

PAPER NAME

**FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS G
RANULOCÍTICAS EN REGÍMENES QUIMI
OTERÁPICOS HOSPITAL NACIONAL ALB
ERT**

AUTHOR

ELISA ABIGAIL MAMANI PACHECO

WORD COUNT

6058 Words

CHARACTER COUNT

37392 Characters

PAGE COUNT

32 Pages

FILE SIZE

133.2KB

SUBMISSION DATE

Jun 30, 2022 8:49 AM GMT-5

REPORT DATE

Jun 30, 2022 8:51 AM GMT-5

● 17% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

- 17% Internet database
- 5% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database

● Excluded from Similarity Report

- Submitted Works database
- Bibliographic material
- Quoted material
- Cited material
- Small Matches (Less than 10 words)
- Manually excluded sources



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS GRANULOCÍTICAS
EN REGÍMENES QUIMIOTERÁPICOS
HOSPITAL NACIONAL ALBERTO SABOGAL 2020**

19 **PROYECTO DE INVESTIGACION**

PARA OPTAR

EL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA ONCOLOGICA

PRESENTADO POR

ELISA ABIGAIL MAMANI PACHECO

ASESOR

Dr. JOSE LUIS PACHECO DE LA CRUZ

LIMA, PERU

2021

INDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1. Descripción de la situación problemática	4
1.2. Formulación del problema	4
1.3. Objetivos	5
1.3.1. Objetivo general	5
1.3.2. Objetivos específicos	5
1.4 Justificación	6
1.4.1. Importancia	6
1.4.2. Viabilidad y factibilidad	7
1.5. Limitaciones	8
CAPITULO II: MARCO TEORICO	9
Antecedentes	9
2.2. Bases teóricas	12
2.3. Definición de términos básicos	18
CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES	23
3.1. Hipótesis	23
3.2. Variables y su definición operacional	23
CAPITULO IV: METODOLOGIA	26
Diseño metodológico	26
Técnicas de recolección de datos	28
Procesamiento y análisis de datos	28
Aspectos éticos	28
CRONOGRAMA	29
PRESUPUESTO	30
FUENTES DE INFORMACION	32
ANEXOS	
Matriz de consistencia	
Instrumentos de recolección de datos	

1.1 Descripción de la situación problemática

En la línea de tiempo de la farmacología para casos oncológicos, migra de terapia citotóxica hacia dirigida a blancos u objetivos moleculares específicos. El diagnóstico y tratamiento oncológico también ha evolucionado de ser topográfico y morfológico hacia la inclusión de características biológicas tumorales, en relación a la expresión de proteínas específicas en la célula neoplásica o en el microambiente tumoral (1).

La quimioterapia (QT) es una modalidad de tratamiento sistémico contra el cáncer que consiste en la administración de sustancias químicas, cuyo objetivo es eliminar las células neoplásicas interfiriendo con su ciclo celular (2). Sin embargo, muchos de estos agentes también afectan a células y tejidos sanos en el organismo.

Los principios de la cinética tumoral predicen que, para las neoplasias sensibles, los factores limitantes para la cura son la densidad (frecuencia de la administración de la droga) e intensidad de dosis (cantidad efectiva del fármaco administrado por mg/m²/semana. La frecuencia y dosis de administración del agente o régimen quimioterápico está determinada por la capacidad de los tejidos sanos para recuperarse.

Skipper H (3) demostró que los agentes quimioterápicos citotóxicos destruyen células tumorales tras la administración de ciclos repetidos de quimioterapia, con la intención de obtener menor capacidad de regeneración que las células normales. Por ello, tanto a mayor intensidad, mayor muerte celular. Así mismo, al combinar una alta intensidad con una elevada frecuencia de administración, se logra una mayor reducción del número de células tumorales en menor tiempo (4).

Debido a que los agentes quimioterápicos están asociados a toxicidad significativa, inducen a una neutropenia, siendo la principal causa de morbimortalidad para estos pacientes, asociándose a una grave complicación, como la neutropenia febril (NF), que constituye una amenaza para la vida, ello motiva una mortalidad que se cifra

entre el 5 y el 11% (5). Por otra parte, esta situación incrementa los costos sanitarios a causa de una mayor necesidad de hospitalización y a un aumento en el uso de antibióticos por vía intravenosa. Esto compromete la intensidad de las dosis de los siguientes ciclos de QT o aumente el intervalo de tiempo entre cada ciclo de tratamiento o se reduzca la dosis, lo que repercute desfavorablemente en la respuesta al manejo oncológico. Lo mismo concluye Page y Devita (6). Estas modificaciones a menudo empíricas, representan una de las principales razones que condicionan la eficacia del tratamiento.

El factor estimulante de colonias granulocíticas son citoquinas naturales que ayudan a que la médula ósea regule la producción y maduración de los glóbulos blancos, con la intención de que se cuente con neutrófilos necesarios para combatir infecciones, ante el uso de quimioterapias intensas (7). El filgrastim es una solución inyectable, que tiene como finalidad estimular la producción, maduración, activación y liberación de neutrófilos desde la médula ósea; permitiendo que acelere la recuperación de neutrófilo, esto ha permitido optimizar el tratamiento con quimioterapia aplasante, ya sea en forma profiláctica como terapéutico (8).

La indicación del factor estimulante de granulocitos (FEC-G) se emplea para promover el desarrollo de granulocitos en la médula ósea y su liberación precoz hacia la sangre periférica, con la intención de potenciar su capacidad fagocitaria y quimiotaxis (9). Todo ello permite que se reduzca el riesgo a desarrollar neutropenia febril disminuyendo la morbilidad secundaria a infecciones fúngicas y bacterianas en pacientes que reciben quimioterapia intensa.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) realizó un consenso en donde elaboró propuestas para el uso de factor de crecimiento de colonias, en diversos tipos de pacientes de diferentes edades que han sufrido complicaciones de neutropenias en un ciclo previo de QT y en pacientes que reciben QT a dosis densas, intensas y altas (12).

