



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Evaluación Económica del Factor Estimulante de Colonias Granulocito en Leucemia Linfoblástica Aguda Adulta en Fase de Inducción

Atendida en una Institución Prestadora de Servicios de Salud

ELKIN JAVIER CASADIEGO RINCÓN

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia
Bogotá, Colombia
2014

Evaluación Económica del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos En Adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda en Fase de Inducción

ELKIN JAVIER CASADIEGO RINCON

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:

Magister en Ciencias Farmacología

Director:

Jorge Augusto Díaz Rojas. Q.F. MSc

Línea de Investigación:

FARMACOECONOMÍA

Grupo de Investigación:

Red para el Uso Adecuado de Medicamentos (RAM)

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia

Bogotá, Colombia

2014

DEDICATORIA

AI SEÑOR,

*Ayúdame a decir la verdad delante de los fuertes
Y a no decir mentiras para ganarme el aplauso de los débiles.
Si me das fortuna, no me quites la razón.
Si me das éxito, no me quites la humildad.
Si me das humildad, no me quites la dignidad.*

*Ayúdame siempre a ver la otra cara de la medalla,
No me dejes inculpar de traición a los demás por no pensar igual que yo.
Enséñame a querer a la gente como a tí mismo y a no juzgarme como a los demás.*

*No me dejes caer en el orgullo si triunfo, ni en la desesperación si fracaso.
Más bien, recuérdame que el fracaso es la experiencia que precede al triunfo.*

GANDHI

A Mis Padres: JAVIER CASADIEGO VERGEL y AZALIA RINCÓN SUAREZ, por dárme todo... la vida, el apoyo, el amor y la fuerza incondicional que me acompañan.

A Mi hermano: Sergio, compañero infatigable de batallas.

A Mi Esposa: Diana, compañera fiel y maestra en el sendero del amor.

A Mi hijo Samuel: luz de mi vida.

A Mi familia, que siempre me acompañan.

A los pacientes, razón de ser de este trabajo.

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece a:

Jorge Augusto Díaz Rojas, por su acompañamiento, conocimiento y su actitud siempre pedagógica.

Carlos Daniel Bermúdez Silva, Co-investigador, su valiosa experticia en el tema fue pilar fundamental en el resultado final.

Jose Ricardo Urrego Novoa, compañero y asesor metodológico en el tema de costos.

Víctor Prieto Martínez, compañero y asesor metodológico en modelos.

Leonardo Enciso, con quien elucubramos las primeras ideas para el desarrollo del tema y posibilitó la participación del Instituto Nacional de Cancerología.

Javier Rodríguez (KABBUTO), mentor y de quien aprendí el gusto por las matemáticas.

CONTENIDO

Resumen.....	6
Abstract	7
Introducción	8
1. Planteamiento del problema y Justificación.	10
2. Pregunta de Investigación	12
3. Objetivos	13
4. Marco Teórico	14
5. Metodología	31
6. Resultados	41
7. Discusión	59
8. Conclusiones.....	65
9. Recomendaciones	67
Comentario General.....	67
Anexos	68
Bibliografía	81

Resumen

Introducción. El uso del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF) como coadyuvante en la quimioterapia, ha demostrado que disminuye el tiempo de recuperación de neutrófilos y el riesgo de las complicaciones asociadas a la misma, en algunas neoplasias no leucémicas. En adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) los resultados clínicos con G-CSF son variables y poco consistentes en cuanto a su impacto en la morbilidad, mortalidad y costo-beneficios. Lo que aunado a su alto costo y a su frecuente uso en los servicios de oncología del país, justificó la realización del presente estudio para precisar su desempeño (eficiencia) en el contexto de una institución de referencia colombiana.

Objetivo. Estimar la costo-efectividad del G-CSF comparándolo con no usarlo o placebo en la profilaxis primaria de neutropenia y sus complicaciones, en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de inducción quimioterapéutica.

Metodología. Se construyó un árbol de decisión con un horizonte temporal de 30 días, bajo la perspectiva del tercer pagador incluyendo solo costos directos. Los costos de los procedimientos y medicamentos fueron tomados de fuentes oficiales y de una institución de referencia nacional de servicios oncológicos. Los datos de efectividad y seguridad se tomaron de la literatura y de dos cohortes colombianas (una retrospectiva y otra prospectiva) con pacientes mayores de 15 años. La unidad de resultado fue la proporción de muertes evitadas. Se estimó la razón de costo efectividad incremental, se realizó análisis de sensibilidad univariado y probabilísticos.

Resultados. Los resultados del modelo con los datos del ensayo clínico de base indican que usar factor es una alternativa dominante. La variable que más impactó los resultados fue la incidencia de neutropenia febril (12% para el ensayo clínico versus 60% en la cohorte retrospectiva y 83% en la cohorte prospectiva). Resultando que con un umbral de \$42.877.134(3 PIB per cápita) para incidencias de neutropenia febril >48%, el uso de factor no es costo-efectivo para el país. Los resultados fueron robustos ante el análisis de sensibilidad probabilístico, encontrándose que dada una disponibilidad a pagar de 3 PIB per cápita, la probabilidad que usar factor sea la mejor alternativa en términos de costo-efectividad es del 82%. Sin embargo, en este escenario 15% de las iteraciones se ubicaron en el cuadrante I, arriba del umbral, donde no es costo-efectivo usar factor. Por su parte, con una disponibilidad a pagar de 1 PIB per cápita, la probabilidad que usar factor sea la opción más costo-efectiva en el escenario del ensayo clínico disminuye al 74%. A su vez el 23% de los ICER se ubicaron en el cuadrante I, arriba del umbral, donde no es costo-efectivo usar factor. No fue posible establecer la costo-efectividad del pegfilgrastim debido a que no se encontró información y no es de uso en la práctica clínica colombiana con la indicación estudiada.

Conclusiones. En el escenario de un ensayo clínico internacional usar factor es costo-efectivo. Sin embargo con las incidencias de neutropenia febril que reportan los estudios colombianos, usar factor profilácticamente No resulta costo-efectivo. La brecha en los resultados obtenidos, sugiere una cuidadosa extrapolación de la información de ensayos clínicos (mundo ideal) para la elaboración de evaluaciones económicas en Colombia y su impacto en la toma de decisiones.

Palabras claves: Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, Filgrastim, Pegfilgrastim, leucemia, Analisis de Costo-beneficio, Neutropenia.

Abstract

COST-EFFECTIVENESS OF PROPHYLACTIC USE OF FILGRASTIM IN ADULTS WITH ACUTE LEUKEMIA LYMPHOBLASTIC IN COLOMBIA

Objective.

To estimate the cost-effectiveness of prophylactic administration of Filgrastim compared with no use, during the induction phase of chemotherapy in adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) in Colombia.

Methods.

A decision tree with a time horizon of 30 days was built with a third-party payer perspective and including only direct costs. Medical and medication costs were taken from official sources and an institution of national reference of oncology services. The effectiveness and safety data were taken from the literature and two Colombian cohorts (one retrospective and one prospective) with patients older than 15 years. The outcomes was the proportion of deaths avoid. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was estimated, univariate sensitivity and probabilistic analysis were performed.

Results.

Base-case results on a clinical trial indicate that using factor is a dominant strategy. Specifically, G-CSF provided a cost savings of \$81.169.965 per death avoided compared with no use of it. The variable that most impacted the outcome was the incidence of febrile neutropenia (12% for the clinical trial, 60% retrospective cohort and 83% prospective cohort). For incidences of febrile neutropenia > 48% with a threshold of 42.877.134 COP, the use of factor is not cost-effective for the country. The results were robust to the probabilistic sensitivity analysis. Considering a threshold of 42.877.134 COP and with data from the clinical trial in 82% of cases using factor was cost effective. With a threshold of 14.292.378 COP in 74% of cases using factor was cost-effective. It was not possible to establish cost-effectiveness of pegfilgrastim because no information was found and it is not used in colombian clinical practice.

Conclusion.

As per Colombian data, the use of prophylactic factor under chemotherapeutic induction in adults with ALL, turns out to be not cost-effective. The difference in the results suggests the need of a careful extrapolation of information from clinical trials (ideal world) for developing economic evaluations in Colombia, and their impact on decision making.

Keywords: Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Filgrastim, Pegfilgrastim, leukemia, Cost benefit Analysis, Neutropenia.

Introducción

El tratamiento quimioterapéutico de las neoplasias hematológicas lleva inevitablemente a mielosupresión y neutropenia. La neutropenia inducida por quimioterapia sistémica (NIQ) es un evento tóxico mayor que puede llevar a neutropenia febril (NF), condición que requiere una pronta atención y uso empírico de antibióticos de amplio espectro, lo que limita la dosis de quimioterapia usada y se asocia con elevada morbilidad, mortalidad y aumentos de los costos de la atención(1, 2).

El Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos(G-CSF) ha demostrado que disminuye el tiempo de neutropenia y el riesgo de las complicaciones asociadas a la neutropenia en algunas neoplasias no leucémicas, usado como adyuvante en la quimioterapia(1).

En adultos con Leucemia Linfooblástica Aguda, la evidencia clínica del impacto de la profilaxis con el G-CSF en dosis diaria, para disminuir la incidencia de neutropenia febril, infecciones documentadas y muerte por infección, es escasa, mostrando resultados variables y poco consistentes(1). Lo que aunado a su alto costo, a que es recobrado por las empresas prestadoras de servicios oncológicos, es recomendado en las guías de práctica clínica nacionales e internacionales(3, 4) y que efectivamente es de uso rutinario en los servicios de oncología del país, motivó la realización del presente estudio, en el que se estimó su desempeño (eficiencia) en el contexto de una institución oncológica de referencia colombiana.

En Colombia, un informe del 2011 de la Comisión de Regulación en Salud sobre costo-efectividad del Pegfilgrastim y el Filgrastim (formas pegilada y no pegilada, respectivamente, del G-CSF), en la profilaxis de la neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para el tratamiento del cáncer (tumores sólidos y linfomas), dió concepto desfavorable para la inclusión del Filgrastim en el Plan Obligatorio de Salud y favorable condicionado a la realización de estudios económicos en el país para el Pegfilgrastim(5). Es de anotar, que para el caso de las leucemias en adultos no se pronunció concepto sobre costo-efectividad y su uso para el contexto colombiano.

Por lo tanto, se propone realizar una evaluación económica completa estimando la costo-efectividad del G-CSF, comparando el uso del Factor frente a no usarlo o placebo, en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda en fase de inducción quimioterapéutica, a partir de información de la literatura médica y de la experiencia en la práctica clínica de una institución de referencia que presta servicios oncológicos en el Colombia.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) constituye aproximadamente el 11% de las leucemias, de las cuales el 60% ocurren en niños. En el año 2013 se estimó que en los Estados Unidos (E.U.) se presentaron 48.610 casos nuevos de leucemia, de los cuales se diagnosticaron 6.070 casos nuevos de LLA, con una leve preponderancia en los hombres con 3.350 casos sobre las mujeres con 2.720 casos. En ese año se murieron 1.430 pacientes por LLA en los E.U. (820 hombres y 610 mujeres)(6).

El tratamiento de inducción consistente habitualmente en un régimen que incluye la combinación de vincristina, prednisona y antraciclina, con o sin asparaginasa, da como resultado una tasa de remisión completa (RC) de hasta el 80%, con una mediana de duración de la remisión de aproximadamente 15 meses(7). Una de las limitaciones más importante de la mielosupresión quimioterapéutica en la fase de inducción para alcanzar RC exitosa, es la prolongación de la neutropenia, por el riesgo de complicaciones como fiebre e infecciones, que incrementan la morbilidad, la mortalidad y los costos asistenciales. La neutropenia severa prolongada (PSN) definida como un conteo absoluto de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/l$ de más de 14 días, es considerada un importante parámetro clínico que aumenta en un 50% el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas(8).

El tratamiento profiláctico con G-CSF ha demostrado que disminuye el tiempo de neutropenia y el riesgo de las complicaciones asociadas a la misma en algunas neoplasias no leucémicas, usado como adyuvante en la quimioterapia de inducción. Evidencia de su impacto, se ha encontrado en tres meta-análisis: En el primero, una revisión sistemática de linfoma, de 4 estudios analizados, el riesgo de neutropenia febril fue mayor al 36% y la reducción del riesgo con G-CSF fue de aproximadamente el 26% (RR 0.74; intervalo de confianza (IC 95%) 0.62, 0.89)(9). En el segundo, una revisión sobre tumor sólido, siendo el riesgo de neutropenia febril subyacente de aproximadamente el 50%, la reducción del riesgo con G-CSF fue aproximadamente del 50%(10). Resultado similar ocurrió en un tercer meta-análisis de pacientes con tumor sólido con cerca de 15 ensayos clínicos controlados (9 con Filgrastim, 5 con Lenograstim y 1 con Pegfilgrastim), en el cual el riesgo subyacente de FN fue del 37% y la reducción del riesgo con G-CSF fue del 46% (RR 0.54; IC 95% 0.43, 0.67; $p = <0.001$)(11).

En adultos con LLA algunos estudios han mostrado de que el G-CSF disminuye el tiempo de neutropenia; sin embargo, la evidencia en relación con el impacto en disminuir

morbilidad y mortalidad, es variable y contradictoria(1); lo que fue señalado en la guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) del año 2006 como: “el G-CSF es recomendado en los primeros días después de completar la quimioterapia inicial de la fase de inducción en fase post remisión, mejorando la neutropenia de $< 1,000 \text{ cel/mm}^3$ en aproximadamente 1 semana. Existen menos efectos consistentes sobre la duración de la hospitalización y en la adquisición de infección grave. Aunque hubo una tendencia en mejorar la tasa de CR en un gran estudio, particularmente en personas mayores, no hubo prolongación del tiempo libre de enfermedad o supervivencia global en ninguno de los ensayos.”(12).

Por otra parte, es un hecho que los recursos para cubrir los costos del sector sanitario entre ellos los relacionados con la atención de pacientes oncológicos son cada vez más limitados, lo que exige adjudicarlos y ejecutarlos eficientemente. Justamente, la evaluación de tecnología en salud (ETS) es el campo de investigación que permite valorar acciones concretas en el campo de la salud en términos del volumen de inversión que precisan y los beneficios que pueden alcanzarse gracias a las mismas, lo que constituye una herramienta que permite valorar el concepto de eficiencia y así contar con elementos adicionales para juzgar cuáles tecnologías merecen mayor prioridad.

En síntesis y teniendo en cuenta la alta variación de los resultados clínicos al usar G-CSF en adultos con LLA, el alto costo del factor y su frecuente uso en los servicios de oncología, fue necesario precisar su desempeño (eficiencia) en el contexto específico señalado, tomando como fuente de información los estudios internacionales publicados y la práctica clínica de una institución de referencia oncológica colombiana. Así mismo, y reconociendo que no se han encontrado estudios publicados en el país sobre el tema, que existen diferencias entre la práctica clínica internacional y nacional, que es una tecnología recobrada, que el uso del G-CSF hace parte de los protocolos de manejo de la enfermedad y que hay indicios que la evaluación podría traer cambios en la práctica clínica, justificó la realización de la presente propuesta de evaluación económica. No haber realizado este estudio habría significado la pérdida de una oportunidad de estimar el mejor aprovechamiento de los recursos disponibles para brindar mejor calidad en la atención de los pacientes con LLA en los servicios oncológicos del país.

2. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la costo-efectividad del G-CSF, comparando su uso profiláctico primario frente a no usar, en paciente adultos con diagnósticos de Leucemia Linfooblástica Aguda en fase de inducción?

2.1. Como preguntas secundarias se plantean.

¿Son sensibles los resultados frente a variaciones razonables de los parámetros para los cuales se considere que existe un grado importante de incertidumbre?

¿Cuál es la probabilidad de que la tecnología sanitaria candidata a adoptarse se considere costo-efectiva para un rango de valores de umbral de disposición a pagar?

2.2. Pregunta de investigación con la metodología D-PECOT-R.

COMPONENTES	CONTENIDO
Dominio	Intervenciones Terapéuticas
Pacientes-Consumidores-Participantes	Adultos con diagnóstico de Leucemia Linfooblástica Aguda de novo en fase de inducción quimioterapéutica
Exposición	Profilaxis primaria con Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos FILGRASTIM /PEGFILGRASTIM
Comparación	Sin G-CSF o Placebo
Resultados (Outcomes)	Muertes Evitadas
Temporalidad	Evaluación económica con una temporalidad desde el inicio de la quimioterapia hasta el egreso hospitalario con resolución de la neutropenia febril o muerte. (1 mes)
Recursos	Costos Médicos directos en pesos colombianos del 2013, desde la perspectiva del tercer pagador.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo General.

Estimar la costo-efectividad del G-CSF comparando el uso profiláctico primario del factor frente a no usar, en pacientes adultos con Leucemia Linfooblástica Aguda en fase de inducción.

3.2. Objetivos Específicos.

3.2.1. Documentar la efectividad del uso de Filgrastim, Pegfilgrastim o no usar G-CSF, de acuerdo a los desenlaces seleccionados.

3.2.2. Estimar el uso de recursos y los costos directos en el manejo de la LLA en fase inducción de acuerdo al uso de Filgrastim, Pegfilgrastim o no uso de G-CSF.

3.2.3. Estimar la relación entre los costos y los desenlaces comparando cada uno de los esquemas (uso de Filgrastim, Pegfilgrastim o no usar G-CSF), calculando la razón de costo/efectividad incremental y considerando un umbral de disponibilidad a pagar.

3.2.4. Realizar el análisis de sensibilidad de los resultados del estudio frente a variaciones razonables de los parámetros para los cuales se considere que existe un grado importante de incertidumbre.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos.

La LLA (también llamada leucemia linfocítica aguda) es un tipo de leucemia que se caracteriza por acumulación de linfoblastos en la médula o en varios sitios extramedulares (ganglios linfáticos, bazo, hígado, sistema nervioso central (SNC) y otros órganos), con frecuencia acompañado de supresión de la hematopoyesis normal. Las células leucémicas linfoblásticas B y T expresan antígenos de superficie muy similares a la evolución de sus respectivos linajes. Típicamente, las LLA de células precursoras B expresan CD10, CD19 y CD34 en su superficie junto con la transferasa deoxinucleotida nuclear terminal (TdT), mientras que la LLA de células precursoras T por lo general expresan CD2, CD3, CD7, CD34 y TdT(13).

Este tipo de Leucemia se origina de lesiones genéticas en la célula progenitora hematopoyética en la vía de diferenciación de la célula T o de la célula B. Se han encontrado mutaciones que estimulan la proliferación como las que impiden el desarrollo. El tema predominante de la investigación contemporánea en biopatología de la LLA, es entender la frecuencia de alteraciones genéticas, en términos de su efecto sobre la proliferación celular, diferenciación, y supervivencia, para luego diseñar tratamientos selectivos contra los productos del gen alterado(14).

La LLA se presenta tanto en niños como en adultos siendo en la infancia, el tipo más común de leucemia con un pico de presentación entre los 2 y los 5 años. Sin embargo, se describe un comportamiento bimodal de la enfermedad, con un segundo pico mucho menor que el primero a los 70 años. Diferentes registros demuestran que la incidencia de LLA se incrementa de 0,39 por millón en adultos de 35 a 39 años a 2,1 por millón en pacientes mayores de 85 años, y que entre el 16% y el 31% de los pacientes adultos con LLA tiene más de 60 años(7)

Se han estudiado factores pronósticos de la enfermedad, encontrando que el resultado del tratamiento en los adultos es menos exitoso con la edad principalmente en los mayores de 60 años, debido principalmente a las comorbilidades, su mayor susceptibilidad a los efectos tóxicos de los medicamentos y su alta frecuencia de Cromosoma Filadelfia positivo(15). El conteo de leucocitos es una variable pronóstica

independiente, en la cual su aumento confiere un pobre desenlace, especialmente en pacientes con leucemia del precursor de células B, y en la LLA de células T un conteo $>100 \times 10^9/L$ está asociado con incremento del riesgo de recaída en el Sistema Nervioso Central (SNC). Pacientes con extrema hiperleucocitosis ($>400 \times 10^9/L$) están en alto riesgo de complicaciones tempranas como hemorragias del SNC y eventos pulmonares y neurológicos debidos a leucostasis(16).

Por su parte, anormalidades citogenéticas en pacientes con LLA están relacionadas con un comportamiento clínico distinto, un pronóstico variable y son factores pronóstico independientes. Así, La presencia del cromosoma Philadelphia en pacientes con LLA, causado por la $t(9; 22)(q34; q11)$, está relacionada con una supervivencia global corta y una alta tasa de recaída. Otros patrones citogenéticos de importancia son la $t(4;11)(q21;q23)$, ganancia de cromosomas y cariotipo hiperdiploide (17).

4.2. Neutropenia Febril Inducida por Quimioterapia.

Inevitablemente, el tratamiento quimioterapéutico de las neoplasias hematológicas lleva a mielosupresión y neutropenia. Una duración prolongada de neutropenia por debajo $<5 \times 10^9/l$ células, incrementa el riesgo de infección. Bodey et al (1966), demostraron una relación cuantitativa entre leucocitos circulantes e infección en pacientes con leucemia(18). La neutropenia inducida por quimioterapia sistémica (NIQ) es un evento tóxico mayor que limita la dosis usada y se asocia con elevada morbilidad, mortalidad y costos. Es bien reconocido que tanto la duración como la severidad de neutropenia inducida por quimioterapia son factores que llevan a neutropenia febril (NF), condición que requieren una pronta atención y uso empírico de antibióticos de amplio espectro (19), figura 4.1. Estas complicaciones pueden resultar en reducciones en la dosis o suspensión en el tratamiento quimioterapéutico, que puede comprometer los resultados clínicos(1).

La neutropenia febril es definida en la guía de la European Society for Medical Oncology (ESMO) como un aumento en la temperatura axilar >38.5 °C por >1 hora de duración mientras se tiene un conteo absoluto de neutrófilos (ANC) $<0.5 \times 10^9/l$ (20). Cabe anotar que el límite inferior de conteo de neutrófilos en sangre es de $2000 \text{ cel}/\text{mm}^3$ para ser clasificado como neutropenia y se categoriza por el grado de severidad en: $< 500 \text{ cel}/\text{mm}^3$ es categorizado como grado 4, entre 500 y 1000 grado 3, entre 1000 y 1500 grado 2, y el menos severo -- entre 1500 a $2000 \text{ cel}/\text{mm}^3$ -- grado 1(2, 21). Las guías oficiales

de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) están de acuerdo que la profilaxis primaria con G-CSF en pacientes que van a ser sometidos al régimen de inducción debe ser dado cuando el riesgo global de NF debido al riesgo intrínseco de la quimioterapia o del paciente sea $\geq 20\%$ (4, 12). Antes del 2006, la profilaxis primaria con G-CSF era recomendada para regímenes quimioterapéuticos asociados con un riesgo del 40% de NF. Sin embargo, datos posteriores demostraron los beneficios clínicos obtenidos de disminuir el umbral de riesgo.

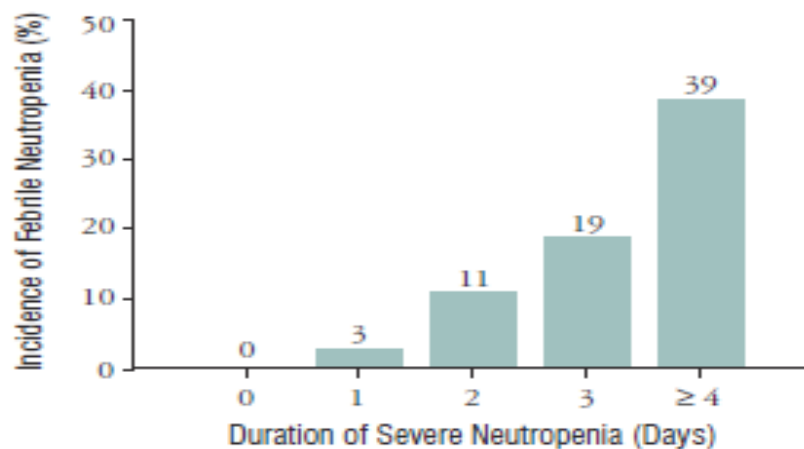


Figura 4.1. Relación entre la duración de neutropenia <500 cel/ μ L y la incidencia de neutropenia febril. Tomado de Lyman GH 2003(19).

