:53-55. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24360843>.
70. Funes C, Garcia-Candel F, Majado MJ, et al. Splenic rupture in a plasma cell leukemia, mobilized with FEC-G for autologous stem cell transplant. J Clin

- Apher. [Internet]. 2010. [Citado en enero 2019]; 25:223-225. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818717>.
71. O'Malley DP, Whalen M, Banks PM. Spontaneous splenic rupture with fatal outcome following FEC-G administration for myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol*. [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 73:294-295. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12879437>.
72. Veerappan R, Morrison M, Williams S, Variakojis D. Splenic rupture in a patient with plasma cell myeloma following FEC-G/FEC-GM administration for stem cell transplantation and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. [Internet]. 2007. [Citado en enero 2019]; 40:361-364. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563733>.
73. Watring NJ, Wagner TW, Stark JJ. Spontaneous splenic rupture secondary to pegfilgrastim to prevent neutropenia in a patient with non-small-cell lung carcinoma. *Am J Emerg Med*. [Internet]. 2007. [Citado en enero 2019]; 25:247-248. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17276841>.
74. D'Souza A, Jaiyesimi I, Trainor L, Venuturumili P. Granulocyte colony-stimulating factor administration: adverse events. *Transfus Med Rev*. [Internet]. 2008. [Citado en enero 2019]; 22:280-290. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848155>.
75. Adler BK, Salzman DE, Carabasi MH, et al. Fatal sickle cell crisis after granulocyte colony-stimulating factor administration. *Blood*. [Internet]. 2001. [Citado en enero 2019]; 97:3313-3314. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11368061>.

76. Grigg AP. Granulocyte colony-stimulating factor-induced sickle cell crisis and multiorgan dysfunction in a patient with compound heterozygous sickle cell/beta+ thalassemia. *Blood*. [Internet]. 2001. [Citado en enero 2019]; 97:3998-3999. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405211>.
77. Kang EM, Areman EM, David-Ocampo V, et al. Mobilization, collection, and processing of peripheral blood stem cells in individuals with sickle cell trait. *Blood*. [Internet]. 2002. [Citado en enero 2019]; 99:850-855. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806986>.
78. Gertz MA, Lacy MQ, Bjornsson J, Litzow MR. Fatal pulmonary toxicity related to the administration of granulocyte colony-stimulating factor in amyloidosis: a report and review of growth factor-induced pulmonary toxicity. *J Hematother Stem Cell Res*. [Internet]. 2000. [Citado en enero 2019]; 9:635-643. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11091487>.
79. Bashir Q, Langford LA, Parmar S, et al. Primary systemic amyloid light chain amyloidosis decompensating after filgrastim-induced mobilization and stem-cell collection. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2011. [Citado en enero 2019]; 29:e79-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060030>.
80. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 23:7614-7620. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16186594>.

81. Azoulay E, Attalah H, Harf A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor or neutrophil-induced pulmonary toxicity: myth or reality? Systematic review of clinical case reports and experimental data. *Chest*. [Internet]. 2001. [Citado en enero 2019]; 120:1695-1701. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11713155>.
82. Evens AM, Cilley J, Ortiz T, et al. FEC-G is not necessary to maintain over 99% dose-intensity with ABVD in the treatment of Hodgkin lymphoma: low toxicity and excellent outcomes in a 10-year analysis. *Br J Haematol*. [Internet]. 2007. [Citado en enero 2019]; 137:545-552. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17459049>.
83. Boleti E, Mead GM. ABVD for Hodgkin's lymphoma: full-dose chemotherapy without dose reductions or growth factors. *Ann Oncol*. [Internet]. 2007. [Citado en enero 2019]; 18:376-380. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071938>.
84. Herrmann F, Schulz G, Lindemann A, et al. Yeast-expressed granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in cancer patients: a phase ib clinical study. *Behring Inst Mitt*. [Internet]. 1988. [Citado en enero 2019]; 107-118. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2467645>.
85. Stern AC, Jones TC. The side-Effect profile of FEC-GM. *Infection*. [Internet]. 1992. [Citado en enero 2019]; 20 Suppl 2:S124-127. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1493936>.
86. U.S. Food and Drug Administration. Sargramostim label information. FDA. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019]; Disponible en:

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=04765fbf-f005-43aa-a628-5cc3d80f91e7>. Accessed January 18, 2018.

