



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de la Cumbres Mundiales en el Perú"

INFORME TECNICO Nº 11 - 2008

**FILGRASTIM 300µcg/ml, FILGRASTIM 480µcg/ml
(Inyectable)**

EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	No Consigna
ATC/DCI: ²	L03AA02/FILGRASTIM
DDD: ²	No aplicable a pediatria
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS. ^{3,27}	NO INCLUIDO
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Diciembre 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Anemia Aplásica Anemia Aplásica Grave Neutropenia

INTRODUCCION

- Los síndromes de falla medular constituyen un grupo de trastornos hematológicos caracterizados por la deficiente producción de células sanguíneas⁴.
- La anemia aplásica (AA) es un raro desorden hematopoyético, a menudo debido al daño de las células madre pluripotentes que resulta en pancitopenia e hipocelularidad de la médula ósea^{4, 5, 26}, puede presentarse a cualquier edad y, resultar fatal si no existe un diagnóstico certero y oportuno, seguido por un tratamiento adecuado⁵.
- La anemia aplásica grave es una enfermedad del tejido hematopoyético con alta letalidad en los primeros seis meses de evolución. La gravedad se define por la cifra de neutrófilos absolutos < a $0.5 \times 10^9/L$.⁵
- Los criterios para definir la gravedad de la anemia aplásica adquirida según la guía para el diagnóstico y tratamiento de anemia aplásica son:
Anemia aplásica grave: presenta en sangre periférica neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$, plaquetas $<20 \times 10^9/L$, reticulocitos $<20 \times 10^9/L$ y en médula ósea: celularidad $<25\%$ o 25-50% con $<30\%$ de células hematopoyéticas residuales. Anemia aplásica muy grave presenta los mismos criterios para AAG, pero con Neutrófilos $<0.2 \times 10^9/L$. Anemia aplásica no grave es aquella que se presenta en pacientes que no cumplen con los criterios para anemia aplásica grave o anemia aplásica muy grave.⁶



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de la Cumbres Mundiales en el Perú”*

- La disminución de la cantidad de neutrófilos (neutropenia) se puede presentar en la infección abrumadora y en enfermedades benignas, pero también en la infiltración tumoral de la médula ósea o en síndromes mielodisplásicos²⁵. La predisposición a las enfermedades infecciosas aumenta de manera importante cuando el recuento de neutrófilos disminuye por debajo de 1000 células/ μ l. Cuando el recuento absoluto de neutrófilos (ANC absolute neutrophil count) es menor de 500 células/ μ l se altera el control de la flora bacteriana endógena y cuando existen menos de 200 células/ μ l ya no se inicia el proceso inflamatorio. El riesgo de infección es determinado por el conteo de neutrófilos y monocitos del paciente.⁶
- Estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de anemia aplásica varía de manera significativa, dependiendo de las distintas regiones del planeta, parece ser mas frecuente en países en “vías de desarrollo”, que en los llamados “desarrollados”, lo que sugiere la participación de elementos sociales (pobreza, ignorancia, acceso a servicios de salud, uso de pesticidas, contacto con agentes químicos, etc.) en su etiología.^{4,20}
- La incidencia anual de anemia aplásica en Europa e Israel fue establecidas 2 casos por millón personas. La incidencia en Bangkok Tailandia es 4 casos por millón de personas y más cerca a 6 casos por millón de personas en algunas regiones rurales del país⁵, los Estados Unidos tiene una incidencia anual de 3 a 9 casos por millón de personas. Según el estudio de Ulloa et, al. (1999) realizado en el Hospital Nacional Cayetano Heredia reportan que la incidencia en nuestro medio de anemia aplásica fue de 12 a 15 casos por millón de personas.²⁶
- Generalmente la edad promedio de inicio es 20-25 años⁵ y se ven afectados por igual hombres y mujeres⁷.
- Diversos estudios, principalmente *in vitro*, han demostrados claramente que la AA se desarrolla a partir de alteraciones en el sistema hematopoyético. Aún cuando el origen de dichas alteraciones no se conoce totalmente, sabemos que éstas pueden presentarse a tres niveles: En primer lugar, a nivel de las células seminales hematopoyéticas, afectando procesos como su proliferación y expansión. En segundo lugar, a nivel del microambiente de la médula ósea, afectando su capacidad para mantener el crecimiento de las células hematopoyéticas. En tercer lugar, a nivel del sistema inmunológico, ocasionando alteraciones que conducen a los linfocitos a montar respuestas contra las propias células hematopoyéticas primitivas. Incluso, es muy factible que alteraciones en todos estos niveles se presenten en forma simultánea⁴. La fisiopatología mediada inmunologicamente en la mayoría de los casos implica la activación de células T citotóxicas²⁰.
- El tratamiento para la anemia aplásica y anemia aplásica grave incluyen terapia inmunosupresora (TI) y el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) convirtiéndose en los más recomendados, debido a los resultados obtenidos. El diagnóstico oportuno es importante tanto para el tratamiento de las consecuencias serias de pancitopenia como para iniciar tratamiento y corregir la falla de la medula ósea^{7, 22}.