La incidencia de neutropenia febril varía considerablemente entre los estudios dependiendo de ciertos factores como son: el tipo de quimioterapia, intensidad de la dosis, características de la población, uso profiláctico de factor estimulante de colonias de granulocitos y uso de antibióticos profilácticos, entre otros. La intensidad de la quimioterapia es uno de los determinantes primarios de la neutropenia, siendo algunos protocolos más mielosupresivos que otros. Los regímenes quimioterapéuticos considerados en si con un riesgo de NF $\geq 20\%$ incluye la antraciclina / Taxano usados para el tratamiento de cáncer de mama, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona (CHOP) usados en linfoma non-Hodgkin y el docetaxel, cisplatina, 5-fluorouracil (DCF/TPF) usados en cáncer gástrico y de cabeza/cuello. El tipo de cáncer y las características del paciente son también importante factores para NIQ y sus complicaciones. Pacientes con neoplasias hematológicas tienen mayor riesgo de complicaciones por neutropenia que pacientes con tumor sólido debido al proceso

subyacente de la enfermedad, así como por la intensidad del tratamiento requerido. Otros factores de riesgo importantes son edad avanzada (mayor de 65 años), sexo femenino, mal estado general, desnutrición y presencia de comorbilidades(22), figura 4.2.

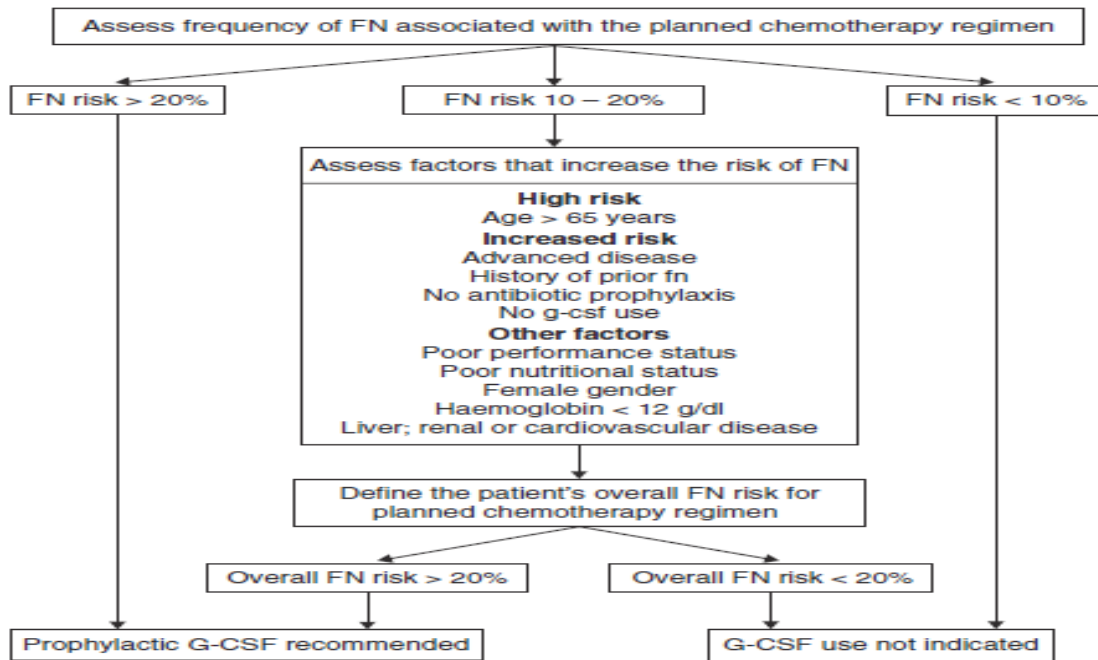


Figura 4.2. Flujograma para decidir riesgos de neutropenia e inicio de factor estimulante de colonias de granulocitos. Tomado de Mariko Morishita 2008(23).

Un factor terapéutico que ha demostrado controlar la incidencia de neutropenia febril, además del uso de factor estimulante de colonias de granulocitos, es la profilaxis con antibióticos. Figura 4.2. Evidencia de la eficacia de la profilaxis con fluoroquinolonas ha sido establecida en ensayos clínicos aleatorizados en el contexto de pacientes en quienes se esperaba ser hospitalizados por neutropenia prolongada. Reducción en la incidencia de fiebre fue evaluado en el estudio de Bucaneve et al., quien aleatorizando a 760 pacientes a recibir Levofloxacina oral (500 mg diarios) o placebo desde el primer día de cada ciclo de quimioterapia hasta la resolución de la neutropenia en paciente con cáncer hematológico y tumor sólido, encontró menor incidencia de fiebre en los pacientes que recibieron Levofloxacina comparado con los que recibieron placebo (65 vs 85%, respectivamente, $p = 0.001$). (21, 24)

Análisis sobre la eficacia del uso de antibióticos profilácticos para disminuir mortalidad global fue realizado en 9.283 pacientes, en 95 ensayos clínicos controlados, entre 1973 y 2004(25). Concluyen que la profilaxis con Fluoroquinolonas es preferible donde la resistencia antibiótica lo permita y como la mayoría de los ensayos en esta revisión fueron de pacientes con cáncer hematológico, la profilaxis la recomiendan para estos pacientes que tienen por lo general un mayor riesgo de infección(25). Por su parte, las guías de la US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en el 2008, (26) la Infectious Disease Society of America (IDSA) (27), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (12) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)(28), recomiendan la profilaxis con Fluoroquinolonas para los grupos de riesgo intermedio y alto de hacer neutropenia febril e infecciones complicadas, los cuales incluyen a pacientes recibiendo altas dosis de quimioterapia y aquellos con neoplasias hematológicas, en los cuales se puede anticipar neutropenia prolongada mayor a 7 días(29).

El tratamiento profiláctico con G-CSF ha demostrado que disminuye el tiempo de neutropenia y el riesgo de las complicaciones asociadas a la misma en algunas neoplasias no leucémicas, usado como adyuvante en la quimioterapia de inducción. Evidencia de su impacto, se ha encontrado en tres meta-análisis: En el primero, una revisión sistemática de linfoma, de 4 estudios analizados, el riesgo de neutropenia febril fue mayor al 36% y la reducción del riesgo con G-CSF fue de aproximadamente el 26% (RR 0.74; 95% intervalo de confianza (IC) 0.62, 0.89)(9). En el segundo, una revisión sobre tumor sólido, siendo el riesgo de neutropenia febril subyacente de aproximadamente el 50%, la reducción del riesgo con G-CSF fue aproximadamente del 50%(10). Resultado similar ocurrió en un tercer meta-análisis de pacientes con tumor sólido con cerca de 15 ensayos clínicos controlados (9 con Filgrastim, 5 con Lenograstim y 1 con Pegfilgrastim), en el cual el riesgo subyacente de FN fue del 37% y la reducción del riesgo con G-CSF fue del 46% (RR 0.54; 95% IC 0.43, 0.67; $p = <0.001$)(30).

El impacto global de la NIQ en la mortalidad, morbilidad, estancia hospitalaria (LOS), costos, y de los factores asociados, fue definido en un estudio poblacional, prospectivo, longitudinal, a partir de las atenciones realizadas a pacientes adultos (≥ 18 años) con cáncer y hospitalizados por NF, entre 1995 y el 2000, en 115 centros médicos de los Estados Unidos, incluyendo a 41,779 pacientes. Encontraron que la mortalidad

hospitalaria fue del 9.5% para todos los tipos de cáncer y del 14,3% para leucemia ($\pm 0,7$ para el 95% de IC)(31).

El número de comorbilidades mayores fue asociado con un incremento significativo en el riesgo de muerte. Así, los pacientes sin comorbilidades tuvieron un 2,6% de riesgo de mortalidad, aumentando al 10.3% de riesgo con 1 comorbilidad, y con más de 1 comorbilidad el riesgo fue del 21.4%. Los pacientes con infecciones documentadas experimentaron sustancialmente mayor mortalidad que los pacientes sin infecciones documentadas independiente del número de comorbilidades, ver figura 4.3. La longitud promedio de la estancia para todos los tipos de cáncer fue de $11.5 \pm 0,1$ días ($\pm 95\%$ IC) (mediana de 6 días), y para leucemias fue de $19.7 \pm 0,4$ días ($\pm 95\%$ IC) (mediana de 15 días). El costo medio por hospitalización fue de USD 19.110 ± 305 (mediana de USD 8.376) por episodio de NF para todos los tipos, y para leucemias el promedio fue de USD 35.583 ± 968 (mediana de USD 25.242). Los pacientes hospitalizados por ≥ 10 días (35% de todos los pacientes) representaron el 74% de todos los días de hospitalización, el 78% del total de los costos, y el 65% de los pacientes muertos intrahospitalarios. Los principales predictores que prolongaron la estancia hospitalaria fueron: diagnóstico de leucemia, infección fúngica invasiva, otras infecciones y comorbilidades(31).

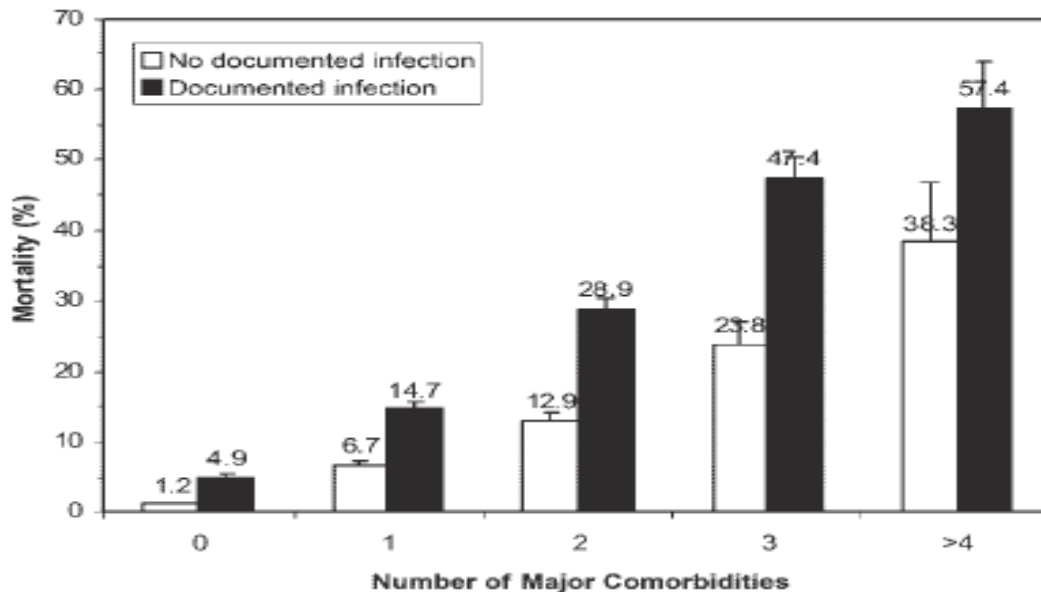


Figura 4.3. Impacto de las comorbilidades y las infecciones documentadas en pacientes con neutropenia febril. Tomado de Kuderer N.M. 2006(31).

4.3. Experiencia en Colombia sobre Neutropenia febril en Pacientes con LLA.

En el 2007 Combariza et al., publicaron un análisis en adultos de supervivencia con leucemia linfocítica aguda de novo, tratados entre enero de 2001 y junio de 2000 con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología de Colombia(32). Se revisaron las historias clínicas de 180 pacientes con leucemias agudas, de los cuales, se seleccionaron 83 sujetos con edades entre 15 y 65 años (mediana 24 años). La mayoría fueron hombres y sólo el 17% tenía más de 50 años, el 74% tuvo inmunofenotipo compatible con LLA de tipo común, el 41% tuvo cariotipo normal y el 8,4% presentó t(9:22). La tasa de Remisión completa (RC) fue del 61%, y la mortalidad durante la inducción fue del 24% (n = 22), de los cuales el 54%(n = 12) fue por patología infecciosa. La mediana de supervivencia global (SG) fue 11,3 meses, y la de Supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 7,34 meses. La toxicidad evaluada durante el inicio de la quimioterapia mostró 92% de neutropenia febril después del primer ciclo (n = 77) con una mediana de duración de nueve días (rango, 3 a 28) y la toxicidad no hematológica fue del 24% (n = 20), condicionada principalmente por los procesos infecciosos (choque séptico con requerimiento de inotrópico, falla respiratoria que requirió soporte ventilatorio e insuficiencia renal)(33).

En el trabajo descriptivo realizado por Bermúdez C., 2009, en el Instituto Nacional de Cancerología, se caracterizaron los eventos de neutropenia febril en pacientes con leucemia linfocítica aguda, tratados con quimioterapia de alto riesgo, desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2008. Se estudiaron 48 pacientes, los cuales significaron 112 hospitalizaciones por eventos de neutropenia febril post- poliquimioterapia. Un 60% de los casos habían ingresado por quimioterapia de consolidación, el restante asistió por inducción o rescate. El esquema más usado correspondió al HyperCVAD, en más del 60% de los pacientes. El promedio de edad fue de 30 años (rango entre 16 y 76 años y una desviación estándar de 14.59 años), El 81.3% (39 pacientes) correspondían al riesgo alto y el restante 18.8% (9 pacientes) al riesgo estándar. En el 66% de los eventos analizados se presentó neutropenia febril. La neutropenia mayor de 10 días estuvo asociada principalmente al uso de esquema de quimioterapia IDA-FLAG con un 92.3% del total de ciclos administrados, seguido por HyperCVAD par con 76.1%; HyperCVAD impar 54.1%, y FRALLE 93, con un 83.5%. La muerte fue más frecuente en el grupo de neutropenia prolongada (neutropenia > a10días) con un 63.6% vs un 36.6% para la neutropenia menor de 10 días(32).

En un trabajo de Enciso L 2011, sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto con el esquema Hyper-CVAD, en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia, incluyó a 69 pacientes mayores de 15 años de edad, con leucemia Linfoblástica aguda de novo, tratados con el esquema Hyper-CVAD, entre mayo de 2009 y agosto de 2011. Los autores encontraron que 24 (34,8%) pacientes fueron hombres. La edad media de la población fue de 32 años. El 92,8% de los pacientes tuvieron diagnóstico de LLA de precursores B y el resto fueron de linaje T. Cuarenta y ocho (69,6%) de los pacientes fueron clasificados como de alto riesgo. La tasa de remisión completa para el grupo total fue de 75,4% con diferencias entre los grupos de riesgo. El 69,5% de los pacientes fue catalogado como de alto riesgo. La tasa de remisión completa fue de 75,4%. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de riesgo con una tasa de remisión del 100% en los pacientes de riesgo estándar y de 66% en los pacientes de alto riesgo ($p=0,029$). Con una mediana de seguimiento de 16 meses, la mediana de supervivencia global fue de 20 meses para el grupo total y no fue alcanzada en el grupo de bajo riesgo comparado con 3 meses en el grupo de muy alto riesgo ($p=0,002$). La mortalidad en la inducción fue de 2,9% y el 82,6% de los pacientes presento neutropenia febril(34).

4.4. Eficacia, Efectividad, Seguridad y Costos del G-CSF para la Prevención Primaria de Neutropenia Febril en Adultos con LLA.

Los estudios presentaron gran variabilidad de resultados y de diseños metodológicos, relacionado con diferentes comparadores (Filgrastim, Lenograstim, Molgramostim), esquemas quimioterapéuticos desiguales, medidas diferentes de desenlaces intermedios y finales, en las dosis del uso del factor y en el tiempo en que se inicia el tratamiento. Se han reportado resultados positivos a favor de G-CSF comparado con el grupo control para las variables: duración de neutropenia, incidencia de infecciones documentadas y días de estancia hospitalaria. A continuación presentamos la descripción de algunos estudios de referencia para la construcción del modelo.

En el estudio de Klaus Geissler et al.1997, se usó el Filgrastim como adyuvante en fase de inducción concomitantemente con quimioterapia. Un total de 24/25 (96%) pacientes en el grupo G-CSF y 20/25 (80%) en el grupo control tuvieron remisión completa después de la primera fase de inducción que duró 4 semanas, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Por su parte, no hubo diferencias significativas en supervivencia, sobre vida

libre de recaídas, y duración de la remisión. En general los grupos fueron comparables en sus características clínicas y biológicas pero no se presenta el conteo absoluto de neutrófilos en la línea de base. Las variables evaluadas para mostrar eficacia del G-CSF (Filgrastim) frente al grupo control (sin tratamiento) fueron: tiempo de recuperación de la neutropenia, incidencia de neutropenia febril e incidencia de infección documentada. Los eventos adversos reportados de toxicidad hematológica sobre la eritropoyesis y trombopoyesis fueron similar entre los grupos. La principal toxicidad no hematológica fue hiperbilirrubinemia e hipofibrogenemia que también fue similar entre los grupos. Hubo 2 muertes por infección en el grupo control y 1 en el grupo con intervención (35).

En el estudio de Jerzy Hołowiecki et al 2002, entre los 64 pacientes que entraron al estudio, 58 adquirieron remisión completa (91%): 31/33 (94%) en el grupo de G-CSF y 27/31 (87%) en el de controles, sin embargo no fue una diferencia significativa. La mediana del conteo absoluto de neutrófilos al comienzo del estudio fue comparable entre los grupos G-CSF y control (910 y 950 cel / μ l, respectivamente). Encontraron que no hubo una disminución significativa de la incidencia de infección en el grupo G-CSF durante inducción o consolidación analizados separadamente. Sin embargo tomados juntos, menos pacientes experimentaron infección en el grupo G-CSF que en los controles. Así, a largo plazo y teniendo en cuenta la totalidad del tratamiento en inducción-consolidación, solo el 60% de los paciente en el grupo G-CSF experimentaron cualquier síntoma de infección comparado al 90% en los controles $p=0,04$. El seguimiento a 2 años mostró una mayor probabilidad de sobrevida (59 vs. 27%, $p = 0,048$) y una más baja recaída (32% vs. 60%; $p= 0,19$) en el grupo de G-CSF comparado con controles. El Lenograstim fue bien tolerado. No hubo eventos adversos que el investigador relacionara con la administración del G-CSF. No hubo diferencias en términos de toxicidad no hematológica (36).

En el estudio de Xavier Thomas, et al 2004 se compararon tres grupos: uso de G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocito macrófago (GM-CSF) y grupo sin tratamiento. Un total de 66/95 pacientes (69%) en el grupo de G-CSF, 54/ 67 pacientes (81%) en el grupo de GM-CSF, y de 49/74 pacientes (66%) en el grupo control adquirieron respuesta completa (RC) durante el primer curso de inducción, la diferencia no fue significativa ($P=0.08$). Después de una mediana de 3,5 años de seguimiento, la mediana de sobrevida libre de eventos (DFS) en la cohorte completa fue de 15.7 meses con una

tasa del 31 % de DFS a 3 años y a 5 años del 24%. No hubo diferencias significativas en DFS para los grupos. La Mediana de supervivencia global (OS) de la cohorte completa fue de 22.1 meses. No hubo diferencia estadística significativa de OS entre los grupos. Discutieron que el no uso de antibióticos profilácticos puede explicar la elevada proporción de infecciones encontradas principalmente en el grupo control. Los únicos eventos adversos atribuidos significativamente al uso del GM-CSF fue la presencia de dolor muscular. Sin embargo estos eventos fueron leves o moderados según la clasificación de la OMS (<3). Los eventos adversos \geq a grado 3 fueron: náusea vómito, toxicidad hepática, toxicidad cardíaca, toxicidad renal, neuropatía, hemorragias; para las cuales no se encontraron diferencias significativas entre los grupos evaluados (37).

Oliver G. Ottmann 1995 realizó un estudio prospectivo, multicéntrico para examinar si la administración de G-CSF (Filgrastim) en quimioterapia de inducción en adultos con LLA puede prevenir las infecciones y la dosis de quimioterapia relacionada con neutropenia. Setenta y seis pacientes fueron aleatorizados a recibir G-CSF (n = 37) o no (n = 39) en conjunto con ciclofosfamida, citarabina, mercaptopurina, metotrexate intratecal y radiación craneal. La duración media de neutropenia (conteo absoluto de neutrófilos $<1 \times 10^9/L$) durante quimioterapia fue de 8 días en pacientes recibiendo G-CSF, comparado con 12.5 días en el grupo control (P<0.002). Infecciones ocurrieron en el 43% y el 56% de los pacientes en el grupo con G-CSF y control respectivamente (P =0.25). Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad fue del 45% en el grupo G-CSF y del 43% en el grupo control (P =0.34). Cerca del 100% de los pacientes en el grupo control (39) y el 92% en el grupo con G-CSF (34) reportaron efectos adversos durante el periodo de estudio hasta 4 semanas posterior a la aplicación del G-CSF. La mayoría de eventos fueron grado I a II de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Eventos adversos no hematológicos y no infecciosos grado III y IV ocurrieron en 11 pacientes en el grupo control (13 eventos) y 5 pacientes en el grupo con G-CSF (7 eventos). Ninguno de estos eventos adversos fue considerado relacionado con el uso del factor. El evento adverso atribuido al G-CSF fue dolor musculoesquelético grado I y II según clasificación OMS, lo cual ocurrió en 5 pacientes en el grupo con G-CSF. Sin embargo este mismo efecto adverso fue experimentado en 7 pacientes en el grupo control(38).

El rol del G-CSF (Filgrastim) en la disminución del tiempo de neutropenia en el tratamiento de adultos con LLA fue estudiado por Richard A. Larson 1998, quien aleatorizó a 198 pacientes sin tratamiento quimioterapéutico previo, a recibir placebo o factor (5 mg/kg/día subcutáneo), iniciando 4 días después de iniciar la remisión. La mediana del tiempo para recuperar los neutrófilos a $\geq 1.000/\text{mL}$ durante la inducción de la remisión fue de 16 días (rango intercuartil (RIQ) de 15 a 18 días) para pacientes asignados a recibir G-CSF y de 22 días (RIQ de 19 a 29 días) para los pacientes asignados a placebo ($P < 0.001$). En general refieren que el tratamiento con factor fue bien tolerado. No hubo evidencia que el G-CSF redujera significativamente las complicaciones no hematológicas que ocurrió durante la quimioterapia intensiva. Los tipos de Toxicidad \geq al grado 3 según clasificación de la OMS encontrados fueron: leucopenia, trombocitopenia, infección, náuseas, hiperbilirrubinemia, aumento de las transaminasas, dolor no especificado, neuropatía motora, hiperglicemia, hipofibrogenemia. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para los tipos de toxicidad señalados(39).

4.5. Farmacología del G-CSF y Descripción del Producto.

El G-CSF ha sido identificado como un factor que estimula la proliferación del progenitor de neutrófilos y promueve su diferenciación a neutrófilos maduros. Así mismo, esta citoquina causa prematura liberación de neutrófilos de la medula ósea y aumenta la capacidad fagocítica y de generación de anión superóxido, lo que la capacita para la destrucción del microorganismo invasor(40).

En Colombia el Filgrastim y su forma pegilada el Pegfilgrastim tienen registro sanitario. Sus indicaciones, contraindicaciones INVIMA, código ATC y presentación comercial se muestran en la tabla 4.1.

Tras la administración del G-CSF se estimula la movilización de células madre hematopoyéticas fuera de la medula ósea, lo que permite la colección de estas células para trasplante. Se ha descrito que en todos los órganos en las células endoteliales, los fibroblastos, y los macrófagos se produce G-CSF. Citoquinas inflamatorias tales como factor de necrosis tumoral α , interleukina-1 e interleukina-6, derivados de la actividad de los monocitos, estimulan la producción de G-CSF, lo que explica la leucocitosis en paciente con infección o inflamación (40).

Tabla 4.1. Datos Generales del Producto Según Expedientes INVIMA.

Nombre genérico/ Código ATC/ Presentación comercial	INDICACIÓN INVIMA	CONTRAINDICACIÓN INVIMA
<p>-filgrastim/ L03AA02/ Solución inyectable vía subcutánea e intravenosa. vial x 300 mcg/1ml; 480 mcg /1,6 ml; 480 mcg/0,8 ml; 150mcg/0,6 ml.</p> <p>-Pegfilgrastim/ L03AA13/ 6 mg/0.6 ml</p>	<p>-profilaxis primaria y secundaria de la neutropenia inducida por quimioterapia mielosupresiva en regímenes de tratamiento con una incidencia esperada de neutropenia febril mayor o igual al 40% o con factores de riesgo, profilaxis primaria para neutropenia febril y reducción del tiempo de la recuperación de neutrófilos y duración de la fiebre posterior a la inducción o consolidación de la quimioterapia para leucemia mieloide aguda.</p>	<p>-neoplasias mieloides, daño hepático y renal, embarazo y lactancia. Usar bajo estricta vigilancia médica, realizar recuentos sanguíneos totales periódicamente.</p> <p>-pacientes con hipersensibilidad al Filgrastim, a proteínas derivadas de E. coli o a cualquiera de los componentes de la fórmula</p> <p>- Advertencias: precauciones especiales</p> <p>Filgrastim no se debe utilizar para aumentar las dosis de quimioterapia citotóxica por encima de las pautas de tratamiento establecidas. Filgrastim no se debe administrar a pacientes con neutropenia congénita grave (síndrome de Kostmann) con citogenética anómala, o quimioterapia citotóxica establecida -crecimiento de células malignas -leucocitosis -riesgos asociados con el aumento de la dosis de la quimioterapia o movilización de pbpc -exposición previa a agentes citotóxicos -valoración del rendimiento de células progenitoras -donantes sanos antes del trasplante alogénico de pbpc -receptores de pbpc alogénicas movilizadas con Filgrastim o neutropenia crónica grave (ncg) -hemograma -transformación hacia leucemia o síndrome mielodisplásico o infección por VIH -hemograma -riesgos asociados con dosis más altas de medicamentos mielosupresores el interesado solicita a la sala especializada de medicamentos y productos biológicos de la comisión revisora conceptuar sobre inserto internacional allegado mediante escrito radicado bajo el número de la referencia.</p>

4.6. Estudios Comparando Pegfilgrastim con Filgrastim.

Pegfilgrastim fue creado por la unión covalente de una molécula de 20-kd de polyethyleneglycol (PEG) al N-terminal de Filgrastim. Filgrastim es eliminado del cuerpo por 2 mecanismos: mediado por neutrófilos y excreción por el riñón. El mayor tamaño de la molécula de Pegfilgrastim debido a la adición de PEG impide la eliminación renal, resultando en una vida media más prolongada. La eliminación mediada por neutrófilos es la mayor ruta de eliminación del Pegfilgrastim, sin embargo, esta ruta es menos activa en pacientes neutropénicos, en quienes los neutrófilos maduros han sido disminuidos. A medida que el recuento de neutrófilos se recupera, la eliminación de Pegfilgrastim se acelera. En consecuencia, este mecanismo de autorregulación de la eliminación permite al Pegfilgrastim permanecer en el cuerpo durante el periodo de neutropenia y eliminarlo

tan pronto se recupere el conteo absoluto de neutrófilos. Esta eliminación mediada por neutrófilos permite el tratamiento con una simple dosis por ciclo de quimioterapia(41).