87. Amato RJ, Hernandez-McClain J, Henary H. Phase 2 study of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus thalidomide in patients with hormone-naive adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol*. [Internet]. 2009. [Citado en enero 2019]; 27:8-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367123>.
88. Winer ES, Miller KB, Chan GW. FEC-GM and low-dose cytosine arabinoside in high-risk, elderly patients with AML or MDS. *Oncology (Williston Park)*. [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 19:11-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15934494>.
89. Arning M, Kliche KO, Schneider W. FEC-GM therapy and capillary-leak syndrome. *Annals of Hematology*. [Internet]. 1991. [Citado en enero 2019]; 62:83-83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/BF01714907>.
90. Al-Homaidhi A, Prince HM, Al-Zahrani H, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-associated histiocytosis and capillary-leak syndrome following autologous bone marrow transplantation: two case reports and a review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. [Internet]. 1998. [Citado en enero 2019]; 21:209-214. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9489640>.
91. Emminger W, Emminger-Schmidmeier W, Peters C, et al. Capillary leak syndrome during low dose granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rh FEC-GM) treatment of a patient in a continuous febrile state. *Blut*.

- [Internet]. 1990. [Citado en enero 2019]; 61:219-221. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2224143>.
92. Deeren DH, Zachee P, Malbrain ML. Granulocyte colony-stimulating factor-induced capillary leak syndrome confirmed by extravascular lung water measurements. *Ann Hematol.* [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 84:89-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365768>.
93. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of cytokines used as haemopoietic growth factors. *Drug Saf.* [Internet]. 1995. [Citado en enero 2019]; 13:371-406. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8652081>.
94. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood.* [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 101:3862-3867. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12531808>.
95. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience. *J Clin Oncol.* [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 21:1195-1204. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663705>.
96. Hershman D, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome following use of granulocyte colony-stimulating factors during breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.*

- [Internet]. 2007. [Citado en enero 2019]; 99:196-205. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284714>.
97. Lyman GH, Kuderer NM. The economics of the colony-stimulating factors in the prevention and treatment of febrile neutropenia. *Crit Rev Oncol Hematol*. [Internet]. 2004. [Citado en enero 2019]; 50:129-146. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15157662>.
98. Cosler LE, Eldar-Lissai A, Culakova E, et al. Therapeutic use of granulocyte colony-stimulating factors for established febrile neutropenia: Effect on costs from a hospital perspective. *Pharmacoeconomics*. [Internet]. 2007. [Citado en enero 2019]; 25:343-351. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17402806>.
99. Doorduyn JK, Buijt I, van der Holt B, et al. Economic evaluation of prophylactic granulocyte colony stimulating factor during chemotherapy in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. [Internet]. 2004. [Citado en enero 2019]; 89:1109-1117. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15377472>.
100. Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health*. [Internet]. 2008. [Citado en enero 2019]; 11:172-179. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18380630>.
101. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, et al. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma-a cost-Effectiveness analysis. *Int J Gynecol Cancer*. [Internet]. 2007. [Citado en enero

- 2019]; 17:1019-1024. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386043>.
102. Timmer-Bonte JN, Adang EM, Termeer E, et al. Modeling the cost Effectiveness of secondary febrile neutropenia prophylaxis during standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2008. [Citado en enero 2019]; 26:290-296. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182670>.
103. Fust K, Parthan A, Maschio M, et al. Granulocyte colony-stimulating factors in the prevention of febrile neutropenia: review of cost-Effectiveness models. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. [Internet]. 2017. [Citado en enero 2019]; 17:39-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28064553>.
104. Fust K, Li X, Maschio M, et al. Cost-Effectiveness analysis of prophylaxis treatment strategies to reduce the incidence of febrile neutropenia in patients with early-stage breast cancer or non-Hodgkin lymphoma. *Pharmacoeconomics*. [Internet]. 2017. [Citado en enero 2019]; 35:425-438. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27928760>.
105. Pawloski PA, Thomas AJ, Kane S, et al. Predicting neutropenia risk in patients with cancer using electronic data. *J Am Med Inform Assoc*. [Internet]. 2017. [Citado en enero 2019]; 24: e129-e135. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27638907>.
106. U.S. Food and Drug Administration. Biosimilar and Interchangeable Products. FDA. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019]; Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDev>

elopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/
Biosimilars/ucm580419.htm. Accessed July 9, 2018.

