



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

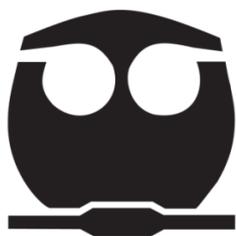
**ESTUDIO DE LA UTILIZACIÓN DE FILGRASTIM EN PACIENTES
ONCOHEMATOLÓGICOS HOSPITALIZADOS QUE INICIAN UN
NUEVO CICLO DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA EN UN
HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA:

OCELLI ISABEL HERNÁNDEZ LIRA



MÉXICO D.F. 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: Helgi Helene Jung Cookl

VOCAL: Profesora: María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz

SECRETARIO: Profesora: Cecilia Franco Rodríguez

1° SUPLENTE: Profesora: Kenneth Rubio Carrasco

2° SUPLENTE: Profesora: Miriam Zavaleta Bustos

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

ASESORA DEL TEMA: M. EN C. CECILIA FRANCO RODRÍGUEZ

SUPERVISORA TÉCNICA: M. A. F. MIRIAM ZAVALA BUSTOS

SUSTENTANTE: OCELLI ISABEL HERNÁNDEZ LIRA

AGRADECIMIENTOS:

A mi familia, que me ha apoyado siempre.

A mis amigos, por revelarme los colores de la vida.

A la Facultad de Química, por mostrarme el camino.

A la UNAM, por ser mi hogar.

13

Del salón en el ángulo oscuro,
de su dueña tal vez olvidada,
silenciosa y cubierta de polvo,
veíase el arpa.
¡Cuánta nota dormía en sus cuerdas,
como el pájaro duerme en las ramas,
esperando la mano de nieve
que sabe arrancarlas!
«¡Ay! – pensé-. ¿Cuántas veces el genio
así duerme en el fondo del alma,
y una voz como Lázaro espera
que le diga: “¡Levántate y anda!”»

Gustavo Adolfo Bécquer



Contenido

Introducción.....	6
Marco teórico.....	7
1. Cáncer.....	7
1.1. Epidemiología del Cáncer.....	9
1.2. Quimioterapia antineoplásica.....	12
1.3. Neutropenia Febril.....	14
2. Medicamentos biotecnológicos.....	20
2.1. Factores Estimulantes de Colonias (FEC).....	22
2.2. Filgrastim.....	26
3. Uso Racional de Medicamentos.....	29
3.1. Cadena terapéutica del medicamento.....	33
3.2. Errores de Medicación.....	37
Planteamiento del Problema.....	40
Objetivo General.....	40
1. Objetivos Particulares.....	40
Hipótesis.....	40
Metodología.....	41
Resultados y Discusión.....	46
1. Descripción de la población.....	46
1.1. Tipos de Enfermedades y Tratamientos.....	48
2. Marcas Comerciales.....	51
3. Adquisición.....	53
4. Indicación: Tratamiento o Profilaxis.....	55
4.1. Grupo A.....	55
4.2. Grupo C.....	57
5. Monitoreo de la Utilización.....	58
5.1. Día que inicia la administración de Filgrastim.....	58
5.2. Conteo de Neutrófilos Absolutos.....	59
5.3. Frecuencia y Duración del Tratamiento.....	61
5.4. Riesgo de Interacciones Medicamentosas.....	61



Contenido



6. Adherencia Farmacoterapéutica.	63
7. Neutropenia.	66
7.1. Reingreso debido a Neutropenia Febril.	68
8. Monitoreo de Registros Hospitalarios.	69
Conclusiones.	72
Bibliografía.	74
Apéndice I.	81
Apéndice II.	83
Apéndice III.	84



Introducción.

La Neutropenia Febril inducida por el tratamiento antineoplásico conlleva a la complicación del estado de salud del paciente con cáncer, resultando en retrasos y reajustes de dosis en la quimioterapia antineoplásica, incremento de la estancia hospitalaria, complicaciones infecciosas, consumo de antibióticos intravenosos, disminución en la calidad de vida y posiblemente muerte.

El Filgrastim es un medicamento biotecnológico de la familia de los FEC-G ampliamente utilizado en oncología para contrarrestar la Neutropenia Febril. La necesidad de su administración aumenta en pacientes oncohematológicos debido a que su sistema inmune se encuentra mayormente comprometido.

La existencia de factores propios del paciente, de la enfermedad y del tratamiento influye directamente en la efectividad del medicamento, es por ello que el apego a las guías internacionales de utilización de Filgrastim es de vital importancia en orden de obtener el máximo beneficio del mismo.

En el Instituto Nacional de Cancerología se utiliza Filgrastim en pacientes que reciben quimioterapia antineoplásica con el propósito de prevenir o tratar la Neutropenia Febril aumentando el conteo de neutrófilos absolutos en sangre. Puesto que no se cuenta con guías clínicas dentro del hospital que regulen la utilización de este medicamento, su uso está en función del criterio clínico del médico que lo prescribe y de la enfermera que lo administra.

En este trabajo se monitorearon la adherencia terapéutica, la prescripción como profilaxis o tratamiento, la administración de más de una marca durante un mismo tratamiento, la frecuencia y el total de días de administración y la congruencia en los registros en paciente oncohematológicos para poder conocer los puntos críticos que comprometen la utilización de Filgrastim de acuerdo con lo establecido en las guías internacionales.





Marco teórico.

1. Cáncer.

Una neoplasia es “una masa anormal de tejido cuyo crecimiento es excesivo y está descoordinado con el resto de tejidos normales del organismo, y que persiste de la misma manera excesiva una vez que ha cesado el estímulo que lo ha originado”¹. El cáncer es una enfermedad en la que tiene lugar una multiplicación y una diseminación incontrolada en el interior del organismo de formas anormales de las propias células del cuerpo. La capacidad de invasión de los tejidos circundantes al tumor y la posibilidad de producción de metástasis es lo que mejor diferencia a una neoplasia benigna de una maligna o cáncer.¹

Una célula normal se convierte en cancerosa debido a una o más mutaciones de su ADN, que pueden ser heredadas o adquiridas. El desarrollo del cáncer es un proceso complejo que consta de múltiples etapas, que implica no sólo más de un cambio genético, sino habitualmente otros factores epigenéticos (acción hormonal, efecto de cocarcinógenos y de promotores tumorales, etc.), que en sí mismos no causan el cáncer, pero que aumentan la posibilidad de que las mutaciones genéticas lo originen. Las células cancerosas manifiestan, en grados variables, cuatro características que las distinguen de las células normales:

- ⊕ Proliferación incontrolada.
- ⊕ Desdiferenciación y pérdida de la función.
- ⊕ Invasividad.
- ⊕ Metástasis.

Estas características se resumen a continuación:

Proliferación incontrolada: la proliferación de las células cancerosas no está controlada por los procesos que normalmente regulan la división celular y el



crecimiento tisular. Es esto, más que su velocidad de proliferación, lo que las distingue de las células normales.

Algunas células normales presentan una capacidad menor de dividirse y proliferar, pero otras, por ejemplo en la médula ósea y el epitelio del aparato digestivo, tienen la propiedad de dividirse rápida y continuamente. Algunas células cancerosas se multiplican lentamente (p.ej., las de los tumores de células plasmáticas) y algunas más rápido (p.ej., las células del linfoma de Burkitt). El aspecto significativo de las células cancerosas no es que proliferan más rápido que las células normales, sino que su proliferación no está sujeta a los procesos reguladores normales.

Desdiferenciación y pérdida de la función: la multiplicación de las células normales supone la división de las células pluripotenciales en un tejido concreto para dar lugar a células hijas, que finalmente se diferencian para convertirse en las células maduras del tejido en cuestión y realizan sus funciones programadas. Una de las principales características de las células cancerosas es que se desdiferencian, en un grado variable en los diferentes tumores. En general, los cánceres mal diferenciados se multiplican más deprisa y tienen un peor pronóstico que los bien diferenciados.

Invasividad: las células normales no se encuentran fuera de su tejido “designado” de origen, esto es así porque, durante la diferenciación y el crecimiento de los tejidos y órganos, las células normales desarrollan ciertas relaciones espaciales entre sí. Estas relaciones se mantienen mediante varios factores de supervivencia específicos de tejidos, los factores antiapoptóticos. Cualquier célula que escapa de manera accidental pierde estas señales de supervivencia y experimenta apoptosis.

Las células cancerosas no sólo han perdido, mediante mutación, las restricciones que actúan sobre las células normales, sino que también presentan una particular tendencia a secretar enzimas que lisan la matriz extracelular, permitiendo que las células cancerosas puedan deslizarse.





Metástasis: las metástasis son tumores secundarios originados por células que se han liberado desde el tumor inicial o primario y que han alcanzado otras localizaciones por los vasos sanguíneos o linfáticos, o como consecuencia de haberse descamado en cavidades corporales. La metástasis es la principal causa de mortalidad y morbilidad en la mayoría de los cánceres y constituyen un problema importante para el tratamiento antineoplásico.²

El grupo de neoplasias generadas por alteraciones en los mecanismos de la vida, del crecimiento, de la diferenciación y de la muerte de las células progenitoras hematopoyéticas son también conocidas como enfermedades oncohematológicas, las cuales incluyen a las Leucemias, Linfomas y Mielomas.

Existen tres métodos principales para tratar el cáncer ya establecido, la resección quirúrgica, la irradiación y la quimioterapia, y la importancia de cada una de ellas depende del tipo de tumor y del estudio de su desarrollo.²

1.1. Epidemiología del Cáncer.

Actualmente el cáncer es un problema sanitario de primer orden en los países desarrollados, los estudios epidemiológicos de las enfermedades neoplásicas permiten no sólo determinar la incidencia y mortalidad de cada tipo de cáncer sino también su distribución y las causas o factores de riesgo para cada uno de ellos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que una de las principales causas de muerte en el mundo durante el año 2008 fue el cáncer, con 7.6 millones de casos, lo cual equivale al 13% de todas las muertes a nivel mundial, principalmente por cáncer de pulmón, estómago, hígado, colon y mama. Esta enfermedad constituye la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares, cabe esperar que al menos una persona de cada cinco en Europa y Estados Unidos muera de cáncer. En España, por ejemplo, en 1990 se diagnosticaron más de 113 mil cánceres y más de 76 mil personas murieron de esta enfermedad, en 2002 se registraron más de 145 mil y 97 mil



muerres, mientras que en 2006 se convirtió en la primera causa de mortalidad en ese país. Los datos de los últimos 100 años dan la impresión de que la enfermedad está aumentando en los países desarrollados.^{1,2,3,4}

En América Latina, de acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) durante el periodo 2007-2009, la tasa de mortalidad estandarizada a consecuencia de alguna neoplasia maligna fue de 110.7 muertes por cada 100 mil habitantes; para la región, las tasas más altas se ubicaron en Uruguay (168.4), Cuba (143.3) y Perú (136.6); en contraste, México presentó la tasa más baja de Latinoamérica (75.4). Sin embargo, es necesario aclarar, que a pesar de mantener una posición baja en la incidencia del cáncer en Latinoamérica, no significa que la incidencia de éste padecimiento no haya aumentado dentro del país, basta decir que en las últimas décadas se han reducido las muertes por afecciones infecciosas y parasitarias, y han incrementado las defunciones asociadas a enfermedades crónico degenerativas, entre ellas el cáncer.

El Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en 2010 reportó que la segunda causa de muerte en mujeres y hombres, solo después de la Diabetes Mellitus, son los tumores malignos que representan el 14.6% de las defunciones femeninas y el 11.1% de las masculinas. Si dividimos estas cifras por rangos de edad y sexo la situación varía, por ejemplo, si tomamos en cuenta el rango de edad escolar (5 a 14 años), la muerte provocada por tumores malignos representa la causa principal entre las niñas (17.1%) en tanto que para los niños representa la tercera causa (14.8%). La prevalente incidencia en el género femenino es clara, en mujeres jóvenes (15 a 29 años) los tumores malignos representan la segunda causa de muerte (11.9%), la primera en mujeres adultas (25.9%) de 30 a 59 años y la tercera en adultas mayores de 60 años (12.7%).^{5,6}

Esta gran incidencia condiciona que los sistemas de salud se vean obligados a destinar un importante volumen de recursos a ésta enfermedad. Al parecer existe una relación directa entre el presupuesto asignado a sanidad y la supervivencia de los pacientes con cáncer.





Marco teórico

En EUA la supervivencia media a los 5 años de los pacientes con cáncer de colon es del 60% y del 82% en el caso del cáncer de mama, en cambio España, donde la inversión no llega a ser el 50% de la estadounidense, posee tasas de supervivencia comparables con media del 45% en cáncer de colon y del 64% en cáncer de mama. Por otro lado el Instituto Nacional de la Salud de EUA estima que actualmente los costos relacionados al cuidado del cáncer exceden los 200 billones de dólares y continúa incrementándose.²³

Los costos asociados a la investigación, desarrollo y fabricación de los fármacos utilizados en la Quimioterapia suelen ser sensiblemente más elevados que los de fármacos tradicionales. El costo de nuevas dianas contra el cáncer supera mucho el 10% del gasto farmacéutico de los hospitales, pese a que su empleo sigue siendo reducido, y en el futuro alcanzará valores estimados del 30-40%.³

El Instituto Karolinska, Institución sueca de gran prestigio internacional, en colaboración con el Stockholm School of Economics, realizaron un informe en 2007 conocido como Informe Karolinska, cuyo objetivo era analizar las diferencias en el acceso a los nuevos fármacos oncológicos en los diferentes países europeos. En dicho informe se incluyeron 19 países cuyas poblaciones sumadas suponen el 96% de la población europea,⁷ con los siguientes hallazgos:

- ⊕ El acceso a los nuevos tratamientos tiene un impacto directo sobre la supervivencia.
- ⊕ La incidencia del cáncer en Europa está aumentando.
- ⊕ La tasa de mortalidad está estabilizándose y en algunos tumores claramente disminuyendo.
- ⊕ Los fármacos representan una pequeña parte del gasto en cáncer (10%) y una mínima parte del gasto total en medicamentos (3.5%).
- ⊕ Existen diferencias entre los países europeos en el tiempo y nivel de acceso a nuevos fármacos.



- ⊕ EUA, Austria, Francia, Suiza y España son países con acceso más rápido y más amplio a estos medicamentos.³

Estas cifras no pueden ser extrapoladas a nuestro país, se requieren estudios de Uso Racional de Medicamentos (URM) y Utilización de Medicamentos, así como estudios Epidemiológicos, incluyendo Farmacoepidemiológicos y Farmacoeconómicos, primeramente como diagnóstico situacional y posteriormente para la mejora del Sistema Sanitario.

1.2. Quimioterapia antineoplásica.

La quimioterapia del cáncer también llamada quimioterapia antineoplásica (QT), en comparación con la de las enfermedades bacterianas, supone un problema difícil. En términos bioquímicos, los microorganismos son cuantitativa y cualitativamente diferentes de las células humanas; sin embargo, las células cancerosas y las células normales son tan similares en numerosos aspectos que resulta mucho más difícil encontrar diferencias bioquímicas generales entre ellas que se puedan aprovechar.²

La quimioterapia tiene un papel limitado en el tratamiento primario del cáncer localizado, siendo la base del tratamiento de tumores diseminados, en los cuales la cirugía y la radioterapia tienen escaso valor. El tratamiento del cáncer diseminado incluye varias situaciones clínicas, entre ellas los cánceres que, por su naturaleza, se consideran de amplia diseminación en el momento del diagnóstico. Aquí se incluyen la mayoría de neoplasias hematológicas, como leucemias, y algunos linfomas. En estos casos la quimioterapia se utiliza como tratamiento primario y con intención curativa o de prolongar la vida.⁸

Existen tres formas de empleo de la quimioterapia antineoplásica:

- ⊕ Quimioterapia de inducción: es la utilizada como tratamiento primario a pacientes que presentan enfermedad avanzada y para los cuales no hay tratamiento alternativo.





- ⊕ Quimioterapia adyuvante: administración de un tratamiento sistémico (con agentes antineoplásicos, hormonales o biológicos) después de que el tumor primario ha sido tratado mediante un método local, bien cirugía o radioterapia. También puede administrarse cuando el tumor primario se ha eliminado mediante antineoplásicos, como ocurre en el tratamiento de las leucemias agudas, en esta patología una vez que se ha eliminado la evidencia clínica de la enfermedad con un tratamiento antineoplásico agresivo (inducción), la terapia postremisión incluye las terapias de consolidación y mantenimiento.
- ⊕ Quimioterapia neoadyuvante o primaria: indica el uso de quimioterapia como tratamiento inicial de pacientes que presentan un tumor localizado para el cual existe alternativa de un tratamiento local, pero que no es totalmente efectivo.⁹

El tratamiento con combinaciones de varios antineoplásicos aumenta la citotoxicidad frente a las células cancerosas sin incrementar necesariamente la toxicidad general. Por ejemplo, metotrexato, que presenta una toxicidad fundamentalmente mielodepresora, se puede utilizar en un régimen con vincristina, que es fundamentalmente neurotóxica. Los fármacos que tienen una baja mielotoxicidad, como cisplatino y bleomicina, son buenos candidatos a pautas de combinación.