La eficacia y seguridad del Pegfilgrastim administrado 1 vez por ciclo de quimioterapia fue demostrada inicialmente en 2 ensayos clínicos principales fase III aleatorizados doble ciegos, en los Estados Unidos (E.U.) y en Europa. Todos los pacientes tenían cáncer de glándula mamaria y fueron tratados con un máximo de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y docetaxel. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir una simple dosis de Pegfilgrastim por ciclo de quimioterapia (6mg dosis fija en el estudio Europeo, 100µg/kg en el estudio de los E.U. o Filgrastim (5 µg/kg/día hasta un ANC >10 ×10⁹/L o por 14 días, lo que primero ocurriera). El factor fue iniciado 24 horas después de completarla quimioterapia y fue continuada en cada subsecuente ciclo. Los dos estudios mostraron que Pegfilgrastim fue tan efectivo como el Filgrastim respecto al principal desenlace de eficacia medido, el cual fue la duración de severa neutropenia (grado 4) en el ciclo 1 de la quimioterapia mielosupresiva(41-43).

El estudio de los E.U. encontró que el promedio de la duración de severa neutropenia (DSN) en el ciclo 1 fue de 1.8 días con Filgrastim y de 1.7 días con Pegfilgrastim. En el estudio europeo fue de 1.6 días con Filgrastim y de 1.8 días con Pegfilgrastim. La incidencia de neutropenia febril a través de todos los ciclos de quimioterapias en ambos estudios estuvo en el rango del 10% al 20%. La tasa de neutropenia febril con Pegfilgrastim y Filgrastim fue del 13% versus 20% en el estudio Europeo y del 9% versus 18% ($P<0.05$) en el estudio de E.U.(41-43)

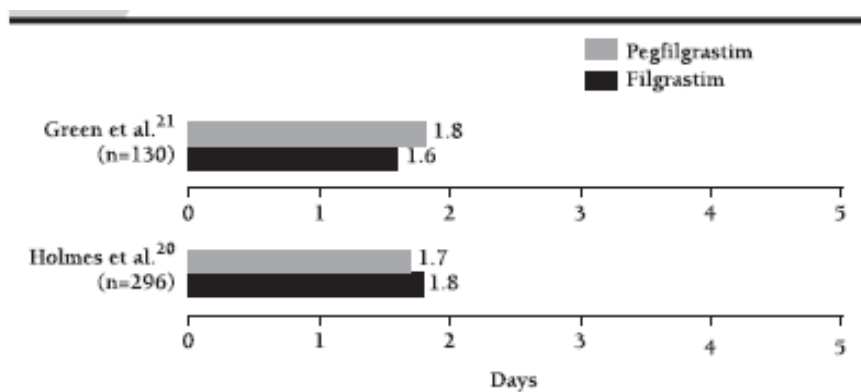


Figura.4.4.Promedio de días de duración de severa neutropenia con Pegfilgrastim y con Filgrastim. Tomado de Chrischilles E.A., et al.2003(41).

4.7. Duración de la Terapia con Filgrastim y Pegfilgrastim.

Los beneficios clínicos de Filgrastim frente a placebo fueron inicialmente establecidos en 2 ensayos clínicos fase III en pacientes con cáncer de pulmón. Los cuales mostraron que los óptimos beneficios son adquiridos cuando el Filgrastim es iniciado 24 horas después de quimioterapia y continúa hasta un conteo absoluto de neutrófilos $> 10 \times 10^9/L$ después del nadir. Lo que requirió 11 inyecciones diarias de Filgrastim(44).

De manera similar, 4 ensayos clínicos (3 en cáncer de seno y 1 en linfoma) mostraron que 1 dosis de Pegfilgrastim por ciclo de quimioterapia produce desenlaces similares que 11 dosis de Filgrastim (42, 44-50).

Investigators	Filgrastim	Placebo
Crawford et al. ¹⁵ (phase 3)	11 (median)	—
Trillet-Lenoir et al. ¹⁶ (phase 3)	9-14	—
	Filgrastim	Pegfilgrastim
Holmes et al. ²⁰ (phase 3)	11 (mean)	1
Green et al. ²¹ (phase 3)	11 (median, cycle 1)	1
	11 (median, cycle 2)	1
	11 (median, cycle 3)	1
	10 (median, cycle 4)	1
Holmes et al. ²³ (phase 2)	11 (mean)	1
Vose et al. ²⁴ (phase 2)	11 (median)	1

Figura.4.5.Relacion de número de dosis de Pegfilgrastim frente a Filgrastim. Tomado de Chrischilles E.A., et al.2003.

A diferencia de los tumores sólidos, los pacientes con Leucemia Mieloide Aguda (LMA) son neutropénicos como resultado de su enfermedad. Así mismo, estos pacientes experimentan frecuentemente severa neutropenia seguido de la quimioterapia de inducción y/o consolidación. Los estudios han mostrado que la recuperación del conteo absoluto de neutrófilos en los pacientes con leucemia es más lento que con los paciente con otros tipos de tumores a pesar del uso de factor(51).

Un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico se realizó para comparar la eficacia y la tolerabilidad de Pegfilgrastim frente a Filgrastim evaluando la recuperación de neutrófilos seguido de quimioterapia de inducción y consolidación para pacientes con

LMA de novo con riesgo citogenéticos bajo e intermedio. En total 84 pacientes, mayores de 18 años, recibieron 1 o 2 cursos de quimioterapia de inducción estándar (idarubicina + citarabina), seguido por 1 curso de terapia de consolidación (altas dosis de citarabina) si la remisión era conseguida. Fueron aleatorizados a recibir o una simple dosis de Pegfilgrastim 6 mg o Filgrastim diaria 5 µg/kg, iniciando 24 horas de la quimioterapia de inducción y consolidación(52). Durante la primera fase de inducción, el tiempo medio de recuperación de severa neutropenia fueron 22 días para ambos grupos Pegfilgrastim (n = 42) y Filgrastim (n = 41) (diferencia de 0.0 días; 95% IC:-1.9 a 1.9). Durante consolidación, la recuperación ocurrió después de una mediana de 17.0 días para Pegfilgrastim versus 16.5 días para Filgrastim (diferencia de 0.5 días; 95% IC: -1.1 a 2.1). La mediana del número de dosis de Filgrastim administrado fue de 16 durante inducción 1 y de 13 durante consolidación. Las concentraciones séricas de Pegfilgrastim fueron mantenidas a través de la neutropenia. Pegfilgrastim fue bien tolerado, con un perfil de eventos adversos similar al de Filgrastim (52).

4.8. Evaluación de Tecnologías en Salud.

La medicina occidental, “científica” en algunos aspectos, depende del desarrollo de nuevas tecnologías sanitarias, permitiendo que la práctica clínica disponga de una gran cantidad de intervenciones, procedimientos, dispositivos y medicamentos, sobre los cuales elegir. Los procesos de decisión pueden estar influenciados por el atractivo que supone la innovación tecnológica, por la facilidad en su disponibilidad, por el acceso a información o por intereses económicos. No obstante se espera que las decisiones clínicas se basen en información científica, de calidad e imparcial y en decisiones políticas razonadas y democráticas que permitan realizar una adecuada Evaluación de Tecnologías Sanitarias(53).

La Evaluación de Tecnologías en Salud (ETS) es una actividad del conocimiento que ha sido definida de manera extensa por la Office of Technology Assessment (OTA) de los Estados Unidos como “una forma de investigación que examina las consecuencias clínicas, económicas y sociales derivadas del uso de la tecnología, incluyendo el corto y mediano plazo, así como los efectos directos e indirectos, deseados e indeseados”(53). Cabe precisar, que de manera extensa el termino tecnología lo propone la OMS en el contexto de las ETS, como el conjunto de “medicamentos, dispositivos, equipos, procedimientos médicos y quirúrgicos, sistemas de soporte, de gestión y organización,

utilizados en la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de las diferentes condiciones de salud(53).

Las evaluaciones económicas de tecnologías en salud se enmarcan en la necesidad de evaluar eficiencia en salud, teniendo en cuenta la escasez de recursos para cubrir la totalidad de necesidades y la divergencia entre lo que la medicina puede lograr y lo que las sociedades y los gobiernos están en capacidad de financiar o proveer para la sociedad (54).

Michael F Drummond MF 2005, define la evaluación económica como *“el análisis comparativo de las acciones alternativas en términos de sus costes y consecuencias. Así, los componentes básicos de cualquier evaluación económica son identificar, cuantificar, valorar y comparar costes y consecuencias de las alternativas consideradas”* (55).

Drummond MF 2005, clasifica las evaluaciones económicas en salud en parciales y completas, a partir de las respuestas a dos preguntas: 1. ¿se comparan dos o más alternativa? y ¿se examinan tanto los costes como las consecuencias? A partir de aquí se distingue entre el proceso de describir y evaluar; la cual implica en esta última el comparar. Por lo que solamente hay evaluación completa cuando se relacionan costos con resultados. Lo que diferencia a las evaluaciones completas entre sí es el tipo de desenlace que se mide ya sea efectividad, utilidad o beneficio (monetario)(55).

Los resultados de un análisis económico completo se pueden presentar como la Razón de Costos/resultados y la razón de costo efectividad incremental (ICER, por su sigla en inglés), que corresponde a la diferencia entre los costos sobre la de sus efectividades comparadas, expresadas en unidades naturales, como vidas salvadas (o muertes evitadas), años de vida ganados, casos detectados, casos evitados, pacientes curados, días de hospitalización ahorrados, días libres de dolor, reducción de la presión arterial expresada en milímetros de mercurio, reducción de nivel de colesterol o glicemia expresado en mg/dl, kilos de sobrepeso reducidos, etc(55).

$$\text{ICER} = \Delta \text{ Costos} / \Delta \text{ Efectividades}$$

Esta razón se interpreta como el costo por unidad adicional de efectividad. La información sobre los resultados en salud puede obtenerse de fuentes como un Ensayo Clínico Aleatorizado (ECA), Revisión Sistemática de la Literatura (RSL), estudios observacionales, estudios descriptivos y consenso con expertos. Al comparar una nueva tecnología con una tecnología estándar pueden presentarse los siguientes escenarios que se representan en el plano de costo efectividad así: I. La nueva tecnología es más costosa y más efectiva que la estándar; II. La nueva tecnología es más costosa y menos efectiva que la estándar, III. La nueva tecnología es menos costosa y menos efectiva que la estándar; IV. La nueva tecnología es menos costosa y más efectiva que la estándar(55). La decisión sobre cual tecnología escoger es clara en las situaciones II y IV. Sin embargo, las situaciones I y III requieren un juicio acerca de si el costo adicional justifica el beneficio adicional asociado con una u otra tecnología, para lo cual se usa el concepto de ICER de dos formas. En primer lugar, es posible ordenar las tecnologías según este cociente y asignar el presupuesto hasta que éste se agota, esto es, dar prioridad a las tecnologías con mejor eficiencia. En este enfoque es necesario que la medida de efectividad y la metodología para la construcción de la relación incremental sea la misma, ya que si los estudios emplean diferentes puntos de vista y los supuestos para el cálculo de los costos son diferentes, no es posible realizar la ordenación de las tecnologías(55). En segundo lugar, es posible emplear el valor absoluto de la ICER para determinar si un programa se debe adoptar.

Este enfoque exige establecer un límite o umbral (λ) que indique la disposición a pagar de la sociedad por una tecnología sanitaria, de manera que si el ICER es inferior a este valor, el programa puede adoptarse. La definición del valor λ está sujeta a un gran debate y es un aspecto que requiere especial atención, dado su papel central en la aplicación del análisis de costo efectividad. Debido a que el valor del umbral es desconocido, diversos estudios que emplean la metodología del valor λ construyen curvas de aceptabilidad, las cuales permiten conocer la probabilidad de que una tecnología se considere costo-efectiva para un rango de valores de λ . Es importante señalar que en ocasiones se presentan situaciones en las cuales no es necesario definir la disposición a pagar para tomar una decisión, por ejemplo, cuando una tecnología es dominada por otra, ésta no se considera elegible; por su parte, si una tecnología es dominante sobre otra, la decisión óptima sería adoptarla(55).

5. METODOLOGÍA

5.1. Diseño.

Se realizó un análisis de costo- efectividad comparando el uso de Factor con no usarlo o placebo. Para la elaboración del presente documento se siguió la metodología propuesta en the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards CHEERS(56).

5.2. Población.

Personas > 15 años con diagnóstico de novo de LLA sometidas a quimioterapia de inducción, que reciban algunos de los esquemas evaluados: Filgrastim, Pegfilgrastim, no usar G-CSF o placebo.

Como criterio de exclusión se tuvo en cuenta los estudios que reportaron remisión completa de la enfermedad en fase de inducción <70%.

5.3. Lugar.

La información fue obtenida de estudios internacionales y de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología (INC) de Colombia a partir del año 2008 hasta el año 2012.

5.4.Ámbito de comparación de la evaluación económica.

Intra-patología

5.5. Perspectiva del estudio.

Los costos del estudio fueron los asumidos por las aseguradoras o el estado colombiano. En ese sentido la perspectiva fue la del tercer pagador (Sistema General de Seguridad Social en Salud).

5.6. Comparadores.

Dado que en el mercado colombiano y en el registro INVIMA se encuentran 2 formas farmacéuticas del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, el Filgrastim y el Pegfilgrastim, las comparaciones propuestas fueron:

- ✓ Pegfilgrastim: 6 mg (SC o IV) o dosis 100 mcg/kg/dosis/ dosis (peso promedio 60 kg) única de tratamiento al inicio de la quimioterapia de inducción. Es la dosis recomendada en tumor sólido, para el caso de LLA no se contó con dosis equivalente.

- ✓ Filgrastim: Tratamiento estándar y referente de comparación. La Posología fue de 5 ug/kg/día SC o IV/ por 16 días de tratamiento(12, 35). Los días de tratamiento se basaron en la mediana del tiempo de recuperación del conteo absoluto de neutrófilos a > 500 células/mm³ según resultados de los 2 estudios colombianos y del ensayo clínico de base (Geissler K et al 1997) (35).El cálculo se realizó para un peso promedio de 60 kg.

- ✓ No usar factor o placebo

5.7. Horizonte temporal.

El horizonte temporal es desde que inicia la fase de inducción de la remisión con el tratamiento quimioterapéutico, hasta que ocurre resolución de la neutropenia febril con recuperación de neutrófilos o muerte, que en tiempo es de máximo 30 días según los estudios seleccionados(35, 38, 39).

5.8. Tasa de descuentos.

No se consideró tasa de descuento tanto para los costos como para los desenlaces, puesto que la evaluación se plantea para un horizonte inferior a un año.

5.9. Desenlace clínico Incluido en el modelo.

- ✓ Muertes evitadas.

5.10. Estimación de los Parámetros de los Resultados en Salud.

5.10.1. Búsqueda de Información.

Para estimar las probabilidades empleadas en el modelo se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en bases de datos, así como, de información de expertos y por revisión de las listas de referencias de los artículos recuperados. Para la selección de los

artículos se tuvo en cuenta ensayos clínicos, estudios descriptivos y observacionales. La búsqueda se actualizó el 13 de agosto del 2013. Los resultados se presentan en el anexo A. Las bases de datos consultadas fueron las siguientes:

NHS Economic Evaluation Database, EBSCO, PROQUEST, Cochrane Library (que contiene : EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to July 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Health Technology Assessment 3rd Quarter 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 3rd Quarter 2013), SciELO, LILACS, EMBASE, Medline, the ISPOR outcomes research digest y Google scholar.

Usando los términos de búsqueda presentados en el anexo A, se encontraron en total 3.336 referencias, de las cuales 3309 fueron excluidas por no coincidir el título y el abstract con los criterios de la pregunta de investigación. 26 artículos se analizaron en texto completo para verificar correspondencia con la pregunta; de los cuales 1 no se encontró, era una revista de la China, y veintitrés fueron excluidos por contenido y calidad metodológica. A 3 ensayos clínicos aleatorizados se les realizó análisis de calidad según la lista de chequeo CASPe, y finalmente 1 fue seleccionado para estructurar el modelo en los parámetros de base y como escenario clínico ideal. Para el análisis de sensibilidad se incluyeron los resultados en salud de 5 estudios los cuales permitieron definir los rangos plausibles figura 5.1. No se encontraron ensayos clínicos sobre el uso de Pegfilgrastim comparado con placebo, sin tratamiento y/o comparado con Filgrastim. Se encontró un estudio de casos y controles comparando Pegfilgrastim y Filgrastim pero mezclaron a pacientes con Leucemia Linfooblástica Aguda con Linfoma No Hodgkin sin hacer un análisis de resultados por patología, por lo cual fue excluido., Anexo C.

No se encontraron estudios de evaluación económica que concordaran con la pregunta de investigación según estructura D-PECOT-R.

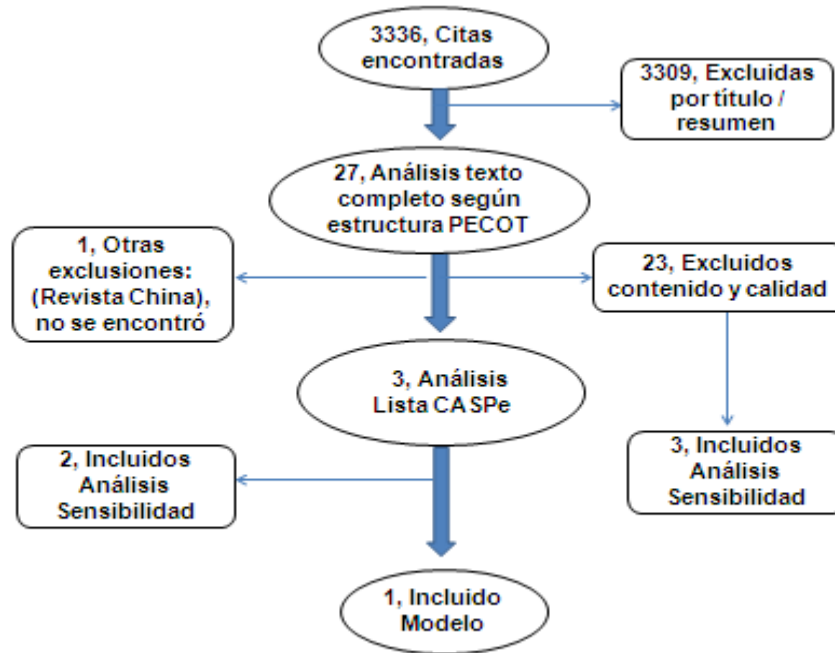


Figura 5.1. Diagrama de la Revisión Sistemática de la Evidencia Científica Para Buscar los Desenlaces del Modelo.

5.10.2. Evaluación de la Validez de la Evidencia Aplicando Criterios de Valoración Crítica.

Los 3 ensayos clínicos controlados aleatorizados seleccionados que cumplían con los criterios según estructura D-PECOT-R, se evaluaron empleando los criterios CASPe (Critical Appraisal Skills Programme, España). Estas preguntas originalmente fueron adaptadas de Guyatt GH et al 1993(57). Luego de verificar el cumplimiento de los criterios, se realizó la valoración general del estudio empleando la escala que SIGN (Scottish Intercollegiate Network, Escocia) propone para clasificar los estudios de acuerdo con el riesgo de sesgo (58). Los resultados de la evaluación se presentan en el anexo B.

De los 3 ensayos clínicos aleatorizados, el de Ottmann O. 1995, no documentaba los días (mediana) para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC) $\geq 500/\mu\text{L}$, que fue uno de los parámetros elegidos en el diseño del modelo. Así mismo, el estudio de Larson R. 1998, tampoco incluía ninguno de los desenlaces solicitados en el presente estudio.

Por lo tanto, finalmente para estimar las probabilidades de referencia, “baseline”, del modelo en el escenario ideal, se escogió el estudio de Geissler K. 1997, destacándose

por su calidad metodológica, la pertinencia de sus análisis y documenta todos los desenlaces escogidos. A este estudio se le asignó un nivel de evidencia 1+ y un grado de recomendación B.

5.10.3. Elección del Rango de los Parámetros.

El rango para las probabilidades y el tiempo de recuperación del conteo absoluto de neutrófilos se estableció a partir de los estudios encontrados, incluyendo aquellos que no cumplían necesariamente con las condiciones de calidad especificadas, pero que presentaban algunos de los parámetros solicitados. En Colombia no se encontraron estudios con grupo control que evaluaran los desenlaces y se incluyeron los estudios descriptivos, retrospectivo de Bermúdez 2009, y el estudio prospectivo de Enciso 2011(32, 50). Como caso base ideal se escogió el estudio de Geissler K. 1997 que refleja el escenario clínico controlado y en el que se asume el más alto nivel de evidencia. La diversidad de fuentes de información para establecer el rango de valores de los parámetros refleja heterogeneidad en las metodologías de los estudios, diferentes niveles de evidencias, diferencias biológicas de los pacientes a quienes se pretende extrapolar los resultados y diferencias en los esquemas de tratamiento, entre otras. Ver anexo D.

5.11. Costos.

5.11.1. Estimación del uso de Recursos y Costos.

La identificación de los recursos, la cantidad usada y la frecuencia de uso, se estimó a través de consenso con un experto clínico en hematología y basado en un trabajo previo de su autoría (59).

Se estimó el costo total por paciente en pesos colombianos del año 2013 para cada una de las ramas representadas en el árbol de decisiones (escenarios clínicos), ver anexo G, tomando como base el promedio de las categorías de costos directos, incluyendo los costos de los servicios médicos profesionales, paraclínicos, estancia hospitalaria y los costos de los medicamentos en estudio.

Para el cálculo de éstos se utilizó la metodología de caso tipo, en la cual se identificaron los eventos generadores de los costos y se agruparon en categorías de costos (escenarios clínicos) mediante un consenso informal con el experto clínico teniendo como base el estudio descriptivo ya mencionado(59). A continuación se enumeran las categorías de costos por los escenarios clínicos modelados:

Tabla 5.1. Escenarios Clínicos Costeados en el Modelo Con o Sin Factor.

1.NEUTROPENIA SIN FIEBRE GRUPO CON FACTOR
2.NEUTROPENIA FEBRIL ATENCION INICIAL
3.INFECCION DOCUMENTADA Y MUERE
4.INFECCION DOCUMENTADA Y VIVE
5.INFECCION NO DOCUMENTADA Y MUERE
6..INFECCION NO DOCUMENTADA Y VIVE

Dentro de cada escenario clínico de costos se identificó el consumo de los recursos involucrados, denominados “eventos generadores de costos”. Se construyó una plantilla en Excel para el costeo siguiendo la estructura presentada en la figura 5.2. Anexo E.

Para valorar los costos, se utilizaron los precios de referencia vigentes como proxy del costo. Se calculó el costo día definiendo como límite inferior las tarifas del manual del ISS 2001 más el 16%, como límite superior el SOAT 2013 y el caso base fue el promedio, en concordancia con la experiencia de contratación informada por el Instituto Nacional de Cancerología (INC). Para los costos de los medicamentos se usó el tarifario del INC, resolución 00310 del 17 de abril del 2013, y para los procedimientos no incluidos en los manuales, la resolución 01065 del 27 de diciembre del 2012 del INC.

