



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“SEGURIDAD Y COSTO-EFICACIA DE DOS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO
(AMBULATORIO VERSUS INTRAHOSPITALARIO) DE LA NEUTROPENIA FEBRIL EN NIÑOS
CON CÁNCER. ENSAYO CLÍNICO-ECONÓMICO MULTICÉNTRICO”**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
MARTHA JOSEFINA AVILÉS ROBLES

Tutor Principal
Dr. Onofre Muñoz Hernández
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Comité Tutor
Dr. Alfonso Reyes López
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dra. Marta Margarita Zapata Tarrés
Fundación IMSS, A.C.
Dr. Juan Garduño Espinosa
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ciudad Universitaria, Cd. Mx. Noviembre 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

M. en C. Martha Josefina Avilés Robles

ALUMNA DE DOCTORADO

Dr. Onofre Muñoz Hernández

TUTOR PRINCIPAL

Dr. Onofre Muñoz Hernández

RESPONSABLE DE LA ENTIDAD ACADÉMICA

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. INTRODUCCION.....	6
3. ANTECEDENTES	6
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	23
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
6. JUSTIFICACIÓN	24
7. HIPOTESIS	25
8. OBJETIVOS.....	25
9. MATERIAL Y MÉTODO.....	25
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	34
11. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROTOCOLO.....	36
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	38
13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD	39
14. RESULTADOS.....	40
15. DISCUSIÓN.....	49
16. CONCLUSIONES.....	53
17. PRODUCTOS DE INVESTIGACION.....	54
18. BIBLIOGRAFIA.....	55
19. ANEXOS	59

1. RESUMEN

Antecedentes

La neutropenia febril (NF) es la complicación infecciosa más frecuente en los pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia. Su manejo temprano con antibiótico intravenoso ha disminuido dramáticamente la mortalidad asociada a esta complicación. En las últimas dos décadas se han propuesto diferentes estrategias para manejar a estos pacientes. En adultos se ha visto que cuando el riesgo de infección es bajo, el manejo antibiótico ambulatorio es una opción terapéutica adecuada.

Planteamiento del problema

Los niños con NF son heterogéneos; algunos tienen bajo riesgo de presentar una infección bacteriana invasora, pudiendo ser manejados menos intensamente. Existen algoritmos de predicción para identificar al niño de bajo riesgo pero ninguno ha sido validado en múltiples poblaciones por lo que no existe una escala que pueda ser recomendada para su aplicación en general. En México el manejo de la NF continúa siendo principalmente hospitalario con antibióticos intravenosos hasta la resolución de la neutropenia, lo que en ocasiones conlleva largos periodos de hospitalización y complicaciones durante su manejo. Existe evidencia en población adulta de que la terapia oral es igualmente segura que el tratamiento intravenoso. Sin embargo, en niños con NF, la evidencia de que el manejo ambulatorio por vía oral puede ser seguro y eficaz es insuficiente. Se requiere generar información que facilite a los clínicos evaluar la factibilidad de implementar el manejo ambulatorio en los pacientes que reúnan los criterios para tal propósito.

Objetivos

Evaluar la seguridad y eficacia del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral comparado con el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con NF. Comparar los costos directos e indirectos de ambas estrategias de manejo.

Metodología

Ensayo clínico-económico multicéntrico con asignación aleatoria en 3 instituciones pediátricas. Se incluyeron sujetos de 1 a 18 años de edad con evento de neutropenia y fiebre que después de las 48-72 horas de ingreso y manejo antibiótico hospitalario con cefepima cumplieran con las siguientes características: 24 horas afebril, sin foco infeccioso documentado, sin desarrollo de crecimiento de microorganismos en cultivos y que no presentaran algunos de los criterios de exclusión. La maniobra experimental consistió en el manejo ambulatorio (grupo ambulatorio) con cefixima de los sujetos clasificados como de bajo riesgo de infección; el grupo control (grupo hospitalario) permaneció recibiendo antibiótico intravenoso (cefepima) en el hospital. A ambos grupos se les dio seguimiento

diario hasta la resolución del evento de neutropenia y fiebre o al cumplir 14 días de antibiótico (lo que ocurriera primero). En caso de algún evento adverso en el grupo ambulatorio los pacientes eran reingresados al hospital. Se calculó un tamaño de muestra con base en un estudio de no inferioridad. Se realizó un análisis estadístico con medidas de tendencia central y análisis bivariados con pruebas de hipótesis. La evaluación económica se realizó desde la perspectiva de la sociedad realizándose un análisis de microcosteo de los costos directos e indirectos, así como el cálculo de la razón de costo-efectividad incremental.

Resultados

Del 1 julio 2015 al 30 de septiembre de 2017 Se identificaron 1237 eventos de NF, de los cuales 469 fueron elegibles. De ellos 388 se excluyeron por las siguientes causas: 337 no cumplieron criterios de inclusión, 8 padres negaron la participación, 4 fueron evaluados después de las 72 horas y 3 fueron excluidos por otros motivos. Se aleatorizaron 117 eventos de neutropenia y fiebre: 58 en el grupo hospitalario y 59 en el grupo ambulatorio. El Hospital Infantil de México Federico Gómez participó con el 80.3% (94), de los sujetos, el Instituto Nacional de Pediatría con 12.5% (11), y el Hospital Juárez de México con 4.2% (5). El diagnóstico de base más frecuente fue la leucemia linfoblástica aguda (56.4%).

El análisis de seguridad de la estrategia de manejo ambulatorio se basó en la ocurrencia de algún desenlace desfavorable con base en las definiciones establecidas en el protocolo. En el grupo de manejo ambulatorio vía oral el 100% (60) de los sujetos presentó un desenlace favorable, en comparación con el 93% (53) de los sujetos en el grupo hospitalario intravenoso ($p=0.05$). Ningún sujeto dentro del estudio requirió manejo en terapia intensiva. No se reportó ninguna muerte.

La duración promedio del tratamiento antibiótico fue de 4.6 días (DE 4.5, IC 95% de 3.5 – 5.8 días) en el grupo ambulatorio y de 4.4 días (DE 2.5, IC 95% 3.7 – 5.0 días) en el grupo hospitalario ($p=0.70$).

Se compararon los costos directos e indirectos de ambos grupos de manejo. El promedio de los costos directos de los sujetos en el grupo ambulatorio fue de \$1,192.30 (DE \$307.15) mientras que el promedio de los costos directos de los pacientes en el grupo hospitalario fue de \$18,988.28 (DE \$9,040.52), ($p < 0.001$). Se observó que el manejo ambulatorio ahorra en promedio \$17,862.32, en comparación con el manejo hospitalario. Respecto a los costos indirectos no hubo diferencia significativa entre ambos grupos de manejo, siendo un promedio de \$642.44 (DE \$1,093.71), en el grupo ambulatorio versus \$641.13 (DE \$1,029.39) en el grupo hospitalario.

Conclusiones

El manejo secuencial intravenoso-oral de manera ambulatoria con cefixima es tan seguro como el manejo hospitalario con cefepima en la población de sujetos estudiados. El manejo

ambulatorio secuencial intravenoso-oral es una estrategia dominante desde la perspectiva de la evaluación económica en salud al ser, hasta este momento, de menor costo y con mayor efectividad.

2. INTRODUCCIÓN

El cáncer es la segunda causa de mortalidad infantil en México. Las infecciones durante los episodios de neutropenia secundaria a la quimioterapia, son la complicación más frecuente.

La neutropenia febril (NF) se define como la presencia de fiebre más un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células/mm³. El manejo convencional de estos episodios consiste en la administración de antibióticos hasta que el paciente permanezca sin fiebre y el RAN se encuentre por arriba de 500.^{1,2} Esta medida ha disminuido de manera significativa la morbilidad y mortalidad en este tipo de pacientes.

Existen diferentes guías tanto en adultos como en niños, para el manejo de los eventos de NF. Pero pese a la gran cantidad de información que existe en la literatura, no se dispone de una guía universal; ya que las diferencias entre poblaciones, áreas geográficas y temporalidad impiden la generalización de su aplicabilidad.

Por otro lado, la evaluación económica en salud es un instrumento indispensable para apoyar la toma de decisiones en los sistemas de salud. Su realización es una condición necesaria (pero no suficiente), para obtener mayores ganancias en salud, ya que ayuda en la toma de decisiones con respecto a alternativas en: 1) estrategias clínicas para una condición dada, 2) temporalidad de los programas y/o tratamientos, 3) programas vinculados a diferentes condiciones de salud, 4) escalas o tamaños de programas y, 5) programas de salud en comparación con otros programas públicos. Se ha preparado en la segunda parte del marco teórico un subcapítulo para explicar la importancia de este tipo de evaluaciones en los ensayos clínicos.