El tratamiento con combinaciones también reduce las probabilidades de desarrollar resistencia a fármacos individuales. Con frecuencia se administran los fármacos en dosis elevadas de manera intermitente en varios ciclos, con intervalos de 1 a 3 semanas entre cada ciclo, en lugar de pequeñas dosis de manera continua, ya que esto permite que la médula ósea se regenere durante los intervalos. Además, se ha demostrado que la misma dosis total de un fármaco es más eficaz cuando se administra en una o dos dosis elevadas que en muchas dosis pequeñas.²



Estas combinaciones son conocidas como regímenes o esquemas quimioterapéuticos y son específicos para cada tipo de cáncer (ver Apéndice III). El diseño de los esquemas de quimioterapia, se basa en principios de cinética celular, quimiosensibilidad del tumor y farmacodinamia de los fármacos. Los mismos fármacos administrados con distinta intensidad de dosis, diferentes periodos de tiempo entre ellos o con alternancia en su aplicación, conllevan diferencias importantes en tasas de respuesta y supervivencia. Es por ello que la dosis y la puntualidad en los horarios de aplicación de dichos esquemas son muy importantes para la eficacia del tratamiento.

El conteo de días también es importante para la correcta administración de los medicamentos de cada esquema, de esta manera la administración del primer medicamento del esquema se considera el inicio del conteo de los días, es decir, se convierte en el inicio del día 1 o +1, dependiendo de la nomenclatura empleada por el médico.

1.3. Neutropenia Febril.

La mayoría de los fármacos antineoplásicos que se utilizan en la actualidad, especialmente los que son “citotóxicos”, afectan sólo a la primera de las características de las células cancerosas que se han señalado con anterioridad: el proceso de la división celular; es decir, son antiproliferativos, carecen de efectos inhibidores específicos sobre la invasividad, la pérdida de la diferenciación o la tendencia a producir metástasis.

Además, debido a su efecto principal sobre la división celular, todos afectan a tejidos normales que se dividen y de esta manera es probable que originen, en mayor o menor medida, los siguientes eventos adversos generales:

- ⊕ Toxicidad sobre la médula ósea (mielosupresión) con reducción de la producción de leucocitos y, por tanto, de la resistencia a la infección.

- ⊕ Alteración de la cicatrización de las heridas.



- ⊕ Pérdida de cabello (alopecia).
- ⊕ Náuseas y vómitos intensos.
- ⊖ Lesión del epitelio digestivo.
- ⊕ Trastorno del crecimiento en los niños.
- ⊕ Esterilidad.
- ⊕ Teratogenicidad.

El Common Terminology Criteria del Instituto Nacional del Cáncer de EUA, clasifica los eventos adversos según la severidad de los mismos en grados que van del 1 hasta el 5, clasificando los eventos leves, con pocos síntomas o completamente asintomáticos, de difícil diagnóstico y que no requieren de intervención médica en el grado 1, mientras que los eventos cuya consecuencia es la muerte, son clasificados como grado 5.¹² La toxicidad en la médula ósea es el evento adverso más importante que producen los antineoplásicos, siendo el factor limitante de dosis para la mayoría de ellos y llegando incluso a presentar una severidad grado 5. Esta toxicidad afecta mucho más frecuentemente a leucocitos y plaquetas que a eritrocitos.

La Neutropenia, patología conocida por el descenso en los niveles de neutrófilos en sangre, que generalmente van desde las 1400 hasta las 6500 células/mL en individuos sanos, forma parte de la mielosupresión por QT y es uno de los eventos hematológico adverso más severos de la Quimioterapia antineoplásica debido a la supresión de la producción de neutrófilos así como por los efectos citotóxicos sobre las células del tracto gastrointestinal.

Dado que los neutrófilos son la primera línea de defensa contra infecciones como primer componente celular de la respuesta inflamatoria y como componente clave de la inmunidad innata, la Neutropenia reduce los signos y síntomas de una infección. Pacientes con este padecimiento a menudo presentan fiebre como único



síntoma de la infección, ésta situación es también conocida como Neutropenia Febril (FN) y debe ser tratada mediante una terapia agresiva con antibióticos intravenosos y hospitalización, debido al riesgo de muerte por rápida diseminación de la infección,¹⁰ se estima que en EUA son 60,000 hospitalizaciones por año debidas a Neutropenia.²⁴

Por esta razón, las consecuencias inmediatas de la mielosupresión por QT son la susceptibilidad a las infecciones y a las hemorragias, así como la aparición de anemia. Las dos primeras constituyen la principal causa de mortalidad de estos pacientes, especialmente las infecciones.¹

El grado y la duración de la neutropenia determinan el riesgo de infección. Usualmente la Neutropenia se clasifica de la siguiente manera:

Grado	Conteo de Neutrófilos Absolutos ($\times 10^9/L$)
0	Dentro de los niveles normales
1	≥ 1.5 pero < 2.0
2	≥ 1.0 pero < 1.5
3	≥ 0.5 pero < 1.0
4	< 0.5

Cuadro 1. Grados de Neutropenia de acuerdo con el Criterio Común de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EUA, versión 2.0.¹¹

El Instituto Nacional del Cáncer de EUA, define a la FN y no a la Neutropenia por si sola como uno de los Eventos Adversos importantes que se presentan durante el tratamiento antineoplásico. En su publicación Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0, define a la FN como un desorden caracterizado por un conteo de neutrófilos absoluto menor que 1000 células por mililitro y un pico febril mayor a 38.3°C o bien, una temperatura sostenida mayor o igual a 38°C por más de una hora.¹² Tomando en cuenta lo anterior, la FN se presenta cuando la Neutropenia alcanza los grados 3 y 4.

Todos los pacientes que son tratados con QT tienen riesgo de desarrollar Neutropenia, pero es difícil para los médicos determinar claramente quienes son aquellos pacientes con mayor riesgo de presentarla. Los factores de riesgo



involucrados pueden dividirse en aquellos específicos del paciente (edad, estado general, comorbilidades, etc.), específicos de la enfermedad (tipo de tumor, avance y control de la enfermedad, etc.) y específicos del tratamiento (la no utilización de Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos, el esquema quimioterapéutico, etc.).¹³ En la Figura 1 se resumen algunos de los factores de riesgo que se han estudiado hasta ahora.

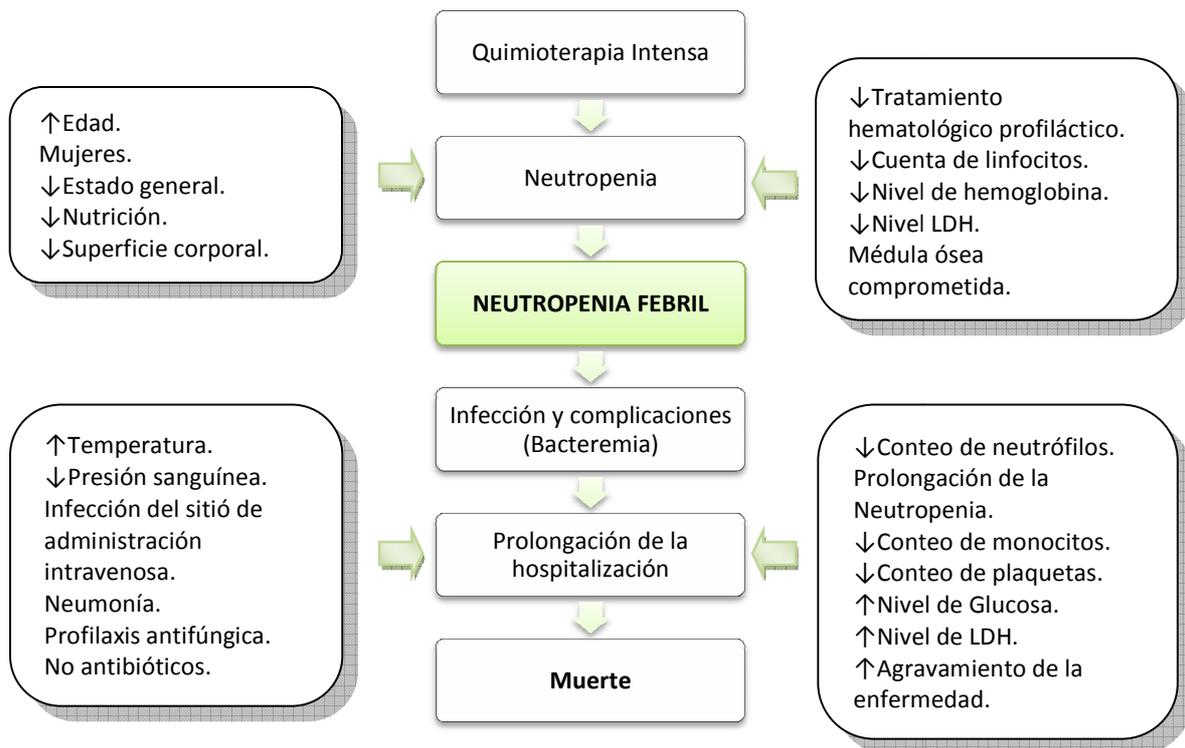


Figura 1. Curso de la Neutropenia y sus complicaciones. La figura muestra los factores de riesgo de la Quimioterapia que induce Neutropenia y sus complicaciones identificadas por modelos de predicción clínicos publicados. (↑: mayor; ↓: menor; LDH: lactato deshidrogenasa).¹³

Estos factores deben tomarse en cuenta para la prevención de complicaciones posteriores debido a la aparición de Neutropenia. Además de que la respuesta hematológica del paciente en el primer ciclo de QT es determinante para conocer el riesgo que éste corre en ciclos posteriores.

El riesgo de desarrollar FN grado 4 como consecuencia de un ciclo con dosis intensas de QT incrementa aproximadamente un 10% por día. Entre un tercio y la mitad de los pacientes con FN tienen una infección bacteriana documentada, y



tasas de morbilidad y mortalidad de hasta 3% son reportadas en pacientes con tumores sólidos. La incidencia de FN en regímenes comunes de QT es de 25 a 40% en pacientes de primera vez (sin tratamiento antineoplásico anterior) y, como se ha mencionado anteriormente, esta incidencia es dependiente de los factores de riesgo relacionados al paciente, al tratamiento o bien a la enfermedad per se.¹⁴

Las modificaciones de dosis del medicamento antineoplásico, los retrasos en su administración, así como la disminución de la calidad de vida del paciente, son otras consecuencias comunes de la Neutropenia.

La reducción de ciclos en un esquema quimioterapéutico puede llegar a afectar la sobrevida del paciente, en un estudio realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de EUA en pacientes con Linfoma no Hodgkin se encontró una asociación significativa entre la FN y la reducción de ciclos de CHOP (tratamiento con Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina y Predinisona) y la disminución de 5 años en la supervivencia de los pacientes.

Como es de suponerse, los pacientes que desarrollan FN y que tienen cánceres hematológicos son más propensos a desarrollar infecciones y las complicaciones que esto implica. La mortalidad asociada a FN para estos padecimientos es de aproximadamente 14.3% en el caso de Leucemias seguido de los Linfomas con 8.9% mientras que los tumores sólidos alcanzan el 8%.²⁴

Estudios realizados en EUA en el 2006 dieron a conocer que la mortalidad asociada a FN en pacientes hospitalizados es de 9.5% e incrementa con el número de comorbilidades: 2.6% en aquellos pacientes sin comorbilidades mayores, 10.3% en aquellos con una comorbilidad mayor y mayor a 21% en pacientes con más de una comorbilidad mayor.

Otros estudios mostraron que un episodio de FN resulta en una estancia hospitalaria media de 6 días, con un costo promedio de \$8,376 dólares con el 35% de los pacientes siendo hospitalizados por al menos 10 días. En Europa la situación es similar costando €2,619 en España y €4931 en Francia, por



Marco teórico

ejemplo.²⁴ En el caso de México son necesarios estudios Farmacoeconómicos para poder evaluar el impacto económico que un episodio de FN representa en nuestro país y sobre todo para los pacientes que lo sufren.

Finalmente, la FN afecta directamente la calidad de vida del paciente; el ambiente hospitalario, la separación de los miembros de su familia, el miedo a una infección, falla en la terapéutica contra el cáncer y los procedimientos invasivos en el hospital contribuyen substancialmente a la reducción del bienestar del paciente.¹⁰

Actualmente la terapéutica para combatir la Neutropenia es el uso de los medicamentos biotecnológicos llamados Factores Estimulantes de Colonias (FEC), los cuales se describen a continuación.



2. Medicamentos biotecnológicos.

Actualmente la producción de más y nuevos medicamentos de origen biotecnológico ha impactado de manera importante en los tratamientos de diversas enfermedades crónicas y en algunos casos de enfermedades que amenazan la vida, como en el caso del cáncer.

Un biofármaco puede definirse como “aquel que ha sido elaborado con materiales de partida de origen biológico, tales como los microorganismos, órganos y tejidos de origen vegetal o animal, las células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes, incluidas las células primarias).”¹⁵

A continuación se enumeran algunas de las diferencias más importantes entre los medicamentos biotecnológicos y los obtenidos por síntesis química:

- ⊕ Generalmente son proteínas o glicoproteínas de alto peso molecular.
- ⊕ Su estructura es tridimensional, compleja y, con frecuencia inestable (estructura terciaria).
- ⊕ Los costos de producción son más elevados (20-100 veces mayores).
- ⊕ Los fracasos en el desarrollo clínico (fases 1 a 3) son menores (75% vs 94%).
- ⊕ Son producidos por organismos vivos y, por tanto, con posible microheterogeneidad (p.ej. Cambios en la glicosilación).
- ⊕ Los procesos de inestabilidad física y química son frecuentes (ej. agregados).
- ⊕ Presentan un perfil de impurezas característico (restos proteicos, ADN, proteasas víricas, etc.).
- ⊕ Algunos excipientes tienen objetivos diferenciados (crioestabilizantes).





Marco teórico

- ⊕ Es difícil su caracterización completa por métodos físicos-químicos o bioensayos.
- ⊕ La actividad biológica puede estar condicionada por el proceso de producción.
- ⊕ Características farmacocinéticas específicas y claramente diferenciadas.
- ⊕ Uso frecuente por vía subcutánea.
- ⊕ Aplicación de la genómica en la selección de pacientes.
- ⊕ Las formulaciones con frecuencia están liofilizadas
- ⊕ Riesgo de inmunogenicidad.²⁹

Son estos fármacos los que poco a poco se apoderan del mercado, a pesar de que su precio es mayor que cualquier medicamento producido por síntesis. En un país como el nuestro, con servicios sanitarios públicos, esto significa un aporte importante de capital que deben gastar los hospitales con acceso a ellos, pues es ahí donde se consumen en su mayoría. En este sentido el uso racional de éstos medicamentos es de suma importancia pues el gasto innecesario en ellos, a la larga, puede llevar a la bancarrota a los servicios sanitarios públicos por el continuo crecimiento de la factura farmacéutica.¹⁵

La Asociación Europea de Bioindustrias define a los productos biosimilares (biocomparables) como segundas versiones de medicamentos biológicos que presentan el mismo mecanismo de acción y pretenden ser utilizados para las mismas indicaciones terapéuticas que el producto original. Especifican que los biosimilares no son productos genéricos, e indican que un pequeño cambio en el proceso de producción puede tener un impacto importante en la eficacia y seguridad del producto. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) publicó en 2005 una guía en la cual se resumen los parámetros y directrices específicas para los estudios clínicos y no clínicos a aplicar en productos biosimilares.²⁹





Para los sistemas sanitarios públicos, como el mexicano, una disminución de costos, debido a la llegada de los biosimilares, ayudará a que el crecimiento del gasto farmacéutico no sea tan desorbitado. Lo importante es que están llegando al mercado una serie de medicamentos cuyo precio oficial es inferior en un 15-30% al de referencia y que probablemente pueda llegar hasta un 30-50% menor cuando la competencia sea real en el mercado.¹⁶

Por último cabe aclarar que para los medicamentos elaborados con biotecnología, el término Uso Racional de Medicamentos se vuelve más estricto, debido a las diferencias con fármacos de moléculas pequeñas ya enlistadas anteriormente.¹⁷

Recientemente se han desarrollado medicamentos “biosimilares” (llamados biocomparables en México y de los que se hablará más adelante), los cuales no deben ser identificados como productos idénticos a los originales debido a que provienen de diferentes proteínas fuente y su proceso de elaboración presenta dificultades en replicar el complejo proceso original. Es verdad que los biocomparables son menos costosos, pero es posible que pequeñas diferencias en sus características bioquímicas y biofísicas puedan traducirse como diferencias en su potencia y en su potencial para producir inmunogenicidad.²³

Dentro del Instituto Nacional de Cancerología, medicamento biotecnológico, tanto biocomparable como innovador, es altamente utilizado en la terapéutica de la Neutropenia Febril en pacientes oncohematológicos.

2.1. Factores Estimulantes de Colonias (FEC).

Los Factores Estimulantes de Colonias (FEC) son una familia de glicoproteínas que controlan la actividad funcional, supervivencia, proliferación y diferenciación de las células mieloides hematopoyéticas. Estas citocinas están envueltas en varias etapas de los procesos mencionados, desde la proliferación y supervivencia de las células madre pluripotenciales hasta la diferenciación final y movilización de granulocitos maduros y monocitos de la médula ósea a la sangre.¹⁴



Algunos de los usos importantes de los FEC en oncología son:^{14,18}

- ⊕ Profilaxis primaria. Administrándose con el primer ciclo de QT antes de que se desarrolle la Neutropenia por primera vez.
- ⊕ Profilaxis secundaria. Administrándose en los ciclos de QT subsecuentes al primer episodio de FN.
- ⊕ Tratamiento. En pacientes con FN establecida para reducir las consecuencias de una infección o la prolongación de la estancia hospitalaria.
- ⊕ Apoyo terapéutico en el trasplante de médula ósea y células progenitoras, en pacientes con tumores mieloides malignos.
- ⊕ Permiten incrementar la dosis de QT.