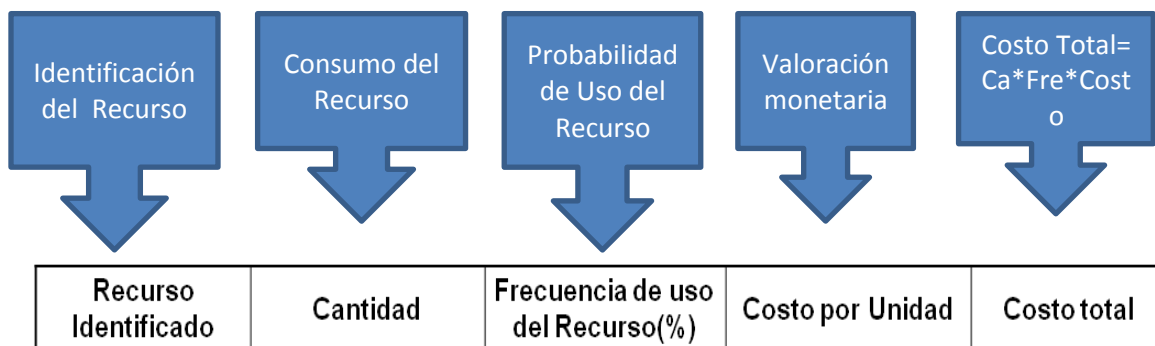


Figura 5.2. Pasos a seguir para la estimación de los costos.

Para Colombia no existe información del umbral de disponibilidad a pagar por muerte evitada. Como alternativa se asumió el PIB per cápita de acuerdo a lo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (costo por DALY evitado) para estos tipos de estudios. La OMS considera que una alternativa es muy costo-efectiva si el costo por DALY evitado es menor del PIB, costo-efectiva si estaba entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si es mayor a 3 veces el PIB(60, 61). De acuerdo a lo informado por el DANE y el Banco de la República de Colombia, el PIB para el año 2012 provisional fue de \$14,292,378(62). Entonces para los análisis del presente estudio asumimos que el uso de G-CSF sería costo-efectivo si el ICER por muerte evitada está por debajo de \$ 42.877.134.

5.12. Evaluación Económica Basada en Modelos.

5.12.1. Elección del Modelo.

Teniendo en cuenta que la búsqueda sistemática de información no arrojó estudios previos, en el que se hubiesen desarrollado modelos de evaluación económica que recogieran la pregunta de investigación que se quiere resolver, se desarrolló un árbol de decisiones que refleja la historia natural y el manejo médico de un caso de neutropenia febril con y sin factor, instaurado en un centro de referencia de atención de paciente oncológicos en el país.

Se escogió como modelo un árbol de decisión, porque el escenario clínico es subagudo y el horizonte temporal es de 1 mes, considerándose un tiempo lineal en el que los pacientes no están sujetos a estados reiterativos (estados de transición) de neutropenia febril o de infección en la fase inicial de tratamiento de la LLA, denominado quimioterapia de inducción de la remisión. Entonces, el modelo representa gráficamente los desenlaces clínicos relevantes que pueden presentarse con cada alternativa contemplada teniendo en cuenta el horizonte temporal previamente definido.

El modelo incluyó los costos en cada escenario, las probabilidades de los eventos clínicos y los valores asignados a los resultados de salud de interés. Se calcularon los valores esperados tanto de costos como de efectividad. Anexo F. De manera general en la construcción del árbol de decisiones se siguieron las recomendaciones de Detsky AS 1997(63).

5.12.2. Supuestos Estructurales del Modelo.

5.12.2.1. Todos los pacientes adultos que ingresan con diagnóstico de LLA e inician quimioterapia de inducción, dentro del curso esperado presentarán neutropenia, independientemente del uso o no de G-SCF. De estos pacientes algunos desarrollarán neutropenia febril post-quimioterapia de alto riesgo(12% con uso de G-SCF versus el 42% sin Factor)(35). Por ser pacientes con neutropenia febril de alto riesgo de complicaciones o de infecciones severas, se les inicia tratamiento intrahospitalario con antibiótico empírico, se toman paraclínicos de base para establecer el estado del paciente y determinar el agente causal de la fiebre(3). Los antibióticos usados en monoterapia fueron: Piperacilina/Tazobactam (55.40%), Cefoperazona/Sulbactam (28.4%), Cefepime (13.5%), Meropenem (2.7%) (59). Se asumió que no se requirió cambio de antibiótico en el 66.2% de los eventos de neutropenia febril que iniciaron antibiótico empírico. El tiempo promedio de duración de esta terapia empírica fue de 8 días. En el restante, el cambio se realizó por Meropenem 31.1% , Piperacilina Tazobactam 1.4% y Linezolid 1.4%. Con una duración del segundo tratamiento de 11.08 días (mínimo de 2 y máximo 24 días, desviación estándar de 6.73 días)(59).

5.12.2.2. Por ser pacientes de alto riesgo para desarrollar neumonitis por Pneumocystis, se recomienda el uso profiláctico de Trimetoprim-sulfametoxazol, cuya dosis recomendadas es de 160-800 mg lunes, miércoles y viernes(3).

5.12.2.3. Por otra parte, el uso de Vancomicina como terapia empírica inicial tiene criterios muy específicos, como la presencia de estado de shock refractario, lesiones en piel o en mucosas extensas. Se usó en el 52.7% de los casos, se continúa hasta el reporte definitivo de cultivos, lo cual ocurre al día 5; si es negativo se retira y si es positivo se continuará de 14 a 21 días. La duración promedio fue de 9 días (mínimo de 2 días y máximo 20 días, desviación estándar de 4.28 días)(59).

5.12.2.4. Si al quinto día hay persistencia de la fiebre, se considera alta probabilidad de infección micótica invasiva, en este momento se inicia Anfotericina B deoxicolato, la cual es de uso rutinario en el INC. Previo inicio se hace toma de hemocultivos e imágenes diagnósticas de pulmón y de senos paranasales; esto ocurre en el 25.7% de los casos. Si se logra documentar hallazgos mediante TAC de tórax de alta resolución o incremento de

valores en la prueba de Galactomanano, este paciente se considera con infección por aspergillus probable y en este caso se hace cambio de Anfotericina B por Voriconazol. La implicación para este caso es que el paciente deberá continuar terapia con Voriconazol durante todo el tratamiento de su enfermedad oncológica, en este episodio y en futuros que para el análisis llevado en el Instituto Nacional de Cancerología, corresponde a un 10.8% de los casos(59). Sin embargo, para fines del presenta estudio el Voriconazol se costeó hasta el horizonte temporal de 30 días.

5.12.2.5. El tiempo de duración de la terapia antibiótica empírica y con factor para los casos en los cuales no se logra aislamiento microbiológico es hasta que el paciente logre control de la fiebre y un recuento de neutrófilos absolutos mayor a 500 cel/mm³ durante 2 días consecutivos.

5.12.2.6. El evento adverso más frecuente reportado con el uso de factor fue el dolor óseo que mejora con el uso de analgésicos no opioides(35, 38, 64, 65). Se consideró que el consumo de recursos por este factor no era significativo y por lo tanto no se incluyó en el modelo.

5.12.2.7. En la rama de infecciones documentadas se incluyeron infecciones bacterianas e infección micóticas, porque en la experiencia documentada del experto no se registraron otros tipos de infecciones en el periodo evaluado(59).

5.12.2.8. Debido a que el ensayo clínico de base no informó sobre el rango de la mediana del tiempo de recuperación de neutrófilos \geq a 500 cel/mm³ en el grupo control, (35) y que no se contó con información adicional, para calcularlo se asumieron las distancias proporcionales obtenidas de los límites inferior y superior a la mediana del tiempo de recuperación de neutrófilos en el grupo con intervención (esto es 24% para el inferior y 15% para el superior).

5.12.2.9. El valor usado como límite superior del rango de la incidencia de neutropenia febril en el grupo control fue 85%. No se usó el valor calculado por el intervalo de confianza (63%), debido a que un valor $<$ de 83%(es el límite superior con intervención) implicaría que usar factor es nocivo por superar el valor del grupo con factor, lo que no es

consistente con la evidencia, que muestra reducción en el tiempo de recuperación absoluta de neutrófilos y efecto protector sobre la fiebre.

5.13. Procesamiento y Análisis de la Información.

La información de las categorías de costos, sus recursos y unidades monetarias se extrajo de las fuentes de información previamente descritas mediante un formato diseñando especialmente para el estudio. Ésta información se consolidó en Excel 2010®. Los intervalos de confianza para los parámetros se procesaron en Stata 13®. El modelo se creó en el programa TreeAge Pro Suite 2009® el cual se alimentó con las probabilidades para cada uno de los eventos que lo componen, los costos y la efectividad de las tecnologías sanitarias bajo evaluación.

5.14. Consideraciones Éticas.

5.14.1. Normativa.

El estudio se rigió por las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, del Ministerio de Salud de Colombia, Resolución No. 8430 del 4 de Octubre de 1993 y se sometió a la aprobación por parte del Comité de ética en Investigación de la Universidad Nacional de Colombia y del Institución Nacional de Cancerología.

5.14.2. Clasificación.

El proyecto se clasificó como investigación sin riesgo puesto que en él no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos.

5.14.3. Conflictos de Interés.

Se declara que no se presentaron las siguientes circunstancias que pudieran afectar la objetividad o independencia en el proceso de la EETS propuesta: Interés económico personal, de familiar o terceros, otros intereses distintos al académico.

6. RESULTADOS

6.1. Parámetros de los Resultados en Salud.

En la tabla 6.1 se muestran las probabilidades de los resultados en salud incluidos en el modelo junto con el rango estimado de acuerdo con la evidencia. Esta tabla se complementa con la información del anexo D, que describe en detalle el origen de la información usada para el rango de las probabilidades.

Como escenario de base se utilizó el ensayo clínico de Geissler,1997 (35) y para documentar el rango de las probabilidades se incluyó información de estudios descriptivos, observacionales y de ensayos clínicos. Para representar el escenario colombiano en el análisis de sensibilidad se tomaron los estudios de Bermúdez 2009(cohorte retrospectiva)(59) y de Enciso 2009-2011(cohorte prospectiva)(34).

Como se había mencionado en los supuestos no se incluyeron al modelo los resultados de eventos adversos. Por otra parte, debido a que no se encontró información en la literatura sobre el uso de Pegfilgrastim relacionado con la pregunta de investigación y que no es de uso frecuente para el tipo de pacientes evaluados en el centro de referencia oncológico, no se realizó evaluación con esta forma farmacéutica del factor.

Para modelar la variabilidad clínica en el análisis de sensibilidad sobre los rangos de las probabilidades de base, se usaron los datos encontrados de fuentes secundarias como se ha mencionado. Sin embargo, para aquellos parámetros de base a los que no se les encontró límite superior o inferior en la evidencia y que ellos mismos representaban el límite del rango, se calculó el intervalo de confianza de la probabilidad de base con un error alfa del 0.05. Tal fue el caso para las probabilidades en el grupo control de infección documentada (0.77) y de neutropenia febril (0.42). La anterior metodología se exceptuó para la probabilidad de neutropenia febril en el grupo con intervención, porque resultaba un valor negativo en el límite inferior del intervalo (0.12) (IC 95%:-0.7, 24.7), considerándose no ser razonable para el análisis. En el límite superior del rango para la incidencias de neutropenia febril sin factor no se usó el valor calculado del intervalo de confianza (63%), debido a que un valor < de 83%(límite superior con intervención) implicaría que usar factor es nocivo superando el valor del grupo con factor, lo que no es consistente con la evidencia, que muestra reducción en el tiempo de recuperación

absoluta de neutrófilos. En consecuencia el valor consensado con expertos, plausible biológicamente, que se introdujo en el modelo para el límite superior de incidencia en neutropenia febril para el grupo control fue de 85%.

Tabla 6.1. Probabilidades de los Resultados en Salud.

VARIABLE	BASE ^α	RANGO		DISTRIBUCION	FUENTE
		Inferior	Superior		
FACTOR NEUTROPENIA FEBRIL	0.12	0,12	0,83	Beta; alpha = 0.39, beta = 2.83; Expected value: 0.121118012	(6, 34, 56, 62, 64).
FACTOR INFECCION DOCUMENTADA	0.40	0,35	0,71		(6, 30, 34, 35, 56, 62-64)
FACTOR MORTALIDAD GLOBAL	0.04	0,02	0,13	Beta: alpha = 1.95, beta = 46.82; Expected value: 0.039983596	(56, 64-68)
SIN FACTOR NEUTROPENIA FEBRIL	0.42	0,23	0,85	Beta: alpha = 4.09, beta = 5.65; Expected value: 0.419917864	^β IC 95%
SIN FACTOR INFECCION DOCUMENTADA	0.77	0,56	0,91		* IC 95%
SIN FACTOR MORTALIDAD GLOBAL	0.08	0,04	0,11	Beta: alpha = 18.46, beta = 212.34; Expected value: 0.079982669	(34, 67, 68)

^α Geissler,1997.

^β Límite inferior: Intervalo de Confianza (95%) Método exacto Binomial; límite superior es un supuesto sobre el grupo control.

* Intervalo de Confianza (95%) Método exacto Binomial.

El parámetro de base de la mediana del tiempo de recuperación del conteo absoluto de neutrófilos en el grupo con intervención fue obtenido de los estudios colombianos y del ensayo clínico de base. Los límites inferiores y superiores del rango se calcularon a partir del primer y tercer cuartil, respectivamente. Para el caso del grupo control, el parámetro de base fue el del ensayo clínico y los límites del intervalo se calcularon por la distancia proporcional que se obtuvo en los límites inferior y superior del rango del caso base con intervención (esto es 24% para el inferior y 15% para el superior), tabla 6.2.

Tabla 6.2. Tiempo de Recuperación del Conteo Absoluto de Neutrófilos $\geq 500/\mu\text{L}$.

GRUPO	VARIABLE	BASE	RANGO	
			Inferior	Superior
Intervención	Días para recuperar conteo absoluto de neutrófilos $\geq 500/\mu\text{L}$ con Fiebre,	17 ^a	13	20
	Días para recuperar conteo absoluto de neutrófilos $\geq 500/\mu\text{L}$ Sin Fiebre.	10 ^b	8	17
Control	Días para recuperar conteo absoluto de neutrófilos ($\geq 500/\mu\text{L}$ con Fiebre.	24 ^c	18	28

^a Mediana de Bermúdez 2009, Enciso 2009-2011, Geissler,1997. Los límites son del Rango Intercuartil.
^b Mediana de Enciso 2009-2011. Los límites son del Rango Intercuartil.
^c Mediana de Geissler,1997. Los límites se calcularon con base en la proporción de la distancia superior e inferior a la mediana del grupo con intervención: Límite Inferior: 24% menos la mediana y Límite Superior 15% más la mediana.

6.2. Parámetros de Costos.

Por escenarios clínicos se presentan los costos diarios, los promedios, los límites inferiores y superiores para un caso de neutropenia febril atendido con y sin factor, tablas 6.3 y 6.4. Agrupando todos los escenarios, el costo promedio por caso con factor es de \$10.015.780 y sin factor de \$10.890.667, tablas 6.5 y 6.6.

En la gráfica 6.1, se presenta la distribución de los costos por servicios prestados. Se observa que con factor el mayor consumo se encuentra en el uso de medicamentos seguido de estancia hospitalaria y laboratorios. Para el escenario sin factor la estancia

sigue siendo el mayor consumo seguido de laboratorios y medicamentos. Las ayudas diagnosticas representan el menor consumo para ambos grupos.

Tabla 6.3. Costos del Modelo Con Intervención.

ESCENARIO	VALOR/DIA RANGO TARIFARIO			VALOR/DIA * TOTAL DIAS			DIAS
	Inferior (ISS 2001 + 16%)	Promedio	Superior (SOAT 2013)	Inferior (ISS 2001 + 16%)	Central	Superior (SOAT 2013)	
NEUTROPENIA SIN FIEBRE	\$116.036 ^β			\$928.288	\$1.160.360	\$1.972.612	mediana 10, 8 A 17 (RIQ) ^α
INFECCION DOCUMENTADA MUERE	\$546.047	\$674.985	\$803.924	\$7.098.606	\$11.474.749	\$16.078.477	mediana 17, 13 A 20 (RIQ) ^α
INFECCION DOCUMENTADA VIVE	\$483.669	\$600.336	\$717.003	\$6.287.702	\$10.205.714	\$14.340.057	
INFECCION NO DOCUMENTADA MUERE	\$458.467	\$570.663	\$682.860	\$5.960.065	\$9.701.278	\$13.657.205	
INFECCION NO DOCUMENTADA VIVE	\$407.236	\$510.669	\$614.103	\$5.294.069	\$8.681.378	\$12.282.051	

^α Rango Intercuartil.
^β Valor Unitario

Tabla 6.4. Costos del Modelo Sin Intervención.

ESCENARIO	VALOR/DIA RANGO TARIFARIO			VALOR/DIA * TOTAL DIAS			DIAS
	Inferior (ISS 2001 más el 16%)	Promedio	Superior (SOAT 2013)	Inferior (ISS 2001 más el 16%)	Central	Superior (SOAT 2013)	
INFECCION DOCUMENTADA MUERE	\$365.517	\$491.989	\$618.461	\$6.579.312	\$11.807.748	\$17.316.925	mediana 24, 18 a 28 ^α
INFECCION DOCUMENTADA VIVE	\$341.147	\$460.180	\$579.213	\$6.140.659	\$11.044.337	\$16.217.982	
INFECCION NO DOCUMENTADA MUERE	\$368.560	\$489.336	\$610.113	\$6.634.087	\$11.744.084	\$17.083.171	
INFECCION NO DOCUMENTADA VIVE	\$266.554	\$373.604	\$480.653	\$4.797.978	\$8.966.499	\$13.458.308	

^α Límite Inferior: 24% menos la mediana y Límite Superior 15% más la mediana.

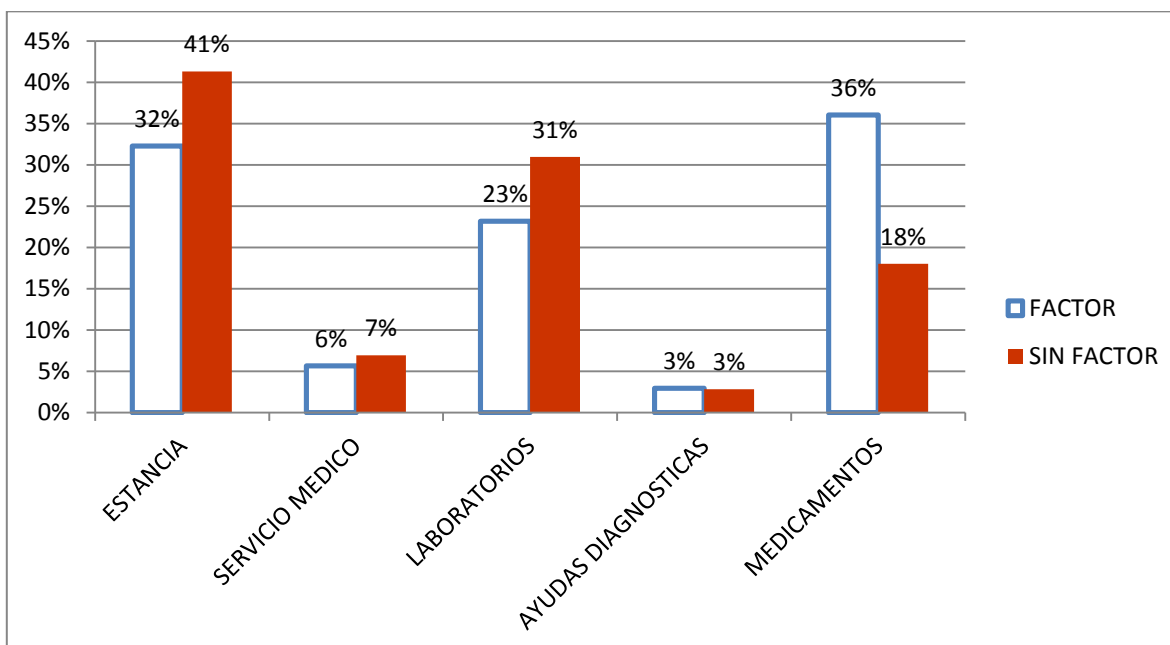
Tabla 6.5.Costo Promedio Distribuido Por Servicio Con Factor.

SERVICIO	INFECCION DOCUMENTADA MUERE	INFECCION DOCUMENTADA VIVE	INFECCION NO DOCUMENTADA MUERE	INFECCION NO DOCUMENTADA VIVE	NEUTROPENIA SIN FIEBRE	PROMEDIO TOTAL SERVICIOS	DISTRIBUCION SERVICIO (%)
ESTANCIA	\$3.296.655	\$3.163.849	\$3.296.655	\$3.163.849		\$3.230.252	32%
SERVICIO MEDICO	\$649.124	\$512.568	\$649.124	\$457.112		\$566.982	6%
LABORATORIOS	\$2.882.089	\$2.272.164	\$2.141.458	\$1.977.135		\$2.318.212	23%
AYUDAS DIAGNOSTICAS	\$381.655	\$261.884	\$395.050	\$134.269		\$293.215	3%
MEDICAMENTOS	\$4.265.225	\$3.995.249	\$3.218.990	\$2.949.014	\$1.160.360	\$3.607.119	36%
PROMEDIO TOTAL ESCENARIOS	\$11.474.749	\$10.205.714	\$9.701.278	\$8.681.378	\$1.160.360	\$10.015.780	100%

Tabla 6.6.Costo Promedio Distribuido Por Servicio Sin Factor.

SERVICIO	INFECCION DOCUMENTADA MUERE	INFECCION DOCUMENTADA VIVE	INFECCION NO DOCUMENTADA MUERE	INFECCION NO DOCUMENTADA VIVE	PROMEDIO TOTAL SERVICIOS	DISTRIBUCION SERVICIO (%)
ESTANCIA	\$4.529.067	\$4.466.610	\$4.529.067	\$4.466.610	\$4.497.839	41%
SERVICIO MEDICO	\$838.153	\$701.596	\$838.153	\$635.645	\$753.387	7%
LABORATORIOS	\$3.718.783	\$3.432.526	\$3.697.774	\$2.638.604	\$3.371.922	31%
AYUDAS DIAGNOSTICAS	\$381.655	\$373.492	\$339.000	\$134.269	\$307.104	3%
MEDICAMENTOS	\$2.340.090	\$2.070.114	\$2.340.090	\$1.091.371	\$1.960.416	18%
PROMEDIO TOTAL ESCENARIOS	\$11.807.748	\$11.044.337	\$11.744.084	\$8.966.499	\$10.890.667	100%

Grafica 6.1. Distribución de los Costos por Consumo de Servicio Con y Sin Factor.



6.3. Razón de Costo-Efectividad Incremental.

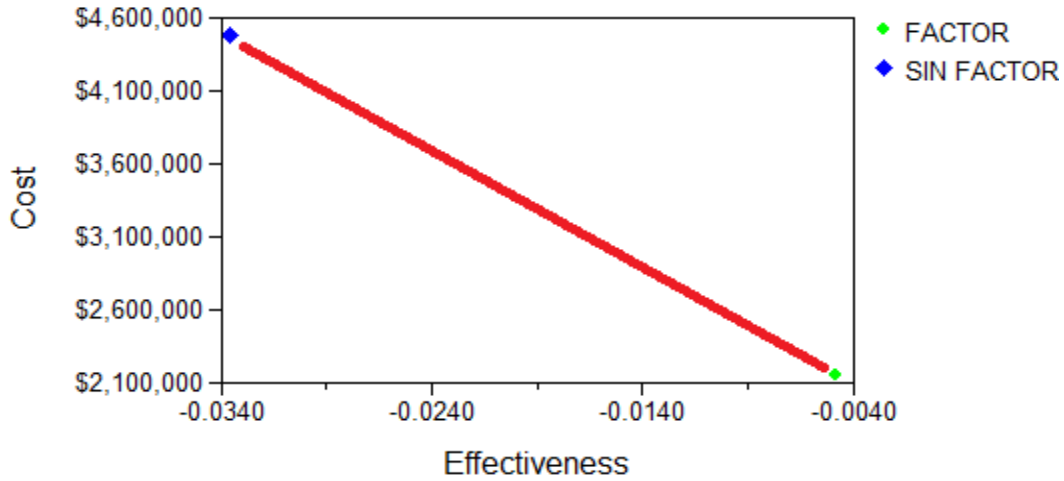
El costo esperado del tratamiento con Filgrastim fue de \$2.141.424 y sin factor de \$4.479.119. La efectividad esperada para el grupo con intervención fue de 5 muertes por 1.000 pacientes y para el grupo control de 33 muertes por 1.000 pacientes con neutropenia febril, para una diferencia de 28 muertes evitadas a favor del uso de factor. La opción de no usar factor fue una alternativa dominada, específicamente usar G-CSF representó un ahorro de \$81.169.965 por muerte evitada para el caso de base comparado con no usarlo.

La gráfica 6.2 presenta el plano de costo-efectividad que muestra una línea recta con pendiente negativa.