En el país aún no hay un estudio publicado en relación a la eficacia del uso del Factor Estimulante de Crecimiento en oncología médica, por otro lado, dado que en la actividad diaria del servicio oncológico en el Hospital Alberto Sabogal Sologuren se utiliza el Factor Estimulante de Colonias para ciertos esquemas de QT, existen casos de neutropenia que aún no se han investigado.

Por tal razón, es que se plantea investigar la eficacia del FEC, con la intención de mejorar la prevención de neutropenia, para así poder reducir la morbimortalidad, reducir la estancia hospitalaria, disminuir costos adicionales para la institución y obtener una mejor eficacia de la QT en los pacientes oncológicos.

1.2. Formulación del problema

¿Cuál es la realidad del Factor de Estimulante de Colonias Granulocíticas en la prevención de neutropenia en pacientes oncológicos que reciben diversos esquemas quimioterápicos en Hospital Nacional Alberto Sabogal durante el 2020?

34 1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo General:

Conocer la efectividad del uso de Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas como prevención de neutropenia en pacientes oncológicos que reciben diversos esquemas quimioterápicos en Hospital Nacional Alberto Sabogal, durante el 2020.

1.3.2 Objetivos Específicos:

Analizar la prevalencia de pacientes oncológicos con neutropenia y la incidencia de los factores que lo inducen.

Evaluar la influencia del manejo del Factor de Estimulante de Colonias Granulocíticas en los pacientes oncológicos que reciben diversos esquemas de quimioterapia.

1.4 Justificación:

Dada las recomendaciones para prevenir las neutropenias con el uso de Factor Estimulante de Colonias basadas en estudios extranjeros, actualmente continúan existiendo casos de Neutropenia en un 38% en pacientes con cáncer que recibieron tratamiento con agentes quimioterápicos. Es la principal causa habitual de la morbimortalidad. También es un principal problema en el manejo de un paciente oncológico.

En Lima, aún no existe ningún trabajo de investigación publicado en relación a la efectividad del manejo del Factor de Estimulante de Colonias Granulocíticas como prevención de neutropenia en pacientes oncológicos, sería también importante conocer y analizar su prevalencia e incidencia, con la intención de reducir los casos de morbimortalidad en este tipo de pacientes.

1.4.1 Importancia:

Este proyecto sería original sustentado en estudios y consensos extranjeros que dan sustento científico, además, permitirá una mejor relevancia cognitiva de la realidad en relación al problema planteado.

1.4.2. Viabilidad y factibilidad:

Es un estudio que puede aplicarse contándose con la autorización por la jefatura del Servicio de Oncología Médica, y el acceso al medicamento a estudiar. El instrumento para la obtención de información es la historia clínica electrónica. Asimismo, se cuenta con la disponibilidad del tiempo y recursos necesarios mientras que el presupuesto para este estudio de investigación será cubierto por el interesado.

Ante lo mencionado, se puede afirmar que es preciso abordar este estudio de investigación por ser de vital importancia, dado que nos permitirá conocer y entender: La eficacia de este medicamento, que es accesible en las diversas entidades de salud oncológica, en la prevención de neutropenia, además de analizar su incidencia y prevalencia.

1.5 Limitaciones:

Podría existir la posibilidad de ausencia del medicamento a nivel institucional, lo que podría hacer que no se pueda determinar la influencia del manejo de este en los pacientes oncológicos que reciben diversos esquemas de quimioterapia, ampliando el tiempo del estudio. Lo que se podría hacer es coordinar previamente con el personal de farmacia sobre el tiempo aproximado de abastecimiento, con la intención de evitar riesgo de sesgos para este estudio.

2.1. Antecedentes:

Dada la relevancia de los fármacos quimioterápicos y lo extendido de su uso, la NCCN 2022 hace mención que los factores estimulantes de colonias son factores de crecimiento hematopoyético que regulan la producción y liberación de los neutrófilos funcionales desde la médula ósea. Con la intención de que cumplan con la función quimiotáxica y fagocítica de los neutrófilos. Es decir, este medicamento se utiliza principalmente para reducir el riesgo de neutropenia febril en pacientes con neoplasia maligna que reciben regímenes de quimioterapia con intención curativa según tipo de terapia a dosis estándar, intermedio y alto, con factores de riesgo intermedio y alto, para según ello considerar uso de G-CSF (10).

En el 2021, Shruti R et al., publicaron un estudio prospectivo y un metaanálisis sobre la eficacia y seguridad del F-CSG y sus biosimilares para prevenir la neutropenia febril en pacientes con cáncer, Obteniéndose 56 estudios, de los cuales se obtuvieron 13 058 pacientes con cáncer, concluyeron que el F-CSG fue efectivo y seguro para reducir la neutropenia febril (11).

Dentro de las pautas de práctica clínica de la SEOM 2018 en relación al manejo y prevención de neutropenia febril en pacientes oncológicos se recomienda la profilaxis con el uso de G-CSF cuando la probabilidad de desarrollar FN es > 20%, por lo que ha demostrado una disminución en la incidencia, duración y gravedad, sin afectar significativamente la respuesta o supervivencia del tumor (12).

Lee S, Lincy S, Sanjeev, et al. en el 2018, publicaron un estudio retrospectivo de resultados clínicos de tratamiento con F-SCG y costos asociados a neutropenia

febril en pacientes oncológicos sometidos a quimioterapia. Los datos se obtuvieron desde el 2015 hasta 2016. De 3542 pacientes, concluyeron estadísticamente que la incidencia de neutropenia febril fue significativa en los que se recibieron G-CSF Durante su primer ciclo de quimioterapia. Y los costos médicos entre los pacientes que desarrollaron FN fueron sustanciales (13).