Dos décadas después de su introducción, los FEC como son los Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos (FEC-G) y los Factores Estimulantes de Colonias de Macrófagos (FEC-M) son ahora parte integral de la prevención de la potencialmente mortal Neutropenia Febril, sin embargo para el 2002 solo los FEC-G habían sido aprobados por la FDA para su uso en la quimioterapia que induce neutropenia.

Los FEC-G son uno de los 5 factores de crecimiento hematopoyético “clásicos”, que están involucrados en el desarrollo y actividad funcional de los elementos de la sangre. Son glicoproteínas producidas naturalmente en los linfocitos y monocitos, y han demostrado que estimulan a las células progenitoras de diferentes linajes hematopoyéticos para formar colonias de células sanguíneas maduras reconocibles.

Los 4 factores clásicos restantes son los Factores Estimulantes de Colonias de Granulocitos-Macrófagos (FEC-GM), los Factores Estimulantes de Colonias de Macrófagos (FEC-M), la Interleucina 3 y la Eritropoyetina.





Los FEC-M como Sargramostim y Molgramostim son citocinas de acción intermedia que estimulan diversas líneas celulares desde los progenitores hematopoyéticos inmaduros hasta la línea restrictiva de diferenciación de neutrófilos, monocitos y eosinófilos. Además mejoran la función de macrófagos y neutrófilos maduros incrementando su actividad fagocítica y producción de superóxidos.¹²

Los FEC-M han demostrado ser menos efectivos que los FEC-G reduciendo la FN y la fiebre, por ello su uso ha sido descontinuado en Europa. En EUA, los FEC-M no están aprobados por la FDA para ser utilizados como adyuvantes en los regímenes de QT mielosupresiva estándar en pacientes con tumores sólidos y linfomas.²³

Los FEC-G actúan sobre todas las etapas de desarrollo de los neutrófilos; son factores de crecimiento muy potentes de acción lenta, específicamente incrementando la proliferación y diferenciación de neutrófilos. Además prolongan la vida y función de los neutrófilos maduros, incrementando su actividad fagocítica, y la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos.

Previo al 2006 la guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomendaba la profilaxis primaria con FEC-G para los regímenes quimioterapéuticos asociados con un riesgo relativo de FN igual o mayor al 40%.

Las nuevas guías oficiales de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y la ASCO ahora concuerdan en que la profilaxis primaria con FEC-G debe utilizarse cuando el riesgo total de FN (por factores del paciente, tratamiento y/o enfermedad) sea igual o mayor al 20%.^{19,20,21,22} En el caso de un riesgo relativo menor a 20% deben tomarse en cuenta otras consideraciones.

Dada la complejidad para elegir si es o no necesaria la utilización de FEC-G como profilaxis en pacientes con cáncer, se han desarrollado algoritmos como el siguiente realizado por Aapro y colaboradores,²³ quienes tomaron en cuenta otros



estudios para complementar la información sobre los factores de riesgo involucrados.

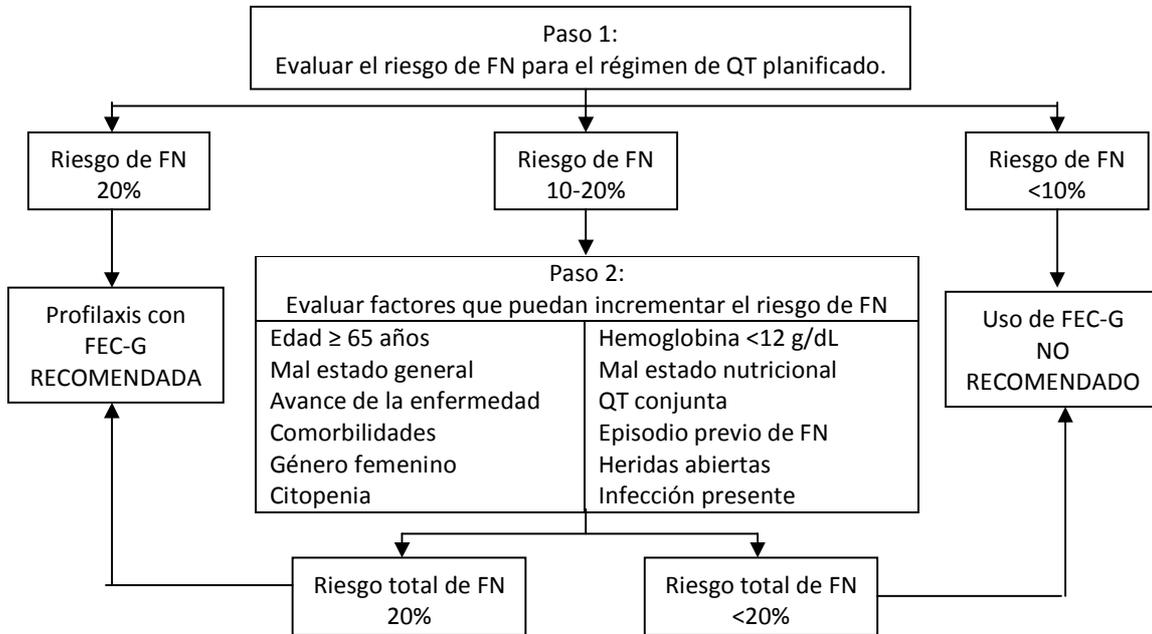


Figura 2. Algoritmo para determinar cuando los FEC-G están indicados como profilaxis en pacientes bajo regímenes quimioterapéuticos. Adaptación de las guías de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer y de la Sociedad Americana de Oncología Clínica.²³

Cada una de las guías mencionadas cuenta con listas de las QT más representativas y su respectivo riesgo relativo de FN, por lo que son de gran ayuda para los médicos tratantes. Por ejemplo, uno de los regímenes más comúnmente utilizados en el tratamiento de Linfoma no Hodgkin y que es altamente mielosupresivo es el llamado esquema CHOP, ya mencionado anteriormente, éste esquema es uno de los tratamientos que cumplen con un riesgo total de presentar FN mayor a 20% y que por tanto debe ser utilizado conjuntamente con la administración profiláctica de FEC-G.²³

Por otro lado, después de que se presente FN o un episodio de neutropenia que haya limitado la dosis de QT, o bien si la reducción de la intensidad de las dosis de QT está asociada a un mal pronóstico o cuando los regímenes quimioterapéuticos de alta intensidad tengan beneficios en la prolongación de la vida, la profilaxis con



FEC-G debe ser utilizada independientemente del riesgo del régimen quimioterapéutico en cuestión.²¹

Es importante que los FEC-G sean usados de acuerdo a las recomendaciones que se presentan en las diferentes guías internacionales en orden de obtener el máximo beneficio que estos medicamentos puedan dar, y dado su elevado costo también para lograr que el tratamiento sea costo-efectivo.^{14,24}

Se debe destacar que la evidencia actual revela que los FEC-G son más efectivos al ser utilizados como profilaxis que como tratamiento de la Neutropenia.¹³

2.2. Filgrastim.

El Filgrastim es un medicamento biotecnológico que forma parte de la familia de los FEC y es utilizado para la profilaxis y tratamiento de la Neutropenia Febril.

Algunas características farmacocinéticas de este medicamento son que su concentración sérica media es de aproximadamente 48 y 56 ng/mL, cuando se administra una dosis de 20 mcg/kg diariamente por vía intravenosa. Su volumen de distribución es de aproximadamente 150 mL/Kg tanto en personas sanas como en pacientes con cáncer. Su eliminación es mediante la vía renal con un aclaramiento de 0.5 a 0.7 mL/min/kg. Su vida media de eliminación se aproxima a las 3.5 horas, la cual se mantiene relativamente igual tanto en administración subcutánea como en intravenosa.²⁵

El aumento en la cuenta de neutrófilos circundantes es una acción dependiente de dosis del Filgrastim, que se alcanza dentro del rango de 1 a 70 mcg/kg/día. Este aumento se observa tanto si se administra por vía intravenosa, subcutánea o mediante infusión subcutánea, aunque se recomienda suspender en cuanto se alcancen los 10,000 neutrófilos/mL. Después de la interrupción en la administración de éste medicamento, el recuento de neutrófilos vuelve a sus valores basales dentro de cuatro días en la mayoría de los casos.





Algunos de sus eventos adversos comunes son la náusea y el vómito, alopecia, anemia, epistaxis (sangrado de nariz) y más frecuentemente dolor osteomuscular. Además presenta tres principales interacciones medicamentosas; la primera con Litio de manera moderada incrementando el efecto del Filgrastim y aumentando los conteos de células blancas; la segunda con Topotecan de severidad mayor, prolongando la duración de la neutropenia; y la última con Vincristina, que provoca una neuropatía periférica severa (dolor punzante, intenso y constante o dolor quemante presente en los pies), sobre todo en pacientes con linfomas, esta interacción es de severidad mayor y fue la más comúnmente observada durante este estudio debido a que la Vincristina pertenece a un esquema de quimioterapia llamado Hiper CVAD (Apéndice III), uno de los más utilizados en pacientes oncohematológicos en el Instituto.

El Filgrastim puede ser empleado ya sea como tratamiento de la Neutropenia o bien como profilaxis de la misma en pacientes en tratamiento con QT mielosupresiva. Debido a que este tipo de QT y la radioterapia interfieren con el proceso de división celular mieloide, no es conveniente que se administre de manera concomitante Filgrastim durante estos regímenes, por lo que, Filgrastim no debe ser administrado a menos de 24hrs antes o después de administrada la QT.

Publicaciones recientes han establecido que para obtener el efecto óptimo de la profilaxis, el Filgrastim debe ser administrado de 24 a 72 horas después de completar la QT. El retraso en el inicio del Filgrastim disminuye su efectividad, tanto hematológicamente como en la incidencia de complicaciones infecciosas. Además la administración sobre todos los ciclos de QT tiene beneficios acumulativos en términos de reducir la incidencia y duración de la neutropenia severa en ciclos de QT posteriores comparados con el primer ciclo.²⁶

Para el tratamiento de la Neutropenia ya establecida, de acuerdo con la información para prescribir del Filgrastim, se debe administrar una dosis de 300mcg diariamente (cada 24 hrs),²⁵ hasta que el Conteo de Neutrófilos Absolutos



Estudio de la Utilización de Filgrastim

(CNA) regrese al rango basal, lo que se logra en aproximadamente de 9 a 14 inyecciones por ciclo de QT,²³ es decir, el paciente debe comprar para un tratamiento de 14 días, 14 dosis de 300mcg cada una.

Ya sea como tratamiento o como profilaxis, el Filgrastim debe suspenderse cuando la CNA alcance los 10,000/mL en pacientes en tratamiento con QT mielosupresiva. Se recomienda suspender su aplicación después de los 14 días consecutivos de administración, sin embargo, hasta ahora en ningún estudio la administración del medicamento por más de 14 días a generado alguna consecuencia negativa para el paciente.

En el Instituto Nacional de Cancerología, como protocolo recomendado de profilaxis de la Neutropenia en pacientes bajo tratamiento de QT, Filgrastim debe administrarse el día 5 de su QT, es decir, 5 días posteriores al inicio de la QT, 24 horas después de completada la QT, con aplicaciones diarias de 300mcg durante 5 días o bien hasta que el paciente presente niveles basales normales de neutrófilos en sangre. En casos graves (con FN grados 3 y 4) la administración del medicamento aumenta a 300mcg cada 12 horas.

El Filgrastim se vende en presentaciones de 300mcg, subcutáneo, y listo para ser administrado sin necesidad de diluirse con anterioridad. Dadas las indicaciones del Instituto, el Filgrastim se administra siempre en dosis de 300mcg, por lo que no se genera sobrante. Una vez que el medicamento llega a la farmacia del Instituto, se mantiene en refrigeración hasta que es vendido, en el caso de los pacientes hospitalizados en el primer piso, después de comprarlo lo entregan al Centro de Mezclas Intravenosas para que continúe conservándose bajo refrigeración.



3. Uso Racional de Medicamentos.

La humanidad ha avanzado rápidamente en la creación de nuevos y mejores fármacos poniendo especial atención en mejorar la eficacia, la potencia y la especificidad de los mismos, lograndose únicamente si se utilizan de manera correcta.

La OMS, en el año de 1985, indicó que el Uso Racional de Medicamentos se refiere a que “los pacientes reciban medicamentos apropiados a sus necesidades clínicas, en las dosis que cubran sus requerimientos, por el periodo de tiempo adecuado y al menor costo para ellos y para su comunidad”.³⁰

Por otro lado el constante desarrollo de nuevos fármacos y los variados estudios posteriores que acompañan el nacimiento de un medicamento no generan la información suficiente para conocer por completo los efectos de la administración del mismo. Si bien los estudios clínicos proporcionan gran cantidad de datos, no sustituyen a la realidad, donde las condiciones del uso del medicamento no son controladas.

Por otro lado la genética individual de los pacientes ha demostrado en diversos estudios ser la causa raíz de un número bien documentado de casos de reacciones adversas y falla terapéutica.^{27,28} Aunque no se puede cambiar la genética de cada paciente se puede controlar el uso que se les da a los medicamentos utilizándolos de la mejor manera posible con el objetivo de disminuir dichas reacciones adversas y generar estrategias que permitan mejorar en este respecto.

Además, el URM disminuye el gasto en salud. La idea de la evaluación económica de los medicamentos debería pasar de ser un medio para la contención del gasto farmacéutico a ser una herramienta que contribuya decisivamente a la utilización más racional de los mismos. La toma de decisiones en el Sistema Sanitario debe guiarse principalmente por la eficacia, la seguridad y la efectividad clínica.





La evaluación económica de las intervenciones sanitarias, es decir, el cálculo de la eficiencia (relación entre costos y beneficios) de una opción terapéutica y su comparación con otras, con el fin de seleccionar aquella con una relación más favorable, permite la toma de decisiones más acertadas en función de los recursos disponibles. Así, llegaríamos a establecer la alternativa con mejor efectividad y al menor costo para la sociedad. La única herramienta de la que disponemos para conocer de forma integral el impacto de estos costos nos la ofrece la Farmacoeconomía.²⁹

Asimismo la selección racional y uso adecuado de los medicamentos en conjunto con precios asequibles, posibilidad de financiación sostenida y un sistema de salud y aprovisionamiento fiables, son considerados como los cuatro factores necesarios para que la población goce de un conveniente acceso a los medicamentos.

Problemas como la polifarmacia, la automedicación, el uso excesivo de antibióticos e inyecciones y el no seguimiento apropiado de guías clínicas establecidas son en gran parte responsables de que el problema del uso inadecuado de los medicamentos crezca cada día. La resistencia antimicrobiana, el aumento de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM), el desperdicio de recursos y la pérdida de confianza del paciente hacia los profesionales de la salud son, por mencionar algunas, consecuencias directas del uso incorrecto de los medicamentos.³⁰

Igualmente factores como el libre acceso a las medicinas, la sobrecarga de trabajo del personal de salud, el alto precio de algunos medicamentos, la comisión que las farmacias ofrecen por venta de medicamentos, la publicidad inapropiada y poco ética de las compañías farmacéuticas, la falta de conocimiento tanto por parte de los profesionales de la salud como por parte de los pacientes, así como una política farmacéutica nacional pobre y descoordinada es lo que ocasiona en gran medida que el uso irracional de los medicamentos continúe e incluso crezca en nuestro país.



A pesar de los incontables esfuerzos por disminuir dichos errores e incrementar el Uso Racional de Medicamentos, cifras reportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2010 aún dejan mucho que desear al respecto. Algunos de los datos expuestos son:

- Más del 50% de todos los medicamentos son prescritos, dispensados o vendidos inapropiadamente y la mitad de todos los pacientes fallan al tomarlos correctamente.
- La sobredosis, subdosis o dosis no administradas de medicamentos afecta a las personas y desperdicia recursos.
- Mas del 50% de todos los países no han implementado políticas básicas para la promoción del Uso Racional de Medicamentos.
- En países en vías de desarrollo, menos del 40% de los pacientes en el sector publico y 30% en el privado son tratados según las guías clínicas establecidas.³⁰

En el marco internacional, no fue sino hasta el año 2000 con la publicación del conocido informe “To err is human: Building a safer health system” por el Institute of Medicine (IOM) de EUA, cuyo contenido exponían todos los daños prevenibles derivados de la asistencia sanitaria además de dar a conocer la importante repercusión asistencial y económica de los errores clínicos, incluidos los errores de medicación por considerar que eran los tipos de errores más prevalentes; que la comunidad médica y las autoridades sanitarias han considerado la seguridad del paciente como objetivo prioritario, primero en EUA y posteriormente en otros muchos países.^{31,32}

Aunque es verdad que el mal uso de los medicamentos es un problema internacional, también es cierto que hay manera de enfrentarlo, la OMS recomienda la implementación de políticas básicas para mejorar y promover el apropiado uso de los medicamentos basándose en la información y educación.





El enfoque más efectivo para mejorar el uso de los medicamentos en la atención primaria en países como el nuestro es la combinación de educación y supervisión del personal de salud, educación al paciente, y asegurar un suministro adecuado de los medicamentos necesarios, cualquiera de estos actos por sí solo conseguirá un impacto limitado, debe ser la combinación de todos ellos la que debe aplicarse para verdaderamente mejorar el URM.