Tabla 6.7. Costos Esperados, Costo Incremental, Efectividad Incremental y Razón de Costo-Efectividad Incremental.

Estrategia	Costo Esperado	Costo Incremental	Efectividad Esperada	Efectividad Incremental	Razón C/E	ICER
FACTOR	\$2.141.424		-0,0048		\$446.130.031	\$-81.169.965
SIN FACTOR	\$4.479.119	\$ 2.337.695	-0,0336	-0,0288	\$133.307.117	Dominada

Grafica 6.2. Plano de Costo-Efectividad.

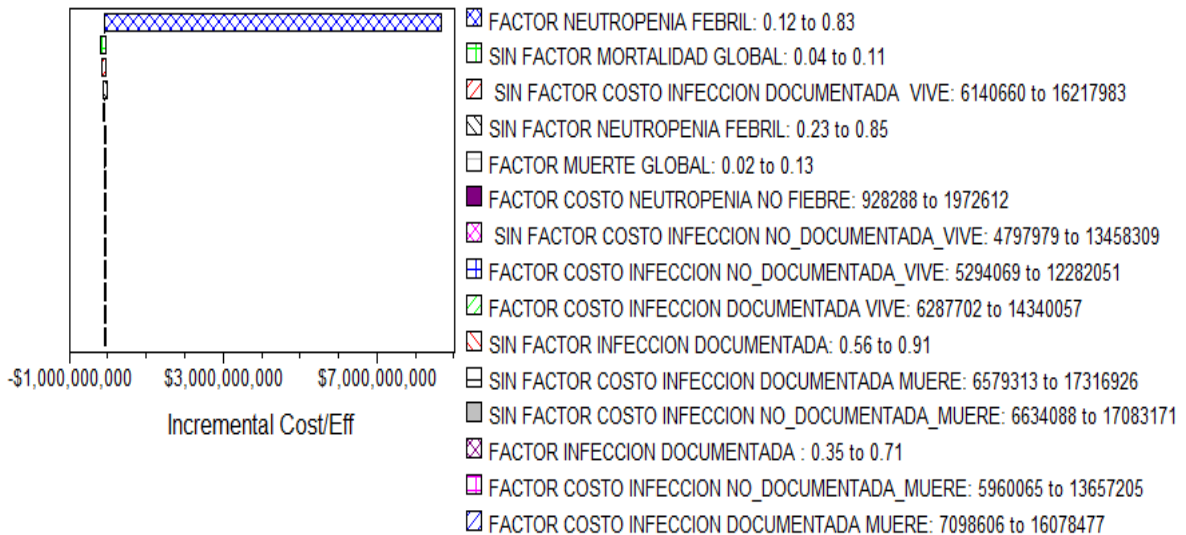


6.4. Análisis de Sensibilidad.

6.4.1. Análisis Univariado.

El diagrama de tornado muestra que la variable que de manera importante afecta los resultados del ICER es la probabilidad de neutropenia febril con factor, gráfica 6.3. Otras variables que junto con neutropenia febril con factor representan el 100% de la variabilidad acumulada del modelo son: neutropenia febril sin factor, mortalidad global sin factor, costo infección documentada vive sin factor, muerte global con factor, tabla 6.8.

Gráfica 6.3. Diagrama de Tornado.



El ICER para la variable neutropenia febril con factor asume valores negativos cuando la probabilidad de base tiende al 12%, hasta valores positivos y no costo efectivos cuando la probabilidad tiende al 83%, siendo este el límite superior del rango de la variable y que corresponde con la incidencia de neutropenia febril de la cohorte prospectiva colombiana. En las restantes variables, tanto para las probabilidades como los costos, el modelo es robusto, el ICER no asume valores positivos, tabla.6.8.

Tabla.6.8.Análisis Univariado de los Parámetros que aportan el 100% de la Variabilidad Acumulada del Modelo.

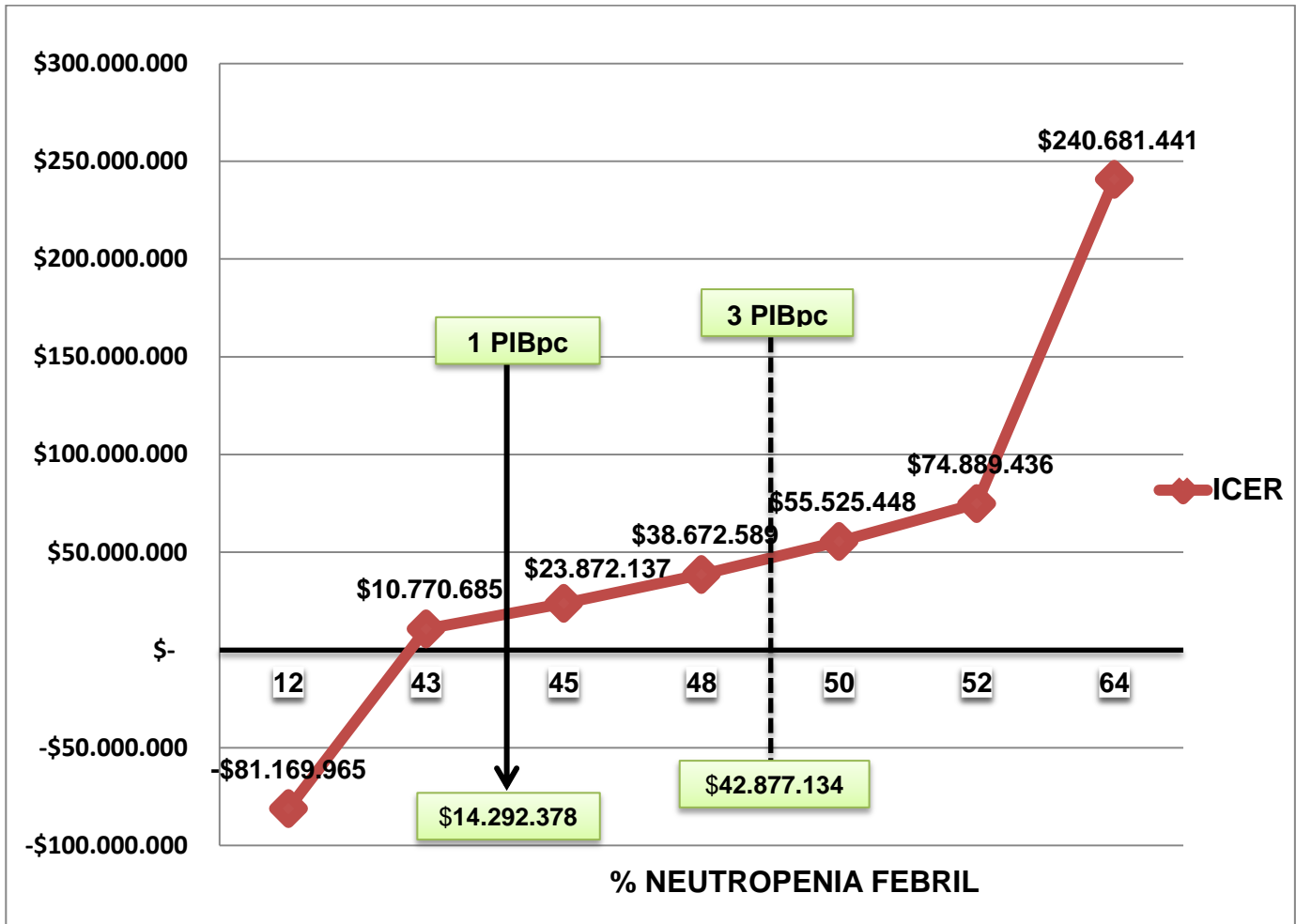
N.	VARIABLE	ICER INFERIOR	ICER SUPERIOR	LÍMITE INFERIOR	LIMITE SUPERIOR	% VARIACIÓN INDIVIDUAL	% VARIACIÓN ACUMULADA
1	FACTOR NEUTROPENIA FEBRIL	-\$81.169.964	\$8.667.336.423	0,12	0,83	99,94	99,94
2	SIN FACTOR MORTALIDAD GLOBAL	-\$193.090.575	-\$56.839.397	0,04	0,11	0,02	99,97
3	SIN FACTOR COSTO INFECCION DOCUMENTADA VIVE	-\$134.618.039	-\$30.510.894	\$6.140.660	\$16.217.983	0,01	99,98
4	SIN FACTOR NEUTROPENIA FEBRIL	-\$109.548.398	-\$22.899.062	0,23	0,85	0,01	99,99
5	FACTOR MUERTE GLOBAL	-\$129.200.210	-\$75.012.240	0,02	0,13	0,004	99,997
6	FACTOR COSTO NEUTROPENIA NO FIEBRE	-\$88.261.053	-\$56.351.153	\$928.288	\$1.972.612	0,004	100,00

Tabla 6.9. Análisis Univariado de la Variable Neutropenia Febril con Factor.

INCIDENCIA NEUTROPENIA FEBRIL CON FACTOR	ESTRATEGIA	COSTO ESPERADO	ICER
0,12	FACTOR	\$ 2.141.424	-\$ 81.169.965
	SIN FACTOR	\$ 4.479.119	Dominada
0,43	FACTOR	\$ 4.479.119	\$ 10.770.685
	SIN FACTOR	\$ 4.656.764	Dominada
0,45	SIN FACTOR	\$4,479,119	
	FACTOR	\$4,698,168	\$23.872.137
0,48	SIN FACTOR	\$4,479,119	
	FACTOR	\$4,947,863	\$38.672.589
0,50	SIN FACTOR	\$4,479,119	
	FACTOR	\$5,031,094	\$55.525.448
0,52	SIN FACTOR	\$4,479,119	
	FACTOR	\$5,197,557	\$74.889.436
0,64	SIN FACTOR	\$4,479,119	
	FACTOR	\$5,447,252	\$240.681.441
0,74	SIN FACTOR	\$4,479,119	
	FACTOR	\$7,195,112	\$643.228.654
0,83	SIN FACTOR	\$4,479,119	
	FACTOR	\$7,694,501	\$8.667.336.423

Así mismo, encontramos que con incidencias de neutropenia febril de base mayores al 48% en el grupo con intervención, el ICER asume valores superiores al umbral de disponibilidad a pagar elegido (\$42.877.134 para Colombia), tabla 6.9. Es decir que con los resultados de las incidencias de neutropenia febril de la cohortes colombianas (retrospectiva 60% y prospectiva 83%) en el caso de base del ensayo clínico, usar factor no es costo-efectivo, ver gráfica 6.4.

Grafica 6.4. Análisis Univariado de la Incidencia de Neutropenia Febril en el Grupo con Intervención.



6.4.2. Análisis Probabilístico.

El análisis probabilístico se realizó sobre las variables en donde se encontró hasta el 100% de la variabilidad acumulada reportada en el análisis de tornado, tabla.6.8. A continuación se presentan los datos para el cálculo de los parámetros de las distribuciones usadas en el modelo.

Tabla 6.10. Datos para el Cálculo de los Parámetros de las Distribuciones Beta

VARIABLE PROBABILIDADES	PROBABILIDAD BASE	NÚMERO DE PACIENTES	ERROR ESTANDAR
FACTOR NEUTROPENIA FEBRIL	0,12	25	0.181
SIN FACTOR MORTALIDAD GLOBAL	0,08	26	0.01785
FACTOR MUERTE GLOBAL	0,04	25	0.028
SIN FACTOR NEUTROPENIA FEBRIL	0,42	26	0,158

Tabla 6.11. Datos para el Cálculo de los Parámetros de las Distribuciones Gamma

VARIABLE COSTO	COSTO BASE PROMEDIO	LÍMITE INFERIOR	LÍMITE SUPERIOR	ERROR ESTANDAR
SIN FACTOR INFECCION DOCUMENTADA VIVE	\$11.044.337	\$ 8.187.546	\$13.901.128	\$2.570.745
FACTOR NEUTROPENIA NO FIEBRE	\$1.160.360	\$ 928.288	\$1.972.612	\$266.409

El Diagrama de dispersión muestra que el 67% de las iteraciones (ICER) se encuentran en el cuadrante IV por debajo del umbral de los \$42.877.134, donde usar factor es más efectivo y menos costoso, gráfica 6.5. El 15% de los ensayos (ICER) se encuentran en el cuadrante I por debajo del umbral, donde es más efectivo y más costoso. Y finalmente se observa un 15% de las iteraciones en el cuadrante I, arriba del umbral, donde no es costo- efectivo, tabla.6.12.

Gráfica 6.5. Diagrama de Dispersion Sobre el Plano de Costo-Efectividad con Umbral de \$42.877.134.

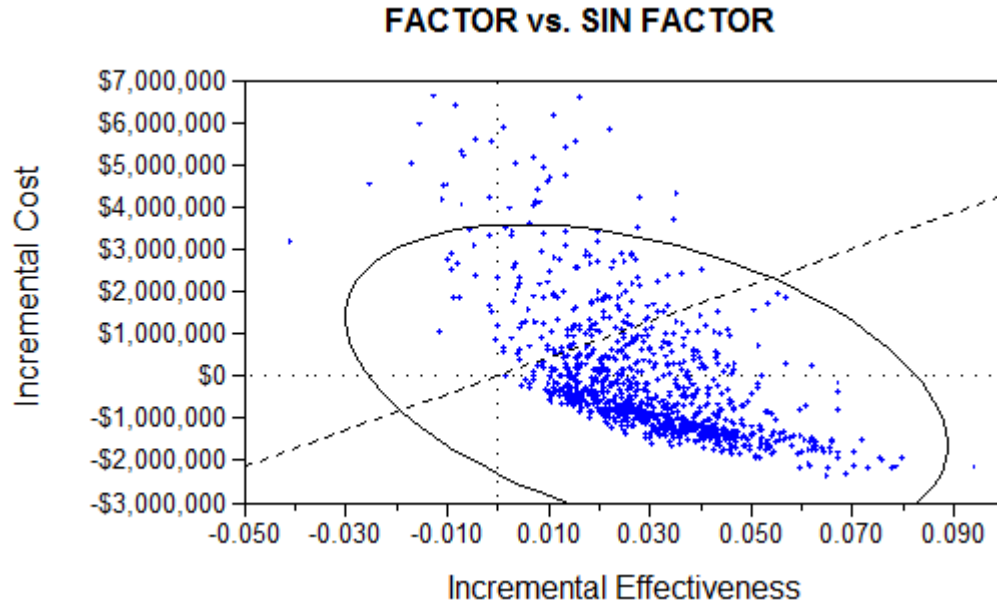
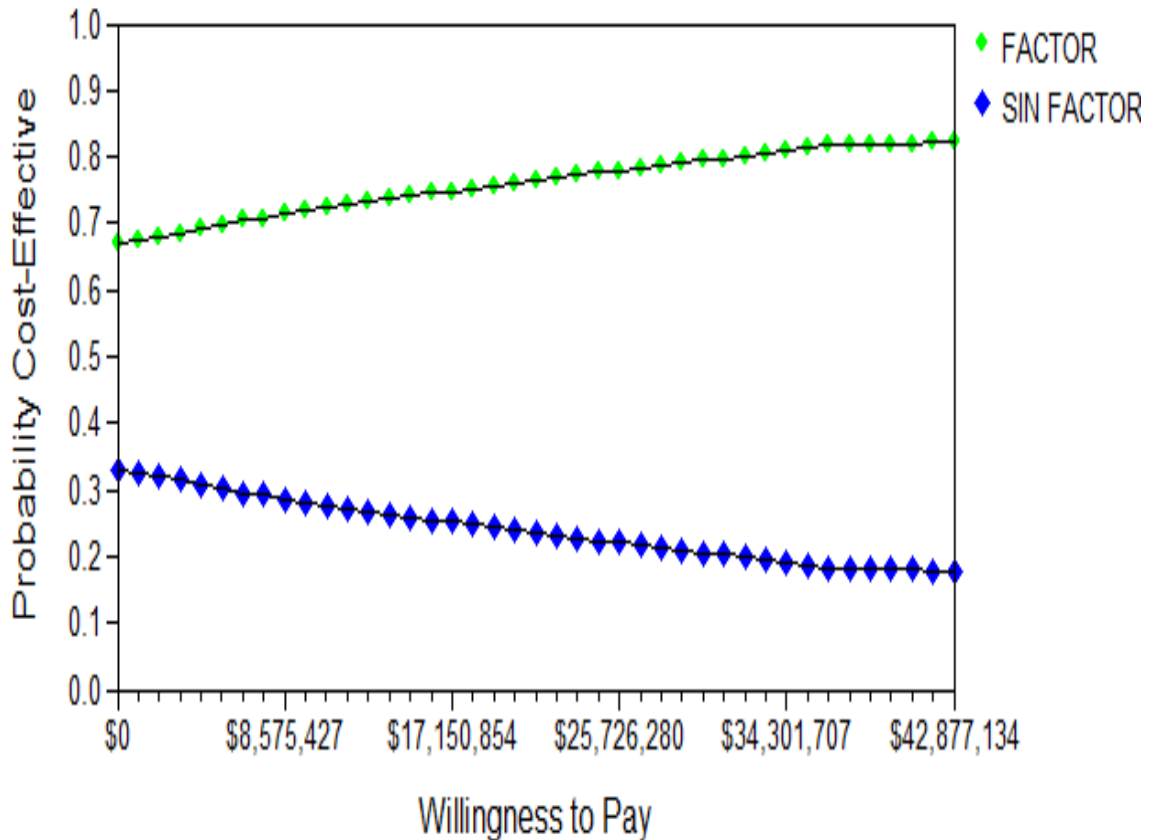


Tabla 6.12. Distribución de los ICER en el plano de Costo-Efectividad por Cuadrante y en Relación con la Disponibilidad a Pagar. Umbral de \$42.877.134.

CUADRANTE	EFF. INCR.	COST INCR.	ICER	# PUNTOS	%
IV	IE>0	IC<0	Superior	671	67%
I	IE>0	IC>0	<42.877.134	150	15%
III	IE<0	IC<0	>42.877.134	0	0%
I	IE>0	IC>0	>42.877.134	149	15%
III	IE<0	IC<0	<42.877.134	0	0%
II	IE<0	IC>0	Inferior	30	3%

La curva de aceptabilidad muestra que dada una disponibilidad a pagar máxima de \$42.877.134 por muerte evitada, la probabilidad que usar factor sea la opción más rentable en el escenario del ensayo clínico es del 82%, gráfica 6.6.

Gráfica 6.6. Curva de Aceptabilidad con Umbral de \$42.877.134.



Al variar el umbral a 1 PIB per cápita (\$14.292.378) el diagrama de dispersión informa que el 67% de los ensayos (ICER) permanecen en el cuadrante IV por debajo del umbral, gráfica 6.7 y tabla 13. El 7% en el cuadrante I por debajo del umbral, donde es más efectivo y más costoso. Y finalmente se observa un 23% de los ensayos en el cuadrante I, arriba del umbral donde no es costo-efectivo usar factor.

Gráfica 6.7. Diagrama de Dispersión Sobre el Plano de Costo-Efectividad con Umbral de \$14.292.378.

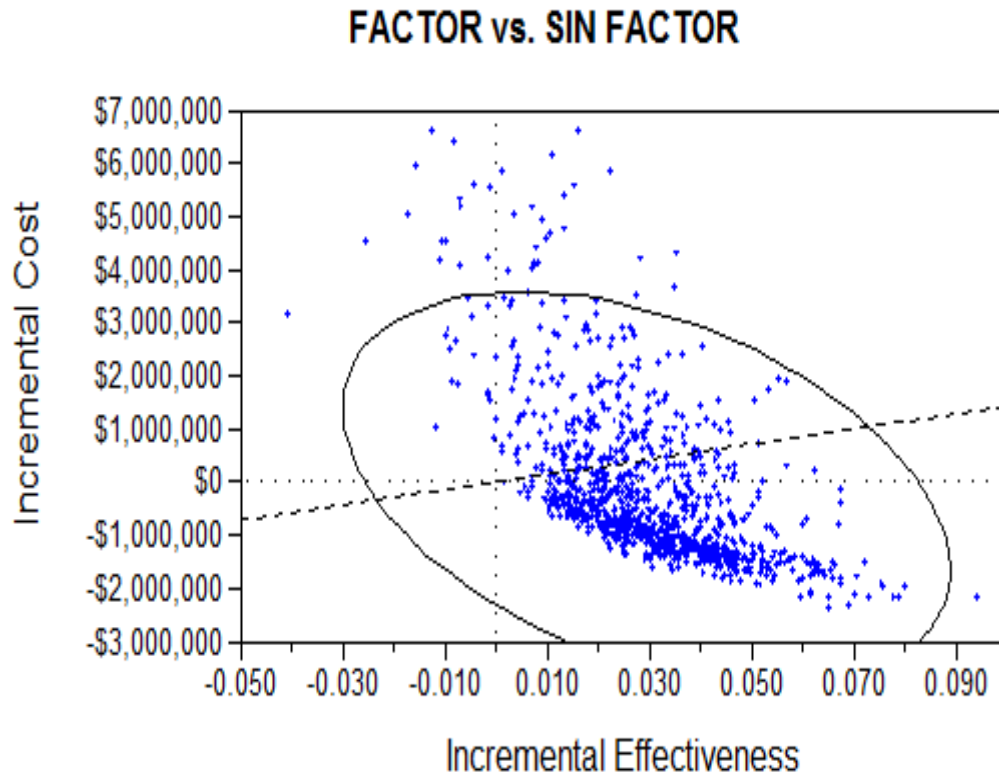
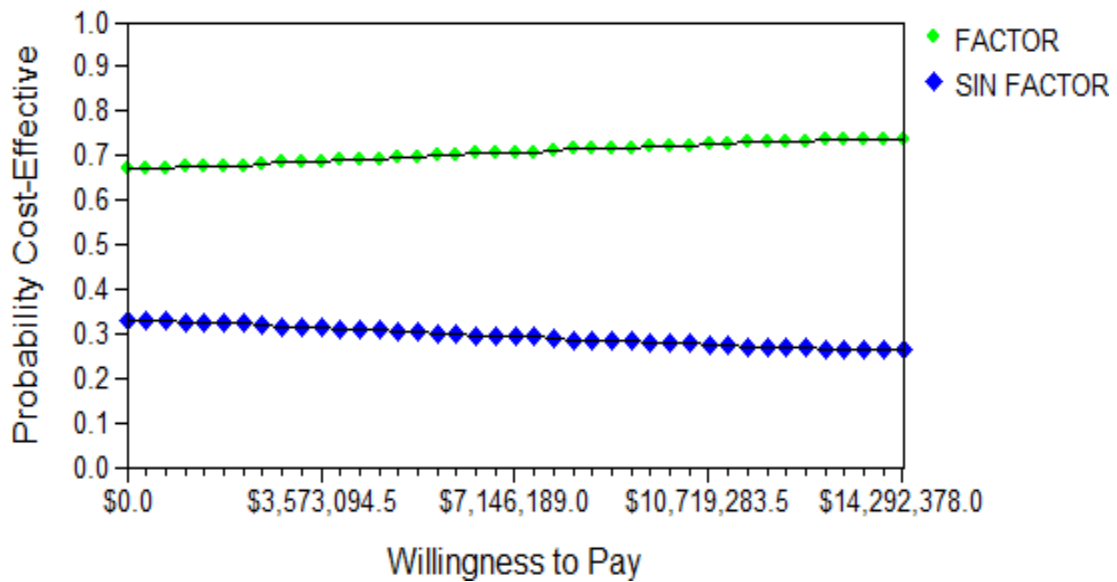


Tabla.6.13. Distribución de los ICER en el plano de Costo-Efectividad por Cuadrante y en Relación con la Disponibilidad a Pagar. Umbral de \$14.292.378.

CUADRANTE	Eff. Incr.	Cost Incr.	ICER	# PUNTOS	%
IV	IE>0	IC<0	Superior	671	67%
I	IE>0	IC>0	<14.292.378	67	7%
III	IE<0	IC<0	>14.292.378	0	0%
I	IE>0	IC>0	>142.923.78	232	23%
III	IE<0	IC<0	<142.923.78	0	0%
II	IE<0	IC>0	Inferior	30	3%

La curva de aceptabilidad muestra que con 1 PIB per cápita la probabilidad de que usar factor sea costo- efectiva pasa a ser del 74%(disminución del 8%), gráficas 6.8.

Gráficas 6.8.Curva de Aceptabilidad con umbral del \$14.292.378.



6.5. Análisis de Heterogeneidad.

Para extrapolar los resultados en salud obtenidos en poblaciones y sistemas de atención distintos al nuestro, es necesario tener en cuenta las características de los pacientes y de los esquemas de manejo, analizando aquellas variables que pudieran marcar diferencias por afectar la historia natural de la enfermedad y los resultados en salud.

En la tabla 6.12 se presentan las características de los grupos que pueden generar diferencias en los desenlaces en salud evaluados y por lo tanto comprometer su comparación.