107. Kleinberg M, Mosdell KW. Current and future considerations for the new classes of biologicals. *Am J Health Syst Pharm*. [Internet]. 2004. [Citado en enero 2019]; 61:695-708; quiz 709-610. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15119576>.
108. Lyman GH, Zon R, Harvey RD, Schilsky RL. Rationale, opportunities, and reality of biosimilar medications. *N Engl J Med*. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019]; 378:2036-2044. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29791832>.
109. Sorgel F, Lerch H, Lauber T. Physicochemical and biologic comparability of a biosimilar granulocyte colony-stimulating factor with its reference product. *BioDrugs*. [Internet]. 2010. [Citado en enero 2019]; 24:347-357. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20873878>.
110. U.S. Food and Drug Administration. EP2006, a proposed biosimilar to Neupogen (R) (filgrastim). BLA 125553. FDA. [Internet]. 2015. [Citado en enero 2019]; Disponible en: <https://wayback.archive-it.org/7993/20170405222922/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM428780.pdf>. Accessed January 18, 2018.
111. U.S. Food and Drug Administration. Zarxio(TM) (Filgrastim-sndz) for injection. FDA. [Internet]. 2015. [Citado en enero 2019]; Disponible en:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/1255531bl.pdf.

Accessed January 18, 2018.

112. Mellstedt H. Anti-neoplastic biosimilars-the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied. *Ann Oncol*. [Internet]. 2013. [Citado en enero 2019]; 24 Suppl 5:v23-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23975701>.

113. The Center for Biosimilars. FDA approves second neupogen biosimilar, Nivestym. FDA. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019]; Disponible en: https://www.centerforbiosimilars.com/news/fda-approves-second-neupogen-biosimilar-nivestym?utm_medium=email&utm_campaign=Biosimilars%20Breaking%20News%207-20-18&utm_content=Biosimilars%20Breaking%20News%207-20-18+CID_bade49b2e32d8290d03471bbb3eab620&utm_source=CM%20BioSim&utm_term=FDA%20Approves%20Second%20Neupogen%20Biosimilar%20Nivestym. Accessed July 31, 2018.

114. Moore DC. Drug-induced neutropenia: a focus on rituximab-induced late-onset neutropenia. *P T*. [Internet]. 2016. [Citado en enero 2019]; 41:765-768. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27990078>.

115. Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Oncologist*. [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 10:427-437. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15967836>.

116. Aslani A, Smith RC, Allen BJ, et al. The predictive value of body protein for chemotherapy-induced toxicity. *Cancer*. [Internet]. 2000. [Citado en enero 2019]; 88:796-803. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10679649>.
117. Chrischilles E, Delgado DJ, Stolshek BS, et al. Impact of age and colony-stimulating factor use on hospital length of stay for febrile neutropenia in CHOP-treated non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control*. [Internet]. 2002. [Citado en enero 2019]; 9:203-211. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12060818>.
118. Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2004. [Citado en enero 2019]; 22:4302-4311. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381684>.
119. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 98:2402-2409. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14635075>.
120. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, et al. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019];

44:2069-2076. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14959849>.

121. Morrison VA, Picozzi V, Scott S, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalizations for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymphoma*. [Internet]. 2001. [Citado en enero 2019]; 2:47-56. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11707870>.

122. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. [Internet]. 2011. [Citado en enero 2019]; 117:1917-1927. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21509769>.