Ciertamente, México no se ha quedado totalmente atrás, la preocupación del URM ha empezado a tomar fuerza y prueba de ello son los diversos programas y documentos que han surgido para mejorar la situación de nuestro país. El primero de ellos fue el documento llamado "Hacia una política farmacéutica integral para México" publicado en 2005 por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) que proponía una profesionalización de la Farmacia y la integración de ésta a los demás servicios de salud para garantizar seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos.³³

Posteriormente surgió el Programa Sectorial de Salud 2007-2012, por parte de la Secretaría de Salud, el cual propone como su primera estrategia impulsar una política farmacéutica que garantice la seguridad y eficacia de los medicamentos e insumos para la salud, así como las buenas prácticas de manufactura de la industria.³⁴

Finalmente en 2009 apareció el Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria, como apoyo a la Política Nacional de Medicamentos en sus cuatro ejes: 1) calidad, eficacia y seguridad, 2) disponibilidad y acceso, 3) Uso Racional de Medicamentos e 4) innovación. En éste Modelo, además de reafirmar la necesidad de la profesionalización de la Farmacia, también se definen y detallan todos los servicios que la integran, asimismo puntualiza la infraestructura, personal e información necesarias para que un servicio profesional de Farmacia pueda funcionar correctamente.³⁵ Cabe mencionar que actualmente los Estándares para la Certificación de Hospitales del 2010 del Consejo de Salubridad General, incluyen un apartado exclusivo sobre el manejo y uso de medicamentos.³⁶



Cada uno de estos documentos, en mayor o menor medida, explica la necesidad de profesionales farmacéuticos dentro del equipo de salud que ayuden al manejo responsable de los medicamentos y contribuyan de esta manera a mejorar la calidad y seguridad de la atención en las Instituciones del Sector Salud.

Muchas Instituciones dedicadas a la salud han comenzado a implementar servicios farmacéuticos propios de una Farmacia Hospitalaria, especialmente el servicio de Farmacovigilancia y el de Central de Mezclas Intravenosas debido principalmente a la demanda de necesidades inmediatas. Este es el caso del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) que desde hace seis años cuenta con un servicio de Central de Mezclas y recientemente ha implementado el de Farmacovigilancia. Ambos servicios son esenciales para incrementar el URM, la Farmacovigilancia mediante la identificación de reacciones adversas y la Central de Mezclas asegurando la seguridad en la preparación de las mezclas intravenosas. Sin embargo aún queda un largo camino por recorrer si se quiere contar con un Servicio Profesionalizado de Farmacia completo y que cumpla con todos los requisitos propuestos por los documentos gubernamentales mencionados anteriormente.

3.1. Cadena terapéutica del medicamento.

Para comprender mejor el URM es necesario comprender primero la cadena terapéutica del medicamento, llamada también proceso de utilización del medicamento, que comprende cinco etapas o estadios secuenciales:³⁷

- ⊕ Diagnóstico.
- ⊕ Prescripción.
- ⊕ Dispensación.
- ⊕ Administración.
- ⊕ Seguimiento.



El proceso por el que un médico llega a descubrir la enfermedad que afecta a un paciente se denomina diagnóstico. Clásicamente, el diagnóstico consta de cuatro fases secuenciales: la etapa funcional (conocimiento del trastorno funcional), la etapa anatómica (localización del órgano afectado), la etapa patogénica (mecanismo productor del trastorno) y etapa etiológica (causa específica que origina el trastorno).

El tratamiento de las enfermedades (terapéutica) comprende el conjunto de medidas cuyo fin es eliminar el agente causal (tratamiento etiológico), mejorar la evolución y disminuir las manifestaciones clínicas (tratamiento sintomático). En numerosas ocasiones la finalidad del tratamiento es mixto: etiológico y sintomático. En asistencia primaria, de todas las posibilidades terapéuticas, el tratamiento farmacológico es el principal y se le conoce como prescripción de medicamentos.

La prescripción, al igual que el diagnóstico, es una competencia y facultad médica que se efectúa a través de la receta médica y órdenes hospitalarias de prescripción. Además debe ser individualizada, integral, flexible y cautelosa, esto último refiriéndose a evaluar los posibles riesgos contra los beneficios buscados y esperados en cada paciente y en cada situación clínica concreta. El tratamiento farmacológico, por tanto, solo está justificado si los beneficios superan los riesgos tras considerar las consecuencias cualitativas y cuantitativas del uso del medicamento (relación beneficio/riesgo).³⁷

La prescripción de un tratamiento farmacológico supone la selección del medicamento más adecuado de acuerdo con la situación concreta del paciente y los objetivos terapéuticos que se pretendan cumplir. Esta prescripción supone también la selección de dosis, vía de administración y pauta terapéutica, de acuerdo con los principios básicos del Uso Racional de los Medicamentos.

De acuerdo con la OMS, la selección de medicamentos es un “proceso continuo, multidisciplinario y participativo que debe desarrollarse basado en la eficacia, seguridad, calidad y costo de los medicamentos a fin de asegurar el uso racional



Marco teórico

de los mismos”³⁸ que se lleva a cabo a través del proceso de la prescripción razonada. La elección de un medicamento puede dividirse en cinco pasos:

- ⊕ Definir el diagnóstico.
- ⊕ Especificar el objetivo terapéutico.
- ⊕ Hacer un inventario de los grupos de fármacos efectivos.
- ⊕ Elegir un grupo efectivo según criterios preestablecidos.
(Eficacia, seguridad, conveniencia y costo del tratamiento)
- ⊕ Elegir un medicamento.³⁸

Es por ello que la selección de medicamentos esenciales de una institución es necesaria tanto por la imperativa necesidad de asegurar el acceso de los enfermos al medicamento en condiciones adecuadas de calidad y seguridad, como por el objetivo de implementar una estrategia global para el establecimiento de un uso racional de medicamentos.³⁹

La dispensación de los medicamentos constituye el acto profesional que mejor identifica a la Farmacia y debe ser entendido como un acto asistencial y como un eslabón natural de la cadena terapéutica del medicamento o proceso de utilización del medicamento.

La dispensación consiste no solo en la entrega del medicamento o producto sanitarios sino también en la información del tratamiento farmacológico al paciente, la cual debe contener información sobre cómo tomar la medicación, cómo preparar o conservar la medicación, los riesgos derivados de un posible incumplimiento así como advertencias y precauciones adicionales, en las que deben incluirse información sobre posibles reacciones adversas a los medicamentos prescritos.³⁷

Es importante destacar que el inicio del acto de la dispensación farmacéutica presupone la comprobación y verificación de la validez de la receta u orden





médica hospitalaria, reconocimiento y concordancia de la enfermedad o síntomas correspondientes a la medicación prescrita, comprobación de dosis, forma farmacéutica, vía de administración y posología.

El seguimiento de la enfermedad del paciente es una competencia exclusiva del médico, asistida en muchas ocasiones por los profesionales de enfermería. El seguimiento de la medicación (seguimiento farmacoterapéutico) prescrita a los pacientes, es la nueva competencia y responsabilidad de los profesionales farmacéuticos y representa la última fase de la cadena terapéutica del medicamento, configurando, asimismo, un importante aspecto en la relación farmacéutico-paciente.

El seguimiento farmacoterapéutico constituye el núcleo fundamental de la atención farmacéutica con dos fines básicos:

1. Conseguir la máxima efectividad del tratamiento farmacológico prescrito, en el contexto global de las necesidades terapéuticas del paciente.³³
2. Prevención, detección y resolución de problemas relacionados con la medicación, que, de acuerdo con sus causas se clasifican en:⁴⁰
 - ⓐ Problemas de necesidad. Al no administrar el medicamento adecuado o administrar uno inadecuado para el padecimiento del paciente.
 - ⓑ Problemas de efectividad. Al no conseguir los resultados deseados para los que fue prescrito o indicado el medicamento.
 - ⓒ Problemas de seguridad. Al presentar resultados no deseados que son nocivos para la salud del paciente.³⁷

En España las consecuencias de dichas fallas representan un tercio de las urgencias hospitalarias, requiriendo ingreso hospitalario hasta 24% de los



pacientes que los presentan y entre un 66-73% se consideran evitables, consecuencia de errores de medicación.⁴¹

3.2. Errores de Medicación.

La complejidad de la cadena de utilización de medicamentos antes mencionada, que incluye los procesos de selección, prescripción, validación, dispensación, administración y seguimiento, es cada vez mayor, lo que conlleva un incremento en el riesgo de producir errores y que éstos, a su vez, aumenten la incidencia de efectos adversos. Conviene aclarar que en el caso de los citostáticos el proceso de preparación es un componente previo al acto de dispensación de gran peso en cuanto a la contribución de un posible error y por tanto requiere un tratamiento específico.⁴²

La farmacoterapia falla en dos situaciones: cuando no consigue los objetivos terapéuticos buscados y cuando provoca daños adicionales. Estos fallos tienen un costo en la salud de los pacientes y en recursos sanitarios y sociales, lo que los convierte en un auténtico problema de salud pública.

Un error de medicación es cualquier error que se produce en cualquiera de los procesos del sistema de utilización de medicamentos. El National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP) define a los errores de medicación como “cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos cuando estos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.”⁴³ La figura 3 muestra la categorización que el NCCMERP utiliza para los errores de medicación.



De acuerdo con la American Society of Health-Systems Pharmacist, los errores de medicación se refieren a errores en la prescripción, dispensación y administración de medicamentos, así como a errores en el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.^{44,45,46}

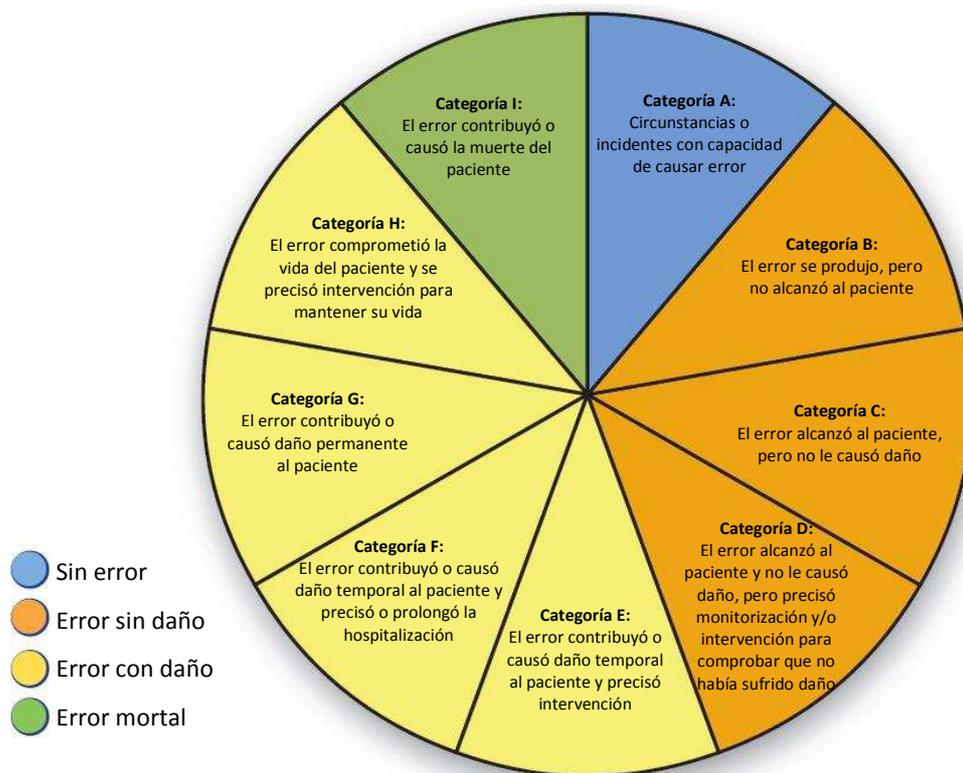


Figura 3. Categorías de gravedad de los errores de medicación del NCCMERP.⁴⁷

Como consecuencia de los errores, la finalidad del complejo y frágil sistema de utilización de los medicamentos, que no es otra cosa que proporcionar una terapéutica segura, apropiada y eficiente a los pacientes, no siempre se consigue.

Actualmente las estadísticas de países desarrollados como Estados Unidos muestran que las reacciones adversas a medicamentos (RAM's) causaron más de 100 mil muertes en 1994, y se estimaron 106 mil muertes anuales hasta 2006, representando así la cuarta causa de muerte en este país.



A nivel mundial las RAM's representan el 5% de todos los ingresos hospitalarios, causan la muerte entre un 0.32% a 1% en pacientes hospitalizados y se encuentran entre las primeras tres causas de abandono al tratamiento. En el año 2003 el 10% de los ingresos hospitalarios en los países desarrollados fueron causados por eventos adversos a medicamentos. La importancia de las cifras anteriores radica en que entre el 60-65% de estos eventos son evitables, consecuencia de los errores de medicación.^{48,49,50}

En México son pocos los estudios que dan a conocer la situación actual de las RAM's en el ámbito hospitalario, sin embargo mediante datos obtenidos por quejas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) se encontró que de 127 casos el 30% se debían a eventos adversos y que el 87% eran eventos prevenibles, además de que el servicio más vulnerable en este respecto es Urgencias.⁵⁰ La gran cantidad de RAM's prevenibles pueden disminuirse si existe una mejor utilización de los medicamentos mediante la intervención profesional de un farmacéutico.



Planteamiento del Problema.

En el Instituto Nacional de Cancerología, el medicamento Filgrastim es utilizado ampliamente para aumentar el Conteo de Neutrófilos Absolutos en aquellos pacientes bajo regímenes Quimioterapéuticos que inducen Neutropenia. Los registros farmacéuticos muestran que en un periodo de dos meses se utilizó Filgrastim en aproximadamente el 50% de las QT iniciadas en pacientes oncohematológicos. Con la presente Tesis se pretende determinar si este medicamento está siendo utilizado justificadamente y de manera correcta con base a lo establecido en las guías internacionales de utilización de FEC-G.

Objetivo General.

Conocer si la utilización del Filgrastim en pacientes oncohematológicos hospitalizados que inician un nuevo ciclo de Quimioterapia antineoplásica dentro del Instituto Nacional de Cancerología se apega a los lineamientos internacionales de Uso Racional de Medicamentos.

1. Objetivos Particulares.

- ✓ Evaluar el acceso al medicamento y la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.
- ✓ Determinar si existe coherencia entre los registros de prescripción, entrega y administración de Filgrastim.
- ✓ Generar estrategias que ayuden a mejorar el Uso Racional de Filgrastim en el hospital.

Hipótesis.

Si el medicamento Filgrastim está prescrito en la Orden Médica o bien en el Expediente Electrónico del INCan, entonces se administrará únicamente a pacientes que lo necesitan, en el tiempo que así lo requieran y en la dosis adecuada para la correcta recuperación de la Neutropenia.





Metodología.

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en pacientes hospitalizados con padecimientos oncohematológicos que iniciaran un nuevo ciclo de Quimioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, durante un periodo de tiempo de dos meses transcurridos del 6 de Febrero al 6 de Abril del 2012 bajo los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Todos aquellos pacientes hospitalizados que iniciaran un nuevo ciclo de Quimioterapia Antineoplásica en el primer piso de hospitalización (Oncohematología) del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

Criterios de exclusión:

- Pacientes con estado VIH positivo.
- Pacientes que hayan sido dados de alta antes del día 6 de su QT antineoplásica.

Para la identificación de pacientes se utilizaron los registros de las bitácoras de "Inicio de QT" del Centro de Mezclas del Instituto, donde se registran todas las QT que inician en primer piso, en esta bitácora se incluyen datos del pacientes además del tipo de esquema, los medicamentos que se administraran, sus dosis y otros datos como el lote y la caducidad de los mismos.

Una vez identificados los pacientes que fueran a iniciar un nuevo ciclo de QT se revisaba la Orden Médica (OM) elaborada diariamente por el médico cuando los pacientes se encuentran hospitalizados y nota médica del Expediente Electrónico (EE), igualmente elaborada por el médico de los mismos para conocer si se les había prescrito Filgrastim o no.



Estudio de la Utilización de Filgrastim

Los datos de los pacientes a los que se les prescribió Filgrastim se recolectaron en el Formato A de Registro de Uso de Filgrastim (Apéndice I), mientras que los datos de los pacientes a los que no se les prescribió, se recolectaron en el Formato B (Apéndice II). El caso de los pacientes a los que se les prescribió Filgrastim desde el inicio de su QT, se consideraron pacientes bajo profilaxis, pues la Neutropenia aún no se prestaba.

Cabe aclarar que los pacientes del Formato B se les mantuvo en constante vigilancia durante toda su estancia hospitalaria en caso de que en algún momento se les prescribiera y/o administrara Filgrastim, de ser así, sus datos pasaban al Formato A como pacientes bajo tratamiento, pues se les prescribió Filgrastim después de presentada la Neutropenia.

Como primer paso del llenado del Formato A, se registraron los siguientes datos descriptivos: edad, género, diagnóstico primario, peso, talla y estatus socio-económico según la clasificación interna del Instituto.

Posteriormente se documentó el tipo de tratamiento que iban a recibir los pacientes, es decir, el régimen quimioterapéutico y el ciclo en el que se encontraba así como la fecha y hora de inicio del mismo. Estos datos se obtuvieron de la OM, EE, la Hoja Rosa de enfermería, donde se registran los horarios de todo aquello administrado al paciente y las bitácoras de “Inicio de QT” y “QT trabajo diario” del Centro de Mezclas.

Filgrastim es un medicamento que requiere de refrigeración, por esta razón los pacientes entregan el medicamento al Centro de Mezclas donde se registra, identifica y almacena apropiadamente. De esta manera se asegura que el medicamento entregado por el paciente será el mismo que el que se le administrará posteriormente.

Como segundo paso en el llenado del Formato A se revisaba la bitácora de “Entrega y Recepción de Filgrastim” del Centro de Mezclas para documentar la cantidad, fecha y hora en la que se entregó el Filgrastim para su almacenamiento



por parte de los pacientes al Centro de Mezclas, además de registrar laboratorio, lote y caducidad del mismo.