3. ANTECEDENTES

3.1 Neutropenia Febril

La fiebre durante la neutropenia inducida por quimioterapia, puede ser el único indicador de la presencia de una infección grave, ya que los típicos signos y síntomas de inflamación se encuentran atenuados. Entre 10% a 50% de los pacientes con tumores sólidos y más del 80% de los pacientes con neoplasias hematológicas, desarrollarán fiebre asociada a neutropenia en alguno de sus ciclos de quimioterapia.¹

Cerca de la mitad de los pacientes con neutropenia febril tienen una infección establecida u oculta y alrededor del 10% al 30% tienen bacteriemia. Distintos factores predisponen al desarrollo de una infección; la neutropenia es, por sí misma, el principal factor de riesgo.

En estos pacientes, las definiciones de fiebre y neutropenia son criterios generales que deben utilizarse para identificar a los pacientes en los que se requiera iniciar una terapia antibiótica. Sin embargo, estas definiciones no son una regla y pueden existir variaciones clínicas en los pacientes que el médico debe interpretar según su juicio clínico.

Para un evento de NF secundario a quimioterapia, *fiebre* se define como una medición de temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o dos mediciones $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ espaciadas por al menos una hora. *Neutropenia* se define como un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) < 500 células/ mm^3 o qué se espera que llegue a estar por debajo de 500 células/ mm^3 en las siguientes 48 horas.^{1,2} *Neutropenia profunda*, se refiere a un RAN < 100 células/ mm^3 .

3.1.1 Guías de manejo clínico

Durante las últimas 4 décadas, la sobrevida a los eventos de NF ha mejorado dramáticamente, esto con relación a una hospitalización oportuna e inicio temprano de la terapia antibiótica empírica. Sin embargo, los niños con NF son heterogéneos. En algunos de ellos se puede prever un bajo riesgo de mortalidad y eventos adversos, con base en las características iniciales al momento de su presentación en los servicios de atención médica. Estos niños pueden ser manejados menos intensivamente.

La decisión de la terapia antibacteriana empírica inicial en el paciente con NF se basa en la categorización de riesgo de IBI del episodio, las manifestaciones clínicas que puedan orientar hacia una determinada localización de la infección y las estadísticas microbiológicas de cada institución.

En diciembre del 2012 se publicaron las primeras guías de práctica clínica pediátrica para el manejo de la NF en niños con cáncer o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.³ Estas guías reunieron el trabajo de expertos en el tema de 10 diferentes países, los cuales siguieron procedimientos previamente validados para la generación de guías basadas en la evidencia.

En estas guías se sugiere el inicio de la terapia antibiótica empírica intravenosa en los pacientes de alto riesgo de infección bacteriana invasora (IBI) con una cefalosporina con acción anti-*Pseudomonas* (Ej.: ceftazidima o cefepima), una penicilina con acción anti-*pseudomonas* (Ej.: piperacilina/tazobactam) o un carbapenémico.^{1,3} La adición de un segundo agente contra bacilos Gram negativos o de glucopéptido se reserva para los pacientes que se encuentren hemodinámicamente inestables, cuando se sospecha la infección por un microorganismo resistente o en aquellos centros hospitalarios con una alta incidencia de patógenos resistentes.

3.1.2 Escalas para evaluar el riesgo

El panel de expertos de las guías pediátricas de fiebre y neutropenia recomienda adoptar una escala validada para la estratificación del riesgo de IBI e incorporarla en el manejo rutinario de los pacientes con NF.³

La evaluación del riesgo de complicaciones secundarias a una infección bacteriana debe realizarse al momento en que se presente la fiebre. Desde hace más de 20 años, se ha buscado definir mediante parámetros objetivos, qué factores predicen que un episodio de neutropenia febril sea de alto o bajo riesgo para cursar con una infección bacteriana.^{4,5} Los factores que hasta el momento se han explorado incluyen: factores relacionados con el paciente (edad, tipo de neoplasia, estadio de la neoplasia, grado de depresión medular, fase de la quimioterapia), factores asociados al episodio de NF (grado de la fiebre, hipotensión, mucositis, cuenta de neutrófilos y plaquetas) y la presencia de comorbilidades.

No todos los pacientes tienen el mismo riesgo de presentar una infección bacteriana grave. Estudios previos en paciente pediátricos han propuesto criterios para la identificación de pacientes con NF con bajo riesgo para adquirir una IBI.⁴⁻⁸

Existen seis escalas de estratificación de bajo riesgo de infección bacteriana invasora realizadas en población pediátrica, las cuales han sido validadas en localidades independientes. Los factores de riesgo que cada grupo de trabajo encontró asociados a un mayor riesgo de IBI se encuentran resumidos en la tabla 1.³

Tabla 1. Escalas pediátricas para la evaluación del riesgo de infección bacteriana invasora.

Autores	País/año validación	Factores evaluados durante el evento de neutropenia y fiebre
Rackoff, et al	E.U.A. 2002	Recuento absoluto de monocitos (>100)
Alexander, et al	Reino unido 2009	Hipotensión, taquicardia, SO ₂ <94%, cambios radiográficos, alteraciones del estado de alerta, mucositis, dolor abdominal, infección focal, vómito.
Rondinelli, et al	Brasil 2006	Sitio de infección, fiebre >38.5°C, hemoglobina <7, infección respiratoria alta
Santolaya, et al	Chile 2002	Hipotensión, PCR >9, plaquetas <50,000, <7 días de haber recibido quimioterapia, recaída.

Ammann, et al	Europa 2010	Ausencia datos clínicos de infección viral, PCR>5, leucocitos <500 y hemoglobina <10
Ammann et al	Europa 2011	Hemoglobina ≤ 9 , leucocitos ≤ 300 , plaquetas <50,000

Adaptado de Lehrnbecher T, et al. J Clin Oncol. 2017 Jun 20;35(18):2082-2094.

En Chile, Santolaya y colaboradores validaron su modelo de predicción de riesgo obteniendo una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de 92%, 76%, 82% y 90% respectivamente.⁵ Esta escala demostró ser altamente efectiva cuando se utilizaba en la misma población. De manera similar el grupo de trabajo de Alexander y colaboradores, demostró en Boston que su escala es altamente efectiva cuando se utilizó en Inglaterra y cuando se implementó en Canadá.³

La evaluación de estos estudios no permite hacer la recomendación de una sola escala de predicción de bajo riesgo, porque ninguna de estas escalas es claramente más eficaz o confiable que las otras para predecir resultados específicos. También es importante considerar las diferencias geográficas y las particularidades de la microbiota de los diferentes hospitales, ya que en la práctica diaria pueden llegar a alterar la forma en cómo se desarrollan e interpretan las escalas. Por otro lado, solo una de estas seis escalas ha sido desarrollada y validada en población latinoamericana.

Sobre la base de estas clasificaciones se puede realizar una terapia empírica en forma racional y plantear, en los pacientes de bajo riesgo de IBI, alternativas terapéuticas menos agresivas como el manejo ambulatorio, el tratamiento oral, la suspensión de antibióticos de manera temprana y el alta del paciente en forma temprana.

3.1.3 Evaluación de la respuesta terapéutica

Para poder catalogar la respuesta terapéutica como favorable o desfavorable, es necesario considerar que la duración habitual de la fiebre en niños con episodios de NF de alto y bajo riesgo es diferente.² Todos los pacientes con NF deben ser evaluados diariamente hasta que el RAN sea $>500\text{mm}^3$.

En Chile, el Comité de Infectología del PINDA (Programa Infantil Nacional de Drogas Antineoplásicas) cataloga la evolución clínica de los pacientes con NF como favorable o desfavorable, de acuerdo a los siguientes parámetros:² Evaluación clínica (control del estado hemodinámico, curva térmica, hallazgos en la exploración física) y exámenes de laboratorio (RAN, plaquetas, proteína C reactiva).

Un episodio de NF de alto riesgo con evolución favorable se define por presentar estabilidad hemodinámica, caída paulatina y significativa de la fiebre, resolución progresiva de los focos infecciosos presentes al ingreso, ausencia de nuevos focos de infección y descenso

significativo de la PCR sérica a partir del tercer día, considerándose significativa una disminución de al menos 30% del valor observado al ingreso.² La eficacia del tratamiento antimicrobiano se evalúa luego de 72 horas de instaurado.

En niños con NF y bajo riesgo de IBI con evolución favorable los expertos sugieren que se puede evaluar el cambio a terapia ambulatoria si se cuenta con la infraestructura suficiente para asegurar un cuidadoso monitoreo y seguimiento del paciente.^{2,3}

3.1.4 Estrategias de manejo de la neutropenia febril

3.1.4.1 Terapia hospitalaria

De manera tradicional los eventos de NF se han manejado de forma hospitalaria con administración intravenosa de antibióticos hasta la desaparición de la fiebre y la resolución de la neutropenia.