Dale D C Dale et al., en 2018, demostraron en una revisión sistemática sobre la eficacia, efectividad y seguridad del filgrastim, de 1194 artículos: 18 ensayos controlados aleatorios, 2 ensayos clínicos no aleatorios y 5 estudios observacionales, que la neutropenia inducida por quimioterapia, el Filgrastim frente a placebo, redujo significativamente la incidencia de neutropenia febril (RR 0,63; IC del 95%: 0,53-0,75) y la incidencia de neutropenia de grado 3 o 4 (RR 0,50; IC del 95%: 0,37-0,68) (14).

En 2017, Fust K , Parthan A et al., publicaron una revisión sobre Factores estimulantes de colonias de granulocitos en la prevención de la neutropenia febril: revisión de modelos de costo-efectividad, de 40 publicaciones desde 2005 a 2015. Concluyeron que el riesgo de neutropenia febril puede depender de los medicamentos utilizados dentro de un régimen de quimioterapia, un evento de neutropenia febril puede causar reducción de la dosis de quimioterapia o retrasos en los ciclos posteriores, esto genero disminución de la supervivencia. (15).

Gary H Lyman, Marek S, publicaron en el 2017, un modelo de riesgo del paciente de neutropenia febril inducida por quimioterapia: lecciones aprendidas del grupo de estudio ANC. Demostraron que la profilaxis primaria del G-CSF que comienza en el primer ciclo de quimioterapia reduce el riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales del tratamiento del Cáncer, al tiempo que permite la administración segura y adecuada de la intensidad efectiva de la dosis de quimioterapia (16).

Abiy Agiro et al., en el 2016, publicaron un análisis retrospectivo del 2008 a 2013 de 14 centros de salud en EEUU. Este estudio describió resultados del uso profiláctico de G-CSF en una población de 8 745, diagnosticados con cáncer de mama tratadas con terapia sistémica: docetaxel y ciclofosfamida (de 4815 pacientes, 2.849 recibieron profilaxis y 1996 no recibieron profilaxis);

docetaxel, carboplatino y trastuzumab (2292 pacientes, 1444 recibieron profilaxis y 848 no recibieron profilaxis) o doxorubicina y ciclofosfamida (de 1638 pacientes, 857 recibieron profilaxis y 781 sin profilaxis). Concluyeron que la profilaxis primaria con G-CSF se asoció con un beneficio moderado a la reducción de hospitalización relacionada a neutropenia (17).

Sobrevilla publica un artículo de revisión en el 2016, y hace mención que la neutropenia inducida por quimioterapia, debería utilizarse en forma profiláctica y que el Factor Estimulante de Colonia de los Granulocitos, no afectan en la respuesta tumoral ni la supervivencia. Por otro lado, hace mención de que la intensidad en la administración de quimioterapia conlleva a la neutropenia febril (18).

Según el Reporte No 183, publicado en 2016, realizaron revisiones sistemáticas a 58 referencias, encontraron 17 ensayos clínicos con un total de 1072 pacientes. Demostraron que el uso del filgrastim es efectivo y seguro, en la prevención de neutropenia febril, en aquellos que recibieron terapia sistémica citotóxica (19).

2015, Vía y Rada et al., analizaron en cuatro hospitales de Lima Metropolitana a pacientes con tumores sólidos, linfoma, mielomas que recibieron quimioterapia, siendo 76 episodios de neutropenia febril, de los cuales 69 pacientes, utilizaron factor estimulante de colonias (FEC) en forma profiláctica en un 64,4%. Concluyeron que tuvieron un menor tiempo de duración de neutropenia en un rango de 3,84 días vs 5,04 días (20).

Mhaskar R et al., en el 2014, concluyeron en una publicación de revisión sistemática, a 17 ensayos clínicos aleatorizados, que usaron factor estimulante de colonias para evitar la neutropenia febril en 3493 pacientes, evidenciaron la reducción del riesgo de NF en 46%, reducción en el riesgo de infección relacionada con la mortalidad en 45% (21).

Céspedes et al., durante el 2013, realizaron un estudio de investigación de tipo descriptivo, longitudinal y prospectivo por un año, con 2339 pacientes que recibieron quimioterapia con citostáticos, de los cuales, 26 (1,11 %) presentaron

neutropenia inducida y recibieron G-CSF, después de los ciclos de quimioterapia intensa, se obtuvo respuesta con la disminución de complicaciones infecciosas asociadas (22).

Renner P, Milazzo S, Liu J, et al., en 2012 publicaron una revisión de ocho ensayos controlados aleatorizados, recolectaron datos desde 1995 a 2008, tuvieron una población de 2156 pacientes en diferentes estadios de cáncer de mama que recibieron quimioterapia. El uso del G-CSF mostro beneficios en cuanto a la prevención de la neutropenia febril, hubo una disminución de la mortalidad además de una reducción de atención hospitalaria (23).

Cooper KL, et al., en el 2011, publicaron una revisión sistemática y un meta análisis. Los investigadores evaluaron la efectividad de los G-CSF y compararon veinte estudios de profilaxis primaria de G-CSF con ninguna profilaxis primaria de G-CSF; y diez estudios de filgrastim, demostrado que redujeron significativamente la incidencia de neutropenia febril, con riesgos relativos de 0,57 (IC 95%: 0,48 a 0,69) para filgrastim. En general, el riesgo relativo de FN para cualquier profilaxis primaria de G-CSF versus ninguna profilaxis primaria de G-CSF fue de 0,51 (IC del 95%: 0,41 a 0,62). En términos de comparaciones entre diferentes G-CSF, cinco estudios compararon pegfilgrastim con filgrastim. La incidencia de Neutropenia febril fue significativamente menor para pegfilgrastim que filgrastim, con un riesgo relativo de 0.66 (IC 95%: 0.44 a 0.98). Demostraron que la profilaxis primaria de G-CSF con pegfilgrastim, filgrastim y lenograstim es efectiva para reducir el riesgo de FN en adultos sometidos a quimioterapia para tumores sólidos o linfoma (24).

Lyman et al., en 2010, realizaron una revisión sistemática sobre factores de riesgo de neutropenia febril entre pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, en 25 ensayos controlados, concluyeron que la supervivencia fue mayor en pacientes que recibieron quimioterapia con el apoyo de G-CSF, también tuvieron una reducción de mortalidad significativa(25).