Posteriormente se realizaba una pequeña entrevista a los pacientes donde se les preguntaba de qué manera obtuvieron el medicamento, ya fuera por donación (de alguna Fundación, de otros pacientes, o algún miembro del equipo de salud), compra en la farmacia del hospital, compra externa al hospital o subrogados. En el caso de los pacientes que no entregaban su medicamento aún cuando este había sido prescrito se les preguntaba por qué razón. La Hoja Rosa de Enfermería se utilizó nuevamente para obtener la fecha y hora exactas del inicio del tratamiento con Filgrastim.

Como tercer paso en el llenado del Formato A se tiene el seguimiento de los registros médicos, con especial atención en la OM, es por ello que es necesario mencionar que, en el Instituto a pesar de que la OM y el EE son elaborados por el médico, son realizados de manera independiente y en ocasiones la información en cada uno llega a variar. Para evaluar y determinar cómo influye la incongruencia de los registros en la utilización del Filgrastim, ambos documentos (OM y EE) fueron monitoreados en aquellos tratamientos donde se prescribió Filgrastim.

El caso de la OM es especial, debido a que son éstas instrucciones las que el personal de enfermería sigue al pie de la letra, no el EE, por lo que pequeños fallos en ella pueden impactar directamente en la terapéutica del paciente.

En el Instituto la prescripción de la QT en la OM (donde generalmente se incluye la prescripción de Filgrastim) se ilustra claramente en la Figura 4. Se observa que primeramente el médico detalla en qué día de la QT se encuentra el paciente, y posteriormente enlista los medicamentos antineoplásicos, la dosis, frecuencia y días específicos en los que deben ser administrados. Finalmente se observa la prescripción de Filgrastim como “a partir del día +5”, lo que indica que debe iniciarse el tratamiento con éste medicamento el día 5 de la QT, 24 hrs después de terminada la última aplicación de medicamento antineoplásico.



The image shows a medical order with several annotations. The text in the order includes:

- 5) HiperCVA0 IIA (SC 2) Día +1
- a. Rituximab 700 mg en 300 cc SS; iniciar IFC 50 ml/hr. Aumentar 50 ml cada hora hasta un máximo de 300 ml/hr. Monitorización electrocardiográfica continua.
- Premedicar 1 g VO paracetamol, 1 amp IV clorprometón
- b. Ciclofosfamida 600 mg en 500 cc SS en IFC para 3 hs cada 12 horas (+1 al +3)
- c. Mesna 1200 mg en 1000 cc SS en IFC para 24 hs (+1 al +3)
- d. Doxorubicina 100 mg en 250 cc SAG 5% en IFC para 3 hs (+4)
- e. Vincristina 2 mg IV (+4 y +11)
- f. Dexametasona 40 mg IV cada 24 hs (+1 al +4 y +11 al +14)
- g. Filgrastim 300 mca, SC cada 24 hs (a partir del día +5)
- h. Ondansetrón 8 mg IV cada 8 hs
- l. QT II: MTX 12 mg (+2); AraC 100 mg (+7)

Annotations on the image include:

- Esquema de QT**: Points to "HiperCVA0 IIA (SC 2)".
- Ciclo**: Points to "Día +1".
- Día de QT en que se encuentra el paciente**: Points to "Día +1".
- Solución en la que debe prepararse**: Points to "SS" (Subcutaneous).
- Frecuencia**: Points to "cada 12 horas".
- Días en que debe ser administrado**: Points to "(+1 al +3)".
- Dosis**: Points to "600 mg".
- Medicamento**: Points to "Ciclofosfamida".
- Tiempo de infusión**: Points to "en IFC para 3 hs".
- Prescripción Filgrastim**: Points to the underlined item "g. Filgrastim 300 mca, SC cada 24 hs (a partir del día +5)".

Figura 4. Fotografía de la Orden Médica utilizada en el Instituto Nacional de Cancerología, apartado de Quimioterapia, donde se detallan los medicamentos antineoplásicos, dosis, frecuencia y día de aplicación. Se observa en el rotulo la especificación del día según la QT en que se encuentra el paciente.

En las posteriores OM, el médico cambia tan solo el día de la QT en la que se encuentra el paciente (+1, +2, +3, etc.) sin alterar el resto de la prescripción. El tercer paso en el llenado del Formato A fue el registro de éste día, el día de tratamiento en que se encontraba el paciente según la QT indicado en la OM y EE durante toda su hospitalización; cada registro diario del día expuesto en la OM y el EE se tomó como registro independiente, además, mediante el seguimiento de los días con ayuda del Formato A, se conoció con exactitud en qué día de la QT se encontraba el paciente independientemente de lo que la OM y EE expusieran.

Como siguiente paso se registraba el laboratorio, lote, caducidad, fecha y hora de administración de cada Filgrastim aplicado al paciente durante la hospitalización, además de realizarse un seguimiento de los Estudios Clínicos del paciente, específicamente del Conteo de Neutrófilos Absoluto, igualmente, durante toda la hospitalización.



Por último se revisaba la bitácora de “QT trabajo diario” del Centro de Mezclas y la Hoja Rosa de Enfermería para localizar cualquier riesgo de interacción medicamentosa en la que se viera involucrado Filgrastim en el periodo de hospitalización.

En el caso del llenado del Formato B simplemente se recolectaron los datos generales del paciente, que esquema de QT iba a recibir, fecha y hora de inicio del mismo y posteriormente el seguimiento de sus Estudios Clínicos (Conteo de Neutrófilos Absolutos). Es de aclararse que se revisaban diariamente la OM, EE y la bitácora de “Entrega y Recepción de Filgrastim” del Centro de Mezclas de estos pacientes para detectar si en algún momento de su hospitalización se les prescribía o administraba Filgrastim.

Acabado el periodo de documentación se procedió al análisis de los resultados obtenidos mediante estadística descriptiva dando especial atención a las variables marca del Filgrastim obtenido, la adquisición del mismo, factores de la utilización (día de inicio, frecuencia y duración del tratamiento, riesgo de interacción y presencia de Neutropenia en algún momento de la hospitalización) así como los factores que influyen en la adherencia terapéutica.



Resultados y Discusión.

1. Descripción de la población.

En el periodo de tiempo estudiado, se administraron 104 ciclos de Quimioterapia en 81 pacientes, esto debido a que en diversas ocasiones un paciente recibió más de un ciclo de Quimioterapia por mes, sobre todo si tomamos en cuenta que el periodo entre ciclos es generalmente de 1 a 3 semanas.²

En cuanto a la distribución por género de la población se encontró una ligera tendencia hacia el género masculino con un 51.8% contra un 49.1% del femenino. Por otro lado, la edad promedio fue de 37 años, con un 43% de la población menor de 30 años y poco más del 90% en edad productiva (15 a 64 años). El siguiente gráfico ilustra con detalle la distribución de edad de la población:

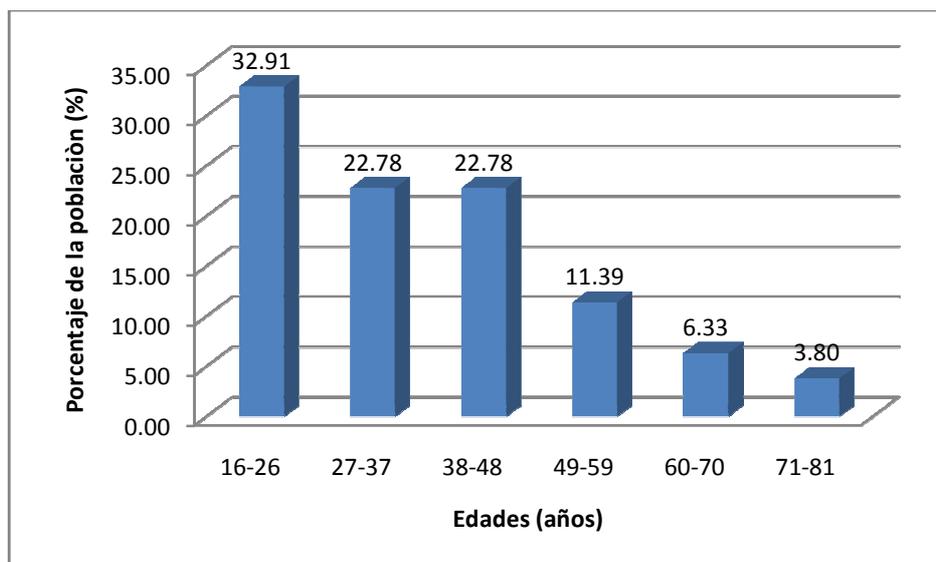


Figura 5. Distribución de edades de la población estudiada, se observa que la mayor parte de los pacientes oncohematológicos que iniciaron una QT antineoplásica se encuentran en edad productiva.

Es importante hacer mención que en poco más del 50% de los 104 ciclos de tratamiento antineoplásico se prescribió Filgrastim, de los cuales con base en los criterios de inclusión y exclusión se obtuvieron los resultados que a continuación se detallan.



Como ya se había mencionado en la metodología, tanto los pacientes con VIH como aquellos que fueron dados de alta el día 6 de su QT o antes fueron descartados del estudio. Los primeros debido a las anormalidades hematológicas (leucocitopenia, linfocitopenia y neutropenia) propias del VIH, que se agravan posteriormente al progresar a SIDA.^{18,51}

Los pacientes dados de alta en día 6 o antes fueron descartados debido al pobre seguimiento que se les puede dar una vez abandonado el hospital, estos pacientes reciben solo de 0 a 2 dosis máximo de Filgrastim mientras están hospitalizados, una vez que son dados de alta las condiciones que pueden controlarse en un ambiente hospitalario (administración de medicamentos, estudios de laboratorio, monitorización diaria de condiciones generales del paciente, etc.) desaparecen por completo y otros factores, como por ejemplo la exposición a grandes poblaciones al viajar en transportes públicos, ambiente de origen rural o urbano que favorezca el riesgo de infección, manejo ambulatorio inadecuado, etc. pueden afectar la respuesta del paciente.⁵²

Un total de 6 QT administradas en pacientes con VIH fueron registradas durante el periodo de tiempo estudiado, mientras que las administradas en pacientes dados de altas en su día 6 o antes fueron 31, por lo que al final un total de 67 registros de inicio de QT en 53 pacientes fueron incluidos en el estudio. (Ver cuadro 2)

	No. De QT administradas
Total	104
Descartadas por VIH	6
Descartadas por alta antes del día 6	31
Incluidas en el estudio	67

Cuadro 2. Proceso de exclusión de la población según los criterios de inclusión y exclusión expuestos en la metodología.



1.1. Tipos de Enfermedades y Tratamientos.

Todos los 53 pacientes incluidos en el estudio sufrían de padecimientos hematológicos, en los que se incluyen diferentes tipos de leucemias, linfomas y mielomas. Sin embargo la prevalencia de Leucemia y Linfoma fue por mucho superior a la incidencia de Mieloma, con más del 95% de los pacientes entre ambos padecimientos. (Ver figura 6)

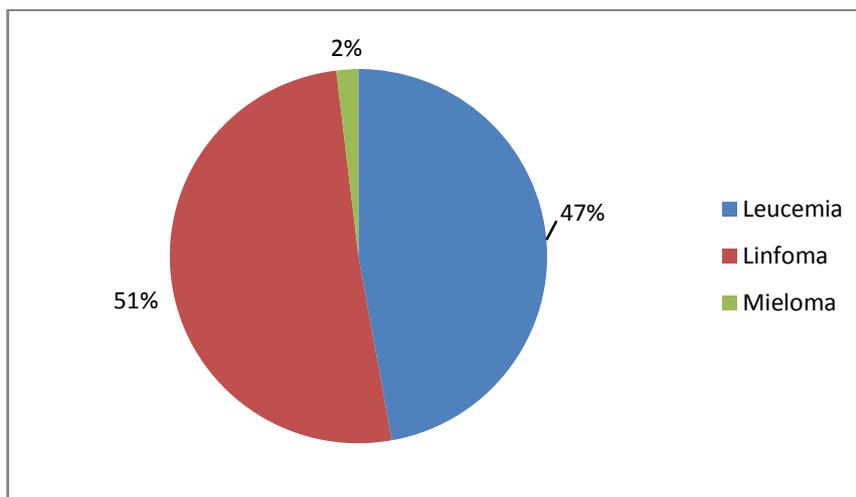


Figura 6. Padecimientos más comunes en los pacientes oncohematológicos del Instituto.

Esta incidencia es sumamente relevante para el estudio debido a que generalmente los pacientes con leucemias suelen ser más susceptibles a la mielosupresión inducida por la QT, por lo que es más común observar la prescripción y administración de Filgrastim en pacientes con Leucemia, mientras que en pacientes con Linfoma es más común esta prescripción solo cuando se intensifican las dosis de QT.^{14,53}

Por otro lado, los regímenes quimioterapéuticos más utilizados fueron HCVAD, IDA FLAG, ICE, ESHAP, CHOP e HIDAC (véase Apéndice III), con poco más del 70% de las QT administradas, el 30% restante fueron regímenes distintos que no se administraron más de tres veces durante el periodo estudiado. Esta relación, entre esquemas de QT y padecimiento se observa con más detalle a continuación:

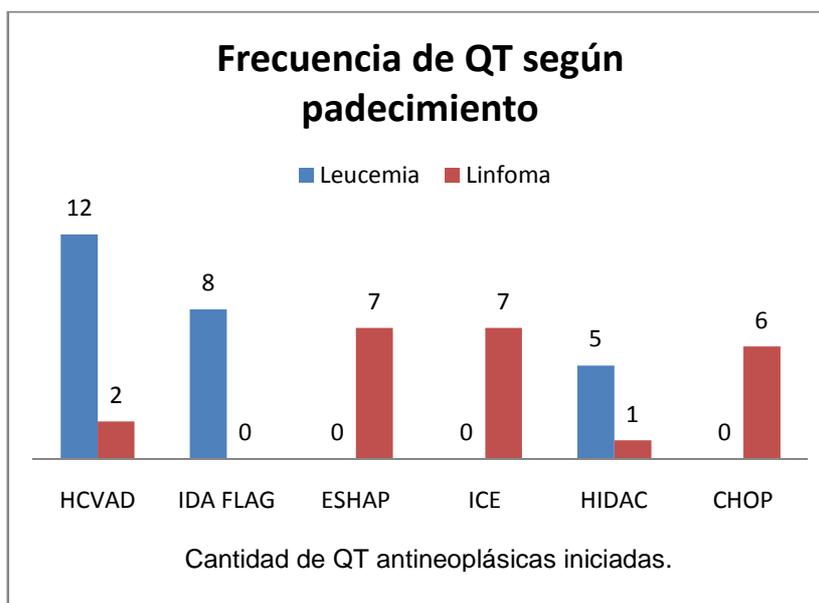


Figura 7. Esquemas más comúnmente utilizados en el INCan durante el periodo de tiempo estudiado según padecimiento. Se observa que en el caso de las Leucemias, los esquemas más usados son HCVAD, IDA FLAG e HIDAC, mientras que para Linfomas son ESHAP, ICE y CHOP. (Descripción detallada de cada esquema en Apéndice III).

Cabe destacar que cinco de los seis esquemas más utilizados, con excepción de HIDAC, poseen un riesgo relativo de FN igual o mayor a 20%, de acuerdo con las guías internacionales para la utilización de FEC-G^{19,20,21} lo que indica que un FEC debe ser administrado como profilaxis. Además, cerca del 58% del total de los esquemas se encontraban en su primer ciclo de QT, donde fácilmente puede identificarse el riesgo de desarrollar FN en ciclos posteriores, ya que si el paciente padece de FN durante su primer ciclo de QT entonces debe ser tratado mediante profilaxis secundaria con Filgrastim en los ciclos posteriores.²⁶

En cuanto al estudio, este se dividió en cuatro grupos:

- ⊕ Grupo A: se prescribió y administró Filgrastim. (16 QT en 13 pacientes)
- ⊕ Grupo B: se prescribió y no se administró Filgrastim. (1 QT en 1 paciente)



Estudio de la Utilización de Filgrastim

- ⊕ Grupo C: no se prescribió y se administró Filgrastim. (5 QT en 5 pacientes)
- ⊕ Grupo D: no se prescribió y no se administró Filgrastim. (45 QT en 32 pacientes)

Dos grupos, A y D, son los ideales, ya que siguieron las indicaciones de la OM o EE, mientras que los grupos B y C no lo hicieron, reflejando un uso inadecuado del medicamento. Cabe aclarar que el Grupo A es el de mayor interés debido al enfoque y objetivos de este estudio. Mientras que el grupo D se incluyó solamente como grupo de comparación en cuenta a la aparición de Neutropenia (Véase apartado Neutropenia) y también a causa del hallazgo de ciertas inconsistencias en el uso de Filgrastim (Véase apartado Adquisición).

En algunas ocasiones el médico no tiene el tiempo suficiente para realizar por escrito una prescripción y da la orden de administración de manera verbal al personal de enfermería, este error de medicación puede ser el caso del grupo C, mientras que falta de dinero, retraso en la adquisición del medicamento, etc. pueden ser responsables de los casos incluidos en el grupo B.

	Se prescribió	NO se prescribió	Total
Se administró	A (23.9%)	C (7.5%)	31.4%
NO se administró	B (1.5%)	D (67.1%)	68.6%
Total	25.4%	74.6%	100%

Cuadro 3. Distribución de los grupos en que se dividió la población.



El cuadro 3 detalla el porcentaje de la población al que pertenece cada grupo. Aunque la mayoría se encuentra dentro de los grupos A y D, aún existen registros que son un ejemplo del mal uso de los medicamentos, los grupos B y C.