Los esquemas antibióticos que han sido propuestos en diferentes guías incluyen la administración de un beta-lactámico con acción *anti-Pseudomonas* (cefalosporina o penicilina). La adición de un aminoglucósido se ha sugerido en los pacientes de alto riesgo o en los casos en que la resistencia de los bacilos Gram negativos sea un problema en la institución. Otra opción de manejo inicial de la NF es el inicio de un carbapenémico, generalmente meropenem por su mayor cobertura contra *Pseudomonas*.^{1,3}

3.1.4.2 Terapia ambulatoria

El tratamiento ambulatorio de los niños con NF es atractivo dado el aumento en la calidad de vida del niño y de su cuidador primario, así como por la reducción significativa en los costos asociados con un manejo ambulatorio. Esta forma de manejo no se puede considerar una estrategia universal, sino que deberá limitarse a pacientes con bajo riesgo de desarrollar una infección bacteriana. Además se debe asegurar que los pacientes puedan acceder al hospital en cualquier momento, a modo de garantizar su atención oportuna las veces que sea necesario.

En los niños con NF de bajo riesgo se puede considerar el manejo ambulatorio inicial o secuencial si se cuenta con la infraestructura necesaria para asegurar un adecuado seguimiento y monitorización. Esta recomendación es propuesta en las guías pediátricas del manejo de la NF, con moderada calidad de la evidencia.³

Existen en la literatura algunos ensayos clínicos con asignación aleatoria cuyo objetivo primario fue comparar el manejo ambulatorio contra el hospitalario en niños con NF de bajo riesgo, sin embargo, estos estudios varían en relación al momento del inicio del manejo ambulatorio, así como en la vía de administración del medicamento.

En el ensayo clínico realizado por Santolaya y colaboradores en 2004⁹ se comparó el manejo ambulatorio contra el hospitalario. Se analizaron 149 eventos de NF. Todos los pacientes fueron monitorizados diariamente y si después de 24 a 36 horas de manejo hospitalario cumplían criterios de bajo riesgo de infección se asignaban aleatoriamente a 2 grupos: ambulatorio y hospitalario. Los sujetos continuaban recibiendo antibiótico intravenoso independientemente de estar en el grupo ambulatorio u hospitalario y hasta después de que todos los sujetos recibían antibiótico intravenoso por 3 días (ceftriaxona más teicoplanina), el médico tratante podía tomar la decisión de cambiar el antibiótico a cefuroxima por vía oral. Así, tanto los pacientes en el grupo ambulatorio como hospitalario recibieron medicamento intravenoso y vía oral. Los pacientes del grupo ambulatorio que continuaron recibiendo manejo intravenoso acudían diariamente al hospital para la infusión del medicamento (ceftriaxona) por 1 hora. Ambos grupos presentaron un desenlace favorable: El 95% del grupo de manejo ambulatorio y 94% del grupo de tratamiento hospitalario tuvieron éxito terapéutico ($P=NS$). El promedio de días de uso de antibiótico fue de 6.1 días (IC 95% 5.4 a 6.8 días) en el grupo ambulatorio y de 6.4 días (IC 95% 5.9 a 7 días). En el subanálisis con base en la vía de administración del medicamento la media de los días de tratamiento fue similar tanto en el grupo ambulatorio con 4.3 días (IC 95% 3.7 a 5 días) de manejo intravenoso y 1.8 días (IC 95% 1.2 a 2.3 días) de manejo oral, como en el grupo hospitalario ambulatorio 4.8 días (IC 95% 4.4 a 5.3 días) de manejo intravenoso y 1.6 días (IC 95% 1.1 a 2.1 días) de manejo oral. Falleció un paciente del grupo de manejo hospitalario por una infección diseminada por *Pseudomonas aeruginosa*.

Una de las principales limitantes del estudio de Santolaya es que no especifica el número de sujetos tanto del grupo ambulatorio como hospitalario que recibieron manejo oral con cefuroxima o intravenoso con ceftriaxona. Es decir, se entiende que existieron 4 escenarios posibles (ambulatorio con tratamiento oral, ambulatorio con tratamiento intravenoso, hospitalario con tratamiento oral y hospitalario con tratamiento intravenoso) pero no se sabe la frecuencia de sujetos con tratamiento oral e intravenoso, por lo que no se puede concluir que el manejo ambulatorio por vía oral sea tan seguro como el hospitalario intravenoso.

Otro ensayo realizado Ahmed y colaboradores comparó en 2007 el manejo ambulatorio intravenoso contra el manejo hospitalario intravenoso.¹⁰ Todos los sujetos recibieron 72 horas de manejo hospitalario intravenoso y posteriormente se asignaron de manera aleatoria en 2 grupos: El primer grupo continuó el mismo esquema de forma ambulatoria e intravenosa (ceftriaxona) y el segundo grupo continuó el tratamiento intravenoso hospitalario (imipenem).

El 95% del grupo ambulatorio y el 97% del grupo hospitalizado tuvieron un desenlace favorable ($p=0.9$). En cada grupo se reportaron 2 pacientes fallecidos.

En el 2012 Brack y colaboradores realizaron un ensayo clínico multicéntrico en 7 instituciones de Alemania y Suiza, donde pacientes con NF secundaria a quimioterapia no mieloablativa fueron reevaluados a las 8-22 horas de hospitalización.¹¹ Los pacientes identificados como de bajo riesgo fueron aleatorizados a continuar recibiendo el manejo intravenoso estándar de cada institución o a recibir manejo oral ambulatorio con ciprofloxacino y amoxicilina. Se aleatorizaron 62 pacientes [28 grupo experimental (1 con pérdida del seguimiento) y 34 grupo estándar]. Se realizó un análisis por intención a tratar en donde la no inferioridad de la maniobra ambulatoria no pudo probarse para la seguridad (100% grupo ambulatorio vs 97% grupo hospitalario, $p=0.11$) pero se probó para eficacia (85% grupo ambulatorio vs 76% grupo hospitalario, $P=0.045$). Posteriormente los análisis por protocolo confirmaron estos resultados. Este estudio presentó varias limitantes: la primera fue el cierre temprano del estudio debido a que no se logró llegar al objetivo de reclutamiento de pacientes necesarios (90 pacientes aleatorizados) antes del primer análisis interino y por lo tanto no se logró alcanzar la n necesaria para tener un poder estadístico adecuado. Los autores refieren un alta negativa de los familiares para permitir la participación de sus hijos en el protocolo debido al miedo de que el manejo ambulatorio fuera menos seguro. Debido a esto, a pesar de que el 100% de los sujetos en el grupo experimental y el 97.1% de los sujetos en el grupo hospitalario cumplieron todos los criterios de seguridad, la diferencia observada entre ambas proporciones fue de -2.9% (límite superior de confianza al 95%, 6.7%; $p=0.11$), pero debido a que el margen aceptable de no inferioridad se había establecido en el protocolo con un *delta* de 3.5% para la seguridad y 10% para la eficacia, no se logró un poder adecuado para demostrar estadísticamente la no inferioridad en la seguridad de la maniobra.

Más recientemente, en 2019 se publicó una revisión Cochrane, en la que se comparó la eficacia (falla al tratamiento y mortalidad) y seguridad del tratamiento ambulatorio en pacientes con NF y bajo riesgo de infección. Incluyeron 6 ensayos clínicos en adultos y 4 en niños. En el análisis de la población pediátrica (366 sujetos), no encontraron una clara diferencia en la falla al tratamiento entre el grupo ambulatorio versus el intrahospitalario (RR 1.04, IC 95% 0.55 a 1.99, I^2 9%), así como en mortalidad (RR 0.63, IC 95% 0.15 – 2.70).¹²

3.1.4.3 Terapia vía oral

Los antibióticos por vía oral pueden tener ventajas ya que facilitan el manejo ambulatorio y son, de manera general, menos costosos comparados con los antibióticos parenterales. Sin embargo, la administración oral del antibiótico puede tener mayores retos en los niños. Estas cuestiones pueden incluir la disponibilidad del medicamento en una presentación oral líquida,

sabor agradable, cooperación de niños pequeños, mucositis y absorción gastrointestinal deficiente.

En las guías pediátricas del manejo de la NF, se menciona que en niños con bajo riesgo se puede considerar la administración de terapia antibiótica por vía oral si el paciente es capaz de tolerar de manera confiable esta vía de administración.³

Vidal y colaboradores realizaron en 2004 un meta-análisis para comparar la eficacia del tratamiento oral contra el intravenoso en pacientes con evento de NF.¹³ Se incluyeron 15 ensayos clínicos (2,224 pacientes) en adultos y niños, donde la mortalidad fue similar comparando el manejo antibiótico oral e intravenoso (RR 0.83, IC 95% 0.49-1.41) y la proporción de falla al tratamiento entre las 2 intervenciones fue similar (RR: 0.94, IC 95% 0.84-1.05). Las quinolonas solas o en combinación con otros antibióticos fueron las más utilizadas mostrando resultados similares.