Bohlius et al., realizaron una revisión sistemática en 2008, en relación al uso del factor estimulante de crecimiento de granulocitos, siendo 13 ensayos controlados aleatorizados (ECA) concluyeron que su uso profiláctico en pacientes que recibieron quimioterapia, redujo el riesgo relativo de casos con Neutropenia profunda, febril e infecciones (26).

La SEOM en el 2006 elaboró un consenso, sobre el uso del factor de estimulación de crecimiento. Describe una serie de contextos terapéutico que conllevaron a la elaboración de una serie de propuestas validado por treinta expertos. El uso de factores estimulantes de colonias demostró un descenso de la morbimortalidad a consecuencia del tratamiento, mejoro su eficacia, y eficiencia, por lo que demostraron descenso en los costos derivados del tratamiento de la neutropenia febril (27).

Timmer-B et al., en el 2005, publicaron un estudio fase III aplicado a 175 pacientes con cáncer de pulmón, para determinar si la adición de G-CSF y profilaxis antibiótica podría reducir la incidencia de neutropenia febril. Estos pacientes recibieron al azar tratamiento sistémico con ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido, seguidos de antibióticos profilácticos: ciprofloxacino y roxitromicina en combinación con G-CSF con la intención de reducir la incidencia de neutropenia febril. Se demostró su efectividad, reduciendo las infecciones por neutropenia febril (28).

Fossa, B Kaye, G Mead, et al., en 1998 publicaron un estudio fase III del G-CSF durante la quimioterapia combinada de pacientes con neoplasia maligna metastásica de células germinativas de mal pronóstico. De 128 pacientes que recibieron G-CSF y 129 pacientes que no recibieron G-CSF, ambos grupos recibieron quimioterapia a dosis altas (BEP, VIP, EP), de los cuales 25/128 y de 38/129 presentaron neutropenia febril. Concluyeron que, durante la quimioterapia

combinada en pacientes con tumores malignos de células germinales, el uso sistemático de G-CSF mejoró significativamente la administración del programa de tratamiento planificado, así mismo el uso de G-CSF se asoció con una reducción clínicamente importante en el número de muertes tóxicas (29).

2.2 Bases teóricas

Agente quimioterápicos

Son sustancias farmacológicas utilizados para el tratamiento de enfermedades neoplásicas o cancerígenas que se caracteriza por provocar la muerte celular de las células cancerígenas en las diferentes etapas del ciclo celular, para la decisión de la elección del agente quimioterápico dependerá, del tipo histológico del tumor, localización, estado general del paciente, tratamientos administrados previamente (22).

Esquemas de quimioterapia

Consiste en la combinación de agentes antineoplásicos con la intención de que actúen sinérgicamente, para así poder disminuir la dosis de cada agente quimioterápico y hacer que estos aumenten su potencia terapéutica, según la dosis por superficie de m² y tiempo de administración. El nombre del esquema se da por acrónimo, tomando la primera letra de cada agente quimioterápico (23).

Neutropenia

Se presenta como consecuencia de la citotoxicidad del tratamiento quimioterápico, con la reducción de los neutrófilos en sangre periférica, menos de 500 neutrófilos/mm³ o menos de 1000 neutrófilos/mm³, pudiendo descender en 24 a 48 horas. Es uno de los criterios que conlleva a una infección, su riesgo se incrementa a mayor grado de neutropenia mayor riesgo de mortalidad (10).

Neutropenia Febril

Es la presencia de temperatura oral mayor de 38.3°C o temperatura de más de 38°C sostenida más de una hora, con presencia de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ ó $< 1000/\text{mm}^3$ si se prevee inferior a $500/\text{mm}^3$ en las 48h siguientes.

En el momento de la aparición de fiebre, se puede aplicar el índice de MASCC para identificar el riesgo de neutropenia febril, riesgo de infección y de complicaciones (29). También se cataloga como una emergencia médica potencialmente letal que conlleva a una potencial progresión de shock y muerte, por ello se deberá de iniciar antibiótico precoz. Esto a su vez generara retraso en la programación de la Quimioterapia y la reducción de dosis.

Existen dos tipos de presentaciones de neutropenia:

Bajo riesgo, cuando el paciente este clínicamente estable, tiene neutropenia superior a $100/\text{mm}^3$ en menos de 7 días. No hay foco infeccioso aparente, neoplasia controlada, inicio de fiebre en ámbito extra hospitalario. Con buen apoyo familiar y cercanía a hospital. A este tipo de pacientes, su manejo médico es ambulatorio, con tratamiento ideal de amoxicilina con ac clavulanico/ clindamicina+ ciprofloxacino. Se deberá reevaluar diariamente y si existiera complicaciones hospitalizarlo.

Alto riesgo, cuando el paciente se encuentra clínicamente inestable, con neutrófilos < 1000 con una duración esperada de más de 7 días, con comorbilidad, neoplasia no controlada, durante estancia hospitalaria presenta fiebre. Su manejo terapéutico es con penicilina con actividad anti pseudomonas, cefalosporina de tercera o cuarta generación con actividad anti pseudomonas, carbapenem. También puede utilizarse terapias combinadas si las infecciones son graves. Debe de usarse Factor de Crecimiento de Granulocitos y si la fiebre persiste 3 a 5 días, añadir anti fúngico (10).

Tratamiento de Neutropenia Febril

Es la adición de cobertura antibiótica asociado a Factor de Crecimiento Granulocitos, con la intención de prevenir complicaciones infecciosas graves y

acortar la hospitalización prolongada. Lo ideal para prevenir complicaciones infecciosas de la quimioterapia mediante el uso del FCG, después de la administración del ciclo y durante el periodo previsto de neutropenia. (10)

Eficacia de Factor estimulante de colonias (G-CSF)

Se determina por los estudios que se realizaron últimamente, lo cual demostró el descenso de la morbimortalidad y los costos derivados al manejo de neutropenia febril por consecuencia de la citotoxicidad del tratamiento quimioterápico. Se recomienda su uso como un importante factor de tratamiento para evitar complicaciones infecciosas por neutropenia. (10).