123. Lyman GH, Poniewierski MS. A patient risk model of chemotherapy-induced febrile neutropenia: lessons learned from the ANC study group. *J Natl Compr Canc Netw*. [Internet]. 2017. [Citado en enero 2019]; 15:1543-1550. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29223991>.

124. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. [Internet]. 2011. [Citado en enero 2019]; 47:8-32. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21095116>.

125. Weycker D, Chandler D, Barron R, et al. Risk of Infection among patients with non-metastatic solid tumors or non-Hodgkin's lymphoma receiving myelosuppressive chemotherapy and antimicrobial prophylaxis in US clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*. [Internet]. 2017. [Citado en enero 2019]; 23:33-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26568602>.
126. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management. *Cancer*. [Internet]. 2004. [Citado en enero 2019]; 100:228-237. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14716755>.
127. Lyman GH. Risk assessment in oncology clinical practice. From risk factors to risk models. *Oncology (Williston Park)* . [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 17:8-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14682113>.
128. Weycker D, Li X, Tzivelekis S, et al. Burden of chemotherapy-induced febrile neutropenia hospitalizations in US clinical practice, by use and patterns of prophylaxis with colony-stimulating factor. *Support Care Cancer*. [Internet]. 2016. [Citado en enero 2019]; 439-447. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734153>.
129. Amgen. Neupogen (filgrastim) [prescribing information]. Thousand Oaks, CA. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019]; Disponible en: http://pi.amgen.com/united_states/neupogen/neupogen_pi_hcp_english.pdf. Accessed January 18, 2018.

130. Meropol NJ, Miller LL, Korn EL, et al. Severe myelosuppression resulting from concurrent administration of granulocyte colony-stimulating factor and cytotoxic chemotherapy. *J Natl Cancer Inst.* [Internet]. 1992. [Citado en enero 2019]; 84:1201-1203. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1378905>.
131. Rowinsky EK, Grochow LB, Sartorius SE, et al. Phase I and pharmacologic study of high doses of the topoisomerase I inhibitor topotecan with granulocyte colony-stimulating factor in patients with solid tumors. *J Clin Oncol.* [Internet]. 1996. [Citado en enero 2019]; 14:1224-1235. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8648378>.
132. Lyman GH, Allcott K, Garcia J, et al. The Effectiveness and safety of same-day versus next-day administration of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: a systematic review. *Support Care Cancer.* [Internet]. 2017. [Citado en enero 2019]; 25:2619-2629. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28484882>.
133. Kaufman PA, Paroly W, Rinaldi D. Randomized double blind phase 2 study evaluating same-day vs. next-day administration of pegfilgrastim with docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide (TAC) in women with early stage and advanced breast cancer *Breast Cancer Res Treat.* [Internet]. 2004. [Citado en enero 2019]; 88:S59. Disponible en: <https://insights.ovid.com/breast-cancer-research->

treatment/bcart/2004/88/001/randomized-double-blind-phase-study-
evaluating/167/00001803.

134. Saven A, Schwartzberg L, Kaywin P, et al. Randomized, double-blind, phase 2, study evaluating same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with R-CHOP in non-Hodgkin's lymphoma patients. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2006. [Citado en enero 2019]; 24:7570. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7570.
135. Vance KT, Carpenter J. Same day administration of pegfilgrastim with dose dense doxorubicin in early breast cancer patients. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2006. [Citado en enero 2019]; 24:671. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.671.
136. Hoffmann PS. Administration of pegfilgrastim on the same day or next day of chemotherapy. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 23:8137. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2005.23.16_suppl.8137.
137. Belani CP, Ramalingam S, Al-Janadi A, et al. A randomized double-blind phase II study to evaluate same-day vs next-day administration of pegfilgrastim with carboplatin and docetaxel in patients with NSCLC. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2006. [Citado en enero 2019]; 24:7110. Disponible en: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.7110.
138. Schuman SI, Lambrou N, Robson K, et al. Pegfilgrastim dosing on same day as myelosuppressive chemotherapy for ovarian or primary peritoneal cancer. *J*