Posteriormente en 2013, Vidal y el mismo grupo de investigadores realizaron un segundo meta-análisis a través de la colaboración Cochrane.¹⁴ En esta ocasión incluyeron 22 ensayos clínicos (3,142 episodios en 2,372 pacientes) en adultos y niños para comparar el manejo oral e intravenoso. En 16 ensayos clínicos el manejo empírico se administró de manera oral desde el principio del estudio y en 6 ensayos clínicos el manejo oral fue administrado “secuencial” después de recibir previamente antibiótico por vía intravenosa. La tasa de mortalidad fue similar comparando el manejo oral e intravenoso (RR 0.95 IC 95% 0.54-1.68) (9 estudios), con una calidad de la evidencia moderada. La falla al tratamiento también se reportó similar (RR 0.96, IC 95% 0.86-1.06) (22 estudios) pero también con un grado de calidad de la evidencia moderado. La comparación del escenario (ambulatorio u hospitalario) no mostró efecto en los resultados del estudio. Se observó una heterogeneidad significativa en la forma del reporte de los eventos adversos que requirieron la suspensión del antibiótico (RR 1.45 IC 95% 0.61 – 3.46) (15 estudios), con un grado bajo de calidad de la evidencia.

En este estudio se realizó un análisis por subgrupos de edad en donde se comparó la falla al tratamiento en niños. Entre los 8 ensayos clínicos realizados en niños (1013 eventos). No se encontró diferencia en la proporción de falla al tratamiento entre los grupos (RR 1.02, IC 95% 0.82-1.28) (Figura 1).

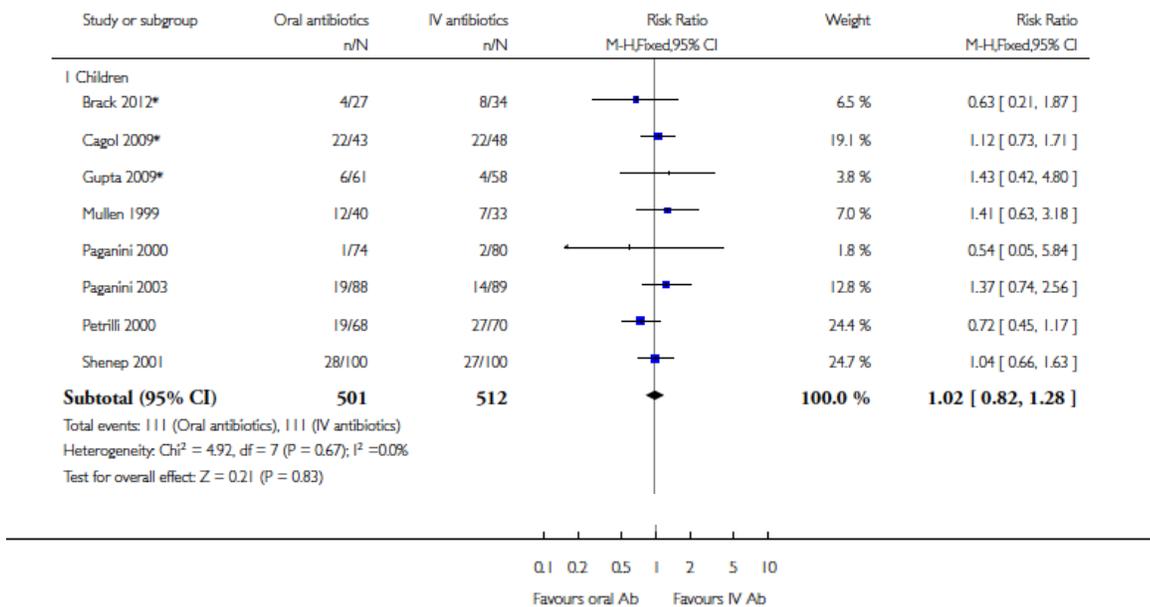
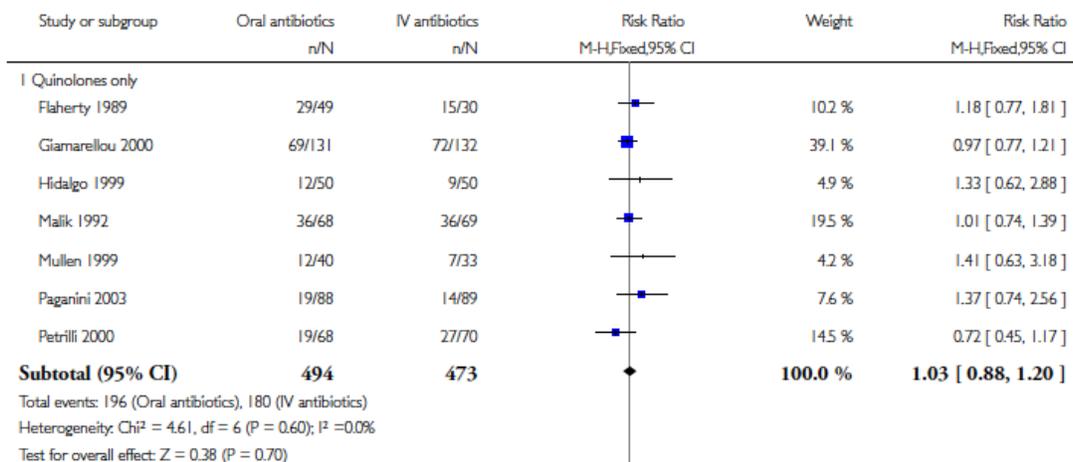


Figura 1. Diagrama de árbol. Análisis por subgrupos de edad para evaluar falla entre el tratamiento oral e intravenoso. Tomado de Vidal 2013.

Los antibióticos utilizados en los ensayos fueron: 1) quinolonas, 2) quinolonas en combinación con amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, penicilina V o clindamicina y 3) cefixima. Los investigadores realizaron un análisis post hoc en un subgrupo de estudios, para evaluar el tipo de régimen de antibiótico oral que recibieron. No se observó un impacto significativo del tratamiento con quinolonas como monoterapia versus quinolonas en combinación con otros antibióticos (Figura 2). Los estudios con cefixima fueron escasos.



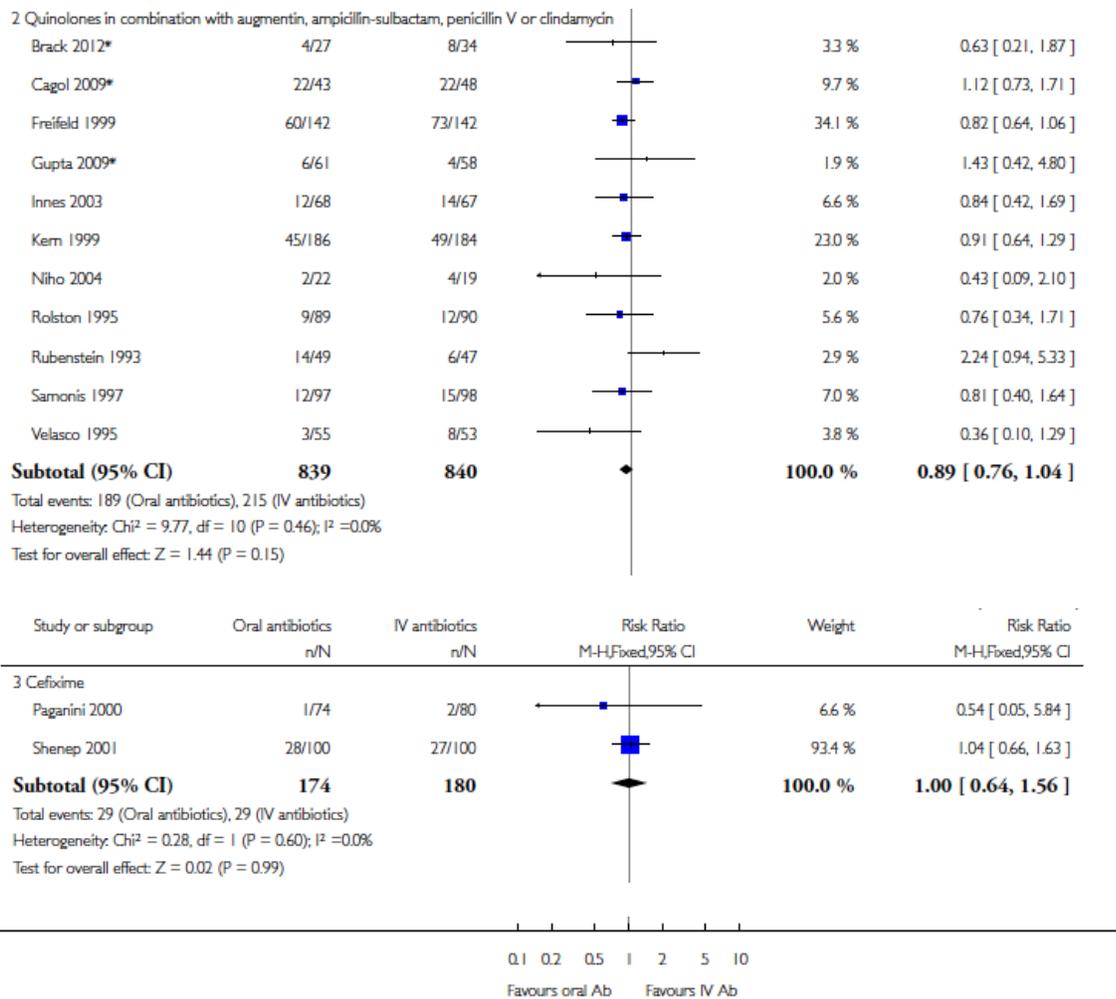


Figura 2. Diagramas de árbol. Comparación post hoc del tipo de antibiótico oral. Tomado de Vidal 2013.