2.1 Definición de términos básicos

Quimioterapia: Es el tipo de tratamiento para enfermedades neoplásicas basados en estudios validados, con agentes químicos, dirigidos a interferir en el ciclo celular afectado por células cancerosas, para así generar la destrucción de estas células e impedir su reproducción (23)

Eficacia: Es la capacidad de una intervención de producir el efecto beneficioso que se desea lograr. Ejemplo: la administración de factor estimulante de colonias granulocíticas (10)

Factor estimulante de colonias granulocíticas: Estimula la proliferación de los neutrófilos progenitores, ejerce influencia positiva sobre la maduración a neutrófilos maduros, aumentando las funciones fagocíticas y citotóxicas de los neutrófilos, acortando el periodo de neutropenia grave y reduciendo la mortalidad relacionada con infecciones bacterianas y micóticas, provocada por quimioterapia o la radioterapia. (10)

Incidencia: Se obtiene con el número de casos nuevos de una enfermedad en tiempo específico en un área determinada (24)

Neutropenia: Es la afección provocada por la reducción del recuento de neutrófilos sanguíneos, en el organismo del ser humano, que conlleva a un alto riesgo de contraer infecciones de origen bacteriano y micótica (10).

Neutropenia febril: Es la afección caracterizada por fiebre, temperatura oral mayor de 38.3°C o una temperatura de más de 38°C sostenida más de una hora, presentará neutrófilos < 500/mm³ ó < 1000/mm³ si se prevé inferior a 500mm³ en las 48h siguientes (10).

Prevalencia: Hace referencia al número total de casos de una enfermedad que existe en un determinado lugar y periodo de tiempo, incluyendo las personas que fueron diagnosticadas durante ese periodo y están vivas, independientemente si están curadas o no (24).

Prevención: Es la medida que se opta para disminuir el riesgo de padecer cáncer, esto implica en mantener un estilo de vida sana, evitando exposiciones a sustancias que causan Cáncer, vacunarse para no padecer de Cáncer (24).

3.1 Formulación de la hipótesis

Hi: Los pacientes oncológicos del Hospital Nacional Alberto Sabogal tienen incidencia de neutropenia por quimioterapia y requieren uso de FEC-G.

Ho: Los pacientes oncológicos del Hospital Nacional Alberto Sabogal no tienen incidencia de neutropenia por quimioterapia y no requieren uso de FEC-G.

3.2 Variables y su definición operacional

31 Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categoría y sus variables	Medio de verificación
Edad	Tiempo de vida de la persona desde el nacimiento	Cuantitativa	Número de años cumplidos	Razón	Número de años	Ficha de recolección de datos
Sexo	Condición orgánica que defiende a hombres de mujeres	Cuantitativa	Distinción entre hombre y mujer	Nominal	Hombre Mujer	Ficha de recolección de datos
Tipo de neoplasia	Tumoración maligna que invade y destruye tejidos Cuantitativa	Cuantitativa	Neoplasia hematológica o solida	nominal	Neoplasia hematológica o solida	Ficha de recolección de datos
Esquema de quimioterapia	Conjunto de medicamentos quimioterápicos citotóxicos	Cuantitativa	Conjunto de medicamentos quimioterápicos que tienen grados de citotoxicidad	Razón	Monoterapia Terapia doble Terapia triple o mas	Ficha de recolección de datos
Grado de neutropenia	Disminución de granulocitos inducidos por Quimioterapia citotóxica	Cuantitativa	CTCAE	Ordinal	1 2 3 4 5	Ficha de recolección de datos

Respuesta al tratamiento	Paciente que después del tratamiento muestra evolución favorable o desfavorable	Cuantitativa	Reducción de infección, de estancia hospitalaria, de mortalidad infecciosa.	Ordinal	Ausencia de infecciones, de estancias hospitalarias y mortalidad	27 Ficha de recolección de datos
--------------------------	---	--------------	---	---------	--	----------------------------------

CAPITULO IV: METODOLOGIA

4.1 Diseño metodológico

El enfoque del estudio de investigación será cuantitativo, observacional, analítico, de corte transversal y de tipo prospectivo

4.2 Diseño muestral

Población universo

Serán todos los pacientes hospitalizados para programación de quimioterapia, en el servicio de Oncología Medica del Hospital Nacional Alberto Sabogal en el año 2020.

Población de estudio

Es la población asignada al estudio con criterios de selección y que reciban quimioterapia durante su hospitalización en el servicio de Oncología Medica del Hospital Nacional Alberto Sabogal durante el año 2020.

Criterios de elegibilidad

De inclusión

Mayores de 18 años

Género: Masculino y femenino

Hospitalizado con diagnostico oncológico y programación de quimioterapia

De exclusión

Menores de 18 años

Hospitalizados en servicio de Oncología Medica que no reciban quimioterapia

Tamaño de la muestra

La población de estudio se considerará al número total de pacientes hospitalizados que recibieron quimioterapia en el servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el año 2020.

Tamaño de la muestra

Para este estudio se considerará el número total de pacientes que recibieron quimioterapia hospitalizados en el servicio de Oncología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren EsSalud en el 2020.

Muestreo

Se obtendrá la muestra de pacientes de la base de datos del servicio de oncología médica para pacientes hospitalizados, siendo el muestreo de tipo probabilístico, aleatorio y sistemático, según los que tengan indicación de programación de quimioterapia.

4.3 Técnicas de recolección de datos

Los datos serán obtenidos por el propio investigador, se revisará la base de datos de hospitalización de pacientes oncológicos del año 2020, que lo maneja el servicio de Oncología Médica, para la obtención de datos personales y con ello revisar en el sistema del ESSI del Hospital Nacional Alberto Sabogal la historia clínica electrónica, utilizando como instrumento un cuestionario estructurado y elaborado por el investigador que será validado por expertos. Esta recolección de datos será ejecutada de lunes a viernes.