- Support Oncol. [Internet]. 2009. [Citado en enero 2019]; 7:225-228. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20380330>.
139. Whitworth JM, Matthews KS, Shipman KA, et al. The safety and efficacy of day 1 versus day 2 administration of pegfilgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy for gynecologic malignancies. *Gynecol Oncol.* [Internet]. 2009. [Citado en enero 2019]; 112:601-604. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19110303>.
140. American Society of Clinical Oncology. Letter to CMS regarding "Neulasta administered same day as chemotherapy". [Internet]. 2012. [Citado en enero 2019]; Disponible en: http://www.asco.org/sites/default/files/letter_to_cms_rac_audit_on_neulasta_110912_lthd.pdf. Accessed January 19, 2018.
141. Yang BB, Morrow PK, Wu X, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of pegfilgrastim administered by two delivery methods: on-body injector and manual injection with a prefilled syringe. *Cancer Chemother Pharmacol.* [Internet]. 2015. [Citado en enero 2019]; 75:1199-1206. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25894719>.
142. Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol.* [Internet]. 2003. [Citado en enero 2019]; 14:29-35. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488289>.

143. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T, et al. Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2011. [Citado en enero 2019]; 29:3990-3998. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21931035>.
144. Hecht JR, Pillai M, Gollard R, et al. A randomized, placebo-controlled phase ii study evaluating the reduction of neutropenia and febrile neutropenia in patients with colorectal cancer receiving pegfilgrastim with every-2-week chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. [Internet]. 2010. [Citado en enero 2019]; 9:95-101. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20378503>.
145. Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Haematologica*. [Internet]. 2006. [Citado en enero 2019]; 91:496-502. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16537117>.
146. Burstein HJ, Parker LM, Keshaviah A, et al. Efficacy of pegfilgrastim and darbepoetin alfa as hematopoietic support for dose-dense every-2-week adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2005. [Citado en enero 2019]; 23:8340-8347. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16293865>.
147. Jones RL, Walsh G, Ashley S, et al. A randomised pilot Phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide

- (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. *Br J Cancer*. [Internet]. 2009. [Citado en enero 2019]; 100:305-310. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165198>.
148. Pirker R, Ulsperger E, Messner J, et al. Achieving full-dose, on-schedule administration of ACE chemotherapy every 14 days for the treatment of patients with extensive small-cell lung cancer. *Lung*. [Internet]. 2006. [Citado en enero 2019]; 184:279-285. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17235728>.
149. Estcourt LJ, Stanworth SJ, Hopewell S, et al. Granulocyte transfusions for treating Infections in people with neutropenia or neutrophil dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2016. [Citado en enero 2019]; 4:CD005339. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27128488>.
150. Berghmans T, Paesmans M, Lafitte JJ, et al. Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. *Support Care Cancer*. [Internet]. 2002. [Citado en enero 2019]; 10:181-188. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904782>.
151. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. [Internet]. 2001. [Citado en

enero 2019]; 93:31-38. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136839>.

152. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2000. [Citado en enero 2019]; 18:2522-2528. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10893282>.

153. NCCN Guidelines®, Factores de crecimiento mieloide, Version 2.2018 — August 03. NCCN. [Internet]. 2018. [Citado en enero 2019]; pag MS-13. disponible en:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