En este mismo meta-análisis, en 17 estudios se reportaron eventos adversos (EA) asociados al inicio del antibiótico por vía oral. De estos, en 15 se reportaron EA que requirieron el cese del antibiótico. Se reportaron significativamente más de estos EA en los estudios que iniciaron con un grupo con vía oral desde el ingreso al hospital (RR 2.78, IC 95%, 1.14 – 6.75), que con los estudios que iniciaban la vía oral de una forma secuencial (cambio de vía intravenosa a vía oral).

Cuando se hizo un análisis post-protocolo de los EA, los EA gastrointestinales se observaron con mayor incidencia también en los estudios que iniciaban la vía oral desde el ingreso (RR 4.49 IC95%, 2.87 – 7.04), que con los del manejo secuencial (RR 2.81 IC 95%, 1.03- 7.66) (figura 3). 5 de estos estudios fueron en población pediátrica. Al parecer el manejo con antibióticos orales pudiera incrementar la presencia de EA.

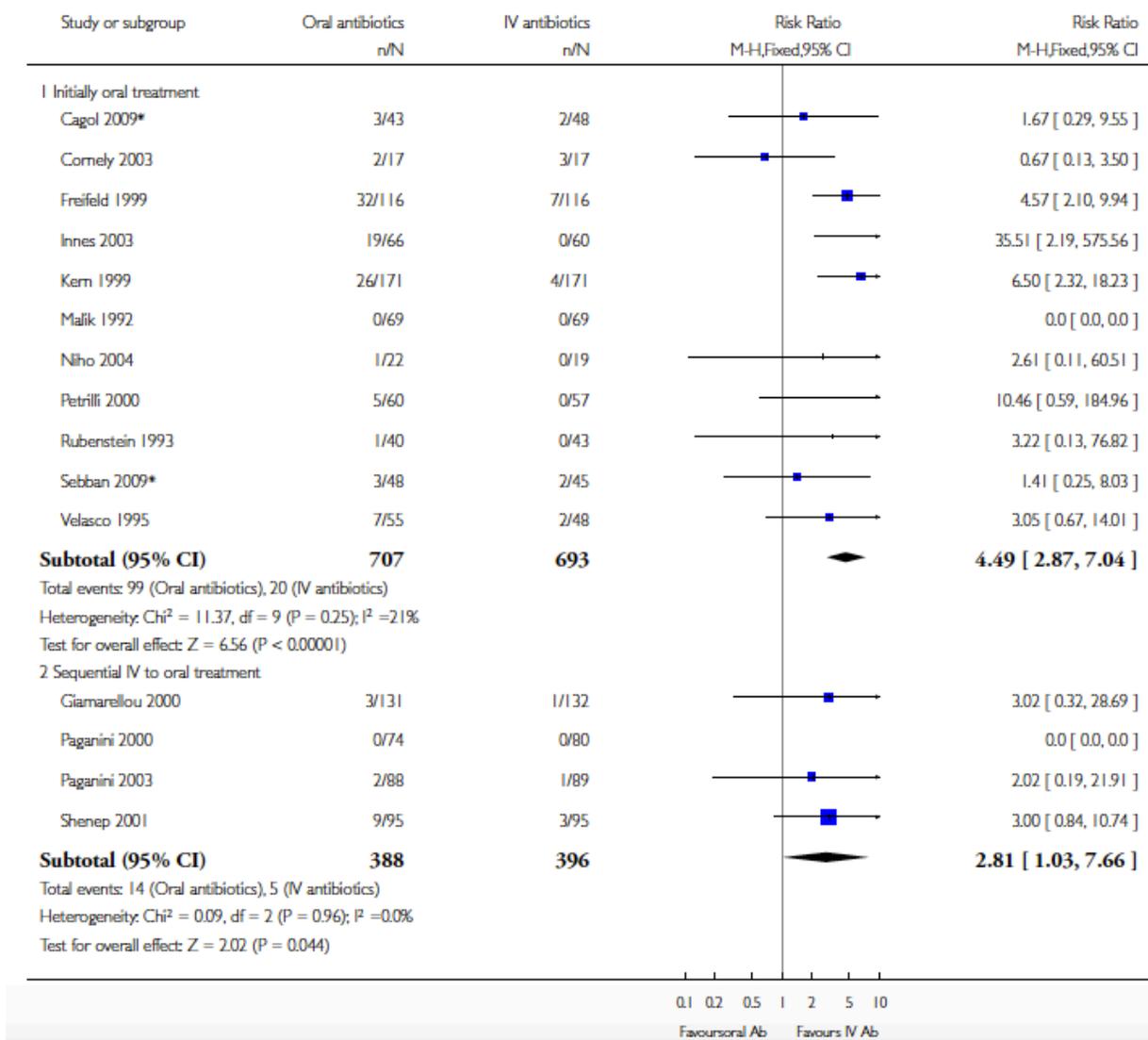


Figura 3. Diagrama de árbol. Análisis post-protocolo de antibiótico oral. Eventos adversos gastrointestinales según el momento de inicio del antibiótico por vía oral. Tomado de Vidal 2013.

3.1.4.1 Cefixima

La cefixima es una cefalosporina de tercera generación que inhibe la síntesis de la pared bacteriana al unirse a una o más de las proteínas fijadoras de penicilina; inhibiendo así la etapa de transpeptidación final de la síntesis de peptidoglucanos, con lo que destruye la pared de los microorganismos sensibles.¹⁵

El espectro de actividad de la cefixima tanto en pruebas *in vitro* y estudios clínicos muestra que la mayoría de las siguientes cepas son sensibles: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* (productor y no productor de betalactamasa), *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *Neisseria gonorrhoeae* (productor y no productor de betalactamasa). *In vitro* ha mostrado actividad contra los siguientes microorganismos: *S. agalactiae*, *H. parainfluenzae*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Pasteurella multocida*, *Providencia sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter*, *Serratia marcescens*.¹⁵

Este medicamento se encuentra disponible en suspensión y en tabletas. Una vez reconstituida la suspensión puede almacenarse por 8 días a temperatura ambiente (máximo 30°C) o por 14 días en refrigeración (2-8°C). Puede administrarse con alimentos o sin ellos; su administración con alimentos disminuye las molestias gastrointestinales. La dosis usual en niños es de 8mg/kg/día cada 12 a 24 horas. Los adolescentes mayores de 12 años o con peso superior a 50kg debe ser tratados con las dosis de adultos (400mg/día).¹⁴

Las presentaciones de cefixima incluyen: Cápsulas de 200 mg y 400 mg. Suspensión: frasco con polvo para reconstituir 50 o 100 ml (5ml contienen 100mg de cefixima) y Granulado: sobres con 100 mg de cefixima cada uno. El nombre comercial de la cefixima que se encuentra en esta presentación es Denvar®.¹⁵

La penetración del antibiótico en los diferentes tejidos es satisfactoria, ya que se encuentran concentraciones superiores a las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) del producto para los microorganismos incluidos en su espectro de actividad (a excepción de hueso y cerebro). No sufre modificación en el organismo y se elimina directamente el principio activo en la orina. La vida media de eliminación es particularmente larga, entre 3 a 4 horas después de la absorción intestinal. La cefixima se elimina en forma activa por vía renal (50%) y biliar. La excreción urinaria máxima ocurre entre 2 a 4 y 4 a 8 horas después de la toma. Las concentraciones urinarias se mantienen de forma prolongada y en niveles elevados.¹⁶

La mayoría de los efectos secundarios descritos han sido leves y de naturaleza transitoria: Gastrointestinales como diarrea y náuseas. Como con otros antibióticos de amplio espectro existe la posibilidad de aparición de colitis pseudomembranosa. Las reacciones alérgicas incluyen fiebre, prurito y urticaria. Otros: cefalea ocasional, eosinofilia, aumento transitorio de las enzimas hepáticas, alteraciones en la función renal, prurito vaginal, vaginitis y candidiasis.^{15,165}

Dada la escasa toxicidad de la cefixima, no es previsible que la ingestión masiva accidental de lugar a un cuadro de intoxicación, recomendándose en estos casos lavado gástrico y tratamiento sintomático. En caso de manifestaciones alérgicas importantes el tratamiento debe ser sintomático.¹⁶

La eficacia de la cefixima en el manejo de la NF de bajo grado ha sido estudiada por pocos grupos de trabajo. En el año 2000 Paganini y colaboradores realizaron un ensayo clínico con distribución aleatoria en donde se comparó el manejo secuencial ambulatorio con cefixima versus el manejo parenteral con ceftriaxona más amikacina.¹⁷ Se obtuvo un desenlace favorable del 98.6% en el grupo manejado con cefixima y del 97.5% en el grupo con ceftriaxona más amikacina ($p=NS$). Tres pacientes requirieron rehospitalización debido a falla en el tratamiento inicial: uno del grupo con cefixima y dos en el grupo de ceftriaxona más amikacina. Se concluyó que la eficacia del manejo ambulatorio oral con cefixima fue similar al manejo ambulatorio parenteral.