Aunque es poco el porcentaje de pacientes en los grupos B y C, su implicación clínica siempre será significativa pues en cualquiera de los dos casos, y por tratarse de una patología tan compleja como el cáncer, un error en la farmacoterapia puede llegar a ser irreparable.

Poniendo de lado las posibles causas que justifiquen la incongruencia entre la prescripción y la administración, los grupos C y B se clasifican como fallas de necesidad de la farmacoterapia, en el caso del grupo C los pacientes reciben un medicamento que no necesitan, lo cual puede generar diversas reacciones adversas e interacciones medicamentosas.⁵⁴ En el caso del grupo B los pacientes no reciben el medicamento que necesitan, lo cual es sumamente grave en el caso de pacientes mielosuprimidos cuya susceptibilidad de adquirir una infección que comprometa su vida es muy elevada.

Estos grupos se abordarán detalladamente en los capítulos posteriores, tanto su importancia, como las posibles razones que pudieron haberlos originado.

2. Marcas Comerciales.

En este estudio se analizó la cantidad de marcas promedio que utilizaron los pacientes por ciclo de QT. Se encontró que en poco más del 60% de los pacientes se entregó y administró solo una marca de Filgrastim durante su tratamiento, mientras que 31% utilizó dos marcas de manera intercalada. Por último, solo el 6% de los pacientes usaron tres marcas durante su tratamiento, cabe aclarar que dentro de este grupo se encontró al único paciente al que se le administró el medicamento innovador. Se requieren estudios para profundizar bajo dichas condiciones, sin embargo, en este paciente el medicamento innovador fue el único que resultó eficaz, 3 dosis fueron suficientes para elevar su CNA a niveles



normales, mientras que con las dos marcas de biocomparables el paciente no mostro resultado alguno, manteniendo un estado neutropenico durante las 16 aplicaciones de los mismos.



Figura 8. Porcentaje de pacientes que utilizó una, dos y hasta tres marcas durante su hospitalización.

En el grupo C, donde el Filgrastim fue administrado más no prescrito, aunque estrictamente esto nunca debió haber sucedido, a todos los pacientes se les fue administrada una única marca comercial.

Las marcas comerciales de Filgrastim utilizadas por los pacientes durante el tiempo del estudio fueron de los laboratorios Roche (innovador), Pisa, Probiomed y Teva, siendo la más utilizada Pisa con el 65.74% de las aplicaciones, seguida de Teva con el 25.50%, Probiomed con 6.37% y por último Roche con 2.39%.

Aunque en el caso de Filgrastim el uso de diferentes marcas durante el mismo tratamiento no genere inmunogenicidad (no existe evidencia), el estudio de marcas refleja la situación de muchos medicamentos en el hospital, incluyendo otros biotecnológicos que si pueden generarla.



3. Adquisición.

Para el estudio de Adquisición de las dosis de Filgrastim todos los grupos fueron analizados, debido a que, aunque no se les administró el medicamento, en diversas ocasiones el paciente, por orden del médico, lo adquirió “por si llegaba a necesitarlo”.

Es importante mencionar que una vez el medicamento es vendido por la Farmacia del Instituto al paciente no se conoce la manera en que éste lo almacena y no es hasta que lo entrega al Centro de Mezclas que se tiene nuevamente un control sobre él. Es posible que durante el tiempo que el paciente se hace cargo del Filgrastim, que pueden ser horas o hasta días, no lo almacene adecuadamente, por esta razón no se puede afirmar que el medicamento sea eficaz o no según su marca, ya que no se tiene un completo control sobre todo su almacenamiento.

Los pacientes adquirirían su medicamento de diversas maneras, mediante la compra, subrogación o bien por donación. Esta última es realizada principalmente por diversas Fundaciones independientes, no relacionadas al INCAN, dedicadas a brindar apoyo a los pacientes con cáncer.

Adquisición	No. De Dosis (300mcg)				Total	Porcentaje (%)
	A	B	C	D		
Grupos						
Donación	85	10	3	23	121	39.9
Farmacia del Instituto	59	0	9	10	78	25.7
Seguro Popular	56	0	8	15	79	26.1
Subrogado	25	0	0	0	25	8.25
Total	225	10	20	48	303	
Porcentaje (%)	74.3	3.3	6.6	15.8		

Cuadro 4. Origen de todas las dosis de Filgrastim entregadas por los pacientes en todos los grupos.



Estudio de la Utilización de Filgrastim

El conteo total de dosis se observa en el cuadro 4, donde se aprecia que la mayor parte del medicamento entregado tuvo por procedencia la donación, seguido del Seguro Popular (financiado por el gobierno federal), compra en la farmacia del Instituto y por último el medicamento proporcionado por otras Instituciones (subrogado).

Además aproximadamente el 74% del medicamento entregado pertenecía al grupo A, sin embargo, se entregó más medicamento por parte del grupo D, aunque también es cierto que en este grupo se encuentra la mayor parte de la población, es de recordar que en este grupo, Filgrastim ni se prescribió ni se administró. Incluso el grupo C entregó más medicamento que el B, donde Filgrastim si fue prescrito.

La donación fue el principal y más común de los orígenes de obtención del medicamento con aproximadamente el 40% del total de las dosis de Filgrastim entregadas. Además es de aclararse que la primera y única causa de no entrega de Filgrastim fue la falta de ingresos del paciente. El elevado costo del Factor Estimulante dificulta la adquisición del tratamiento completo lo cual impacta directamente en la adherencia al tratamiento y por tanto en la salud del paciente. (Véase apartado Adherencia Farmacoterapéutica)

En lo que respecta al grupo B, aunque tan solo con 10 dosis, todas ellas fueron donadas al paciente. En este grupo es de pensarse la razón por la cual el Filgrastim no fue administrado siendo que fue prescrito como profilaxis y además entregado por parte del paciente. Es posible que un error en el día que debía iniciar el tratamiento con Filgrastim en la Orden Médica haya generado dicha situación. En éste caso, el paciente fue dado de alta en su día 7 según la QT sin que se le hubiera administrado Filgrastim, por lo que no conocemos si efectivamente le fue administrado en su hogar sin sobrepasar las 72hrs del periodo de aceptación para el inicio del tratamiento o no.

Veinte dosis fueron almacenadas para los pacientes del grupo C, para su futura, aunque no prescrita, administración. En este caso se observa que los pacientes





del Grupo C adquirieron sus dosis mayoritariamente comprándolas en la farmacia del Instituto (45%) y mediante el Seguro Popular (40%), y por último, contrario al comportamiento de otros grupos, muy pocas dosis fueron adquiridas mediante donación (15%).

El caso del grupo D es especial, debido a que aunque no se les prescribió Filgrastim ni se les administró, los pacientes entregaron su medicamento al Centro de Mezclas, 48 dosis en total, en su mayoría por órdenes del médico en caso de que llegara a necesitarlo. 48% obtenido por medio de la donación, 31% por el Seguro Popular y 21% mediante compras en la farmacia. En este caso el medicamento donado bien pudo haber sido entregado a un paciente que sí lo necesitara.

4. Indicación: Tratamiento o Profilaxis.

Todos los pacientes a los que se les prescribió y administró Filgrastim (grupo A) sufrieron de neutropenia en algún momento de su hospitalización, aún bajo tratamiento con Filgrastim. En este sentido es importante recordar que los regímenes quimioterapéuticos más utilizados eran altamente mielosupresivos con un 20% o más riesgo de presentar FN.^{19,20,21}

4.1. Grupo A.

En el caso específico del Grupo A, los esquemas HCVAD (50%) e IDA FLAG (25%) fueron los más comunes, sin contar que el 68% de las QT se encontraban en su primer ciclo, lo cual favoreció la aparición de Neutropenia.

Durante el estudio se observó que en más del 50% de las QT iniciadas en este grupo se prescribió Filgrastim al inicio de la misma, con lo que fue utilizado como profilaxis, mientras que en un 25% se utilizó como tratamiento. Es importante recalcar que en el 6% restante se utilizó Pegfilgrastim (la forma pegilada del Filgrastim cuya utilización consiste en una sola aplicación al inicio del ciclo de QT)





como profilaxis antes de que se desarrollara la neutropenia, sin embargo al no ser suficiente, el médico decidió, como medida para controlar la neutropenia, continuar con la aplicación diaria de Filgrastim posterior a la QT.

Filgrastim fue utilizado como profilaxis primaria en el 56% de las QT durante el periodo de tiempo estudiado. Ya que todos estos pacientes padecieron de neutropenia durante su primer ciclo de QT, lo recomendable sería continuar con la profilaxis secundaria durante los ciclos posteriores.

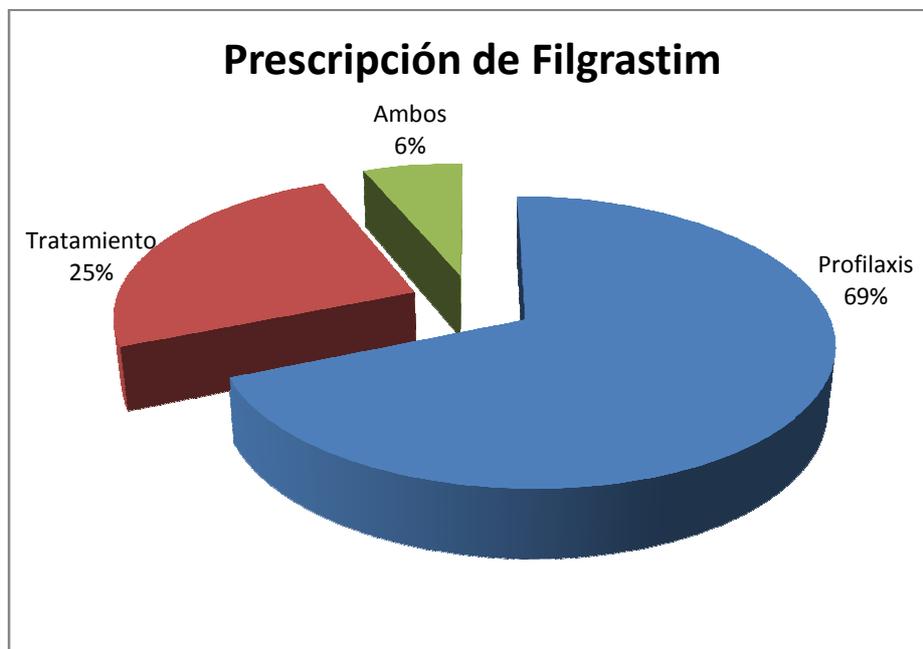


Figura 9. Propósito con que se administró Filgrastim. En el caso del 6% titulado como “Ambos”, se refiere a la utilización conjunta de Pegfilgrastim como profilaxis al inicio de la QT y Filgrastim como tratamiento posterior a la administración del medicamento antineoplásico.

Aunque todos los pacientes sufrieron Neutropenia en algún momento de su hospitalización ninguno reingreso posteriormente por FN como lo hicieron algunos pacientes del grupo D (Ver apartado Reingreso debido a Neutropenia Febril). Aunque en algunos casos la hospitalización se prolongó por bastante tiempo (probablemente debido a otros factores de riesgo sumados a la QT mielosupresiva y ciclo quimioterapéutico), el evento de la Neutropenia remitió por completo y los



pacientes pudieron o bien irse de alta, o bien iniciar un nuevo ciclo de QT antineoplásica.

En el caso del grupo B, aunque el Filgrastim fue prescrito desde un inicio para ser utilizado como profilaxis de la Neutropenia, no se administró y por tanto perdió su objetivo, no fue considerado ni profilaxis ni tratamiento.

4.2. Grupo C.

En el grupo C la utilización del Filgrastim se justifica en el único paciente que sufrió de Neutropenia durante su hospitalización y fue tratado con Filgrastim durante 3 días habiendo recuperación en la última aplicación. El resto de los tratamientos dentro de este grupo representando el 6% del total de tratamientos en los dos meses del estudio, nunca padecieron de Neutropenia durante la hospitalización y todas las aplicaciones de Filgrastim se hicieron mientras el CNA era normal.

Es de aclararse que en todos estos pacientes se inició la administración de Filgrastim el día 6 de su QT, excepto en el paciente de la Neutropenia, en cuyo caso se inició hasta el día 20, día que requería del tratamiento. A tres de los cinco pacientes que integran el grupo C, se les administró el medicamento justo el día en que se les dio de alta, lo que hace pensar que quizás continuaran con este tratamiento en casa.

En este grupo se utilizó Filgrastim como tratamiento tan solo en uno de los pacientes, el resto, conjeturando que era la intención del médico, fue usado como profilaxis pues todas las QT prescritas tienen más del 20% de riesgo de FN según las guías internacionales.^{19,20,21}



5. Monitoreo de la Utilización.

Hasta ahora se ha descrito y estudiado parte de la cadena de utilización del Filgrastim, incluyendo su procedencia (adquisición), el número de marcas comerciales que utilizaron los pacientes por ciclo de QT, e incluso el objetivo de la prescripción de Filgrastim, ya sea como profilaxis o como tratamiento.

Aún así, la dispensación, competencia inherente del Farmacéutico de Hospital, no se lleva a cabo en el Instituto, debido a que no se cuenta con un servicio de Farmacia Hospitalaria que lo realice. La etapa de seguimiento tampoco se lleva a cabo, por lo que hechos tales como desaciertos en el día de inicio del tratamiento con Filgrastim, la administración aún cuando el Conteo de Neutrófilos Absolutos es normal o mayor a los niveles normales, la administración por más de 14 días consecutivos, una frecuencia de administración diferente a la recomendada o bien posibilidades de presentarse una interacción medicamentosa, hechos que podrían ser evitados si se contara con este servicio.^{31,37,42,54}

Para determinar que tan relevante es la ausencia de un servicio de Farmacia Hospitalaria especialmente en la etapa de seguimiento de la cadena de utilización de Filgrastim, las situaciones descritas anteriormente se estudian y detallan a continuación.

5.1. Día que inicia la administración de Filgrastim.

En todas las órdenes médicas en las que se prescribió Filgrastim desde un inicio de la QT (profilaxis) se indicó que el tratamiento debía iniciarse a partir del día 5. Sin embargo dentro del grupo A esta indicación fue seguida en tan solo el 36.3% de los casos, el resto, 63.7%, se administró ya fuere antes de éste día o después. (Ver figura 10)

Aunque en el 27.3% de los casos el Filgrastim se administró después del día 5, en ninguno de ellos se administró con un retraso mayor a 72 hrs después de





completada la QT, tiempo límite para conseguir la máxima efectividad,²⁶ aunque siguen considerándose como fallos en el acatamiento de la orden médica.

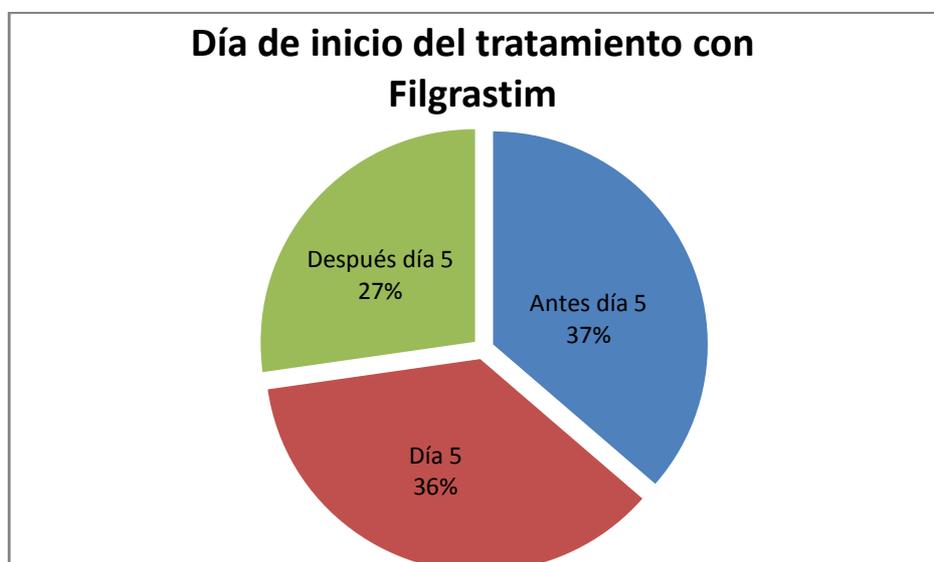


Figura 10. Frecuencia con que se administró Filgrastim el día que indicaba la OM o EE.

Sin embargo las administraciones antes del día 5, que fueron igual de frecuentes que las administraciones del día 5, 36.3%, sí son relevantes, ya que al utilizarse quimioterapias que induce neutropenia, es forzoso que los FEC-G se administren ya sea 24 hrs antes o 24 hrs posteriores a la QT, de otro modo es probable que el efecto terapéutico del Filgrastim se vea comprometido.²⁵

El caso del grupo C discutido brevemente con anterioridad, la administración de Filgrastim se dio después del día 5, al igual que en el grupo A, estos retrasos no fueron mayores a 72 hrs, excepto en un tratamiento en el cual se presentó la neutropenia hasta el día 20.

5.2. Conteo de Neutrófilos Absolutos.

Durante este estudio, en el grupo A se encontró que al 50% de los pacientes se les suspendió el Filgrastim cuando su CNA alcanzó niveles basales (entre 1400 y 6500 células/mL) en un periodo de tiempo no mayor a 14 días, sin embargo en el



Estudio de la Utilización de Filgrastim

otro 50% tardo en suspenderse entre 2 y 4 días después de alcanzados los niveles basales, en los que el 25% de las ocasiones el CNA se elevó hasta alcanzar las 10,000 células/mL.