Instrumento de recolección y medición de variables

El instrumento de recolección de datos que se usara para este estudio es una ficha de recolección de datos elaborada por el propio investigador, que contiene todos los indicadores de acuerdo con las categorías y valores de la operacionalización de variables. El instrumento se detalla en anexos.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Para la recolección de datos se elaborará una base de datos en hoja de cálculo que será procesada con el programa estadístico SPSS v27.0.

Se aplicará estadística analítica para determinar la eficacia del factor estimulante de colonias de granulocitos en pacientes que reciban quimioterapia en el servicio de Oncología médica del Hospital Nacional Alberto Sabogal.

También se aplicará pruebas de asociación estadística: Chi 2 para lo observado con lo esperado, la prueba t de Student para determinar si hay diferencia significativa.

4.5 Aspectos éticos

Para desarrollar este estudio de investigación, se recolectará toda la información a través de la historia clínica electrónica, por cada paciente que hayan recibido quimioterapia hospitalizado en el servicio de Oncológica, no será necesario contar con la autorización de consentimiento informado de la población seleccionada, se cuenta con el respaldo de la jefatura del servicio para la realización del proyecto sin tener ningún conflicto de interés.

CRONOGRAMA

Fases	2020					2021						
	Ago sto	Setiemb re	Octu bre	Novi emb re	Diciem bre	Enero	Febr ero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio
Redacción final del proyecto de Investigación	X	X										
Aprobación del proyecto de investigación		X	X									
Recolección de datos				X	X							
Procesamiento y análisis de datos					X	X						
Elaboración del informe							X	X	X			
Correcciones del trabajo de investigación								X	X	X		
Aprobación del trabajo de investigación										X	X	
Publicación del artículo científico											X	X

PRESUPUESTO

CONCEPTO	PRESUPUESTO ESTIMADO (s/.)
Útiles de escritorio	400
Pago a publicaciones	1500
Pago de internet	400
Pago de impresiones	600
Logística	600
Movilidad y otros	1000
TOTAL	4500

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Ruiz Mendoza, Rossana E. Ruiz Mendoza, Eloy F. Farmacología Clínica. Ed. Carlos Vallejos Sologuren. Oncología Medica. Perú: USMP; 2018. Pág. 89-99.
2. Carmen GP, María MG. ⁵ Que es, como funciona y tipos de quimioterapia. Extraído el 17 de diciembre del 2019. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?showall=1>
3. ²² Skipper HE, Perry S. Kinetics of normal and leukemic leukocyte populations and relevance to chemotherapy. Cancer Res 1970: 30 (6): 1883-97.
4. Sociedad Americana de Cáncer. Como funcionan los medicamentos de quimioterapia. [Internet]. Extraído 20 octubre del ¹⁶ 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/tratamiento/tratamientos-y-efectos-secundarios/tipos-de-tratamiento/quimioterapia/como-funcionan-los-medicamentos-de-quimioterapia.html>
5. Hinojosa L, ²⁴ Del Carpio D. Bacteriemia asociada a neutropenia febril en pacientes hemato oncológicos, su espectro bacteriano y patron de susceptibilidad antibiótica. Revista Medica Herediana: Vol 25, N° 01. Lima, enero 2014. Extraído 15 siembre ⁷ del 2019. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2014000100004
6. DeVita J, Serpick A, ³⁵ Carbone P. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodking's disease. Cancer Res 1970: 73(6): 881-895.
7. Alfredo Carrato. Consenso sobre el manejo de factores de crecimiento. Madrid 2008. Extraído el 15 de octubre del 2019. Disponible en:

- http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/home/2007/consenso_seom.pdf
8. SEOM. LSEOM. La nueva guía ASCO 2018 de neutropenia febril recomienda el uso del modelo CISNE elaborado por la Sección de Cuidados Continuos de SEOM. Publicado 01 marzo del 2018. Extraído 17 de octubre 2019. Disponible en: <https://seom.org/otros-servicios/noticias/106593-la-nueva-guia-asco-2018-de-neutropenia-febril-recomienda-el-uso-del-modelo-cisne-elaborado-por-la-seccion-de-cuidados-continuos-de-seom>
 9. Hutzschenreuter F, Monsef I, Kreuzer K-A, Engert A, Skoetz N. Revisión Sistemática: Factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocitos y macrófagos para pacientes con diagnóstico reciente de síndromes mielodisplásicos. Publicado 16 febrero del 2016. Extraído 18 de octubre del 2019. Disponible en: https://www.cochrane.org/es/CD009310/HAEMATOL_factores-estimulantes-de-colonias-de-granulocitos-y-de-granulocitos-y-macrophagos-para-pacientes-con
 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Hematopoietic Growth Factors. Versión 2. 2021- March 23, 2021. NCCN.Org. Extraído 20 de octubre del 2019. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf
 11. Shruti R, Vivekananda K, Sher A, et al. Eficacia y seguridad de Filgrastim y sus biosimilares para prevenir la neutropenia febril en pacientes con cáncer: un estudio prospectivo y un metanálisis. Publicado en línea Biología (Basilea). 2021 octubre; 10(10): 1069. DOI: 10.3390/biología10101069. Extraído 20 de octubre del 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8533340/>