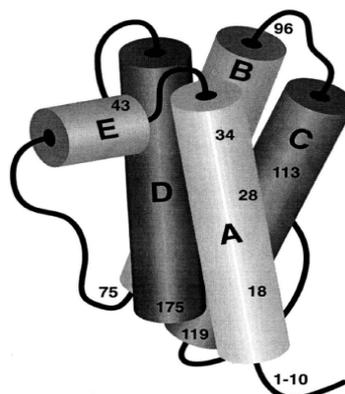
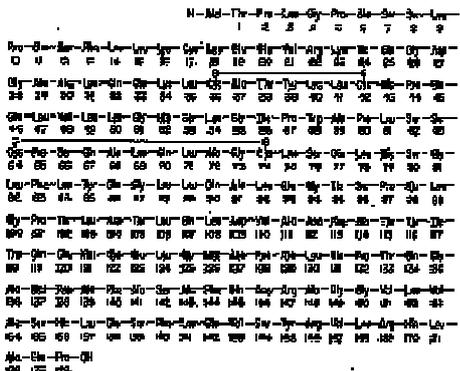


MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de la Cumbres Mundiales en el Perú”*

- La terapia de soporte es la piedra angular en el tratamiento de los enfermos con anemia aplásica, ya que las medidas implementadas influyen directamente en la supervivencia así como en la posibilidad de curación, y la terapia antimicrobiana esta indicada cuando la cifra de neutrófilos es menor a $0.5 \times 10^9/L$ ya que la probabilidad de infección alcanza el 36%, por ello, además de los cuidados previos se requieren medidas especiales, como el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) o factor estimulante de colonias de macrófagos (G-CSFM), que tienen el objetivo de estimular la hematopoyesis residual y finalmente prevenir la infección. El uso de citocinas, particularmente el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor estimulantes de colonias de macrófagos, ha sido recomendado en los consensos de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) durante los episodios de infección y durante la etapa crítica por un tiempo menor a 15 días.⁷

FARMACOLOGIA



REPRESENTACION ESQUEMATICA DE LA ESTRUCTURA DE FILGRASTIM¹⁸.
Filgrastim tiene 4 hélices α antiparalelos que forman un conjunto helicoidal, están etiquetados como A, B, C, y D. El quinto hélice es un hélice corto. Las hélices están conectadas con dos bucles largos y uno corto. (Reprinted from Ref. 176, p. 23 by courtesy of Marcel Dekker,