En un primer momento se estableció en los supuestos del modelo y basados en la literatura médica, que independientemente del esquema quimioterapéutico usado en adultos con LLA, todas son altamente mieloablativas, buscándose tasas de respuesta completa en inducción superiores al 70%, por lo que prácticamente todos los pacientes que inician profilaxis con factor están neutropénicos. La lógica de introducir el uso de factor como adyuvante fue poder realizar quimioterapias altamente mieloablativas, recuperando prontamente la neutropenia secundaria y evitar las complicaciones infecciosas asociadas (8). De hecho, los esquemas de quimioterapia empleados en el país son altamente mieloablativos y por lo tanto contemplan dentro del mismo uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos como parte integral del tratamiento, dado la alta tasas de complicaciones infecciosas y muertes asociadas (59).

Por lo anterior, se consideró en el modelo que los pacientes con LLA son de alto riesgo para hacer neutropenia febril (22). De los factores de riesgo implicados en la producción de neutropenia febril, encontramos que la variable edad tanto en las poblaciones colombianas como en las del ensayo clínico, se comportó de manera similar con rangos entre los 32 a los 42 años, siendo las poblaciones colombianas más jóvenes y en todos los estudios fueron mayores de 15 años de edad cumpliendo con los criterios de inclusión. El sexo femenino igualmente comprometido en el riesgo, predominó en el grupo de intervención del ensayo clínico y en la cohorte colombiana retrospectiva, no siendo inferior al 35% en la cohorte prospectiva y en el grupo control.

Tabla.6.14. Características de los Grupos del ensayo clínico y de las cohortes colombianas.

VARIABLE	CONTROL		INTERVENCION	
	ESCENARIO ECC, (Klaus Geissler,1997)	ESCENARIO ECC, (Klaus Geissler,1997)	ESCENARIO COLOMBIANO INC (Bermudez.2008)	ESCENARIO COLOMBIANO INC (Enciso 2009-2011)
Numero Pacientes	26	25	30	69
Edad en años	41.7(media), 41.6 (promedio)	36.4(media), 40.3 (promedio)	30(promedio)	32(media),32(promedio)
Rango Edad	16-79	17-75	16-76	16-64
Sexo	35%(femenino)	60%(femenino)	58.3%(femenino)	35%(femenino)
Condición Paciente al Ingreso	92%(ECOG 0-1)	84%(ECOG 0-1)	no informan	no informan
Riesgo para hacer neutropenia febril	alto		alto	alto
perfil comorbilidad	no informan		no informan	no informan
Nombre de la Quimioterapia	protocolo GMALL		Esquema Hyper-CVAD	Esquema Hyper-CVAD
tiempo inicio intervención	sin intervención	Iniciando 24 horas después de la primera administración de daunorubicin y fue continuada al menos hasta el día 22.	Inicia día 5 del ciclo impar	Inicia día 5 del ciclo impar
uso antibióticos profilácticos	Trimetoprim 2 X 100 mg/d y fluconazol 200 mg/d oral.	Trimetoprim 2 X 100 mg/d y fluconazol 200 mg/d oral.	no	no
% Respuesta Completa fin Inducción	80%	96%	>70%	75,4%
Antecedentes episodio neutropenia febril	no	no	no	no
Días para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC)\geq500/μL Con Factor y Fiebre	24	16	17	17

Por otra parte, la mayoría de los pacientes en el ensayo clínico ingresaron en buenas condiciones generales ubicándose en la escala de actividad del grupo oncológico cooperativo del este (ECOG) en el rango de 0 a 1; por su parte no se encontró información de la condición de los pacientes en los estudios colombianos. Así mismo en ninguno de estos estudios se informó el perfil de comorbilidad de los pacientes. Sin embargo, sí se informó el tiempo de inicio de la profilaxis con factor siendo en todos temprano hasta los 5 días desde el inicio de la quimioterapia. Por los criterios de inclusión se garantizó que no existieran episodios de neutropenia febril previos, estipulándose que fueran pacientes con diagnóstico nuevo. El tiempo para la recuperación del conteo absoluto de neutrófilos $\geq 500/\mu\text{L}$ con factor y fiebre también fue similar entre los grupos con intervención comparados. No obstante una de las diferencias más importantes encontradas fue el uso de antibióticos profilácticos en el ensayo clínico frente al no uso en los grupos colombianos.

7. DISCUSIÓN.

El presente estudio propuso determinar la costo-efectividad del uso del G-CSF comparando el Filgrastim, frente al Pegfilgrastim y a no usar tratamiento, en pacientes adultos con Leucemia Linfoblástica Aguda, en fase de inducción. Se encontró en primera instancia que existe escasa información sobre el uso del factor en la población seleccionada, con gran variabilidad en los resultados y las metodologías empleadas en los estudios obtenidos. No se encontró en la literatura evaluaciones económicas similares, por lo que se desarrolló una para representar la práctica clínica habitual colombiana en los desenlaces evaluados y los recursos empleados. Específicamente no se encontraron estudios sobre el uso de Pegfilgrastim que cumplieran con las características de la pregunta de investigación estructurada y como tampoco es de uso en el centro oncológico de referencia colombiano en la población estudiada, no se logró realizar comparación con la forma pegilada del factor.

Se encontró que dada una disponibilidad a pagar máxima de \$42.877.134 por muerte evitada, la probabilidad que usar factor sea la mejor alternativa en términos de costo-efectividad en el escenario del ensayo clínico de base es del 82% (67% de los puntos se ubicaron en IV cuadrante y 15% en el I cuadrante); y con una disponibilidad a pagar máxima de \$14.292.378 por muerte evitada, la probabilidad que usar factor sea la mejor alternativa en términos de costo-efectividad cambia al 74%(69% en IV cuadrante y 7% en I cuadrante).

En Colombia se han llevado a cabo pocos o ningún experimento clínico institucional que permita conocer el comportamiento y la respuesta de la profilaxis primaria con factor en pacientes con LLA. Por lo cual, es usual asumir información para el manejo rutinario de nuestros pacientes obtenida en otras poblaciones o de recomendaciones de las guías de práctica clínica internacionales.

Los resultados en salud obtenidos a partir de la práctica clínica real colombiana por lo general son menores que los registrados en los trabajos originales en otras latitudes, y no necesariamente a partir de ensayos controlados. Por ejemplo, Combariza en el año 2007 puntualizaba las grandes diferencias para el caso de los resultados obtenidos con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología, en el que se usa por

protocolo e incluyendo profilácticamente factor estimulante de colonias de granulocitos, frente a aquellos resultados de Kantarjian, en el año 2000, cuando publicó el estudio fase II pionero con el mismo esquema. Combariza encontró en 83 pacientes adultos con LLA de novo tratados con el esquema HyperCVAD que la mayor diferencia entre los resultados de los dos estudios era en la proporción de sujetos vivos a largo plazo; en el INC no superó el 20% a los tres años, mientras que en el estudio del M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas (MDACC), fue del 39% a los 5 años(32, 66).

La divergencia entre estos datos lo explicó por el incremento en la mortalidad durante la inducción (24% en el INC versus 6% en el MDACC), atribuido a la frecuencia de las complicaciones infecciosas y por la temporalidad con la que se administraron los ciclos de quimioterapia. Otros factores argüidos que pudieron haber explicado las discrepancias entre los resultados fueron: cambios en el comportamiento biológico de la enfermedad, pobre estado funcional de los pacientes al momento de iniciar la intervención o durante ella, y por diferencias en el tratamiento de soporte. En cuanto a este último factor, destacó que en los pacientes tratados en el INC no se usó profilaxis de antibióticos(levofloxacina o ciprofloxacina), antimicóticos(fluconazol) y antivirales (aciclovir o valaciclovir)(32).

Para acercarnos a la práctica clínica habitual colombiana, en el presente estudio incluimos en el análisis de sensibilidad los resultados de dos estudios descriptivos, uno retrospectivo y otro prospectivo. Los resultados permitieron corroborar lo que Combariza 2007, había señalado sobre la discrepancia en los resultados en salud para Colombia frente a lo que ocurre en otros escenarios internacionales. Estas diferencias fueron manifiestas al hacer el análisis de sensibilidad univariado en el parámetro que presentó mayor variabilidad en el modelo: la incidencia de neutropenia febril con factor.

Asumiendo un umbral de costo-efectividad menor a \$42.877.134 para Colombia, encontramos que para incidencias de neutropenia febril de base mayores al 48%, usar factor no es costo-efectivo. Son los casos de las incidencias de neutropenia febril reportadas en la cohorte retrospectiva (60%) y prospectiva (83%) del centro de referencia oncológico colombiano. Con base en lo anterior se puede inferir que el uso de factor no es costo efectivo para el país, a menos que se obtengan incidencias de neutropenia febril inferiores a 48%.

Por la gran variabilidad encontrada en los estudios obtenidos, especialmente entre los ensayos clínicos y los estudios colombianos, se realizó un análisis sobre la heterogeneidad de las características de la población y de los sistemas de atención. Para garantizar la comparabilidad entre los grupos, lo primero que tuvimos en cuenta fue que todos se hubiesen sometido, independientemente del esquema utilizado, a quimioterapias altamente mieloablativas, con respuestas de remisión completa en inducción superiores al 70%. Se asumió que todos los pacientes a quienes se les iniciaba factor profiláctico presentaban de base neutropenia en algún momento de la quimioterapia. Así mismo, se estableció que los pacientes fueran recién diagnosticados y que hubiesen entrado por primera vez a la fase de inducción, con lo que se garantizaba que no tuvieran antecedentes de haber hecho episodios de neutropenia febril, lo que aumenta el riesgo en sucesivos tratamientos(19). Las variables de edad, sexo, tiempo de recuperación de neutropenia severa desde el inicio de la quimioterapia y tiempo de inicio de la profilaxis fueron comparables. No se obtuvo información para las comorbilidades y el estado del paciente al inicio de la quimioterapia.

Como se señaló, de las variables que pueden marcar diferencias importantes en los resultados, específicamente en los factores de riesgo para desarrollar neutropenia febril, se identificó que el uso de antibiótico profiláctico, era relevante, siendo lo usado en el ensayo clínico, tanto para el grupo de intervención como para el control. Aunque este factor es altamente debatido a nivel mundial, puede ser una de las razones que podría explicar en gran parte, la desigualdad en los resultados de neutropenia febril entre el ensayo clínico frente a las cohortes colombianas (12% versus 60% y 83% respectivamente). Sin embargo, esto no explicaría porque en el caso de la cohorte retrospectiva colombiana el resultado fue del 60% para la incidencia de neutropenia febril, frente al 83% para el caso de la cohorte prospectiva. Es esperable baja reproducibilidad de los resultados a partir de estudios descriptivos en condiciones de práctica clínica habitual.

Algunos estudios recomiendan el uso de antibióticos profilácticos concomitantemente con el uso de factor en aquellos pacientes con alto riesgo de realizar neutropenia febril. Para el caso especial analizado, el esquema usado en las cohortes colombianas es el esquema HyperCVAD sin el uso de antibióticos profilácticos. Este esquema inicialmente publicado en J Clin Oncol 18:547-561 en febrero del 2000 considera necesario para su aplicación el

uso profiláctico de quinolonas (ciprofloxacino 500 mg cada 12 horas o levofloxacino 500 mg vía oral día, fluconazol 200 mg vía oral día y Aciclovir 200 mg vía oral cada 12 horas o valaciclvor 500 mg vía oral día); además del soporte con factores estimulantes de colonias de granulocitos y monocitos a dosis de 10mg/kg día iniciando 24 horas al término de la aplicación de la quimioterapia, es decir desde el día 5 en fase de inducción hasta la recuperación de neutrófilos.

En otros estudios opinan que las fluoroquinolonas (ciprofloxacina y levofloxacina) son una opción atractiva para profilaxis en pacientes neutropénicos por su amplio espectro antimicrobiológico, preservación de la flora anaerobia del tracto gastrointestinal, altas concentraciones en heces, actividad bactericida y buena tolerabilidad(25). Así mismo, en el estudio de Saloustros E, et al 2011, creen que la reducción de las tasas de mortalidad e infección demostrada pesa más que los perjuicios asociados con la administración de antibióticos: el costo, los eventos adversos y la aparición de microorganismos resistentes(21). Finalmente, este grupo concluye que la profilaxis con fluoroquinolonas es preferible donde la resistencia antibiótica lo permita, y en pacientes con cáncer hematológico la profilaxis debería ser considerada, por el mayor riesgo de infección post-quimioterapéutico, (21).

En ese sentido, las guías de la US National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en el 2008, (26), la Infectious Disease Society of America (IDSA) (27), la American Society of Clinical Oncology (ASCO) (12) y la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), recomiendan la profilaxis con fluoroquinolonas para los grupos de riesgo intermedio y alto de hacer neutropenia febril e infecciones complicadas, los cuales incluyen apacientes recibiendo altas dosis de quimioterapia y aquellos con neoplasias hematológicas, en los cuales se puede anticipar neutropenia prolongada mayor a 7 días.

Por su parte, en Colombia la directriz desde la “Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo”, por consenso de un panel de expertos nacionales, es no recomendar profilaxis antibiótica con quinolonas. Este argumento lo sustentan en los datos locales y nacionales de resistencia de E. coli y de Klebsiella pneumoniae a las quinolonas. Así, para el medio

colombiano, con una resistencia a ciprofloxacina >10%, no se recomienda el uso de fluoroquinolonas para profilaxis en pacientes con neutropenia de alto riesgo(3).

Las evaluaciones económicas buscan aportar elementos para la toma de decisiones en contextos de recursos limitados. Este estudio no solo busca cubrir esta condición, sino que enfrentamos el problema planteado con escasez de información clínica. Así, para el análisis del uso de Filgrastim solo logramos rescatar un ensayo clínico de buena calidad aportando los desenlaces seleccionados, no se encontraron revisiones sistemáticas o metaanálisis que sintetizaran la evidencia en torno a los parámetros de interés, y no se encontraron ensayos clínico que compararan el uso de Filgrastim frente al Pegfilgrastim o a este frente a no usar factor o placebo, siendo de poca utilidad un estudio de casos y controles que comparaba las dos formas farmacéuticas porque no presentaba los desenlaces requeridos en el modelo (67). Para el análisis de sensibilidad se incluyeron los ensayos clínicos que no cumplían con la totalidad de los requisitos de inclusión o de calidad, pero que aportaban alguna información sobre los parámetros de importancia. Por ejemplo, se incluyeron estudios que no usaban Filgrastim sino Lenograstim, un biosimilar que no tiene registro sanitario en nuestro país pero que es de uso en Europa, y del que se han publicado estudios mostrando resultados similares a los del Filgrastim(11).

La escasez de información en el tema de estudio es tan limitado, que de hecho, la extinta Comisión de Regulación en Salud (CRES) en su informe sobre el uso de factor en pacientes con neutropenia postquimioterapia, solo rescató el uso del Pegfilgrastim para tumores sólidos y linfomas, y condicionando su inclusión a efectuar estudios económicos en el contexto colombiano. Finalmente el Pegfilgrastim fue incluido en el Plan Obligatorio de Salud (POS) 2011 para la indicación señalada excluyendo su uso en leucemias. Sobre el Filgrastim el concepto fue desfavorable. Para el escenario de las leucemias en adultos no se produjo informe o recomendación a pesar de su uso frecuente en los servicios oncológicos colombianos(5).

Teniendo en cuenta que no se encontraron evaluaciones económicas completas sobre el tema, se desarrolló un modelo para representar la historia natural de los pacientes sometidos a quimioterapia de inducción con alto riesgo de desarrollar neutropenia febril, en un horizonte temporal de 30 días. Al respecto, una de las limitaciones del estudio se relacionó con incertidumbre en la estructura del modelo, principalmente relacionada con la

variable de tiempo de recuperación del conteo absoluto de neutrófilos, cuyo punto de corte para su medición variaba en los estudios y porque el ensayo clínico de base no presentó el rango del valor central. No obstante, se realizaron análisis de sensibilidad univariados y estocásticos para evidenciar el impacto de dichas variaciones sobre la razón de costo-efectividad incremental.

Otro aspecto que limitó la construcción del modelo fue no contar con un grupo control en las cohortes colombianas, debido a que en la práctica clínica habitual se les coloca factor a todos los pacientes. Por lo anterior consideramos que no era razonable asumir a las cohortes colombianas como caso base para los análisis, que hubiese sido lo ideal para contextualizar el impacto en salud del uso de factor en la práctica clínica habitual. En su defecto, los parámetros de estos estudios se introdujeron en el análisis de sensibilidad asumiendo como caso base el ensayo clínico. Sin embargo como el límite superior del intervalo de confianza en la rama de neutropenia febril en el grupo control registraba 63%, inferior a su contraparte del grupo con intervención con 83%, se construyó un supuesto sustentando que este límite en el grupo con factor no podía ser inferior por la evidencia que muestra reducción en el tiempo de recuperación del conteo absoluto de neutrófilos con la intervención, lo que permito establecer razonablemente un valor consensuado de 85%.

Por otro lado, información sobre el uso de recursos se obtuvo de una entrevista con un hematólogo colombiano, que puede no representar la práctica clínica colombiana en su conjunto. Sin embargo, los datos se basaron en un estudio retrospectivo de su autoría(59).

Teniendo en cuenta la escasez de información encontrada, la alta variabilidad de los estudios en los métodos, en los resultados en salud, y que no se logró encontrar evaluaciones económicas completas, los resultados presentados constituyen un aporte sustancial para dilucidar el impacto en el país, del uso de factor en los pacientes adultos con Leucemia Linfooblástica Aguda, en fase de inducción quimioterapéutica.

8. CONCLUSIONES.

8.1. Los resultados de efectividad reportados en la escasa información encontrada, se caracterizaron por su gran variabilidad. Para el caso de la incidencia de neutropenia febril en el grupo de intervención, el rango fue el más amplio, encontrándose entre un 12% en el ensayo clínico de base y un 83% en el estudio prospectivo colombiano. Por su parte, las incidencias de infección documentadas en el grupo de intervención estuvieron en el rango del 35% al 71% y para el grupo control entre el 45% y el 56%. Finalmente, las tasas de mortalidad fueron también amplias, en el grupo de intervención se ubicaron entre el 2% al 13%, siendo la cohorte retrospectiva de pacientes del centro de referencia colombiano la que presentó el valor más alto. Para el grupo control las tasas de mortalidad fueron del 4% al 11%. El dolor óseo fue el evento adverso más importante reportado por el uso de factor y mejora con el uso de analgésicos no opioides(68). Por lo anterior se consideró en uno de los supuestos que el consumo de recursos por eventos adverso no era significativo y por lo tanto no se incluyó en el modelo.

La efectividad esperada para el grupo con intervención fue de 5 muertes por 1.000 pacientes y para el grupo control de 33 muertes por 1.000 pacientes con neutropenia febril, para una efectividad incremental de 28 muertes evitadas a favor del uso de factor.

Sobre el uso del Pegfilgrastim no se encontraron estudios que cumplieran con las características de la pregunta de investigación estructurada y como no es de uso en el centro oncológico de referencia colombiano en la población estudiada, no se logró realizar comparaciones con esta forma del factor.

8.2. El costo promedio por evento de neutropenia febril agrupando todos los escenarios clínicos fue de \$10.015.780 con factor y de \$10.890.667 sin factor. El mayor costo directo del consumo de recursos en el grupo control se encontró en la estancia hospitalaria (41%), seguido del uso de laboratorios (31%) y de medicamentos (18%). Para el escenario con intervención los medicamentos fueron el mayor consumo (36%), seguido de estancia (32%) y laboratorios (23%). Las ayudas diagnosticas representaron el menor consumos para ambos grupos.

8.3. El costo esperado del tratamiento con Filgrastim fue de \$2.141.424 y sin factor de \$4.479.119. La opción de no usar factor fue una alternativa dominada, específicamente usar G-CSF representó un ahorro de \$81.169.965 por muerte evitada para el caso de base comparado con no usarlo.

8.4. El análisis de sensibilidad univariado evidenció que con un umbral de \$42.877.134 (3 PIB per cápita), para Incidencias de Neutropenia Febril mayores a 48% en el caso base del grupo con intervención el uso de factor **No** es costo-efectivo.

Los resultados fueron robustos ante el análisis de sensibilidad probabilístico. Se encontró que dada una disponibilidad a pagar máxima de \$42.877.134 por muerte evitada, la probabilidad que usar factor sea la mejor alternativa en términos de costo-efectividad es del 82% (67% de los puntos se ubicaron en IV cuadrante y 15% en el I cuadrante). Sin embargo en este escenario 15% de los puntos se ubicaron en el cuadrante I, arriba del umbral, donde no es costo-efectivo usar factor. Por su parte, con una disponibilidad a pagar máxima de \$14.292.378 por muerte evitada, la probabilidad que usar factor sea la opción más costo-efectiva disminuye al 74%(69% en el IV cuadrante y 7% para el I cuadrante). A su vez el 23% de los ICER se ubicaron en el cuadrante I, arriba del umbral, donde no es costo-efectivo usar factor.

COMENTARIO GENERAL.

Si bien, son reconocidas las diferencias existentes entre la evidencia presentada por ensayos clínicos controlados frente a la que se obtiene de estudios observacionales y descriptivos, considerándose a los primeros como los que aportan el mayor grado de evidencia y representan por tanto al “*mundo ideal*”; se pueden cometer errores solamente tomando decisiones a partir de estos estudios.

Teniendo en cuenta que se encontró discrepancia entre el impacto del uso de factor con los datos del ensayo clínico frente a los estudios locales, principalmente por las tasas de incidencia de neutropenia febril tan altas reportadas en Colombia, se requiere una cuidadosa extrapolación de la información para los estudios económicos locales.

9. RECOMENDACIONES.

1. Se recomienda que las decisiones para el país que involucren evaluaciones económicas y de tecnologías en salud, se realicen sobre información colombiana, principalmente producto de la práctica clínica en condiciones habituales, teniendo en cuenta las discrepancias existentes entre resultados de eficacia y de efectividad.

2. Realizar ensayos clínicos pragmáticos para evaluar costo-efectividad del Filgrastim frente al Pegfilgrastim en el escenario de la LLA, teniendo en cuenta los resultados favorables de este último en el contexto de tumores sólidos y linfomas.

3. Teniendo en cuenta que es una práctica internacional recomendar el uso de antibióticos profilácticos en pacientes de alto riesgo de realizar neutropenia febril y con pronóstico de neutropenias prolongadas, y a la luz de nuestro resultados, es importante dilucidar el aporte de su uso frente al efecto del factor, teniendo en cuenta las tasas de resistencias locales, y aclarar en qué escenarios clínicos sería costo-efectivo para el país el uso de factor.