Esta situación se observa con claridad en el cuadro 5, donde la columna de “Días” representa el conteo total de días en los cuales el paciente recibió Filgrastim teniendo un CNA en niveles normales. Así, el cero significa que en el 12.5% de los tratamientos no se administró Filgrastim cuando el paciente tenía un CNA normal; y el 4 quiere decir que en 12.5% de los tratamientos, se administró Filgrastim durante 4 días en los cuales el paciente tenía un CNA normal. Las filas sombreadas representan las situaciones en las cuales la suspensión de Filgrastim tardó más de un día. Fue en dichas situaciones que algunos pacientes (25%) alcanzaron las 10,000/mL en su CNA.

Días	Porcentaje del Grupo A (%)
0	12.5
1	37.5
2	18.75
3	18.75
4	12.5

Cuadro 5. Porcentaje de tratamientos en los que se administró Filgrastim cuando el paciente presentaba niveles normales de CNA y número de días que esto sucedió.

En lo que respecta al grupo C, en el total de los tratamientos se administró Filgrastim cuando el CNA era normal, en el 80% de los casos esto sucedió tan solo por un día, pero en el 20% durante tres días, sin embargo en ningún momento se alcanzaron las 10,000 células/mL.

Es importante recordar que Filgrastim no es un medicamento económico, por lo que las aplicaciones del mismo cuando no son necesarias (el paciente ya ha alcanzado niveles normales de CNA) puede que no afecte la salud del paciente, pero si su economía.





La administración de Filgrastim cuando éste no es necesario, bien podría evitarse mediante la incorporación de un profesional Farmacéutico que lleve a cabo el seguimiento Farmacoterapéutico.

5.3. Frecuencia y Duración del Tratamiento.

En este estudio, solo en el grupo A existieron tres tratamientos que se prolongaron por más de 14 días consecutivos, dos de ellos lograron alcanzar niveles basales en el CNA, el otro incluso llegó a rebasar las 10,000 células/mL. Un dato interesante es que dos de estas prolongaciones iniciaron el tratamiento con Filgrastim el día 1, es probable que el efecto mielosupresivo de la QT haya impactado sobre el efecto terapéutico del Filgrastim, sin embargo esto no puede afirmarse hasta que se realice un estudio enfocado en este respecto dentro del mismo Instituto. Debe aclararse que en estos tres tratamientos la adherencia fue excelente, diariamente por más de 14 días los pacientes recibieron una dosis de Filgrastim.

Igualmente, el cambio en la frecuencia de administración (300mcg cada 12 hrs, siendo que lo recomendado son 300mcg cada 24 hrs) solo se observó en dos tratamientos del grupo A, ninguno de los cuales se prolongó más de 14 días y ambos alcanzaron un CNA en niveles basales. ¿Es posible que el cambio en la frecuencia de administración sea una medida más efectiva para combatir la neutropenia que la prolongación en la duración del tratamiento? Esta duda también debe resolverse mediante un estudio donde se incluyan más pacientes bajo dichas situaciones.

5.4. Riesgo de Interacciones Medicamentosas.

Las Interacciones Medicamentosas con Filgrastim son pocas, hasta ahora solo se conocen tres mayores con Topotecan, Litio y Vincristina.²⁵ Durante el periodo de tiempo que duró el estudio, a ningún paciente se le prescribió Topotecan ni Litio,



sin embargo la Vincristina es un medicamento altamente utilizado dentro de los regímenes quimioterapéuticos en el Instituto.

El esquema HCVAD en su fase A (véase Apéndice III), indica la administración de la Vincristina en los días 4 y 11, si Filgrastim es administrado el día 5, 24hrs posteriores a la QT no existirán riesgo de interacción con la Vincristina, sin embargo en el día 11, si el paciente sigue presentando niveles bajos de CNA, Filgrastim continuará siendo administrado y por tanto existirá un riesgo de interacción con la Vincristina, provocando una neuropatía periférica severa.²⁵

Durante este estudio se detecto que tan solo en el 31% de los pacientes del grupo A se les administró Vincristina y Filgrastim con una diferencia menor a 24 horas, lo que supuso un riesgo para estos pacientes. No se llevó a cabo un seguimiento para afirmar cuántos de estos pacientes realmente presentaron la reacción adversa consecuencia de esta interacción, por ello se habla solo de un riesgo de interacción, es necesario realizar un estudio de Farmacovigilancia Intensiva que permita conocer dichas consecuencias. En el resto de los grupos no se presentó ningún riesgo de interacción medicamentosa.

Como se mencionó anteriormente, estos posibles riesgos podrían ser bien prevenidos mediante la intervención de un profesional Farmacéutico que lleve a cabo un adecuado seguimiento farmacoterapéutico.^{31,37,42,54}



6. Adherencia Farmacoterapéutica.

La adherencia al tratamiento terapéutico es sumamente importante si se quiere obtener el máximo beneficio del mismo, esta adherencia suele ser más relevante para unos medicamentos que para otros, este es el caso del Filgrastim, donde cada aplicación es imprescindible para lograr el objetivo terapéutico del mismo.²⁶ Sin embargo, bajo algunas circunstancias el apego al tratamiento se convierte en algo difícil de realizar, sobre todo en farmacoterapias como la del cáncer con gran cantidad de medicamentos costosos. Filgrastim, siendo un biotecnológico tiene un precio elevado que aunado a su administración diaria, causa un gran impacto económico en los pacientes que lo consumen.

Como ya se ha mencionado, el prácticamente 40% del Filgrastim entregado fue donado, lo que corrobora que los pacientes no están en condiciones de solventar dicho gasto. En este sentido, tan solo un 31% de los tratamientos del grupo A fue administrado diariamente sin dosis salteada alguna, esto quiere decir que en el 69% de los casos, el Filgrastim se administra de forma intermitente.

El aproximadamente 70% de prevalencia de apego ideal (aplicación diaria de Filgrastim durante el periodo de tiempo necesario para alcanzar niveles normales en el CNA, sin saltar una sola dosis) se logro en pacientes afiliados al Seguro Popular, mientras que, en el caso de los pacientes que compraron su medicamento en la farmacia del Instituto, ninguno presentó este tipo de apego e incluso los pacientes que lo consiguieron por medio de donaciones lograron una mejor adherencia al tratamiento (Ver cuadro 6).

Adquisición	Frecuencia de apego ideal
Seguro Popular	0.7
Donación	0.2
Compra	0

Cuadro 6. Frecuencia en que el apego ideal se presenta según la adquisición. El único paciente que contó con el medicamento innovador lo obtuvo por medio de una donación.



Estudio de la Utilización de Filgrastim

Obviamente esta falta de apego impacta en la efectividad del medicamento, es posible que al mejorar la adherencia, se acorte la duración del tratamiento y por lo tanto también lo haga la hospitalización. Si en algún momento se ha dudado de la eficacia del Filgrastim como FEC-G, primero debe tomarse en cuenta que no se está utilizando correctamente, al menos no en lo que respecta a su administración diaria, sin embargo la adquisición del medicamento es algo que el médico poco puede controlar, en realidad debería realizarse un estudio Farmacoeconómico serio que deje ver si en una situación de bajo apego, la utilización de Filgrastim es costo-efectiva, o es mejor tratar las consecuencias de la FN. Es de recordarse que el Filgrastim no es el único FEC-G existente en el mercado, y que posiblemente la utilización de otras alternativas terapéuticas, más económicas o bien de corta duración (como es el caso del Pegfilgrastim), podrían ser evaluadas.

Un dato más que se relacionó con la adherencia fueron las aplicaciones totales de Filgrastim, como ya se había mencionado solo tres tratamientos fueron administrados por más de 14 días consecutivos, sin saltarse ninguna dosis: un apego ideal, logrando elevar el CNA a niveles basales normales. Sin embargo es de aclararse que dos de estos tratamientos lograron llegar a su objetivo terapéutico solo hasta que se administró el medicamento diariamente (ver cuadro 7), corroborando que la adherencia es sumamente importante en el tratamiento con Filgrastim.

Tratamiento	Días totales de administración	Día de inicio Filgrastim
1	15	14
2	25	1
3	26	1

Cuadro 7. Tratamientos que tuvieron un apego ideal por más de 14 días consecutivos.

En el cuadro anterior se observa que el tratamiento 1 se inició hasta el día 14 de la QT, por lo que se prescribió con el objetivo de tratar una neutropenia ya establecida, es de mencionarse que fue éste tratamiento el que además tuvo una profilaxis secundaria con Pegfilgrastim al inicio de la QT, sin embargo, el apego en



la farmacoterapia con Filgrastim se mantuvo durante todo el tratamiento y como resultado el día 15 de administración se llegó a niveles normales en el CNA. Los tratamientos 2 y 3, fueron prescritos con el objetivo de servir como profilaxis ya que se administraron desde muy temprano en la QT, sin embargo la administración fue intermitente al inicio, con saltos de dosis, alcanzando los niveles normales en el CNA hasta que su apego fue ideal por más de 14 días consecutivos.

Los tratamientos mencionados en el párrafo anterior no fueron los únicos tratamientos con apegos ideales, y tampoco fueron los únicos en los que se administraron más de 14 dosis de Filgrastim. Algunos tratamientos con adherencia ideal no llegaron a los 14 días consecutivos, mientras que en algunos tratamientos de poca adherencia se administraron más de 14 dosis de manera "intermitente", es decir, a días se administraban, a días no. Es necesario mencionar que el promedio de días en que se administró Filgrastim en pacientes con apegos ideales fue de 8.4, mientras que el promedio en aquellos con adherencia "intermitente" fue de 14 días, llegando, en algunas ocasiones, a alcanzar hasta las 26 administraciones (véase cuadro 7). Lo que nuevamente reitera que en el tratamiento con Filgrastim, es verdaderamente importante la adherencia farmacoterapéutica y que al mejorar esta, la duración del tratamiento, se acorta.



7. Neutropenia.

La Neutropenia es una de los eventos adversos más delicados consecuencia del tratamiento de la QT mielosupresiva, sobre todo por el riesgo de contraer alguna infección que, por la misma condición, el sistema inmunológico no puede contraatacar. Es por ello que la utilización de los FEC es tan importante durante éste periodo para evitar posteriormente tratar las consecuencias de dichas infecciones.^{14, 24}

Como se ha mencionado anteriormente, las aplicaciones de Filgrastim, en su mayoría, no se realizaron diariamente, por lo que la efectividad del medicamento se ve comprometida. Aún así se documentó la cuenta del total del número de días que al paciente le fue administrado Filgrastim, ya fueren aplicaciones salteadas o no, y la cuenta de los días que el paciente sufrió Neutropenia concomitantemente a la administración del medicamento, con ambos datos se logro calcular la frecuencia relativa de la aparición de la neutropenia.

El cuadro 8 muestra con detalle la situación de cada tratamiento incluido en el grupo A. En este caso no se observa ninguna tendencia que explique el comportamiento de la incidencia de Neutropenia en los días en que se administraba Filgrastim, lo cual es de esperarse ya que factores como falta de apego, utilización de diferentes marcas comerciales e inexactitud en el día de su primera aplicación influyen en la respuesta terapéutica del Filgrastim. Además es de recalcar nuevamente que dentro del grupo A, todos los pacientes sufrieron de Neutropenia en algún momento de su hospitalización.

En el grupo B, al igual que en el grupo A, el 100% de los pacientes sufrió de Neutropenia, sin embargo en ningún momento se administró el medicamento, por lo que la incidencia de la misma con respecto a la administración es imposible de calcular. En el grupo C, solo un paciente sufrió de Neutropenia por dos días a la vez que se le administró Filgrastim, al resto le fue administrado Filgrastim con CNA en niveles normales, como se había mencionado en el apartado Conteo de Neutrófilos Absolutos en el capítulo de Monitoreo de la Utilización.





Tratamiento administrados	Días con Filgrastim y		Frecuencia Relativa
	Días con Filgrastim	presencia de Neutropenia	
1	1	0	0
2	2	1	0.50
3	3	1	0.33
4	6	4	0.67
5	6	4	0.67
6	6	5	0.83
7	9	2	0.22
8	11	8	0.73
9	11	10	0.91
10	14	13	0.93
11	15	12	0.80
12	16	14	0.87
13	19	19	1
14	25	18	0.72
15	26	20	0.77
16	26	25	0.96

Cuadro 8. Días de Neutropenia con administración de Filgrastim en el grupo A. El cuadro muestra la incidencia de Neutropenia severa (grado 3 y 4) por paciente durante la hospitalización mediante la relación de días en los que se administró Filgrastim y los días que se presentó la Neutropenia cuando se administraba Filgrastim.

Por otro lado al grupo D, pacientes a los que no se les prescribió ni administró Filgrastim, se le puede dividir en aquellos que no utilizaron Filgrastim ni ningún otro FEC-G y en los que utilizaron Pegfilgrastim. En estos últimos sucedió que el 50% sufrió de Neutropenia durante su hospitalización, comparado con el 100% de los pacientes que la padecieron en el grupo A; además ninguno regreso por FN, sin embargo estas cifras no deben tomarse con tanta seriedad, ya que fueron muy pocos los pacientes a los que se les prescribió Pegfilgrastim, si se quisiera comparar realmente la eficacia entre ambos tratamientos es necesario ampliar el número de pacientes que utilicen Pegfilgrastim. En cuanto a los pacientes del grupo D que no utilizaron ningún tipo de FEC-G, 55% padecieron de Neutropenia en algún momento de su hospitalización.



7.1. Reingreso debido a Neutropenia Febril.

La Neutropenia Febril suele tener como único síntoma fiebre mayor a 38°C, dificultando su diagnóstico.^{10,13,55} Durante su hospitalización, a los pacientes oncohematológicos bajo regímenes quimioterapéuticos se les monitorea la temperatura diariamente y en cada turno para detectar cualquier elevación de la misma, así mismo, se les realizan frecuentemente biometrías hemáticas para supervisar el CNA, en caso de que estos disminuyan, las biometrías se realizan casi todos los días. De esta manera, la detección de la Neutropenia y la FN en pacientes hospitalizados fue siempre temprana y tratada de manera inmediata, lo que obviamente no sucede en pacientes ambulatorios.

Como bien se había mencionado antes, ninguno de los pacientes del grupo A reingreso a ser hospitalizado por FN, en comparación con el 13% de los pacientes a los que no se les administró FEC alguno del grupo D (excluyéndose aquí a los pacientes que recibieron Pegfilgrastim de este grupo). A su reingreso en el Instituto solo al 40% se les administró Filgrastim como tratamiento de la FN logrando su recuperación entre 3 y 4 días. Igualmente ni en el grupo B ni en el C hubo reingresos hospitalarios.

Si bien los pacientes que se fueron de alta el día 5 o antes no fueron incluidos en el estudio debido a la poca utilización que tuvieron del medicamento en cuestión, conviene analizar un poco la incidencia de reingreso debido a FN para saber si está puede relacionarse con su temprana alta. En este sentido el 41% de los pacientes regresaron debido a la FN después de 5 a 7 días de su alta. Del total de reingresos, al 73% se le mantuvo en tratamiento con Filgrastim entre 5 a 9 días hasta alcanzar la recuperación hematológica.

Es necesario aclarar que el 100% de los reingresos hospitalarios, incluyendo los ocurridos en el grupo D y los de aquellos pacientes con altas antes del día 6, fueron considerados como reingresos tempranos debido a que sucedieron antes de completar los 30 días tras el alta.



Los pacientes que recibieron Filgrastim durante su hospitalización y lograron la recuperación hematológica (grupo A) no regresaron nuevamente debido a la FN, lo que proporciona un punto a favor en la utilización de FEC-G, sin embargo, en aquellos pacientes a los que se les dio de alta antes del día 6 y que continuaron o iniciaron su tratamiento con Filgrastim en su hogar, se les debe proporcionar un mejor seguimiento a manera de prevenir su reingreso temprano que a la larga puede ser incluso más costoso que si se hubieran quedado hospitalizados un poco más y con tratamiento con Filgrastim desde un inicio.^{3,24}

8. Monitoreo de Registros Hospitalarios.

Una de los pasos en la cadena de utilización de medicamentos es la prescripción, en ella recae gran parte de la responsabilidad del uso adecuado de los medicamentos. Durante este estudio se lograron documentar un total de 505 registros del día en que se encontraban los pacientes según la QT en la OM y EE.

La prescripción de Filgrastim, así como la de otros medicamentos, deberían estar presentes tanto en la OM como en el EE, sin embargo esto solo sucedió en el 41% de los inicios de QT, en el resto (59%) se especificaba la prescripción solo en uno de los dos, ya fuere en la OM o en el EE y tomando en cuenta que enfermería sigue solamente a la OM, estas omisiones son sumamente importantes.

En cuanto al día en que se encontraban los pacientes según la QT, se tienen dos registros diarios, uno de la OM y otro del EE, llamaremos registro correcto a aquel que concuerda verdaderamente con la realidad. Así se encontraron que solo en el 39.6% de los casos, la OM y el EE concordaron entre ellos, es decir, ambos documentos especificaban el mismo día de QT, lo que no significaba que fueran correctos pues de entre estos registros solo el 74% mostraba el día verdadero en que se encontraba el paciente, es decir, solo en el 30% del total de registros tanto el EE como la OM coincidían y ambos mostraban el día correcto de QT en que se encontraba el paciente. Esto puede explicarse debido a que la prescripción de la



QT, en el caso de la OM, permanece igual durante todo el tratamiento, solo cambiando el día de la QT en que se encuentra el paciente (ver Figura 4), en el caso del EE, no se anota todo el esquema, tan solo el nombre y el día, lo que significa que si por cualquier situación el médico no cambia el día de la QT, se tiene como resultado la aparición de un error en la aplicación del medicamento, principalmente atrasos o adelantos en el inicio del tratamiento con Filgrastim.