MATRIZ DE CONSISTENCIA				
EFECTOS NEUTROPÉNICOS DE LA QUIMIOTERAPIA Y EFECTIVIDAD DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS EN LA POBLACIÓN DE HUANCAYO				
PROBLEMAS	OBJETIVOS	HIPÓTESIS	VARIABLES	INDICADORES
General	General	General	Dependiente	GENERALES
¿Cuál es la variación del conteo de neutrófilos de los pacientes frente al tratamiento de quimioterapia y utilización de factores estimulantes de colonias?	Evaluar el comportamiento hematológico de los pacientes frente al tratamiento de quimioterapia y utilización de factores estimulantes de colonias	Los pacientes de la población de Huancayo tienen poca neutropenia por quimioterapia y requieren poco uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos.	Los valores de neutrófilos del paciente antes de su siguiente curso de quimioterapia	El grado de Neutropenia de los pacientes que reciben quimioterapia
Específico 1	Específico 1	Específico 1	Independiente	ESPECÍFICO 1
¿Cuál es el grado de neutropenia después de recibir los esquemas usados en quimioterapia y Factor estimulante de colonias de granulocitos en la población de Huancayo?	Evaluar el grado de neutropenia de los pacientes que reciben los esquemas quimioterapia y Factor estimulante de colonias de granulocitos en la población de Huancayo.	Los pacientes de la población de Huancayo tienen poca neutropenia frente a la quimioterapia y uso de factor estimulante de colonia de granulocitos.	La quimioterapia administrada a los pacientes oncológicos	El esquema de quimioterapia administrado a los pacientes oncológicos
Específico 2	Específico 2	Específico 2	Interviniente	ESPECÍFICO 2
¿Cuál es la variación en la cantidad del uso del Factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes que recibieron quimioterapia en la población de Huancayo?	Determinar la cantidad de dosis usadas del Factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes que recibieron quimioterapia en la población de Huancayo	Los pacientes de la población de Huancayo requieren poco uso de Factores estimulantes de colonias de granulocitos para su recuperación	El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos	La cantidad de dosis de Filgrastim usados en el paciente

2. Matriz de operacionalización de las variables

VARIABLE	CONCEPTO	DIMENSIÓN	INDICADOR
VARIABLE DEPENDIENTE (Z) Conteo absoluto de Neutrófilos	Los valores de neutrófilos del paciente antes de su siguiente curso de quimioterapia Células sanguíneas que forman parte de las defensas contra invasiones biológicas	Inmunológico	El grado de Neutropenia de los pacientes que reciben quimioterapia
VARIABLE INDEPENDIENTE (X): Régimen de Quimioterapia	La quimioterapia administrada a los pacientes oncológicos Sustancias con propiedades para atacar el cáncer	Farmacológico	El esquema de quimioterapia administrado a los pacientes oncológicos
VARIABLE INTERVINIENTE (Y) Cantidad de dosis de Filgrastim	Medicamentos proteicos que promueven el incremento de neutrófilos en sangre	Biológico	La cantidad de dosis de Filgrastim usados en el paciente

3. Matriz de operacionalización del instrumento

Nombre de la Variable	Sus variables o dimensiones	Indicadores	Ítems o Reactivos	Escala valorativa	Instrumentos
Neutropenia	Inmunológico	Conteo absoluto de neutrófilos en sangre	Grado 0 al grado 5	0: ≥ 2000 por mm^3 1: 1500 a < 2000 2: 1000 a < 1500 3: 500 a < 1000 4: < 500 5: Fallecido	Extraído de la Historia clínica a una hoja de cálculo virtual
Quimioterapia	Farmacológico	Nombre del esquema	Nombre del esquema	Esquemas registrados (19 Esquemas)	Extraído de la Historia clínica a una hoja de cálculo virtual
Factor estimulante de colonias de granulocitos	Biológico	Cantidad de dosis usadas de factor estimulante de colonias de granulocitos post quimioterapia	Número de dosis usadas de factor estimulante de colonias de granulocitos en unidades por milímetro cubico	Variable Ordinal discreta	Extraído de la Historia clínica a una hoja de cálculo virtual

4. Instrumento de investigación y constancia de su aplicación

Fichas de registro virtuales de recolección de datos con Google sheets

que tienen la siguiente forma

4.1. Modelo esquemático

	Id. Paciente	Esquema de Quimioterapia		
Id. Paciente/Esquema	Fecha Quimioterapia 1	Fecha Quimioterapia 2	Fecha Quimioterapia ...	
Id. Paciente/Esquema	Cantidad de dosis de FEC-G Pre QT1	Cantidad de dosis de FEC-G Pre QT2	Cantidad de dosis de FEC-G Pre QT ...	
Id. Paciente/Esquema	Cantidad de Neutrófilos Pre QT1	Cantidad de Neutrófilos Pre QT2	Cantidad de Neutrófilos Pre QT...	