A. Anexo: Búsqueda Sistemática de los Parámetros del Modelo y de los Estudios Económicos Relacionados.

FUENTE O BASE DE DATOS CONSULTADA	TERMINOS DE BUSQUEDA INCLUIDOS (MESH,DECS)	REFERENCIAS ENCONTRADAS
NHS ECONOMIC EVALUATION DATABASE	Filgrastim OR pegfilgrastim OR Granulocyte Colony-Stimulating Factor OR pegylated granulocyte colony-stimulating factor, human	205
REFERENCIAS	Sung L, Nathan P C, Alibhai S M, Tomlinson G A, Beyene J. Meta-analysis: effects of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. Annals of Internal Medicine 2007; 147(6): 400-411	6
NHS ECONOMIC EVALUATION DATABASE	(Filgrastim OR pegfilgrastim OR Granulocyte Colony-Stimulating Factor OR pegylated granulocyte colony-stimulating factor, human AND costs or Cost Analysis OR Economics OR Cost of Illness OR Cost-Benefit Analysis)	125
VALUE IN HEALTH	Filgrastim OR pegfilgrastim OR Granulocyte Colony-Stimulating Factor OR pegylated granulocyte colony-stimulating factor, human AND costs or Cost Analysis OR Economics OR Cost of Illness OR Cost-Benefit Analysis	52
EBSCO	FILGRASTIM OR PEGFILGRASTIM AND cost AND cost analysis AND cost effectiveness	27
EBSCO	filgrastim o pegfilgrastim	263
PROQUEST	pub(Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research) AND (FILGRASTIM OR PEGFILGRASTIM) AND (cost OR cost analysis OR cost effectiveness)	10
PROQUEST	pub(International Journal of Technology Assessment in Health Care) AND (FILGRASTIM OR PEGFILGRASTIM)	3
EBSCO	FILGRASTIM OR PEGFILGRASTIM OR Granulocyte Colony-Stimulating Factor OR pegylated granulocyte colony-stimulating factor, human AND leukemia AND cost	395
Cochrane Library : EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to July 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Health Technology Assessment 3rd Quarter 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 3rd Quarter 2013	((FILGRASTIM or PEGFILGRASTIM or Granulocyte Colony-Stimulating Factor or pegylated granulocyte colony-stimulating factor, human) and leukemia)	253
Cochrane Library : EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to July 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - ACP Journal Club 1991 to July 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 3rd Quarter 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials July 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Cochrane Methodology Register 3rd Quarter 2012, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - Health Technology Assessment 3rd Quarter 2013, Guía de campos de la base de datos EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 3rd Quarter 2013	1.((FILGRASTIM or PEGFILGRASTIM or Granulocyte Colony-Stimulating Factor or pegylated granulocyte colony-stimulating factor, human) and leukemia and cost) 2.((FILGRASTIM or PEGFILGRASTIM or Granulocyte Colony-Stimulating Factor or pegylated granulocyte colony-stimulating factor, human) and leukemia and (cost or Economics))	36
SciELO	filgrastim or pegfilgrastim y leucemia	324
SciELO	leucemia AND neutropenia febril	17

FUENTE O BASE DE DATOS CONSULTADA	TERMINOS DE BUSQUEDA INCLUIDOS (MESH,DECS)	REFERENCIAS ENCONTRADAS
EMBASE	filgrastim'/exp OR 'pegfilgrastim'/exp OR 'granulocyte'/exp AND 'colony stimulating' AND factor OR pegylated AND 'granulocyte'/exp AND 'colony stimulating' AND factor, AND 'human'/exp AND 'leukemia'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [systematic review]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [editorial]/lim OR [erratum]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim) AND ([adolescent]/lim OR [adult]/lim OR [aged]/lim) AND [humans]/lim	85
MEDLINE	(((((("Filgrastim"[Supplementary Concept] OR "pegfilgrastim"[Supplementary Concept] OR "Granulocyte Colony-Stimulating Factor"[Mesh]) OR "pegylated granulocyte colony-stimulating factor, human"[Supplementary Concept]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh]) OR "Economics"[Mesh]) OR "Cost of Illness"[Mesh]) OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) AND "Leukemia"[Mesh])	544
MEDLINE	("leukaemia"[All Fields] OR "leukemia"[MeSH Terms] OR "leukemia"[All Fields]) AND (((("pegfilgrastim"[Supplementary Concept] OR "pegfilgrastim"[All Fields] OR ("granulocyte colony-stimulating factor"[MeSH Terms] OR "granulocyte"[All Fields] AND "colony-stimulating"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "granulocyte colony-stimulating factor"[All Fields] OR ("granulocyte"[All Fields] AND "colony"[All Fields] AND "stimulating"[All Fields] AND "factor"[All Fields]) OR "granulocyte colony stimulating factor"[All Fields])) OR ("Filgrastim"[Supplementary Concept] OR "Filgrastim"[All Fields] OR "filgrastim"[All Fields])) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND "humans"[MeSH Terms] AND (cancer[sb] OR systematic[sb]))	682
LILACS	w:(tw:(colony-stimulating factor) AND db:(LILACS)) AND mj:(Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos" OR "Neutropenia" OR "Hematopoyesis" OR "Neutrófilos" OR "Médula Ósea") AND type_of_study:(case_reports" OR "clinical_trials") AND limit:(humans"OR "female" OR "male" OR "adult" OR "pregnancy" OR "adolescent"))	14
Vía Biblioteca virtual salud(BVS) en: NHS-EED Evaluaciones (86),medline(10)	w:(tw:(colony-stimulating factor) AND type_of_study:(health_economic_evaluation") AND limit:(humans" OR "female" OR "male" OR "adult" OR "middle_age" OR "aged" OR "adolescent" OR "Humans"))	96
Vía Biblioteca virtual salud(BVS) en: CENTRAL-Registro de ensayos clínicos controlados (151) MEDLINE (31) NHS-EED Evaluaciones económicas revisadas (7) DARE-Revisiones sistematicas evaluadas (3) NHS-EED Evaluaciones económicas (2) CDJR-Revisiones Sistemáticas Cochrane (2) LILACS (1)	tw:(colony-stimulating factor AND leukemia) AND mj:(Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos" OR "Protocolos de Quimioterapia Combinada Antineoplásica" OR "Neutropenia" OR "Antineoplásicos" OR "Neoplasias") AND type_of_study:(clinical_trials" OR "cohort" OR "case_control" OR "health_economic_evaluation" OR "systematic_reviews" OR "guideline" OR "health_technology_assessment" OR "overview") AND limit:(Humans" OR "Female" OR "Middle Aged" OR "Adult" OR "Male" OR "Aged" OR "humans" OR "female" OR "male")	197
THE ISPOR OUTCOMES RESEARCH DIGEST	colony-stimulating factor	2
TOTAL		3336

B. Anexo: Evaluación de la Validez de la Evidencia Mediante la Aplicación de Criterios de Valoración Crítica, CASPe.

LISTA DE CHEQUEO		CALIFICACION DE LOS ESTUDIOS(ECAS)		
Campo	Pregunta	Geissler K. 1997(35)	Ottmann O. 1995(38)	Larson R. 1998(39)
A. ¿Son válidos los resultados del ensayo?	¿Se dirige el artículo a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de (PICOT) Paciente, Intervención-comparación y Resultados (Outcomes).	si	si	si
	¿Fue aleatoria la asignación de los sujetos a cada grupo?	si	si	si
	¿Se utilizaron métodos de enmascaramiento adecuados en la aleatorización? ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	no se sabe	no se sabe	si
	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados? -¿Qué porcentaje de pacientes que iniciaron el estudio se incluyeron en el análisis? ¿ MAS DEL 80%?	si	si	si
	¿Se mantuvieron ciegos los pacientes y los investigadores en cuanto al tratamiento recibido? Valorar si el estudio es abierto, simple ciego, doble ciego, triple ciego o abierto con evaluación ciega de los resultados	no se sabe	no	si(doble ciego)
	¿Fueron los dos grupos similares al inicio del estudio?	si	si	si
	¿Aparte del tratamiento los grupos fueron tratados de igual modo?	si	si	si

LISTA DE CHEQUEO		CALIFICACION DE LOS ESTUDIOS (ECAS)		
Campo	Pregunta	Geissler K. 1997	Ottmann O. 1995	Larson R. 1998
B/ ¿Cuáles son los resultados?	¿Los resultados relevantes se midieron de forma estandarizada, válida y reproducible?, ¿Qué resultados se midieron?, ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	<p>Incidencia de Neutropenia Febril: (3/25 (12%)con G-CSF vs. 11/26 (42%) control, P =0,0359 ;</p> <p>Incidencia Infección Documentada: (10/25(40%)con G-CSF vs.20/26(77%)control, P =0,017);</p> <p>Mortalidad Global en Inducción: (1/25 (4%) con G-CSF vs. 2/26 (8%) control, P=ns;</p> <p>Días (mediana) para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC \geq500/μL): (16 con G-CSF vs. 24 control) P < .005</p> <p>Efecto adverso atribuido al G-CSF: No se presentó. no hubo diferencias significativas entre los grupos para los demás efectos adversos</p>	<p>Incidencia de Neutropenia Febril: (13/37 (35%)con G-CSF vs. 18/39 (47%)control, P =0,28 ;</p> <p>Incidencia Infección Documentada: (6/37(43%)con G-CSF vs.22/39 (56%) control, P =0,25; Mortalidad Global en Inducción: (0/37 (0%) con G-CSF vs.2/39(5%)control, P =ns</p> <p>Días(mediana) para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC <1000/μL): (12.5 (RIQ 8-2 1) control vs. 8 (RIQ 4-1 2)) con G-CSF , P = .002</p> <p>Incidencia de neutropenia prolongada >2 semanas: (8/37; (22%) con G-CSF vs.16,5/39; (42%)control , P =0.062</p> <p>Efecto adverso atribuido al G-CSF: Dolor musculo esquelético grado I y II WHO en 5 pacientes con G-CSF vs. 7 en control.</p>	<p>Días (mediana) para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC >1000/μL): (16 (RIQ15-18) con G-CSF vs.22 (RIQ19-29) p<.001</p> <p>Días de hospitalización (mediana): (22 RIQ 18-29) con G-CSF vs. 28 (RIQ 22-33) control , P =0 .02).</p> <p>Mortalidad Global en Inducción: (5/102 (5%) con G-CSF vs. 11/96 (11%) control , P=0.045</p> <p>Efecto adverso atribuido al G-CSF: No se presentó. no hubo diferencias significativas entre los grupos para los demás efectos adversos</p>
	¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	<p>Incidencia de Neutropenia Febril: (RR=0,28 , IC95% RR= 0,09 - 0,90) ;</p> <p>Incidencia Infección Documentada: (RR=0,52 ,IC95% RR=0,31-0,088),</p> <p>Mortalidad Global en inducción: (RR=0,35 , IC95% RR=0,04-3,12)</p>	<p>Incidencia de Neutropenia Febril: (RR=0,76 , IC95% RR= 0,44 – 1.32) ;</p> <p>Incidencia Infección Documentada: (RR=0,29 , IC95% RR= 0,13 - 0,63) ;</p> <p>Incidencia de neutropenia prolongada >2 semanas: (RR=0,53 , IC95% RR= 0,26 - 1,08) ;</p>	

LISTA DE CHEQUEO		CALIFICACION DE LOS ESTUDIOS (ECAS)		
Campo	Pregunta	Geissler K. 1997	Ottmann O. 1995	Larson R. 1998
C/¿ Pueden ayudarnos estos resultados?	Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	si	No se midieron los Días(media) para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC $\geq 500/\mu\text{L}$):	No se midieron los Días(media) para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC $\geq 500/\mu\text{L}$);Incidencia de Neutropenia Febril;Incidencia Infección Documentada
	Si el estudio es multicéntrico ¿son los resultados comparables entre los centros donde se realiza el estudio?	no se sabe	no se sabe	no se sabe
	¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?	si	si	si
	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?	si	si	si
Evaluación de la Evidencia Escala SING		1+B	1+B	1++ A

C. Anexo: Relación de Estudios Excluidos.

N.	TITULO	TIPO DE ESTUDIO	REFERENCIA	CAUSA EXCLUSION
1.	G-CSF Administered in Time-sequenced Setting During Remission Induction and Consolidation Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia has Beneficial Influence on Early Recovery and Possibly Improves Long-term Outcome: A Randomized Multicenter Study.	Ensayo clínico Prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto. se usa Lenograstim	Hołowiecki J. 2002(36)	No se presenta información en fase de inducción de incidencia de neutropenia febril ,
2.	The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: A joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL	Síntesis de estudios, multicéntrico prospectivo, aleatorizado	Giebel S. 2012(69)	Se midieron resultados en salud finales: probabilidad de sobrevida a 5 años como resultado primario. Como resultados secundarios: probabilidad se sobrevivir libre de leucemia, duración dela remisión, tasa de completa remisión, mortalidad temprana. Este último con un horizonte temporal de 2 meses desde el inicio de la inducción.
3.	Prospective randomized trial to evaluate two delayed granulocyte colony stimulating factor administration schedules after high-dose cytarabine therapy in adult patients with acute lymphoblastic leukemia	Prospectivo, aleatorizado, multicéntrico fase III. se usó Lenograstim	Hofmann WK 2002(70)	Se compararon 2 esquemas de aplicación de factor, no hubo grupo sin factor. El periodo de tratamiento fue en la fase II de inducción (semanas 6–9 para LLA-B, semanas 13–16 para LL-T)
4.	Efficacy of granulocyte and granulocyte–macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study	Ensayo clínico, prospectivo, controlado, aleatorizado, abierto, Multicéntrico Fase III. se usa Lenograstim	Thomas X, 2004. (37)	No se presenta información en fase de inducción de incidencia de neutropenia febril ,
5.	Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF, Filgrastim) After or During an Intensive Remission Induction Therapy for Adult Acute Lymphoblastic Leukaemia: Effects, Role of Patient Pretreatment Characteristics, and Costs	Abierto, no menciona otros	Bassan R, 1997(8)	Compara aplicación temprana versus tardía de factor , no usa grupo control sin factor

Evaluación Económica del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos En Adultos Con Leucemia Linfoblástica Aguda

6.	Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to induction chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Utiliza control histórico	Scherrer R,1993(71)	En fase de inducción incluye a paciente con diagnostico reciente sin tratamiento y en recaída. No miden incidencia de neutropenia febril, infección documentada o muerte. Utilizan control histórico
7.	Role of Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-csf) in Chemotherapy Induced Neutropenia	Ensayo clínico, prospectivo y compara un grupo control con otro de intervención	Ghalaut P, 2008(72)	Incluyen pacientes tanto con leucemia mielóide como linfóide. No hacen un análisis discriminado.
8.	A randomized controlled study of granulocyte colony stimulating factor after intensive induction and consolidation therapy in patients with acute lymphoblastic leukemia. Japan Adult Leukemia Study Group.	Ensayo clínico, aleatorizado, controlado	Ohno R, 1993(73)	Se comparan diversos esquemas con factor en inducción, no tiene grupo control sin factor.
9.	Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia	Ensayo clínico, prospectivo, abierto, aleatorizado, controlado	Ohno R,1990(74)	Los pacientes están en recaída o son refractarios al manejo quimioterapéutico
10.	Neutrophil recovery time and adverse side effects in acute leukemia patients treated with intensive chemotherapy and concomitant G or GM-CSF	Aleatorizado	Alvarado IM, 1999(75)	Incluye adultos y niños, no tiene grupo control sin factor
11.	Comparison of Two Different Schedules of granulocyte-Colony-Stimulating Factor during Treatment for Acute Lymphocytic Leukemia with a Hyper-CVAD Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Dexamethasone) Regimen	No describen	Weiser MA, (76)	No tiene grupo control sin factor, no midieron incidencia de neutropenia febril, incidencia infección documentada y muerte global en inducción.
12.	Intensive chemotherapy with mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside followed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with acute lymphocytic leukemia	Estudio prospectivo compara con grupo control sin factor histórico	Kantarjian HM, 1992(77)	El grupo control es histórico, pacientes con leucemia linfocítica aguda refractaria sin factor
13.	Does granulocyte colony-stimulating factor improve long-term outcome in adult acute lymphoblastic leukemia?	Ensayo clínico abierto , prospectivo, grupos paralelos, aleatorizado	Hallböök H, 2009(78)	No miden incidencia de neutropenia febril, e incidencia de infecciones documentadas

Evaluación Económica del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos En Adultos Con Leucemia Linfoblástica Aguda

14	Safety and efficacy of pegfilgrastim compared to granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) supporting a dose-intensive, rapidly cycling anti-metabolite containing chemotherapy regimen (Hyper-CVAD) for lymphoid malignancy	Retrospectivo, casos y control	Lane SW, 2006(79)	Se incluyó apacientes con linfoma y no se presentaron los resultados de manera discriminada por patología
15.	Supervivencia en adultos con leucemia linfoide aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), entre enero de 2001 y junio de 2005	Retrospectivo descriptivo, no grupo control sin factor	Combariza JF, 2007(32)	No evalúan infección documentada, tasas de remisión completa < 70%, no miden incidencia infección documentada.
16.	Results of Treatment With Hyper-CVAD, a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia	Estudio de cohorte retrospectiva	Kantarjian HM. 2000(80)	Estudio de cohorte retrospectiva, no miden incidencia de neutropenia febril.
17.	Long-Term Follow-Up Results of Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone (Hyper-CVAD), a Dose-Intensive Regimen, in Adult Acute Lymphocytic Leukemia	Estudio de cohorte retrospectiva	Kantarjian H, 2004(81)	Estudio de cohorte retrospectiva, no miden incidencia de neutropenia febril
18.	Concomitant Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Induction Chemoradiotherapy in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Phase III Trial	Ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado, grupo control sin factor, abierto, multicéntrico fase III	Ottmann OG, 1995(38)	No se midieron los Días(media) para recuperar conteo absoluto de neutrófilos como (ANC $\geq 500/\mu\text{L}$).
19.	A Randomized Controlled Trial of Filgrastim During Remission Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: CALGB Study 9111	Ensayo clínico grupo control sin factor, aleatorizado, doble ciego	Larson RA, 1998 (39)	No se midieron los Días(media) para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC $\geq 500/\mu\text{L}$); Incidencia de Neutropenia Febril; Incidencia Infección Documentada.
20.	A randomized, controlled study of rhG-CSF (KW-2228) in patients with neutropenia induced by chemotherapy in acute leukemia.	Ensayo clínico controlado, aleatorizado	Ohno R 1999 (82)	uso de factor en profilaxis secundaria
21.	Meta-analysis: effects of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection	Metaanálisis	Sung L, 2007 (83)	No discrimina los resultados para leucemia Linfoblástica aguda

Evaluación Económica del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos En Adultos Con Leucemia Linfoblástica Aguda

22.	Effectiveness and safety of G-CSF for acute lymphoblastic leukemia: a systematic review	Revisión sistemática	Li P, Xi YM, Xu JW, Zhang H, Li M, Deng W. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2010; 10(8): 985-990	En chino, no recuperado
23.	Efficacy of early administration of G-CSF after intensive chemotherapy in acute leukemia: a randomized controlled trial. Tokai Infection Study Group on Hematological Disorders.	Ensayo clínico controlado, aleatorizado	Takeyama H, 1995 (84)	Incluyen pacientes con leucemia mieloide aguda, uso de factor en profilaxis secundaria.
24.	Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de neutropenia febril	Estudio prospectivo, controlado	López Hernández MA, 2000 (85)	Adultos y niños. uso de factor en profilaxis secundaria.
25.	Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Kan-etsu Hematological Disease and Infection Study Group.	Ensayo clínico, controlado, aleatorizado	Yoshida M 1999 (86)	Uso de factor en profilaxis secundaria.
26.	Safety and efficacy of pegfilgrastim compared to granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) supporting a dose-intensive, rapidly cycling anti-metabolite containing chemotherapy regimen (Hyper-CVAD) for lymphoid malignancy	Estudio retrospectivo de casos y controles. comparan Filgrastim con Pegfilgrastim.	Lane SW, 2006.(67)	Se incluyó a pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda y Linfoma No Hodgkin. No se realizó análisis por patología.

D. Anexo: Parámetros del Modelo de los Resultados en Salud.

PARAMETRO	Resultado Con G-CSF	Referencias	Resultado Sin G-CSF	Referencias	Sig. estadística
INTERMEDIOS					
Días para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC) \geq 500/ μ L con Fiebre	16 ^(β)	(Día 2) ^(δ) /Geissler,1997(35)	24(α)(β)	(Día2)/Geissler,1997(35)	P < .005
	17 ^(γ)	(Bermudez,2008)(59) ^(ϵ)			
	17 ^(β)	(Enciso,2009-2011)(87) ^(ζ)			
Días para recuperar conteo absoluto de neutrófilos (ANC) \geq 500/ μ L Sin Fiebre	16	(Día 2)/Geissler,1997(35)			
	11 ^(γ)	Bermudez,2008(59)			
	10 ^(β)	Enciso,2009-2011(87)			
IMPACTO					
Incidencia de Neutropenia Febril (%)	13/37(35%)	(Día 7)/ Ottmann,1995(38)	18/39(46%)	(Día 7)/Ottmann,1995(38)	P = 0.2 8
	9/28(32%)	(Día15)/ Bassan,1997(8)			
	15/37(40%)	(Día 4) Bassan,1997(8)			
	3/25(12%)	(Día 2)/ Geissler,1997(35)	11/26(42%)	(Día 2)/ Geissler,1997(35)	P =0.035
	57/69(83%)	Enciso, 2009-2011(87)			
	18/30(60%)	Bermudez.2008(59)			
Infección Documentada (%)	16/37(43%)	(Día 7)/ Ottmann,1995(38)	22/39 (56%)	(Día7)/ Ottmann,1995(38)	P =0.25
	20/28(71%)	(Día15)/ Bassan,1997(8)			
	13/ 37(35%)	(Día 4)/ Bassan,1997(8)			
	10/25(40%)	(Día 2)/Geissler,1997(35)	20/26(77%)	(Día 2)/Geissler,1997(35)	P =0,017
	85/151(56 %)	(Día 5)/ Weiser, 2002(88)			
	31 /48(65%)	(Día 10)/ Weiser, 2002(88)			
	18.325/41.779 (44%)	Kuderer, 2006(31)			
	21/57(37%)	Enciso, 2009-2011(87)			
	7/17(39%)	Bermudez,2008(59)			
17/31(48%)	Holowiecki, 2002(36)	15/33(45%)	Holowiecki, 2002(36)	Ns.	
Mortalidad Global en Inducción (%)	12/204 (6%)	Kantarjian, 2000(80)			
	14/288(5%)	Kantarjian, 2004(81)			
	5/102(5%)	(Día 4)/Larson,1998(39)	11/96 (11%)	(Día 4)/Larson, 1998	P = .04
	1/25 (4%)	Día(2)/ Geissler,1997(35)	2/26 (8%)	Día(2)/ Geissler,1997(35)	Ns
	4/69(6%)	Enciso, 2009-2011(87)			
	4/30(13%)	Bermudez,2008(59)			
	2/95(2%)	Thomas, 2004(89)	3/74(4%)	Thomas, 2004(89)	
<p>(α). Grupo control del estudio Klaus Geissler, 1997. (β).Mediana. (γ).Promedio. (δ).días desde el comienzo de la quimioterapia hasta el inicio de la profilaxis con factor. (ϵ).Cohorte retrospectiva colombiana, (ζ). Cohorte prospectiva colombiana</p>					

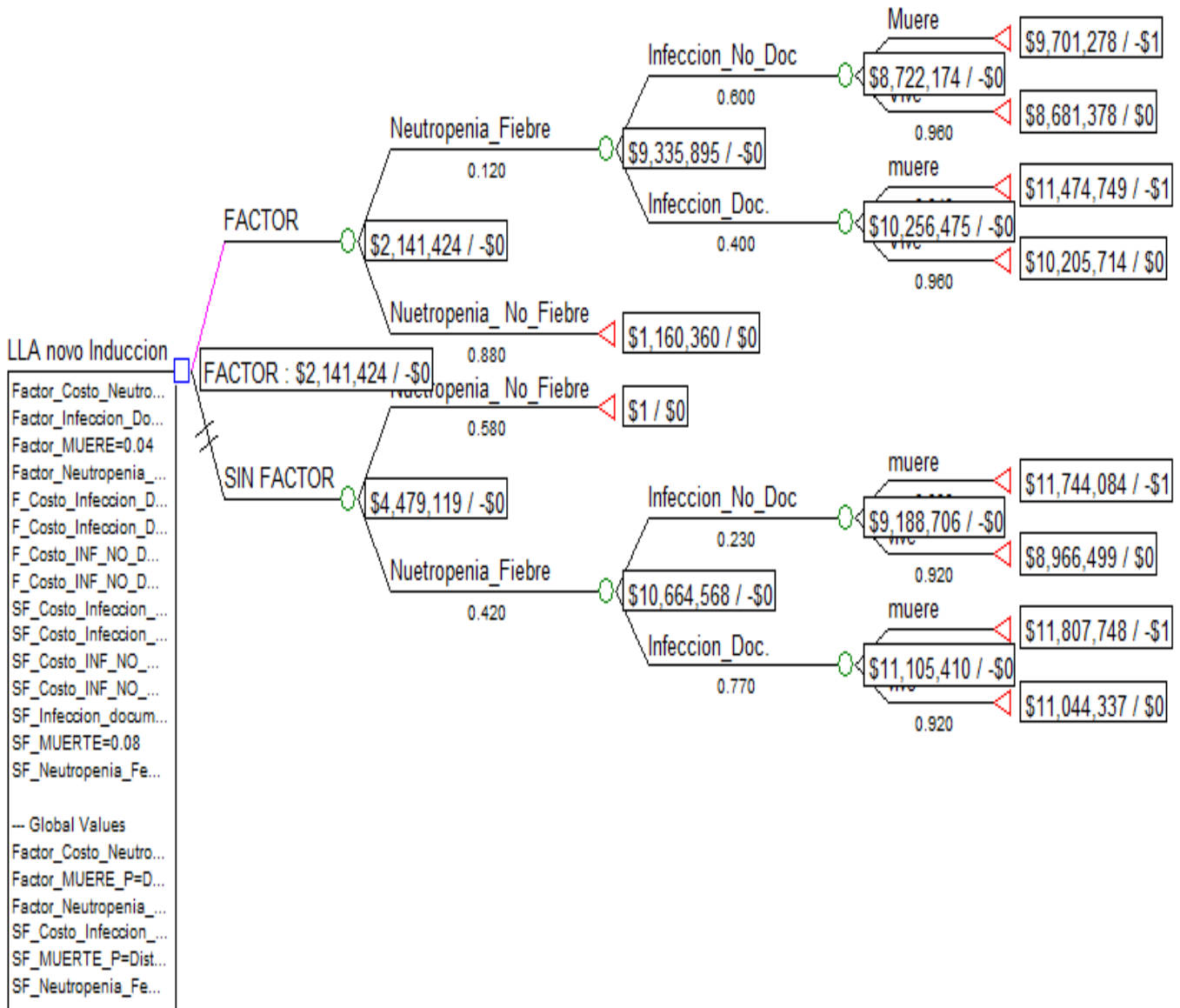
E. Anexo: Plantilla de Costos.