En el año 2001, el grupo de trabajo de Shenep realizó otro ensayo clínico con distribución aleatoria en el que se comparó el manejo secuencial con cefixima contra el manejo intravenoso con vancomicina, ticarcilina y tobramicina (o ceftazidima en caso de falla renal).¹⁸ La falla al tratamiento se documentó en el 72% en el primero grupo versus 73% en el segundo grupo. Estos resultados apoyan que la seguridad del manejo ambulatorio con cefixima es similar al manejo intravenoso en los pacientes con NF de bajo riesgo.

3.1.5 Duración de la terapia antibiótica

En las guías pediátricas para el manejo de la NF que se publicaron en el 2012, se recomienda suspender el manejo antibiótico en los pacientes que ha permanecido afebriles por al menos 24 horas, cuyos cultivos de sangre no hayan desarrollado el crecimiento de microorganismos en 48 horas y que tengan evidencia de recuperación medular (RAN mayor a 500).³

Santolaya y cols. refieren que la duración de la terapia antimicrobiana se establecerá de acuerdo a la evaluación del riesgo.² En los pacientes con episodios de NF de alto riesgo la terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el paciente esté al menos 48 horas afebril y con RAN $>500/\text{mm}^3$ por dos días consecutivos, completando un mínimo de 7 días. En los pacientes con NF de bajo riesgo, la terapia antimicrobiana se extenderá hasta que el paciente esté, al menos, 48 horas afebril y con RAN en ascenso, sin recomendarse una duración mínima.

En pacientes que han recibido antimicrobianos por más de 7 días, han permanecido afebriles por más de 48 horas pero que continúan con RAN $<500/\text{mm}^3$, la duración de la terapia antimicrobiana está menos definida. En opinión de los expertos, una recomendación razonable es suspender la terapia antimicrobiana luego de 5 a 7 días de curso afebril, con RAN en recuperación, si el paciente tiene una evolución clínica favorable. En los pacientes con alto riesgo y evolución favorable que hayan completado 10 días de tratamiento antimicrobiano y no tengan una recuperación medular, se considera que podrá continuar recibiendo antibiótico vía oral hasta la resolución de la neutropenia, con un máximo de 14 días de antibiótico.

3.1.6 Complicaciones

Las complicaciones más graves de los eventos de NF son el choque séptico y la muerte. Zapata-Tarrés y colaboradores publicaron en el 2012 un estudio de casos y controles realizado en 9 hospitales de México sobre las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda.¹⁹ Las complicaciones infecciosas fueron las más frecuentes. En los pacientes con choque séptico, la confirmación de fiebre a la llegada del paciente al hospital, la neutropenia profunda y el retraso en la administración de la primera dosis de antibióticos, se relacionaron con mayor riesgo de mortalidad ($p = 0.055$, $p = 0.004$ y $p = 0.006$ respectivamente).

Otra complicación de los niños con NF son las infecciones asociadas a los cuidados de la salud. Rodríguez-Peña y colaboradores realizaron en 2013 un estudio sobre los eventos infecciosos presentados en los pacientes hospitalizados en la sala de Oncología del HIMFG.²⁰ Se clasificaron 33% de dichas infecciones como de origen nosocomial. 15% de estas correspondieron a infección del torrente sanguíneo (ITS) relacionada a catéter venoso central y 9% a casos de varicela. Si bien no fue un estudio de incidencia, esta cifra indicó una proporción relativamente frecuente de eventos infecciosos nosocomiales en la población oncológica de nuestra institución.

En 2014 se reportó un estudio por parte de algunos de los investigadores de este trabajo. Se analizaron prospectivamente 217 eventos de NF en el HIMFG y se analizó el tiempo promedio de hospitalización de los pacientes con NF e ITS.²¹ El tiempo estimado de hospitalización para la ITS fue de 19 días, que correspondió a un 100% de incremento relativo del tiempo de hospitalización (IC 95%, 60% - 160%) comparado con los pacientes con infección sin microorganismo identificado. En los pacientes menores de 10 años de edad con ITS el incremento del tiempo de hospitalización fue de un 210% (IC 95% 70% - 470%).

3.1.7 Mortalidad

Más de un tercio de las causas de muerte en pacientes con LLA se deben a complicaciones infecciosas. Ribeiro y colaboradores han reportado una mortalidad de 10% secundaria a complicaciones infecciosas.²² En Honduras, se ha reportado que 64.6% de los niños con LLA presentan complicaciones durante la inducción a la remisión, con una mortalidad del 8%.²³

En 2005 Basu y colaboradores estudiaron factores asociados a mortalidad en 12,446 pacientes con NF. La mortalidad global fue del 3%, encontrando a través de un análisis multivariado que el grupo etario, raza, tipo de cáncer (LMA), y las complicaciones infecciosas se asociaron significativamente con un incremento en el riesgo de muerte y de mayor estancia hospitalaria.²⁴

3.2 Evaluación Económica en Salud

La evaluación económica en salud puede definirse como un conjunto de métodos y teorías de las ciencias de la salud y de la economía, desarrolladas para evaluar los aspectos económicos de la atención médica, es decir, los costos y los beneficios o consecuencias de diferentes intervenciones, proporcionando datos útiles para la toma de decisiones en salud.²⁵

3.2.1 Evaluación económica en ensayos clínicos

Los ensayos clínicos pueden diseñarse para recolectar prospectivamente información clínica y económica, mediante la inclusión de un apartado de utilización de recursos médicos. Estos ensayos clínicos que incorporan una evaluación económica se denominan en inglés *piggy-back clinical trials*. La principal ventaja de las evaluaciones económicas incorporadas a los ensayos clínicos deriva del rigor científico del propio método, que permite obtener resultados con una alta validez interna. Además, la información puede ser muy útil para los países en los que se utiliza el criterio de eficiencia para decidir sobre el reembolso y el precio de los nuevos medicamentos.

Aunque el ensayo clínico aleatorizado (ECA) sea el mejor método de investigación para evaluar la eficacia, no lo es para evaluar la efectividad. Precisamente, la principal limitación de las evaluaciones económicas realizadas en los ensayos clínicos es la escasa validez externa de sus resultados.

El tamaño muestral en los ECA se calcula basándose en los objetivos principales (normalmente eficacia y toxicidad). Sin embargo, las variables económicas pueden tener una variabilidad mayor que las clínicas, motivo por el cual la potencia estadística del ECA es, con frecuencia, insuficiente para establecer diferencias económicas estadísticamente significativas. A esto debe añadirse otro inconveniente: no está claro cuándo una diferencia es “económicamente relevante”.

De lo dicho se deduce que el típico ECA de eficacia que se hace para obtener la autorización de comercialización de un nuevo medicamento no es el más adecuado para dilucidar lo que ocurre en el “mundo real” (efectividad) ni el costo o la “carga” de la enfermedad. No obstante, esto no significa que no sean útiles para obtener datos de costo-eficacia que pueden ser de interés, por ejemplo, para la toma de decisiones sobre el financiamiento o la fijación del precio de los nuevos medicamentos. Entonces ¿cómo deberían ser los ECA con objetivos económicos?

Idealmente deberían ser ECA “pragmáticos” o “naturalistas” (por oposición a los ECA explicativos), es decir, estudios que intentan simular lo que ocurre en la práctica clínica, que buscan datos de efectividad y deben tener principalmente las siguientes características: a) deben realizarse en un ámbito hospitalario estándar, similar al medio en el que se utilizará el medicamento o la intervención en salud una vez que se comercialice; b) los criterios de inclusión y exclusión de pacientes deben ser acordes con la práctica clínica real; c) las

opciones comparadas deberían ser las más eficientes o las más utilizadas en la práctica clínica; d) por tratarse de ECA, los tratamientos deben asignarse de forma aleatoria; e) no siempre es necesario que el estudio sea cegado; f) a menudo, se permite modificar las dosis o cambiar el tratamiento, según el criterio médico, y g) finalmente, en las enfermedades con consecuencias a largo plazo debería hacerse un seguimiento prolongado de los pacientes.