4.2. Captura de pantalla de la hoja de cálculo

Recopilacion de datos

Archivo Editar Ver Insertar Formato Datos Herramientas Complementos Ayuda

100% \$ % .0 .00 123 Predetermi... 10 B I

	A	B	C	D	E	F
1	VALORES DE NEUTROFILOS ANTES DE CADA CURSO DE QUIMIOTERAPIA					
2	Nº Paciente	ESTADO	Neutrof tot 1	Neutrof tot 2	Neutrof tot 3	Neutrof tot 4
3	1	SELECCIONADO	4400	4480	3700	4030
4	2	DESCARTADO				
5	3	DESCARTADO				
6	4	SELECCIONADO	7720	5900	4030	2500
7	5	DESCARTADO				
8	6	SELECCIONADO	2760	4080	3080	2540
9	7	SELECCIONADO	6450	6550	6550	2200
10	8	SELECCIONADO	3520	3870	32750	4699
11	9	SELECCIONADO	2120	2650	4710	5928
12	10	SELECCIONADO	4420	4890	2650	2650

4.3. Constancia de aplicación del instrumento de investigación

MEMORANDUM N° 004 - 2019-HRDCQ-DAC/OESA

A: CPC. Doris Meza Malpica
JEFE DE LA OFICINA DE ESTADISTICA DEL HRDCQ – DAC

ASUNTO: PRESTAMO DE HISTORIAS CLINICAS

FECHA : Huancayo, 21 de Marzo del 2019

Por medio del presente, me dirijo a Ud. para comunicarle que, siendo una de las funciones de la Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental la búsqueda Activa y Pasiva de eventos sujetos a Notificación Obligatoria y la Investigación de los mismos por lo que es necesaria la revisión de Historias Clínicas; en este sentido **ordene a quien corresponda Brindar facilidades en el préstamo de Historias Clínicas al Personal de dicha oficina** para el cumplimiento de sus funciones.

Atentamente,



GOBIERNO REGIONAL - JUNIN
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CLINICO
QUIRURGICO "DANIELA CARACON" - HUANCAYO
Dra. María Gabriela Vittes Lázaro
DIRECTORA GENERAL
CMP 44222 CME. 27550

Documento	03196738
Expediente	02166154



C.P.C. Doris Meza M.

21/03/19

5. Confiabilidad y validez y del instrumento

Los informes de los resultados de laboratorio son exámenes realizados por las maquinas del hospital, los cuales son impresos y avalados por el profesional de turno competente del laboratorio del día, y la información de cada curso de quimioterapia fue rellena en la misma historia clínica del paciente, por lo cual es de naturaleza confiable y válido ya que son objetivos, cuantitativos y no subjetivos, los cuales se registraron directamente en una hoja de cálculo de google sheets.

6. La data de procesamiento de datos

Se registró pacientes al azar que acudían a recibir sus cursos de quimioterapia, obteniéndose los datos personales de 246 pacientes y se solicitó permiso al comité de ética del hospital regional Clínico Quirúrgico “Daniel Alcides Carrión” de Huancayo, el cual solicitó una copia del proyecto de investigación para su revisión.

Se les entregó una copia del proyecto de investigación y luego de haberlo revisado, solicitaron realizar las correcciones de las observaciones realizadas en dicho plan y una vez subsanadas las correcciones, el plan fue aceptado, se me otorgó el permiso para revisar las historias clínicas mediante documento

Según disponibilidad del tiempo del investigador y dependiendo si las historias clínicas estaban en uso o no, se procedió a la revisión de las historias clínicas durante el año 2019 directamente a una base de datos virtual en una hoja de cálculo que también sirvió como procesador de la base de datos llamado Google sheets.

En varias ocasiones se volvió a revisar y constatar los datos para la corrección y relleno de la mayor cantidad de información posible de los datos del paciente.

Luego de la depuración de datos, se decidió optar por los datos de **52** historias clínicas de los **246** que se habían anotado, ya que solo algunas tuvieron la información suficiente para el desarrollo de la investigación, otras no se lograron encontrar en el archivo por diversas razones y otras ya no se alcanzó a revisar por falta de tiempo del investigador.