12. Carmona A, Jimenez P, E.M. de Castro, et al. SEOM clinical practice guideline: management and prevention of febrile neutropenia in adults with solid tumors (2018). Disponible: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-018-1983-4>.
13. Shruti R, Vivekananda K, Sher A, et al. Resultados clínicos del tratamiento con Filgrastim versus un biosimilar de Filgrastim y costos asociados a la neutropenia febril entre pacientes con cáncer no mielóide sometidos a quimioterapia. J Manag Care Spec Pharm. 2018 Octubre;24(10):976-984. DOI: 10.18553/jmcp.2018.17447. Disponible: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29687743/>.
14. Dale D, Crawford J, et al. Una revisión sistemática de la literatura sobre la eficacia, efectividad y seguridad de filgrastim. 2018. Apoyo a la atención del cáncer. Enero 2018;26(1):7-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939926/>
15. Kelly F, Anju P, Maschio M et al, Factores estimulantes de colonias de granulocitos en la prevención de la neutropenia febril: revisión de modelos de costo-efectividad. Experto Rev Pharmacy Outcomes Res 2017 febrero; 17 (1): 39-52. Numero: 10.1080/14737167.2017.1276829. E pub 2017 enero 20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28064553/>
16. Gary H. Lyman, Marek S. Poniewierski. Un modelo de riesgo del paciente de neutropenia febril inducida por quimioterapia: lecciones aprendidas del grupo de estudio ANC. 2017. J Natl Compr Canc Netw. Dic;15(12):1543-1550. DOI: 10.6004/jnccn.2017.7038. Disponible en: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/15/12/article-p1543.xml>
17. Abiy A, Qinli M, Anupama K et al. Riesgo de hospitalización relacionada con la neutropenia en pacientes que recibieron factores estimulantes de colonias con quimioterapia para el Cáncer de mama, 2016. J Clin Oncol. Noviembre 2016 10;34(32):3872-3879. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.2899. Epub 2016 Sep. 30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646945/>

18. Pedro de Jesús Sobrevilla Calvo, Nora Sobrevilla Moreno, Art de revisión: Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. Gaceta Mexicana de Oncología; Volumen 15, Issue 6, November–December 2016, Pages 344-349. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.006>
19. Carmen Rosales Oliveros. Caso 183: Evaluación de efectividad y seguridad comparativas del filgrastim para la prevención de neutropenia febril, en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia citotóxica. 2016. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/07/847217/reporte-ey-183-filgrastim.pdf>
20. Fanny Via y Rada, Juan Vega, César Torres et al., Evolución de la neutropenia febril en pacientes con neoplasias sólidas y linfoproliferativas. Carcinomas. Volumen 5; Número 1: Julio 2015. Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/carcinos/v5n1_2015/pdf/a02v05n1.pdf
21. Mhaskar R, Camara A, Lyman G, et al., La administración de factores estimulantes de colonias más antibióticos en pacientes con fiebre y bajo recuento de glóbulos blancos reduce la hospitalización? 2014. Disponible en: <https://www.cochrane.org/es/CD003039/GYNAECA/administracion-de-factores-estimulantes-de-colonias-mas-antibioticos-en-pacientes-con-fiebre-y>
22. María Cristina Céspedes Quevedo et al, Factor estimulante de colonia de granulocitos en pacientes con Cáncer. MEDISAN vol:17, N°:1. Santiago de Cuba. Enero del 2013. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000100007
23. Renner P, Milazzo S, Liu JP, et al, Factores estimulantes de colonias como profilaxis primaria para la prevención de la neutropenia febril inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama.

- Octubre 2012. ²⁵ DOI:10.1002/14651858.CD007913.pub2. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007913.pub2/full/es>
24. ¹ Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and metaanalysis. BMC Cancer. 2011;11:404. PubMed PMID: 21943360. Pubmed Central PMCID: PMC3203098. English. ⁴⁹ Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920116300876>
25. Gary H Lyman, Esteban Abella, Ruth Pettengell. Review. ¹² Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2014 Jun;90(3):190-9. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.12.006. ²³ Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24434034/>
26. Bohlius J, Herbst C, Reiser M, et al.,. Factores estimulantes de la granulocitopoyesis ³⁰ para la prevención de los efectos adversos del tratamiento del linfoma maligno. 2008. ²⁸ Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003189.pub4/full/es>
27. Consenso SEOM sobre el manejo de factores de crecimiento. 2006. Disponible en: ⁶ http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/home/2007/consenso_seom.pdf
28. J. Timmer-Bonte, T M de Boo, H Smith, et al., Prevención de la neutropenia febril inducida por quimioterapia mediante antibióticos profilácticos más o menos factor estimulante de colonias de granulocitos ⁴⁵ en el cáncer de pulmón de células pequeñas: un estudio aleatorizado holandés de fase III. ³ J Clin Oncol. 2005 Nov 1;23(31):7974-84. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.7955. ¹⁵ Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.00.7955?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

29. SD Fossa, SB Kaye, GM Mead et al. Filgrastim durante la quimioterapia combinada de pacientes con neoplasia maligna metastásica de células germinativas de mal pronóstico. Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del ¹³ Cáncer, Genito-Urinary Group, y el Medical Research Council Testicular Cancer Working Group, Cambridge, Reino Unido. J Clin Oncol. 1998 Febrero; ³⁷16(2):716-24. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.2.716. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9469362/>
30. Quimioterapia. Cancer Quest. 2020. Disponible en: <https://www.cancerquest.org/es/para-los-pacientes/tratamientos/quimioterapia>
31. SEOM. Guía actualizada de tratamientos. ⁵ 2019. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/que-es-como-funciona-y-tipos-de-quimioterapia?start=2>
32. OPS. Indicadores de Salud. 2022. Disponible en: ²¹ https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14405:health-indicators-conceptual-and-operational-considerations&Itemid=0&lang=es
33. MOC. 2022. Disponible en: <https://mocbrasil.com/moc-manejo-toxicidades/emergencias-oncologicas/6-neutropenia-febril/>
34. Sistema de Puntuación MASCC. Disponible en: <https://www.samiuc.es/indice-mascc-identificacion-de-riesgo-en-pacientes-neoplasicos-con-neutropenia-febril/>