Aunque idealmente los ECA con objetivos económicos deberían ser de diseño pragmático, lo cierto es que los estudios de ese tipo son muy escasos. La mayoría de las evaluaciones económicas en ECA se hace en ensayos explicativos.

Desde el punto de vista práctico, las evaluaciones económicas de medicamentos realizadas en los ECA, ya sean explicativos o pragmáticos, son relativamente sencillas. Se trata de recoger la información sobre la utilización de recursos en una hoja de recolección de datos específica, donde se vaya contabilizando el número de recursos en salud (dosis, número de visitas, días de hospitalización y pruebas diagnósticas, entre otras) empleados a lo largo del tratamiento.

Algunas recomendaciones que se deben tener en cuenta a la hora de hacer evaluaciones económicas dentro de ensayos clínicos se resumen a continuación:²⁵

1. Deben identificarse y recogerse los recursos en salud más importantes utilizados en los diferentes grupos de tratamiento. Normalmente son unos pocos recursos los que determinan el costo del tratamiento, por lo que en general no está justificado el esfuerzo de recoger los que originan costos irrelevantes. Por tanto, debe determinarse *a priori* cuáles serán los recursos más utilizados o más caros, de forma que sean representativos de los costos incurridos en el ECA.

2. Deben seleccionarse los recursos que no están condicionados por el protocolo del ECA. Por ejemplo, si las visitas médicas marcadas por el protocolo deben realizarse semanalmente y, sin embargo, la práctica clínica es que se realicen mensualmente, en el análisis económico deberían considerarse las variaciones con respecto a las visitas mensuales. Estas estimaciones suelen hacerse recurriendo a paneles de expertos, revisando historias clínicas o protocolos representativos de la práctica clínica.

3. El tamaño muestral del ECA debe calcularse en función de las variables principales de interés, no en función de las posibles diferencias en los costos. Se han propuesto varios métodos para calcular el tamaño muestral de estos estudios, pero, independientemente de los aspectos metodológicos, debe tenerse en cuenta que los resultados económicos obtenidos en los ECA son meramente orientativos, por lo que parece más prudente mantener el tamaño muestral necesario para demostrar diferencias de eficacia o efectividad y hacer estudios observacionales o modelizaciones *ad hoc* del consumo de recursos.

4. Se aconseja presentar los resultados sobre costos como medias aritméticas e intervalos de confianza. Los intervalos de confianza informan mejor sobre la magnitud de las diferencias reales.

5. Como en cualquier evaluación económica, en la ejecución de los ECA también deben hacerse análisis de sensibilidad modificando el valor de las variables que, por su magnitud o por existir una mayor incertidumbre, pudieran determinar los resultados. En la medida de lo posible, las variables que serán objeto del análisis de sensibilidad deberían identificarse en el protocolo del ECA.

Los análisis fármaco económicos pueden diferenciarse esencialmente por la medida en que se expresan los resultados de las alternativas terapéuticas. Los estudios de costo-utilidad refieren un nuevo tipo de unidades que mezclan los resultados clínicos con la calidad de vida alcanzada. Los estudios de costo-efectividad refieren los resultados a medidas monetarias, como se enfoca el presente estudio.

3.2.2. Estudios de costo-efectividad y costo-utilidad en neutropenia febril

La literatura en pacientes adultos consistentemente ha demostrado que el manejo ambulatorio es substancialmente menos costoso que el manejo hospitalario de la NF, primordialmente relacionado esto con los costos de la hospitalización.²⁶ Un estudio realizado en 10 centros oncológicos de Estados Unidos estimó el costo total del tratamiento ambulatorio de la NF en US\$6,905 mientras que el costo total del tratamiento hospitalario ascendió a US\$21,601; siendo los costos directos el 83% del costo total.²⁷ En Toronto, Canadá un estudio prospectivo cuyo objetivo fue cuantificar los costos médicos directos del manejo hospitalario de la NF en pacientes adultos con cáncer, estimó un costo promedio por episodio de CAN\$6,324 con una desviación estándar de CAN\$4,783; desafortunadamente los autores no buscaron estimar los costos de la NF en el ámbito ambulatorio y no fue posible la comparación entre ambos tipo de manejo.²⁸

Un ensayo aleatorizado multicéntrico realizado con pacientes adultos del sistema de salud para veteranos de guerra de los Estados Unidos, comparó el manejo hospitalario continuo con el egreso temprano para manejo ambulatorio de la NF, con antibióticos por vía intravenosa, reportando un costo directo promedio de US\$7,830 (DE: US\$3,786) para el manejo ambulatorio y de US\$10,143 (DE: US\$4,678) para el tratamiento hospitalario.²⁹ Una revisión retrospectiva de los registros médicos del MD Anderson Cancer Center, permitió cuantificar el costo del manejo hospitalario en US\$15,231 mientras que el manejo ambulatorio fue estimado en US\$7,799.³⁰

Aunque los datos sobre costos en pacientes pediátricos son limitados, los hallazgos coinciden en señalar un ahorro en costos asociado con el manejo ambulatorio. Los resultados

de un estudio de cohorte retrospectiva realizado con datos de pacientes pediátricos en Estados Unidos, reveló un costo promedio de USD\$11,236 (DE: USD\$6,372) para el manejo hospitalario de la FN y un costo de USD\$6,081 (DE: USD\$2,653) para el tratamiento ambulatorio.³¹ En Chile se realizó un ensayo aleatorizado para comparar costos y efectos del manejo ambulatorio frente al hospitalario en niños con NF de bajo riesgo; los autores estimaron un costo promedio de USD\$638 para el tratamiento ambulatorio y de USD\$903 para la alternativa hospitalaria.³²

Un estudio aplicado en población pediátrica basado en un modelo de costo-utilidad de 4 estrategias de manejo de la NF con bajo riesgo (hospitalaria intravenosa, hospitalaria vía oral, ambulatoria intravenosa y ambulatoria vía oral),³³ encontró que el manejo ambulatorio fue la estrategia más costo-efectiva, siendo la administración intravenosa de antibióticos de forma ambulatoria la opción más costo-efectiva en comparación con la administración ambulatoria de antibióticos orales, debido a una percepción de mayor tasa de readmisiones entre los que reciben antibióticos orales y una mejor CVRS observada con la terapia intravenosa. El tratamiento completo con terapia intravenosa de forma intrahospitalaria fue la opción menos costo-efectiva. Los hallazgos de este modelo de 4 estrategias de manejo sugieren que los costos significativamente mayores del manejo intrahospitalario intravenoso de la NF podrían no verse justificados por consideraciones de seguridad y eficacia, así como por las preferencias de los familiares. Dado que los resultados de este estudio fueron basados en un modelo, se requiere su aplicación en la práctica clínica para ver si los resultados continúan presentándose de la misma manera.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La neutropenia febril es una complicación común y potencialmente fatal de la quimioterapia intensiva en niños con cáncer. Los niños con NF son heterogéneos; algunos tienen bajo riesgo de eventos adversos y mortalidad, pudiendo ser manejados de una manera menos intensa. Se han validado algunas escalas para identificar al niño de bajo riesgo, pero estos algoritmos no pueden aplicarse de manera universal.³⁴ La capacidad de identificar a estos pacientes ha llevado a la consideración y el diseño de ensayos clínicos para evaluar estrategias de manejo menos intensas e invasivas de la NF.

Los hospitales pediátricos de tercer nivel en México, continúan manejando los eventos de NF con antibióticos intravenosos de forma intrahospitalaria hasta la resolución de la neutropenia, lo que en ocasiones conlleva largos periodos de hospitalización y complicaciones durante su manejo. Por ejemplo, en nuestro hospital se registró un 32.74% de pacientes inmunocomprometidos con infección nosocomial en el periodo enero-diciembre de 2012;³⁵ esto implica que los pacientes con NF están expuestos a un riesgo considerable de desarrollar una infección nosocomial durante su hospitalización.

En pacientes adultos con bajo riesgo, la terapia oral ha demostrado resultados similares al tratamiento por vía intravenosa y existe suficiente evidencia de que el manejo ambulatorio es seguro.³⁶ Sin embargo, en niños con NF la evidencia de que el manejo ambulatorio por vía oral puede ser implementado como una medida rutinaria todavía es insuficiente. Las variaciones en las diferentes escalas de clasificación de bajo riesgo, los posibles efectos adversos de los medicamentos utilizados y la inhabilidad de los estudios para estandarizar qué pacientes pueden ser candidatos a un tratamiento por vía oral, son algunas de las preguntas que todavía necesitan ser contestadas.