Se realizó la depuración de información incompleta de la base de datos, para lo cual se excluyeron la información de los pacientes cuyos cursos de quimioterapias no estaban registrados adecuadamente en las historias clínicas, así como también se depuraron los datos de aquellos pacientes que no tenían exámenes de laboratorio antes de cada quimioterapia.

Se clasificó y ordenó la información de las Fechas de los cursos de cada quimioterapia que recibió cada paciente para poder correlacionarse con las Fechas de los exámenes de hemograma que se realizó el paciente antes de cada quimioterapia, así como la cantidad de dosis de factor estimulante de colonias que recibió entre cada curso de quimioterapia que recibió

7. Consentimiento informado

No fue necesario ya que la información se obtuvo de las historias clínicas, sin embargo, el permiso para el uso de las historias clínicas está en el anexo 4.3 que corresponde a constancia de aplicación del instrumento.

8. Fotos de la aplicación del instrumento

El instrumento se aplicó directamente de la información de las historias clínicas en una hoja de cálculo virtual.

Recopilación de datos

Archivo Editar Ver Insertar Formato Datos Herramientas Complementos Ayuda

100% \$ % 0.00 123 Predetermi... 10 B I A

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Nº PACIENTE	ESTADO	ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA	NEUTROFILOS ANTES DE CADA CURSO DE QUIMIOTERAPIA				DOSIS DE FEC POST QUIMIOTERAPIA			
2				Neutrof tot 1	Neutrof tot 2	Neutrof tot 3	Neutrof tot 4	Post Curso 1	Post Curso 2	Post Curso 3	Post Curso 4
3	1	SELECCIONADO	AC c/14 días	4400	4480	3700	4030				
4	2	DESCARTADO									
5	3	DESCARTADO	CAPOX					0	2	2	
6	4	SELECCIONADO	CBP/IPCL c/21 días	7720	5900	4030	2500	2	1	1	1
7	5	DESCARTADO	AC c/21 días								
8	6	SELECCIONADO	GEMCIS días 1, 8 c/21	2760	4080	3080	2540	2	2	2	2
9	7	SELECCIONADO	CISPLATINO-RT	6450	6550	6550	2200	0	0	0	0
10	8	SELECCIONADO	AC c/21 días	3520	3870	32750	4699	0	3	3	4
11	9	SELECCIONADO	PCL c/14 días	2120	2650	4710	5928	1	1	0	0
12	10	SELECCIONADO	CBP/IPCL-RT	4420	4890	2650	2650	0	0	0	0
13	11	SELECCIONADO	PCL/TRASTUZUMAB c/7	3538	3538	3050	3050	0	0	0	0
14	12	SELECCIONADO	CBP/IPCL c/21 días	4290	2440	1344	6960	0	7	6	9
15	13	SELECCIONADO	AC c/21 días	7600	7500	2907	3880	3	3	3	3
16	14	DESCARTADO	AC c/21 días								
17	15	SELECCIONADO	AC c/21 días	3310	3160	2420	2410	3	3	3	3
18	16	DESCARTADO	CVP					3			
19	17	DESCARTADO	CISPLATINO-RT					0	0	0	0
20	18	DESCARTADO									
21	19	SELECCIONADO	CBP/IPCL-RT	2580	2700	1860	5870	1	1	1	1
22	20	DESCARTADO	VAD								
23	21	DESCARTADO									
24	22	SELECCIONADO	miniCHOP	1850	3520	2440	970	0	3	6	7
25	23	DESCARTADO									
26	24	SELECCIONADO	CBP/IPCL C/21 días	3960	4800	4010	3090	2	2	2	2
27	25	DESCARTADO									
28	26	SELECCIONADO	GEMCIS días 1, 8 c/21	3910	8330	4127	4127	3	3	3	3
29	27	DESCARTADO									
30	28	SELECCIONADO	AC c/21 días	3210	23490	18050	3280	5	4	3	3
31	29	SELECCIONADO	DOCETAXEL c/21 días	4500	3530	5050	7920	0	0	0	0

+ Esquema de quimioterapia Neutrofilos PRE - QT Dosis de FEC Unificado