- El factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) es una citoquina que aparecen de forma natural y estimula la producción y función antibacteriana de neutrófilos.¹⁴
- Filgrastim es un factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF)^{8,9}, afecta principalmente la proliferación y la diferenciación de neutrófilos dentro de la médula.⁹ Es producido por tecnología de DNA recombinante a través de la bacteria Escherichia coli en la que se inserta el gen del factor estimulador de colonias de granulocitos humano. Tiene un peso molecular de 18,800 daltons. La proteína tiene una secuencia de aminoácidos que es idéntica a la secuencia natural predicha por el análisis de la secuencia del DNA humano, excepto por la adición de una metionina N Terminal necesaria para la expresión en E coli⁸



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de la Cumbres Mundiales en el Perú”*

- Filgrastim, es un agente hematopoyético que influye principalmente en la leukopoyesis, parece tener los mismos efectos farmacológicos producidos por el factor estimulante de granulocitos endógeno humano. Es un factor de crecimiento que afecta principalmente la proliferación, diferenciación y activación de las células progenitoras, además mejora ciertas funciones de los neutrófilos maduros.^{8,9}
- Filgrastim presenta un tiempo de concentración pico de 2 a 8 horas; con un área bajo la curva de 120,451 picogramos/mililitro/hora¹⁰; un modelo farmacocinético de primer orden; un volumen de distribución promedio es de 150ml/kg tanto en sujetos normales como en pacientes con cáncer. La vida media de eliminación en sujetos normales y en pacientes con cáncer fue aproximadamente de 3.5 horas. El aclaramiento fue aproximadamente de 0.7 ml/min/kg. Los datos farmacocinéticos en pacientes geriátricos (> = 65 años) no estuvieron disponibles.^{8,10}
- Las Indicaciones aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para el uso de filgrastim son neutropenia febril en enfermedades malignas no mieloides que se presentan después de la quimioterapia mielosupresiva o después del trasplante de células progenitoras y en pacientes con leucemia mieloide aguda que reciben quimioterapia, profilaxis. Desordenes neutropénicos, crónicos (severo), sintomático, adultos y pediátrico, excepto para neonatos y neutropenia autoinmune de la infancia.^{10,11}
- Las Indicaciones Aprobadas por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el uso de Filgrastim en niños son las siguientes: Reducción en la duración de neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida, neutropenia severa congénita, cíclica o idiopática, Tratamiento de neutropenia persistente (ANC menor o igual a $1.0 \times 10^9/l$) en pacientes con infección VIH avanzada.¹²
- Filgrastim no se encuentra incluido en Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) ni en Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud^{1,3,27}
- A diciembre 2007, en el Perú, filgrastim 300µcg/ml inyectable cuenta con 13 registros sanitarios vigentes y filgrastim 480µcg/ml inyectable 03 registros sanitarios vigentes.¹³

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Cochrane , Tripdatabase , Pubmed , Hinari , Cielo, etc.) se encontró la siguiente evidencia sobre eficacia de filgrastim.
- En el metanálisis de Carr, et al. en su revisión sobre el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y factor estimulante de colonias de macrófagos (G-CSFM) para el



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de la Cumbres Mundiales en el Perú”*

tratamiento o prevención de las infecciones neonatales, analizaron siete estudios de tratamiento que incluyeron 257 recién nacidos, no se observaron ventajas significativas en cuanto a la supervivencia a los 14 días del inicio del tratamiento [RR típico 0,71 (IC del 95%: 0,38; 1,33); DR típica -0,05 (IC del 95%: -0,14; 0,04)]. El análisis de subgrupos de 97 recién nacidos de tres estudios de tratamiento que, además de infección sistémica, presentaban neutropenia clínicamente significativa ($< 1,7 \times 10^9/l$) al ingresar al estudio, muestra una reducción significativa en la mortalidad en el día 14 [RR 0,34 (IC del 95%: 0,12; 0,92); DR -0,18 (IC del 95%: -0,33; -0,03); NNT 6 (IC del 95%: 3 a 33)].¹⁴