Es de aclararse que un solo registro podía ser correcto y no necesariamente coincidir con el otro, es decir, la OM podía mostrar el día correcto de la QT aunque el EE mostrara otro día, de esta manera se tiene que un registro, ambos o ninguno eran correctos. Esta situación se detalla en la Figura 11, donde se aprecia que en gran parte de los casos (46%) ningún registro fue correcto.

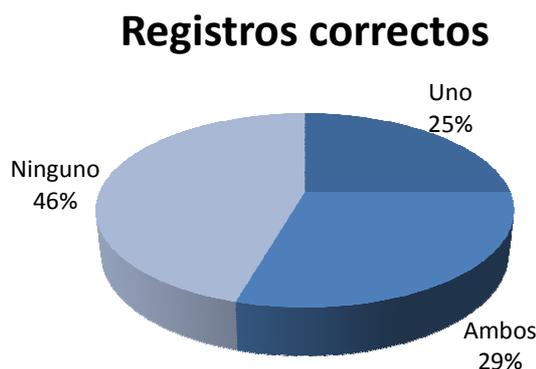


Figura 11. Distribución de los registros correctos. En el 25% de los casos solo la OM o el EE indicaban el día correcto de QT en que se encontraba el paciente. En el 29% tanto la OM como el EE coincidieron entre ellos y ambos mostraban el día correcto. En el 46%, por otro lado, ninguno de los dos era correcto aunque en algunos casos coincidieran entre ellos.

Por otro lado es de suponerse que la hora marcada en los registros de entrega de Filgrastim del Centro de Mezclas deben coincidir con la hora de administración de los registros de enfermería (voleo en la hoja rosa) o al menos no diferir en más de media hora, sin embargo solo en el 35% de los 248 registros obtenidos para este estudio coincidieron entre sí. Aunque es de esperarse que los registros difirieran por tratarse de documento entre diferentes servicios, esto no justifica el gran



número de incongruencias que existen entre ellos, cuando estrictamente no debería existir ninguna.

Debe recordarse que es la OM la que tanto enfermería como el actual servicio de Centro de Mezclas utiliza para trabajar, incluso de manera legal, la OM debe ser acatada. Esto sin tomar en cuenta que, dado que se sigue utilizando la transcripción como medio para duplicar las ordenes médicas y transmitir las a los diferentes servicios, la cadena de errores va en aumento.

Las cifras anteriores sin duda explican el 63.7% de tratamientos en los que el Filgrastim no se administró el día 5, sino antes o después de dicho día. Estos errores no solo afectan la terapéutica con Filgrastim sino que lo hacen con todos los medicamentos incluidos en la QT, debido a que los regímenes quimioterapéuticos se basan en la aplicación de medicamentos en un orden, tiempo y periodo específico. En este sentido la transcripción, así como repetir las OM del día anterior o incluso redactar por separado la OM y el EE por parte del médico, son procesos que deben ser eliminados del Instituto con el principal objetivo de garantizar la calidad y seguridad del tratamiento farmacológico del paciente a través del uso racional de todos los medicamentos, no solo del Filgrastim.⁵⁴



Conclusiones.

La información obtenida del presenta trabajo demostró que:

- ④ Las QT más utilizadas en pacientes oncohematológicos fueron aquellas con más del 20% de riesgo de inducir FN, por lo que la utilización de FEC-G es muy importante para el Instituto, considerando además que en el 50% de las QT iniciadas fue prescrito Filgrastim.
- ④ Filgrastim es utilizado principalmente como profilaxis, tal como indican las guías internacionales que debe usarse en pacientes con alto riesgo a presentar FN debido al esquema quimioterapéutico y al ciclo del mismo.
- ④ La incongruencia entre los registros médicos (Orden Médica y Expediente Electrónico) resultó en que menos de la tercera parte coincidieron entre los mismo con el día correcto de QT en que se encontraba el paciente.
- ④ El apego farmacoterapéutico demostró tener gran influencia en la efectividad del tratamiento con Filgrastim logrando una recuperación hematológica en 8.5 días en pacientes con apegos ideales, comparado con los 14 días que de recuperación que necesitan los pacientes cuya administración fue intermitente.
- ④ Los apegos ideales se lograron mayoritariamente en los pacientes con mejor acceso al medicamento (Seguro Popular y donación).
- ④ La falta de apego al tratamiento con Filgrastim prolonga la estancia hospitalaria, aumentando el costo para los paciente, por lo que la realización de un estudio Farmacoeconómico es necesario para determinar si es costo-efectiva la utilización de Filgrastim aún con estos apegos intermitentes.
- ④ Pegfilgrastim demostró tener el potencial para convertirse en una alternativa terapéutica de Filgrastim, aunque son necesarios más estudios.



Perspectivas:

Se propone establecer un servicio de Farmacia Hospitalaria que proporcione:

- ④ Atención Farmacéutica al paciente que de información sobre la importancia del tratamiento con Filgrastim insistiendo sobre todo en la adherencia al mismo y en la correcta manera de almacenarlo en casa para los pacientes ambulatorios.
- ④ Seguimiento Farmacoterapéutico por un profesional Farmacéutico que apoye al personal de salud en la correcta utilización de los medicamentos.
- ④ Elaboración de más estudios de Farmacovigilancia tanto de Filgrastim como de otros medicamentos.

Además se propone la unificación de todos los registros (médicos, químicos, farmacéuticos y de enfermería) dentro del Expediente Electrónico para evitar la variabilidad de los mismos. La unificación de estos documentos permitirá, además, aumentar las aplicaciones de Filgrastim el día 5 de la QT y no antes o después.



Bibliografía.

1. Gamundi Planas Ma. Cinta, Cajaville G, et.al, Farmacia Hospitalaria Tomo 2, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), España, 2002, 1171-1226.
2. Rang H.P., et.al, Farmacología, Elsevier, 5ta edición, España, 2004, 693-710.
- 3 .Camps Herrero C., Caballero Díaz C. y Blasco Cordellat A., Farmacoeconomía y los costes de los medicamentos contra el cáncer, Farm Hosp., 2010; 34 (Supl 1): 12-15.
4. World Health Organization, Cancer, Nota descriptiva No.297, 2013.
- 5.Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), Hombres y Mujeres en México 2010, México, 2010.
- 6 .Organización Panamericana de la Salud, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud, Vigilancia de la Salud y Prevención y Control de Enfermedades; Información y Análisis de Salud, Situación de salud en las Américas, Indicadores Básicos 2011.
7. Clopés Estela A. Acceso a nuevos fármacos oncológicos en Europa: el debate generado por el "informe Karolinska", Farm Hosp, 2007; 31(1):1-2.
8. Balmer C, Finley RS., Principles of Cancer Treatment, Finley RS, Balmer C, editors, Concepts in Oncology Therapeutics, 2da edición, American Society of Health-System Pharmacist, 1998, 15-32.
9. De Vita VT, Principios del tratamiento del cáncer: quimioterapia, Cáncer. Principios y Prácticas de Oncología, Médica Panamericana, S.A., 5ta edición, España, 2000, 333-347.



10. Crawford Jeffrey, Dale David C., Lyman Gary H., Chemotherapy-induced neutropenia, *Cancer*, 2004, 100 (2): 228-235.
11. Instituto Nacional del Cáncer. Common toxicity criteria, versión 2.0. Disponible en la URL: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf. Consultado el día 29 de Marzo de 2013 a las 20 hrs.
12. Instituto Nacional del Cáncer. Common terminology criteria for adverse events, version 4.0. Disponible en URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf. Consultado el día 29 de Marzo del 2013 a las 22:30 hrs.
13. Lyman Gary H, Lyman Christopher H y Agboola Olayemi, Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia, *The Oncologist*, 2005; 10: 427-437.
14. Dale David C., Colony-Stimulating Factors for the management of neutropenia in cancer patients, *Drugs*, 2002; 62 (Supl. 1): 1-15.
15. Dorantes Calderón B. y Montes Escalante I.M., Medicamentos biosimilares: controversias científicas y legales., *Farm Hosp.* 2010; 34 (supl 1):29-44.
16. Dorantes Calderón B., Controversias sobre medicamentos biosimilares y su intercambio terapéutico, *Farm Hosp.*, 2009; 33(4): 181-182.
17. Thijs J. Giezen, Aukje K. Mantel-Teeuwisse y Hubert G.M. Leufkens, Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals, *Drug Saf.*, 2009;32(10):811-817.



18. Lyman Gary H., Kuderer Nicole M., Filgrastim in Patients with Neutropenia: Potential Effects on quality of life. *Drugs*, 2002, 62 (Supl 1): 65-78.
19. Apro MS, et.al., European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febril neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours, *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-2453.
20. Smith TJ, et.al., 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*, 2006, 24:3187-3205.
21. National Comprehensive Cancer Network, 2010 Practice guidelines in oncology: Myeloid Growth factors, Disponible en URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf. Consultado el día 2 de abril del 2013 a las 14:50 hrs.
22. Ozer H, et.al., 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology growth factors expert panel., *J Clin Oncol*, 2000, 18: 3558-3585.
23. Apro Matti, Crawford Jeffrey y Kamioner Didier, Prophylaxis of chemotherapy-induced febrile neutropenia with granulocyte colony-stimulating factors: where are we now?, *Support Care Cancer*, 2010; 18: 529-541.
24. Hirsch Bradford R., Lyman Gary H., Pharmacoeconomics of the Myeloid growth factors: a critical and systematic review, *Pharmacoeconomics*, 2012; 30(6): 497-511.
25. DRUGDEX, Micromedex, Thomson Reuters, última modificación 25 octubre 2011, Consultado 15 noviembre 2011.



26. Gupta Seema, et.al., Efficacy of granulocyte colony stimulating factor as a secondary prophylaxis along with full-dose chemotherapy following a prior cycle of febrile neutropenia, *Bio Science Trends*, 2010; 4(5):273-278.
27. World Health Organization, *Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos*, 2004.
28. Spear Brian B., Heath-Chiozzi Margo y Huff Jeffrey, Clinical application of pharmacogenetics, *TRENDS in Molecular Medicine*, 2001; 7 (5): 201-204.
29. Domínguez-Gil A., Los biosimilares llegan a Europa, *Rev Esp Econ Salud*, 2007;6:82-86.
30. World Health Organization, *Medicines: rational use of medicines*, 2010, Fact sheet No.338.
31. Otero López M.J., El papel del farmacéutico en la gestión de la seguridad de los medicamentos diez años después de la publicación del informe *Error es Humano*, *Farm Hosp.*, 2010; 34(4): 159-162.
32. Kohn Linda T., Corrigan Janet M., Donaldson Molla S., *To err is human: building a safer health system*, National Academy Press, 1º edición, EUA, 2000.
33. Secretaría de Salud, *Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, Hacia una política farmacéutica integral para México*, 1º edición, México, 2005.
34. Secretaría de Salud, *Programa Sectorial de Salud 2007-2012. Por un México sano: construyendo alianzas para una mejor salud.*, 1º edición, México, 2007.
35. Secretaría de Salud, *Modelo Nacional de Farmacia Hospitalaria*, México, 2009.



36. Consejo de Salubridad General, Comisión para la Certificación de Establecimientos de Atención Médica, Sistema Nacional de Certificación de Establecimientos de Atención Médica, Estándares para la Certificación de Hospitales, Versión 2011, vigente a partir del 1 de Enero del 2011.
37. Herrera Carranza Joaquín, Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica, Elsevier, 1º edición, España, 2004, 1-17.
38. TPGM de Vries, et.al., Organización Mundial de la Salud, Guía de la buena prescripción, Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales, Ginebra, Suiza, 1998.
39. Gamundi Planas Ma. Cinta, Ordovás JP, Climente M y Poveda JL, Farmacia Hospitalaria Tomo 1, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, España, 2002, 63-78.
40. Pharmaceutical Care Network Europe, Drug-Related Problem, Disponible en URL: <http://www.pcne.org/sig/drp/drug-related-problems.php>, Consultado el día 13 de abril del 2013 a las 15:20 hrs.
41. Ramos Linares S., et.al., Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados, Farm Hosp, 2010; 34(6):271-278.
42. Lacosa C, Homet C, Cot R, Errores de medicación, prevención, diagnóstico y tratamiento, EASO, 1º edición, Barcelona, 2001; 313-323.
43. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP), About Medication Errors, what is a medication error?. Disponible en URL: <http://www.nccmerp.org/aboutMedErrors.html>, Consultado el día 13 de abril del 2013 a las 19:40 hrs.



- 44 .Cohen Mr, et.al, Reventing medication errors in cancer chemotherapy, Am J Health-Syst Pharm, 1996; 53: 737-746.
- 45 .Anon, Top-priority actions for preventing adverse drug events in hospitals. Recommendations of an expert panel, Am J Health- Syst Pharm; 1996; 53: 747-759.
- 46.Lunik MC, Peters BG, Wilson AL, Quality-improvement processes in an oncology pharmacy service, Am J Health-Syst Pharm, 1996; 53: 757-759.
- 47.National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP), category index. Disponible en la URL: <http://www.nccmerp.org/pdf/indexColor2001-06-12.pdf>, Consultado el día 13 de abril del 2013 a las 21 hrs.
- 48.TRENDS in Pharmacological Sciences, 2001; 22(6).
- 49.Curso Monográfico: Seguridad, Guías y Consensos "Interacción entre la Técnica y la Ciencia en Metabolismo, Nutrición Artificial y Centro de Mezclas Parenterales (3er, 2010, Ciudad de México, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre") Proyecto de Farmacia Hospitalaria en un Centro de Mezclas Institucional (CMI).
- 50.Semana Internacional de Integración y Desarrollo del Sector Salud (3er, 2010, Ciudad de México) 8° Foro Nacional y 5° Internacional por la Calidad en Salud.
- 51.Welte K, et.al. Filgrastim (r-metHuG-CSF): the first 10 years, Blood, 1996; 88(6): 1907-1929.
- 52 .Martínez J.L. Alonso, et.al., Reingreso hospitalario en Medicina Interna, An Med Interna (Madrid), 2001; 18(5):248-254.
- 53.Schriber Jeff, Treatment of aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma with chemotherapy in combination with Filgrastim, Drugs, 2002; 62 (Suppl. 1): 33-46.



54. Krahenbuhl-Melcher Anita, et.al. Drug-Related problems in hospitals, a review of the recent literature, *Drug Safety*, 2007; 30 (5): 379-407.
55. Nirenberg Anita, et.al, Neutropenia: State of knowledge part I, *Oncology Nursing Forum*, 2006; 33(6): 1193-1200.

Laboratorios

Fecha															
NA															
CD4+															
Fecha															
NA															
CD4+															
Fecha															
NA															
CD4+															

Interacciones:

Medicamento	Fecha	Hora

Observaciones:

Registró _____



Apéndice II

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
CENTRAL DE MEZCLAS
Registro de Uso de Filgrastim B

Folio: _____ Folio F: _____ NSE: _____ Exp: _____

Paciente: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Peso: _____ Talla: _____

Dx: _____

Esquema QT: _____ Hora: _____ QT anterior SI NO

Laboratorios

Fecha															
NA															
CD4+															
Fecha															
NA															
CD4+															
Fecha															
NA															
CD4+															

Observaciones:

Registró _____

Apéndice III

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA Utilizados en el Instituto Nacional de Cancerología

Esquema	Medicamento	Administración
HCVAD (Fase A)	Ciclofosfamida	300 mg c/12hrs días 1 a 3
	Mesna	600mg c/24hrs días 1 a 4
	Adriamicina	50mg DU día 4
	Vincristina	2mg DU días 4 y 11
HCVAD (Fase B)	Metrotexato	200mg DU día 1
	Metrotexato	800mg DU día 1
	Citarabina	3g c/12hrs días 2 y 3
	Acido Folínico	50mg DU 24hrs posterior a Metrotexato, continuando con 8 dosis de 15mg c/6hrs
	Prednisona	50mg c/12hrs días 1 a 3
IDA FLAG	Idarrubicina	8mg c/24hrs días 1 a 3
	Fludarabina	30mg c/24hrs días 1 a 5
	Citarabina	2g c/24hrs días 1 a 5
ICE	Etopósido	100mg c/24hrs días 1 a 3
	Ifosfamida	5g DU día 2
	Mesna	5g DU día 2
	Carboplatino	800mg DU día 2
ESHAP	Etopósido	40mg c/24hrs días 1 a 4
	Prednisona	250-500mg c/24hrs días 1 a 5
	Citarabina	2g DU día 5
	Cisplatino	25mg c/24hrs días 1 a 4
CHOP	Ciclofosfamida	200mg c/24hrs días 1 a 5
	Prednisona	60mg c/24hrs días 1 a 5
HIDAC	Citarabina	c/12hrs días 1,3,5
	Daunorrubicina	c/24hrs días 1 a 3

DU: Dosis única

Ejemplo:

Esquema: HCVAD fase A

Medicamento\Días	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Ciclofosfamida	*/*	*/*	*/*											
Mesna	*	*	*	*										
Adriamicina				*										
Vincristina				*							*			
Dexametasona	*	*	*	*							*	*	*	*

Donde * simboliza la administración del medicamento, en el caso de la Ciclofosfamida */* representa la administración del medicamento cada 12 hrs.

Entonces el esquema HCVAD fase A tiene una duración total de 14 días, aunque no se administre medicamento en cada uno de ellos.