III. INFECCION DOCUMENTADA MUERE										
Código CUPS 2001	Códigos SOAT	ESTANCIAS	Cantidad	% de utilización	Costo unitario ISS 2001	Costo unitario ISS 2001 +16%	Total ISS 2001+ 16%(\$)	SMLDV	Costo unitario SOAT (\$)	Total SOAT (\$)
S11301	38131	habitacion unipersonal	17	94,6%	\$ 102.525	\$ 118.929	\$ 1.912.616	12,89	\$ 253.289	\$ 4.073.386
S12103	38525	Cuidado intensivo	7	5,4%	\$ 542.960	\$ 629.834	\$ 238.077	49,7	\$ 976.802	\$ 369.231
SUBTOTAL ESTANCIAS							\$ 2.150.693			\$ 4.442.617
Código CUPS 2001	Códigos SOAT	SERVICIOS MEDICOS PROFESIONALES	Cantidad	% de utilización	Costo unitario ISS 2001 (\$)	Costo unitario ISS 2001 +16% (\$)	Total ISS 2001+ 16%(\$)	SMLDV	Costo unitario SOAT (\$)	Total SOAT (\$)
890602	39132	Valoración inicial intrahospitalaria, por el especialista tratante, del paciente ingresado para estudio y/o tratamiento no quirúrgico u obstétrico(hematologo)	1	100%	\$ 18.114	\$ 21.012	\$ 21.012	1,48	\$ 29.082	\$ 29.082
890302	39130	Atención diaria intrahospitalaria, por el especialista tratante, del paciente no quirúrgico u obstétrico(hematologo)	16	100%	\$ 12.510	\$ 14.512	\$ 232.186	2,01	\$ 39.497	\$ 631.944
890402	39140	Interconsulta médica especializada ambulatoria o intrahospitalaria(infectologo)	1	100%	\$ 16.700	\$ 19.372	\$ 19.372	1,91	\$ 37.532	\$ 37.532
890402	39140	Interconsulta médica especializada ambulatoria o intrahospitalaria(cirugia general)	1	5,4%	\$ 16.700	\$ 19.372	\$ 1.046	1,91	\$ 37.532	\$ 2.027
890302	39130	Atención diaria intrahospitalaria, por el especialista tratante, del paciente no quirúrgico u obstétrico(infectologo)	6	100%	\$ 12.510	\$ 14.512	\$ 87.070	2,01	\$ 39.497	\$ 236.979
SUBTOTAL SERVICIOS PROFESIONALES							\$ 360.686			\$ 937.563
Código CUPS 2001	Códigos SOAT	LABORATORIO CLINICO	Cantidad	% de utilización	Costo unitario ISS 2001 (\$)	Costo unitario ISS 2001 +16% (\$)	Total ISS 2001+ 16%(\$)	SMLDV	Costo unitario SOAT (\$)	Total SOAT (\$)
902210	19304	cuadro hematico IV	17	100%	\$ 11.015	\$ 12.777	\$ 217.216	0,83	\$ 16.310	\$ 277.262
902205	19977	Velocidad de sedimentación globular	14	100%	\$ 1.440	\$ 1.670	\$ 23.386	0,19	\$ 3.734	\$ 52.269
906913	19806	Proteína c reactiva, cuantitativo de alta	14	100%	\$ 15.415	\$ 17.881	\$ 250.340	1,69	\$ 33.209	\$ 464.919
903856	19749	nitrogeno ureico	10	100%	\$ 3.665	\$ 4.251	\$ 42.514	0,4	\$ 7.860	\$ 78.600
903825	19280	creatinina	10	100%	\$ 3.095	\$ 3.590	\$ 35.902	0,56	\$ 11.004	\$ 110.040
903864	19891	sodio	10	100%	\$ 5.960	\$ 6.914	\$ 69.136	0,98	\$ 19.257	\$ 192.570
903859	19792	potasio	10	100%	\$ 8.370	\$ 9.709	\$ 97.092	1,19	\$ 23.384	\$ 233.835
903810	19177	Calcio colorimétrico	10	100%	\$ 3.450	\$ 4.002	\$ 40.020	0,71	\$ 13.952	\$ 139.515
903813	19224	Cloruro	10	100%	\$ 2.870	\$ 3.329	\$ 33.292	0,38	\$ 7.467	\$ 74.670
903867	19933	Transaminasa oxalacetica / ASA	10	100%	\$ 4.530	\$ 5.255	\$ 52.548	0,87	\$ 17.096	\$ 170.955
903866	19934	Transaminasa piruvica / ALAT	10	100%	\$ 4.530	\$ 5.255	\$ 52.548	0,87	\$ 17.096	\$ 170.955
903809	19169	Bilirrubina directa	10	100%	\$ 5.025	\$ 5.829	\$ 58.290	0,35	\$ 6.878	\$ 68.775
903809	19170	Bilirrubina total	10	100%			\$ 0	0,45	\$ 8.843	\$ 88.425
901223+901220	19514	Hemocultivo	6	100%	\$ 75.985	\$ 88.143	\$ 528.856	2,37	\$ 46.571	\$ 279.423
907107	19775	Parcial de orina, incluido sedimento	6	100%	\$ 3.785	\$ 4.391	\$ 26.344	0,53	\$ 10.415	\$ 62.487
901236	19966	Urocultivo con recuento de colonias	4	100%	\$ 28.905	\$ 33.530	\$ 134.119	2,19	\$ 43.034	\$ 172.134
	19075	Antibiograma	4	100%				1,04	\$ 20.436	\$ 81.744
		Galactomanano(RINC58)	4	100%	\$ 173.000		\$ 692.000		\$ 173.000	\$ 692.000
SUBTOTAL LABORATORIO CLINICO							\$ 2.353.601			\$ 3.410.578
Código CUPS 2001	Códigos SOAT	AYUDAS DIAGNOSTICAS	Cantidad	% de utilización	Costo unitario ISS 2001 (\$)	Costo unitario ISS 2001 +16% (\$)	Total ISS 2001+ 16%(\$)	SMLDV	Costo unitario SOAT (\$)	Total SOAT (\$)
871402	21207	Tomografía de tórax en dos proyecciones	4	28,4%	\$ 81.695	\$ 94.766	\$ 107.654	9,74	\$ 191.391	\$ 217.420
879131	21706	Tomografía computarizada Senos paranasales o rinofaringe (incluye cortes axiales y coronales)	2	6,8%	\$ 106.525	\$ 123.569	\$ 16.805	18,37	\$ 360.971	\$ 49.092
879420	21715	Tomografía computarizada Abdomen total	1	2,7%	\$ 132.870	\$ 154.129	\$ 4.161	22,93	\$ 450.575	\$ 12.166
332201	18104	Broncoscopia fibrooptica con lavado bronquial	1	1,4%				7	\$ 137.550	\$ 1.926
871121	21201	Tórax (PA o P A y lateral), reja costal	7	100%	\$ 20.660	\$ 23.966	\$ 23.966	2,4	\$ 47.160	\$ 330.120
SUBTOTAL AYUDAS DIAGNOSTICAS							\$ 152.587			\$ 610.723

F. Anexo: Plantilla de Costos Medicamentos.

MEDICAMENTOS	Dosis	% de utilización	Frecuencia(al día)	Duración (días)	Presentación Farmacéutica (Unidad de Medida)	Cantidad Unidades Requeridas	Costo unitario INC (\$)	Costo total INC (\$)
MEROPENEM	2 g	31%	3	12	1g/vial	36	\$ 21.450,00	\$ 240.154,20
LINEZOLID	600 mg	1,4%	2	12	600/vial	24	\$ 157.860,00	\$ 53.040,96
PIPERACILINA TAZOBACTAM	4.5 g	1,4%	4	12	4.5 g/vial	48	\$ 9.490,00	\$ 6.377,28
ANFOTERICINA B DEOXICOLATO	50 mg	34,0%	1	12	50mg/vial	12	\$ 61.360,00	\$ 250.348,80
PIPERACILINA TAZOBACTAM	4.5 g	36,7%	4	8	4.5 g/vial	32	\$ 9.490,00	\$ 111.374,03
CEFOPERAZONA SULBACTAM	3 g	18,8%	2	8	1/1 g/vial	16	\$ 55.930,00	\$ 168.244,60
CEFEPIME	2 g	8,9%	3	8	1g/vial	24	\$ 4.485,00	\$ 9.619,79
MEROPENEM	2 g	1,8%	3	8	1g/vial	24	\$ 21.450,00	\$ 9.201,54
PIPERACILINA TAZOBACTAM	4.5 g	18,7%	4	5	4.5 g/vial	20	\$ 9.490,00	\$ 35.540,43
CEFOPERAZONA SULBACTAM	3 g	9,6%	2	5	1/1 g/vial	10	\$ 55.930,00	\$ 53.688,33
CEFEPIME	2 g	4,6%	3	5	1g/vial	15	\$ 4.485,00	\$ 3.069,76
MEROPENEM	2 g	1,0%	3	5	1g/vial	15	\$ 21.450,00	\$ 3.217,50
TMP-SFX.	160-800 mg	100,0%	6	16	160-800 mg/tab	6	\$ 77	\$ 462,00
VANCOMICINA	1 g	52,7%	2	9	500 mg	18	\$ 3.380	\$ 32.062,68
FILGRASTIM	300 mcg	100,0%	1	11	300 mcg/vial	17	\$ 116.036,00	\$ 1.972.612,00
PEGFILGRASTIM	6 mg	100,0%	1	1	6 mg/vial	1,5	\$ 1.196.738,00	\$ 1.849.504,18
VORICONAZOL	12/8 mg/kg/dia	10,8%	2	17	200 mg/vial	40	\$ 242.184	\$ 1.046.234,88
OXIGENO		100,0%	24	7			\$ 38.568,00	\$ 269.976,00
SUBTOTAL MEDICAMENTOS								\$ 4.265.224,77

G. Anexo: Esquema del Modelo.



BIBLIOGRAFÍA.

1. Levenson TH, Timmer Bonte JNH. Review of the value of colony stimulating factors for prophylaxis of febrile neutropenic episodes in adult patients treated for haematological malignancies. *British journal of haematology*. 2007;138(2):146-52
2. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES NIOH, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2010;Version 4.0.
3. Sonia Isabel Cuervo Maldonado CDB, Leonardo, Enciso JCGR, Juan Sebastián Castillo, Ricardo, Sánchez MB, Giancarlo Buitrago, Óscar Gamboa, Surella, Acosta DA, Pilar Rivas Pinedo, Ruth Quevedo, Claudia Patricia, Arroyo JAD. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones bacterianas y micóticas en pacientes oncológicos mayores de 15 años con neutropenia febril posquimioterapia de alto riesgo. Bogotá, Colombia: Guía de Práctica Clínica no Publicada; 2012.
4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2011;47(1):8-32.
5. CRES UAEC DRESU. Efectividad, seguridad y análisis económico de pegfilgrastim y filgrastim en la profilaxis de la neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia citotóxica para el tratamiento del cáncer (tumores sólidos y linfomas). Informe técnico 14. 2011.
6. Society's TAC. Cancer Facts & Figures 2013. http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acs_pc-036845pdf.
7. Enciso L, Rodríguez M, del Socorro García J, Rosales J, Enrique J, Duque VA, et al. Consenso colombiano sobre el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos. *Rev Colomb Cancerol*. 2006;10(1):7-35.
8. Bassan R, Lerede T, Bona ED, Rossi G, Pogliani E, Rambaldi A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF, filgrastim) after or during an intensive remission induction therapy for adult acute lymphoblastic leukaemia: effects, role of patient pretreatment characteristics, and costs. *Leukemia & Lymphoma*. 1997;26(1-2):153-61.
9. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, Schwarzer G, Engert A. Granulopoiesis-stimulating factors to prevent adverse effects in the treatment of malignant lymphoma. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008(4).
10. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *The American journal of medicine*. 2002;112(5):406-11
11. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25(21):3158-67.
12. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(19):3187-205.
13. Unidos INdCdIE. Leucemia Linfoblástica Aguda en Adultos: <http://www.cancer.gov/espanol/pdg/tratamiento/leucemia-linfoblástica-adultos/HealthProfessional>; 2011 [cited 2011 octubre 2011].
14. Pui CH, Robinson LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*. 2008;371(9617):1030-43

15. Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, Foà R. The changing scene of adult acute lymphoblastic leukemia. *Current opinion in oncology*. 2006;18(6):652
16. Landau H, Lamanna N. Clinical manifestations and treatment of newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia in adults. *Current hematologic malignancy reports*. 2006;1(3):171-9
17. Mittelman F. The Third International Workshop on Chromosomes in Leukemia. Lund, Sweden, July 21-25, 1980. Introduction. *Cancer genetics and cytogenetics*. 1981;4(2):96-106.
18. Bodey GP, Buckley M, Sathe Y, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Annals of internal medicine*. 1966;64(2):328-40.
19. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supportive cancer therapy*. 2003;1(1):23-35.
20. Crawford J, Caserta C, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Annals of Oncology*. 2010;21(suppl 5):v248-v254.
21. Saloustros E, Tryfonidis K, Georgoulas V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011(0):1-13
22. Saloustros E, Tryfonidis K, Georgoulas V. Prophylactic and therapeutic strategies in chemotherapy-induced neutropenia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2011(0):1-13.
23. Morishita M, Leonard RC. Pegfilgrastim; a neutrophil mediated granulocyte colony stimulating factor-expanding uses in cancer chemotherapy. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(7):993-1001.
24. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, Martino P, Dionisi MS, Martinelli G, et al. Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *The New England journal of medicine*. 2005;353(10):977-87.
25. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Annals of internal medicine*. 2005;142(12 Pt 1):979-95.
26. Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, Brown AE, Casper C, Dubberke E, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(2):122-74.
27. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*. 2011;52(4):e56-e93.
28. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Lago LD, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European Journal of Cancer*. 2011;47(1):8-32.
29. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *British journal of cancer*. 2009;101:S11-S4.
30. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *Journal of clinical oncology*. 2007;25(21):3158
31. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106(10):2258-66.
32. Combariza JF, Casas CP, Rodríguez M, Cardona AF, Ospina É, Grajales M. Supervivencia en adultos con leucemia linfocítica aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia), entre enero de 2001 y junio de 2005. *Rev Colomb Cancerol*. 2007;11(2):92-100.
33. Combariza JF, Casas CP, Rodríguez M, Cardona AF, Ospina É, Grajales M. Supervivencia en adultos con leucemia linfocítica aguda de novo tratados con el esquema HyperCVAD en el Instituto

Nacional de Cancerología (Colombia), entre enero de 2001 y junio de 2005. *Rev Colomb Cancerol*.2007;11(2). p. 92-100.

34. Enciso LJ, Díaz ML, Alcalá SdJ. Eficacia y seguridad del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto con el esquema Hyper-CVAD en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia. poster.2012.

35. Geissler K, Koller E, Hubmann E, Niederwieser D, Hinterberger W, Geissler D, et al. Granulocyte colony-stimulating factor as an adjunct to induction chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia—a randomized phase-III study. *Blood*. 1997;90(2):590-6.

36. Holowiecki J, Giebel S, Krzemien S, Krawczyk-Kulis M, Jagoda K, Kopera M, et al. G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: a randomized multicenter study. *Leukemia & lymphoma*. 2002;43(2):315-25.

37. Thomas X, Boiron JM, Hugué F, Reman O, Sutton L, Turlure P, et al. Efficacy of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study. *The Hematology Journal*. 2004;5(5):384-94.

38. Ottmann OG, Hoelzer D, Gracien E, Ganser A, Kelly K, Reutzel R, et al. Concomitant granulocyte colony-stimulating factor and induction chemoradiotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia: a randomized phase III trial. *Blood*. 1995;86(2):444-50.

39. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood*. 1998;92(5):1556-64.

40. Kaushansky K. Lineage-Specific Hematopoietic Growth Factors. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(19):2034-45.

41. Chrischilles EA, Cosler LE, Delgado DJ. Pharmacoeconomics and Considerations for Injectable Products: Focus on Colony-Stimulating Factors. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy*. 2003;9,(2):1-28.

42. Holmes F, O'shaughnessy J, Vukelja S, Jones S, Shogan J, Savin M, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(3):727-31.

43. Green M, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2003;14(1):29-35.

44. Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 1991;325(3):164-70.

45. Holmes F, Jones S, O'shaughnessy J, Vukelja S, George T, Savin M, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Annals of Oncology*. 2002;13(6):903-9.

46. Green MD. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2003;14(1):29-35.

47. Vose J, Crump M, Lazarus H, Emmanouilides C, Schenkein D, Moore J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(3):514-9.
48. Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *European Journal of Cancer*. 1993;29(3):319-24.
49. Cooper K, Madan J, Whyte S, Stevenson M, Akehurst R. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2011;11(1):404.
50. Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*®. 2007;23(9):2283-95.
51. Raymond N, Green MD. Pegfilgrastim: evidence in support of its use with cytotoxic chemotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2005;5(4):585–90.
52. Sierra J, Szer J, Kassis J, Herrmann R, Lazzarino M, Thomas X, et al. A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low-to-intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase 2 trial. *BMC cancer*. 2008;8(1):195.
53. Mejía AM. Evaluación económica de programas y servicios de salud1. *Gerencia y Políticas de Salud*. 2008;7(15):91-113.
54. Valencia JE, Manrique RD. Evaluación de tecnologías en salud. *CES Medicina*. 2009;18(2):81-6.
55. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*: Oxford University Press, USA; 2005.
56. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value in Health*. 2013;16(2):231-50.
57. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1993;270(21):2598-601.
58. Network SIG, Harbour RT, Forsyth L. SIGN 50: a guideline developer's handbook: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008.
59. Bermúdez Silva CD. Caracterización de la neutropenia febril en pacientes con leucemia linfocítica aguda, tratados con quimioterapia de alto riesgo, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología desde 1 de enero al 31 de diciembre de 2008/Characterization of the febrile neutropenia in patients with acute lymphoblastic leukemia, treated with high risk chemotherapy in the National Cancer Institute from 1 January to 31 December 2008, Bogotá, Colombia: Universidad Nacional de Colombia; 2009.
60. Gamboa Garay OA, Fuentes Pachón JC, Cuervo Maldonado SI, Gómez Rincón JC, Castillo Londoño JS. Análisis de Costo Efectividad de Estrategias de Tratamiento Antimicótico en Pacientes con Neutropenia Febril Persistente y Tratamiento Antibiótico de Amplio Espectro. *Value in Health Regional Issues*. 2012;1(2):201-10.
61. Organization. WH. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the Commission on Macroeconomics and Health*. Geneva.2001.
62. DANE. Producto Interno Bruto Total y Por Habitante (A precios corrientes). Colombia:DANE_Dirección de Síntesis y Cuentas Nacionales_Banco de la República.2013. [consulta realizada en <http://www.banrep.gov.co/es/pib>].

63. Detsky AS, Naglie G, Krahn MD, Naimark D, Redelmeier DA. Primer on medical decision analysis: Part 1—Getting started. *Medical Decision Making*. 1997;17(2):123-5.
64. Holowiecki J, Giebel S, Krzemien S, Krawczyk-Kulis M, Jagoda K, Kopera M, et al. G-CSF administered in time-sequenced setting during remission induction and consolidation therapy of adult acute lymphoblastic leukemia has beneficial influence on early recovery and possibly improves long-term outcome: a randomized multicenter study. *Leukemia & lymphoma*. 2002;43(2):315-25
65. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, Reman O, Sutton L, Turlure P, et al. Efficacy of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in the induction treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a multicenter randomized study. *The hematology journal : the official journal of the European Haematology Association / EHA*. 2004;5(5):384-94.
66. Faderl S, Jeha S, Kantarjian HM. The biology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2003;98(7):1337-54.
67. Lane SW, Crawford J, Kenealy M, Cull G, Seymour JF, Prince HM, et al. Safety and efficacy of pegfilgrastim compared to granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) supporting a dose-intensive, rapidly cycling anti-metabolite containing chemotherapy regimen (Hyper-CVAD) for lymphoid malignancy. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(9):1813-7.
68. Kouroukis CT, Chia S, Verma S, Robson D, Desbiens C, Cripps C, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Current Oncology*. 2008;15(1):9.
69. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, Boiron JM, Huguet F, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: a joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. *Eur J Cancer*. 2012;48(3):360-7.
70. Hofmann WK, Seipelt G, Langenhan S, Reutzel R, Schott D, Schoeffski O, et al. Prospective randomized trial to evaluate two delayed granulocyte colony stimulating factor administration schedules after high-dose cytarabine therapy in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*. 2002;81(10):570-4.
71. Scherrer R, Geissler K, Kyrle P, Gisslinger H, Jäger U, Bettelheim P, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) as an adjunct to induction chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Annals of hematology*. 1993;66(6):283-9.
72. Ghalaut P, Sen R, Dixit G. Role of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in chemotherapy induced neutropenia. *JAPI*. 2008;56:942-44.
73. Ohno R, Tomonaga M, Ohshima T, Masaoka T, Asou N, Oh H, et al. A randomized controlled study of granulocyte colony stimulating factor after intensive induction and consolidation therapy in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Japan Adult Leukemia Study Group. International journal of hematology*. 1993;58(1-2):73.
74. Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1990;323(13):871-7.
75. Alvarado IM, Borbolla EJ, López-Hernández MA, González-Avante CM, FloresChapa J, Trueba CE, et al. Neutrophil recovery time and adverse side effects in acute leukemia patients treated with intensive chemotherapy and concomitant G or GM-CSF. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*. 1999;51(2):77.
76. Weiser MA, O'Brien S, Thomas DA, Pierce SA, Lam TP, Kantarjian HM. Comparison of two different schedules of granulocyte-colony-stimulating factor during treatment for acute lymphocytic leukemia with a hyper-CVAD (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone) regimen. *Cancer*. 2002;94(2):285-91

77. Kantarjian HM, Estey EH, O'Brien S, Anaissie E, Beran M, Rios MB, et al. Intensive chemotherapy with mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside followed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with acute lymphocytic leukemia. *Blood*. 1992;79(4):876-81.
78. Hallböök H, Björkholm M, Hägglund H, Smedmyr B. Does granulocyte colony-stimulating factor improve long-term outcome in adult acute lymphoblastic leukemia? *Leukemia & lymphoma*. 2009;50(11):1872-4.
79. Lane SW, Crawford J, Kenealy M, Cull G, Seymour JF, Prince HM, et al. Safety and efficacy of pegfilgrastim compared to granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) supporting a dose-intensive, rapidly cycling anti-metabolite containing chemotherapy regimen (Hyper-CVAD) for lymphoid malignancy. *Leukemia & lymphoma*. 2006;47(9):1813-7.
80. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, et al. Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2000;18(3):547-.
81. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long term follow up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (HyperCVAD), a dose intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2004;101(12):2788-801.
82. Ohno R, Mizoguchi H, Tomonaga M, Aoki N, Takaku F. A Randomized Controlled Study of rhG-CSF (KW-2228) in Patients with Neutropenia Induced by Chemotherapy in Acute Leukemia. *BIOTHERAPY-TOKYO*. 1999;13:701-10.
83. Sung L, Nathan PC, Alibhai SM, Tomlinson GA, Beyene J. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Annals of internal medicine*. 2007;147(6):400-11.
84. Takeyama H, Yamada H, Emi N, Saito H, Takeshita A, Ohno R, et al. Efficacy of early administration of G-CSF after intensive chemotherapy in acute leukemia: a randomized controlled trial. *Tokai Infection Study Group on Hematological Disorders*. [Rinshō ketsueki] *The Japanese journal of clinical hematology*. 1995;36(11):1257.
85. López Hernández MA, Jiménez Alvarado R, Borbolla Escoboza R, Flores Chapa JDD, Alvarado Ibarra M, González Avante M, et al. Factor estimulante de colonias de granulocitos en el tratamiento de neutropenia febril; Stimulating factor for granulocyte colonies in the treatment of febrile neutropenia. *Gac méd Méx*. 2000;136(2):99-105.
86. Yoshida M, Karasawa M, Naruse T, Fukuda M, Hirashima K, Oh H, et al. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Kan-etsu Hematological Disease and Infection Study Group*. *International journal of hematology*. 1999;69(2):81-8.
87. Enciso LJ, Díaz ML, Alcalá SdJ. Eficacia y seguridad del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda del adulto con el esquema Hyper-CVAD en el Instituto Nacional de Cancerología de Bogotá, Colombia. poster2012.
88. Weiser MA, O'Brien S, Thomas DA, Pierce SA, Lam TP, Kantarjian HM. Comparison of two different schedules of granulocyte-colony-stimulating factor during treatment for acute lymphocytic leukemia with a hyper-CVAD (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone) regimen. *Cancer*. 2002;94(2):285-91.
89. Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, Pierce S, Faderl S, Albitar M, et al. Hyper-CVAD Program in Burkitt's-Type Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(8 %U <http://jco.ascopubs.org/content/17/8/2461.abstract>):2461.