- En el metaanálisis de Bohlius, et al. sobre factores estimulantes de granulocitopoyesis para la prevención de los efectos adversos del tratamiento de linfoma maligno, se incluyeron 12 ensayos controlados aleatorios con un total de 1823 pacientes. En comparación con la ausencia de profilaxis, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de crecimiento de macrófago (GM-CSF) redujeron significativamente el riesgo relativo (RR) para la neutropenia grave (RR 0,67; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,60 a 0,73), la neutropenia febril (RR 0,74; IC del 95%: 0,62 a 0,89) y la infección (RR 0,74; IC del 95%: 0,64 a 0,85). Nueve de los doce estudios consideraron pacientes con edades comprendidas entre 15 a 77 años.¹⁵
- En la guía para el uso de los factores estimulantes de colonias en enfermedades hematológicas publicada en la revista británica Hematología 2003, realizaron una revisión sistemática de la literatura planteando el uso de factores estimulantes de colonias como profilaxis en pacientes con neutropenia febril complicada, así como después de la quimioterapia para reducir la severidad de la neutropenia en casos de leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), síndromes de mielodisplásico (MDS); los factores estimulantes de colonias son indicados para reducir la severidad de neutropenia en los pacientes que reciben la quimioterapia intensiva. En anemia aplásica hay escasa evidencia para hacer cualquier recomendación general.¹⁶
- Campbell, et al. en la guía práctica sobre el rol del factor estimulante de colonias en pacientes que recibirán quimioterapia mielosupresiva para el tratamiento de cáncer, identificaron 63 ensayos randomizados y dos guías de práctica clínica, la proporción de los pacientes con neutropenia febril fue significativamente baja en 7 de los 19 ensayos en pacientes que recibieron factor estimulante de colonias, 16 de los ensayos comparan factor estimulante de colonias frente a observación o placebo, 13 de estos ensayos comparan sólo factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) resultando en una reducción del riesgo de neutropenia febril en 31% (RR 0,69; 95% IC 0,59 a 0,82; $p=0,000020$). Ellos concluyen en recomendaciones claves como es el uso de factores estimulantes de colonias como profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril es mayor que 40% o como profilaxis secundaria en pacientes que recibirán quimioterapia febril debido al régimen de quimioterapia o neutropenia prolongada causando una reducción o retraso excesivo en quimioterapia.¹⁷
- Según Rodríguez, et al. en su estudio sobre la utilidad del factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF) en episodios de neutropenia febril de alto riesgo en niños con cáncer,



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de la Cumbres Mundiales en el Perú”*

ellos analizaron 35 episodios de neutropenia febril de alto riesgo. En forma randomizada 18 pacientes recibieron G-CSF asociado al tratamiento antimicrobiano habitual (grupo A) y 17 no lo recibieron (grupo B). Ambos grupos tenía parámetros biomédicos y clínicos similares. No se encontró diferencias significativas con respecto a la duración de la hospitalización (promedio grupo A 8 días vs grupo B 7 días) ni del tratamiento antimicrobiano (promedio 8 vs 7 días), de la fiebre (promedio 2 vs 3 días) y del período de neutropenia (promedio 3 vs 4 días). Concluyen en que el uso de G-CSF no estaría recomendado en el manejo de pacientes oncológicos con episodios de Neutropenia Febril.²³

- Fuhrer, et al. en su ensayo multicéntrico con un régimen inmunosupresor de ciclosporina A, globulina antitumoral, asociado a factor estimulante de colonias de granulocitos, se reporta que los niños con conteo de neutrófilos menor a $0,2 \times 10^9/l$ muestran un alto índice de respuesta frente a los niños con conteo de neutrófilo mayor a $0,2 \times 10^9/l$ (86% versus 45% $p= 0.009$), así mismo presentan un mejor porcentaje de supervivencia (93% versus 81%; $p<0. 001$).²⁴