ANEXOS

18. 1. Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
¿Cuál es la efectividad del uso del Factor de Estimulante de Colonias Granulocíticas en la prevención de la neutropenia en pacientes oncológicos que reciben regímenes quimioterápicos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el año 2020?	Conocer la efectividad del uso del Factor de Estimulante de Colonias Granulocíticas en la prevención de Neutropenia en los pacientes oncológicos que reciben diversos esquemas quimioterápicos en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren durante el año 2020.	Hi: El uso de FEC-G en pacientes oncológicos es eficaz en el control de Neutropenias inducidas por diversos esquemas de quimioterapia en el Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren	El estudio es de enfoque cuantitativo, según la intervención del investigador será observacional; según el alcance de tipo analítico; según el número de mediciones de las variables de estudio, transversal; según el momento de recolección de datos, prospectivo.	Todos los pacientes que cumplan criterios de selección y que reciban tratamiento con quimioterapia y atendidos en hospitalización del Servicio de Oncología del Hospital Alberto Sabogal Sologuren EsSalud durante el año 2020.	Cuestionario estructurado
	Analizar la prevalencia de pacientes oncológicos con neutropenia y la incidencia de los factores que lo inducen.				
	Establecer la efectividad del Factor de Estimulante de Colonias en la prevención de Neutropenia en los pacientes oncológicos que reciben diversos esquemas quimioterápicos	Ho: El uso de FEC-G en pacientes oncológicos no es eficaz en el control de Neutropenias inducidas por diversos esquemas de quimioterapia en el Hospital Nacional			

	Establecer la eficacia del Factor de Estimulante de Colonias en la prevención de Neutropenia en los pacientes oncológicos que reciben diversos esquemas quimioterápicos	Alberto Sabogal Sologuren			
--	---	---------------------------	--	--	--

1. Instrumentos de recolección de datos

Fecha	Ítems
Edad	18-29 30-29 >60
Sexo	Femenino Masculino
Tipo de neoplasia	Neoplasia hematologica Neoplasia solida
Numero de quimioterapia	1 2 3 4 5 6
Esquema de quimioterapia	Monoterapia Terapia doble 3 a mas
Uso de factor estimulante de colonias	SI NO Días
Grado de toxicidad de quimioterapia	Alto Intermedio Bajo
Neutropenia	Si No
Neutropenia febril	Si No
Valoración de riesgo de neutropenia	Alto Intermedio

	Bajo
Tratamiento	Penicilina Cefalosporina Meropenem Ninguno
Muerte	Si No

● 17% Overall Similarity

Top sources found in the following databases:

- 17% Internet database
- 5% Publications database
- Crossref database
- Crossref Posted Content database

TOP SOURCES

The sources with the highest number of matches within the submission. Overlapping sources will not be displayed.

1	iets.org.co Internet	1%
2	seom.org Internet	<1%
3	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Internet	<1%
4	myslide.es Internet	<1%
5	scielo.org.co Internet	<1%
6	repositorio.ucm.edu.co Internet	<1%
7	cybertesis.unmsm.edu.pe Internet	<1%
8	initiaoncologia.com Internet	<1%
9	pesquisa.bvsalud.org Internet	<1%

10	repositorio.unac.edu.pe	Internet	<1%
11	cyberleninka.org	Internet	<1%
12	revistasam.com.ar	Internet	<1%
13	www2.tri-kobe.org	Internet	<1%
14	gva.es	Internet	<1%
15	scielo.sld.cu	Internet	<1%
16	openaccess.uoc.edu	Internet	<1%
17	repositorio.uap.edu.pe	Internet	<1%
18	repositorio.urp.edu.pe	Internet	<1%
19	clubensayos.com	Internet	<1%
20	es.summaries.cochrane.org	Internet	<1%
21	healthzaa.com	Internet	<1%

22	frontiersin.org	Internet	<1%
23	revmedmilitar.sld.cu	Internet	<1%
24	Camilo A. Alquichire-Luna, Diego F. García-Bohórquez, Juan C. Hernán...	Crossref	<1%
25	digitk.areandina.edu.co	Internet	<1%
26	hdl.handle.net	Internet	<1%
27	creativecommons.org	Internet	<1%
28	dspace.ucuenca.edu.ec	Internet	<1%
29	Carol McManus Balmer. "Clinical Use of Biologic Response Modifiers i...	Crossref	<1%
30	codemorning.xyz	Internet	<1%
31	repositorio.unapiquitos.edu.pe	Internet	<1%
32	revistas.ucv.edu.pe	Internet	<1%
33	revzoilomarinaldo.sld.cu	Internet	<1%

34	ri.uagro.mx:8081	Internet	<1%
35	uvadoc.uva.es	Internet	<1%
36	elsevier.es	Internet	<1%
37	ous-research.no	Internet	<1%
38	assets.researchsquare.com	Internet	<1%
39	cubanet.org	Internet	<1%
40	jncn.org	Internet	<1%
41	journals.cincader.org	Internet	<1%
42	repositorio.enamm.edu.pe	Internet	<1%
43	revfarmacia.sld.cu	Internet	<1%
44	Ronald Feitosa Pinheiro, Priscila Timbó Azevedo, Carolina Teixeira Cos...	Crossref	<1%
45	es.aasraw.com	Internet	<1%

46	fac.org.ar	Internet	<1%
47	issuu.com	Internet	<1%
48	repositorio.ucv.edu.pe	Internet	<1%
49	repositorio.unsaac.edu.pe	Internet	<1%
50	repositorio.uwiener.edu.pe	Internet	<1%
51	revistaavft.com	Internet	<1%
52	revistanefrologia.org	Internet	<1%

● Excluded from Similarity Report

- Submitted Works database
- Quoted material
- Small Matches (Less than 10 words)
- Bibliographic material
- Cited material
- Manually excluded sources

EXCLUDED SOURCES

repositorio.usmp.edu.pe	12%
Internet	
1library.co	10%
Internet	
es.slideshare.net	4%
Internet	
repositorioacademico.usmp.edu.pe	4%
Internet	
usmp.edu.pe	3%
Internet	
medicina.usmp.edu.pe	3%
Internet	
studocu.com	2%
Internet	
unapiquitos.edu.pe	2%
Internet	
coursehero.com	2%
Internet	

cochrane.org	2%
Internet	
<hr/>	
cochranelibrary.com	2%
Internet	
<hr/>	
pdfcoffee.com	2%
Internet	