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Cochrane , Tripdatabase , Pubmed , Hinari , Cielo, etc.) se encontró la siguiente evidencia sobre la seguridad de filgrastim.
- Campbell, et al. refiere que la toxicidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos es relativamente leve. La mayoría de los síntomas clínicos son el dolor óseo con tasas de incidencia que van del 20% al 50%. Otro de los efectos adversos informados incluyen reacciones en el lugar de la inyección, fiebre de bajo grado, dolor de cabeza y erupción cutánea. Las comparaciones indirectas sugieren que los efectos adversos fueron más asociados con el factor estimulante de colonias de macrófagos que con el factor estimulante de colonias de granulocitos.¹⁷
- Los datos de seguridad sobre Filgrastim (r-metHuG-CSF) son disponibles en varios ensayos clínicos; según Well, et al. manifiestan que el perfil de seguridad y tolerancia del paciente hacia filgrastim ha sido muy bueno, presentando principalmente dolor óseo medular que fueron observados en aproximadamente 10% a 20% de los pacientes tratados así como reacciones adversas relacionadas a la vía de administración como reacciones locales (dolor, hinchazón, y enrojecimiento en el punto de inyección) se informó muy raramente, escalofríos y fiebre. Se reportaron cambios en algunos datos de laboratorio que incluyen aumento de la fosfatasa alcalina, leucocitos, y ácido úrico que se mantuvieron siempre y cuando se continuó el tratamiento.¹⁸
- En el estudio realizado por Imashuku, et al. manifiestan que el factor estimulante de colonias de granulocitos humano (G-CSF) tiene claras ventajas en los pacientes con neutropenia grave, sin embargo, los últimos informes de síndrome mielodisplásico / leucemia mieloide aguda (t MDS / AML) en desarrollo después del tratamiento con



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de la Cumbres Mundiales en el Perú”*

inmunosupresores y factor estimulante de crecimiento de granulocitos (G-CSF) ha suscitado preocupación. Entre noviembre de 1992 y setiembre de 1997 113 niños con anemia aplásica fueron tratados con terapia inmunosupresiva con y sin G-CSF, 12 pacientes desarrollaron síndrome mielodisplásico. Concluyeron que la terapia con G-CSF no aumentó el riesgo de desarrollo de t-MDS/AML en los niños con anemia aplásica durante un seguimiento promedio de 3,7 años.¹⁹

- Se ha informado en los diversos estudios presencia de síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA); reacciones de tipo alérgico (disnea, sibilancias, hipotensión, taquicardia, erupción cutánea, urticaria, edemas faciales); hemorragia alveolar, pacientes saludables sometidos a la movilización de células progenitoras de sangre periférica (una indicación no aprobada) han desarrollado infiltrados pulmonares y hemoptisis que requieren hospitalización, anormalidades citogenéticas, la transformación de síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda se han producido en los pacientes tratados con filgrastim para neutropenia crónica grave; leucocitosis; vasculitis cutánea, moderada o grave; potencial de inmunogenicidad, con el uso simultáneo de quimioterapia y radioterapia, pueden interferir con la división de las células mieloides.^{8,9,10}
- Filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) esta contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad a las proteínas derivadas de E. coli, o cualquier componente del producto.^{8,9,10}
- Filgrastim presenta interacciones con Litio (incremento excesivo o no esperado de glóbulos blancos); Vincristina (neuropatía periférica grave) y con Topotecan (duración prolongada de neutropenia).¹⁰

COSTO

- Welte, et al. manifiesta que en los análisis de costo efectividad realizados tanto en Europa y los Estados Unidos, sugieren que el tratamiento profiláctico de los pacientes en quimioterapia con neutropenia febril inducida con factores estimulantes de colonias recombinante no puede ser justificado si la espera de riesgo de la neutropenia febril es inferior a 20%, pero puede estar justificada si es mayor del 40%. El problema es que estos riesgos son a menudo bien registrados en la literatura y son, por supuesto, difícil de evaluar para cada paciente individualmente. En un estudio pediátrico, el costo promedio de tratamiento de neutropenias febriles se redujo en un 20%, de \$ 5300 a \$ 4250 (Dólares americanos) por paciente en el grupo tratado con Filgrastim en comparación con la de grupo placebo.¹⁸
- Aunque el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (GM-CSF) tienen un coste elevado, las evaluaciones económicas han demostrado una reducción global en los costes porque disminuyen la necesidad de antibióticos y la duración de la estancia hospitalaria, sin embargo este beneficio económico sólo se logra en contextos clínicos específicos, por lo que la polémica para definir los umbrales económicos continúa¹⁵.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de la Cumbres Mundiales en el Perú”*

- Costos actuales en nuestro medio a la fecha del presente informe según observatorio de precios²⁸ :

MEDICAMENTO	COSTO
FILGRASTIM 48000000 UI INY 1.6	356,25
FILGRASTIM 300 ug/ml INY 1 mL	100,62

Al realizar la comparación del tratamiento completo, encontramos el siguiente cuadro:

MEDICAMENTO	TRATAMIENTO	DOSIS	COSTO
FILGRASTIM 48000000 UI INY 1.6	6 DOSIS	5-10 µg/kg/día	2137,5
FILGRASTIM 300 ug/ml INY 1 mL	6 DOSIS	5-10 µg/kg/día	603.72

I. CONCLUSIONES

- La incidencia de neutropenia posterior a quimioterapia es elevada y la disminución de neutrófilos predispone a un mayor riesgo de infección y muerte debiendo ser tratada oportunamente.
- Filgrastim es un factor estimulante de colonias de granulocitos, que es utilizado como terapia adjunta para desordenes neutropénicos, graves, complicados entre otras indicaciones especificadas por las agencias reguladoras de medicamentos.
- Dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales ni en la lista de Medicamentos de la Organización Mundial de la Salud para niños no se encuentra medicamento con indicaciones ni eficacia similar.
- Los diversos metanálisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos revisados muestran que el uso del factor estimulante de colonias de granulocitos es un factor de protección que disminuye la neutropenia grave, se demuestra su eficacia y seguridad del medicamento.
- Según los estudios clínicos en cuanto a seguridad se encuentra que las reacciones adversas más comunes son las relacionadas a dolor óseo, dolor en el sitio de la inyección y reacciones graves poco frecuentes como síndrome mielodisplástico y vasculitis que fueron asociadas a las dosis y formas de administración.
- En nuestro medio los costos de tratamiento son elevados, sin embargo esto debe ser evaluado en forma específica para cada paciente.
- En base a la información evaluada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas justifica la adquisición del medicamento Filgrastim para reducir la duración de neutropenia y la incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con quimioterapia citotóxica establecida, así como para desordenes neutropénicos severos. Debido al alto



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de la Cumbres Mundiales en el Perú”*

costo del tratamiento se recomienda al Comité Farmacológico Institucional promover su uso racional.

II. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICA

- 1.- Ministerio de Salud, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) , Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales, Resolución Ministerial N° 414-2005/ MINSA.
- 2.- Centro de la colaboración de la Organización Mundial de la Salud para la metodología de la estadística de la droga, Instituto noruego de la salud pública, <http://www.whocc.no/atcddd/>
- 3.- Organización Mundial de la Salud, Lista Modelo de la OMS, Medicamentos Esenciales, 14th edición (marzo de 2005), www.who.int/medicines/publications/EML14_SP.pdf
- 4.- Mayani. Héctor, Síndromes de falla medular. Revista de Hematología, 2004, Vol. 5, No. 1,
- 5.- Brodsky RA & Jones RJ: Aplastic anaemia. Lancet 2005; 365(9471):1647-1656
- 6.- Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, et al: Guidelines for the diagnosis and management of acquired aplastic anaemia. Br J Haematol 2003; 123(5):782-801.
- 7.- Neal S Young, Aplastic anaemia, The Lancet 1995; 346, 228-32.
- 8.- Physician Package Insert, Neupogén (Filgrastim), FDA, 29 mayo 2002.
- 9.- AHFS Drug Information® (2007) ACCESADO EL 12 DICIEMBRE DE 2007. <http://www.medscape.com/>
- 10.- Thomson Healthcare Products: System Status, MICROMEDEX, www.thomsonhc.com
- 11.- Clinical Review NEUPOGEN, FDA, 26 marzo 1998, número de referencia 96-1136.
- 12.- European Medicines Agency, Assessment Of The Paediatric Needs Chemotherapy Products (Part II) - Supportive Therapy, London, 02 June 2006, Doc. Ref. Emea/224696/2006, <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/paediatrics/22469606en.pdf>
- 13.- DIGEMID, Registro de Productos Farmacéuticos (PERUDIS), <http://www.digemid.minsa.gob.pe/aplicaciones/Perudis/INDEX.ASP>
- 14.- Carr R, Modi N, Dor C, G-CSF y G-CSFM para el tratamiento o prevención de las Infecciones neonatales, (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 15.- Bohlius J, Reiser M, Schwarzer G, Engert A, Factores estimulantes de la granulocitopoyesis para la prevención de los efectos adversos del tratamiento del linfoma maligno, (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
- 16.- Guidelines On The Use Of Colony-Stimulating Factors In Haematological Malignancies, British Journal of Haematology, 2003, 123, 22–33
- 17.- C. Campbell, V. Bramwell, M. Charette, T. Oliver, and the Systemic Treatment Disease Site Group, The Role of Colony-Stimulating Factor (CSF) in Patients Receiving



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de la Cumbres Mundiales en el Perú"*

- Myelosuppressive Chemotherapy for the Treatment of Cancer Practice Guideline Report #12-2 (Version 2.2003) Practice Guideline Report #12-2 (Version 2.2003),
- 18.- Karl Welte, Janice Gabrilove, Miguel H. Bronchud, Erich Platzer, and George Morstyn, Filgrastim (r-metHuG-CSF): The First 10 Years, The Journal of The American Society of Hematology, BLOOD, VOL 88, NO 6 1996 15, SEPTEMBER 15, 1996**
 - 19.- Imashuku et al, Detection of myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia evolving from aplastic anemia in children treated with recombinant human G-CSF, haematologica/the hematology journal | 2003; 88(online)
 - 20.- Young Neals, Conceptos en fisiopatología y tratamiento de Anemia Aplásica, Blood 2006, 108: 2509-2519.
 - 21.- Instituto Nacional de Cáncer de España, Leucemia mieloide aguda infantil/otras malignidades mieloides, www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/LMAinfantil/patient
 - 22.- Benites Aranda Herminia, Síndromes de Falla Medular, Gaceta Médica de México, volumen 138, suplemento1, marzo-abril 2002, pag; s21-s22.
 - 23.- Natalie Rodríguez et al, Usefulness of G-CSF in pediatric high risk cancer patients with fever and neutropenia, Rev Chil Infect 2005; 22 (3): 223-227
 - 24.- Fuhrer et al, Immunosuppressive therapy for aplastic anemia in children: a more severe disease predicts better survival, Blood, 15 September 2005 _ Volume 106, Number 6.
 - 25.- Stephen and William, Fisiopatología médica, quinta edición, Nov 2006 pp 122-123.
 - 26.- Ulloa Pérez et al, Globulina antilinfocítica en el tratamiento de la anemia aplásica severa, Rev Med Hered 10 (4), 1999.
 - 27.- Organización Mundial de la Salud, Lista Modelo de la OMS, Medicamentos Esenciales para Niños, primera lista (octubre 2007), <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>
 - 28.- DIGEMID, Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos, accesado diciembre 2007.

Lima, 27 de Febrero de 2008.

SVL/AEC/aec