Por otro lado, los estudios de costo-eficacia, permiten a los tomadores de decisiones conocer si una determinada estrategia de manejo puede, además de tener una ventaja clínica, también ofrecer ahorros en salud. Esto particularmente importante en países en vías de desarrollo donde los ahorros en salud pueden ser de una mayor relevancia.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la seguridad y costo-eficacia del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral comparado con el manejo hospitalario intravenoso, en niños oncológicos con neutropenia febril?

6. JUSTIFICACIÓN

Desde la perspectiva de las instituciones que atienden los episodios de NF en niños, el manejo intrahospitalario impacta fuertemente en las complicaciones, el tiempo de estancia hospitalaria, el uso de recursos humanos y el costo total de la NF. Los estudios en población pediátrica con evento de NF que existen en la literatura, no aportan evidencia precisa para concluir que la eficacia y seguridad de la terapia antibiótica es similar con el manejo ambulatorio y hospitalario, particularmente porque se carecen de estudios en población de países en vías de desarrollo que podrían tener mayores limitantes para implementar esta maniobra de tratamiento.

En nuestro país, se carece de información sobre comparaciones del manejo hospitalario versus ambulatorio de la NF en niños. Se requiere generar información que evidencie la factibilidad de la implementación del manejo ambulatorio con medicamento por vía oral, con la consiguiente identificación de las características de los pacientes que pueden beneficiarse de esta estrategia.

7. HIPÓTESIS

El manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral, en niños con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia será tan seguro y eficaz como el manejo hospitalario intravenoso.

El manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral, en niños con evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia será costo-eficaz en comparación con el manejo hospitalario intravenoso.

8. OBJETIVOS

- Evaluar la seguridad y eficacia del manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral comparado con el manejo hospitalario intravenoso en niños oncológicos con neutropenia febril
- Comparar los costos directos e indirectos con ambas estrategias de manejo.

9. METODOLOGÍA

a. Diseño del estudio:

Ensayo clínico-económico multicéntrico con asignación aleatoria

b. Perspectiva a utilizar en la evaluación económica:

La evaluación económica se realizó desde la perspectiva de la sociedad, lo que implica que se incluyeron tanto los costos directos como indirectos asociados a cada estrategia de manejo de la NF.

Los costos directos incluyeron: costo hospitalización por día, medicamentos, soluciones parenterales, material de consumo (guantes, gasas, toallas alcoholadas, jeringas, agujas, llave de 3 vías, equipo metriset, venoclisis, apósito adhesivo, cubrebocas, ChloraPrep®, punzocat ®, agujas acodadas), estudios de laboratorio (biometría hemática, pruebas de función renal y hepática, proteína C reactiva, electrolitos séricos), horas profesionista (sub-especialistas pediatras, enfermería, psicología y otros).

Los costos indirectos incluyeron: Cantidad de dinero que el familiar/cuidador primario dejó de percibir durante los días que el paciente permaneció hospitalizado. Cantidad de dinero que el familiar/cuidador primario pagó para que alguien cuidara a su paciente (en caso de

que aplicara). Cantidad de dinero que el familiar/cuidador primario gastó en: transportación, alimentos personales, telefonía, artículos de aseo personal y otros gastos, durante el tiempo que el paciente permaneció en el estudio.

c. Lugares de estudio:

1. Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG)
2. Instituto Nacional de Pediatría (INP)
3. Hospital Juárez de México (HJM)

d. Población susceptible:

Pacientes pediátricos con el diagnóstico de una enfermedad oncológica y evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia.

e. Población blanco:

Pacientes pediátricos con el diagnóstico de una enfermedad oncológica y evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia clasificados como de bajo riesgo (anexo 1) y que hayan recibido manejo inicial con cefepima.

La unidad de observación fueron los eventos de neutropenia febril.

f. Criterios de Inclusión:

- Pacientes de ambos sexos entre 1 y 18 años de edad
- Pacientes con diagnóstico oncológico y evento de neutropenia febril secundario a quimioterapia, que a las 48-72 horas de manejo hospitalario con cefepima cumplieron las siguientes características:
 - afebril 24 horas
 - hemodinámicamente estables
 - sin foco infeccioso documentado
- Pacientes cuyo cuidador primario sepa leer y escribir y aceptó participar en el estudio

g. Criterios de exclusión:

- Pacientes con cultivos positivos
- Pacientes que a las 48-72 hrs del ingreso presentaron RAN <100
- Pacientes que a las 48-72 hrs del ingreso presentaron <30,000 plaquetas
- <7 días desde el inicio de la quimioterapia
- Mucositis grado III o IV
- Leucemia en inducción a la remisión

- Leucemia en recaída (sin remisión)
- Pacientes alérgicos a cefixima
- Pacientes que requirieron algún otro medicamento IV además del antibiótico
- Pacientes que no toleraron adecuadamente la vía oral
- Pacientes que requirieron soporte con oxígeno, alimentación parenteral o administración de líquidos intravenosos.

h. Periodo de estudio:

De marzo de 2015 a septiembre de 2017.

El INP inició su participación el 1 de octubre de 2015 y el HJM el 1 julio de 2016.

i. Descripción de la Intervención:

Previa inclusión del paciente se realizó obtención y firma del consentimiento informado (anexo 2) y asentimiento del menor en caso de niños de 8 años de edad o mayores (anexo 3).

La intervención o maniobra experimental consistió en: *egresar al paciente para completar tratamiento antibiótico de forma ambulatoria.*

1. Grupo de manejo ambulatorio por vía oral (grupo experimental):

El manejo ambulatorio se realizó en la casa del paciente cuando éste vivía a menos de una hora de distancia del hospital.

Si los pacientes vivían a más de una hora de distancia del hospital (HIMFG, INP) se quedaban en la casa de asistencia de la AMANC (Asociación Mexicana de Ayuda a Niños con Cáncer) o en "La Casa de la Amistad". Los pacientes del HJM que vivían a más de una hora de distancia del hospital se quedaron en la "Casa Ronald McDonald" Tlalnepantla.

1.1 Administración de antibiótico:

Si el paciente fue aleatorizado al grupo de manejo ambulatorio por vía oral, se platicó ampliamente con los padres de los pacientes sobre los cuidados que debían tener con su hijo mientras se encontraba en casa o casa de asistencia. Se les proporcionó un termómetro y se les enseñó a utilizarlo; posteriormente se les pidió que hicieran una medición de la temperatura, así como la lectura del resultado para confirmar que el familiar entendió el procedimiento. Se corroboró por medio de retroalimentación oral, que los cuidadores primarios eran capaces de entender los cuidados que requería su hijo durante el manejo ambulatorio y sobre la continuación del tratamiento antibiótico.

El antibiótico que se utilizó para completar el tratamiento fue cefixima. La presentación de cefixima que se utilizó fue Denvar® frasco con polvo para reconstituir de 100 ml, con pipeta dosificadora de 5 ml (concentración de 100 mg / 5 ml). Se les proporcionó el medicamento a los familiares y se les entregó una receta por escrito especificando la dosis de medicamento y horario de la administración. Se corroboró por medio de retroalimentación oral que los familiares entendieron la forma de preparación del medicamento (suspensión) y la dosis a administrar.

Se le pidió al cuidador primario que diariamente llenara en su casa el “diario del paciente” (anexo 4) y que lo presentase al momento de la revisión, junto con el frasco del medicamento. Se proporcionó al familiar una hoja con datos de alarma y teléfonos de contacto (anexo 6).

De lunes a sábado los sujetos fueron citados diariamente en el consultorio de investigación en Infectología a las 9:00 am, para ser interrogados y explorados por el médico pediatra del protocolo. Si el sujeto permaneció afebril, sin evidenciar un foco infeccioso y con evolución favorable, se continuó el manejo antibiótico ambulatorio por vía oral. Los domingos se realizó una llamada telefónica a los familiares para interrogar la presencia de alguna sintomatología y la correcta administración del medicamento.

En el día en que los pacientes ingresaron al protocolo (día 0 post-aleatorización), se tomó muestra de sangre para biometría hemática. En los días 2 y 4 post-aleatorización se tomaron muestras para biometría hemática y se continuó tomando cada 72 horas hasta documentar un $RAN_{\geq 500}$.

La participación del sujeto en el protocolo terminó cuando tuvo un $RAN_{\geq 500}$ o cuando se cumplieron 14 días de antibiótico (lo que ocurriera primero).

1.2 Recolección de datos sobre uso de recursos y gastos:

Diariamente se aplicó al cuidador primario un cuestionario para documentar los gastos directos e indirectos que realizaron en las últimas 24 horas, durante el tratamiento ambulatorio de su hijo (anexo 7).

Un médico del grupo de investigadores recolectó la información relativa a la cantidad y tipo de recursos médicos utilizados para el manejo de la NF y los desenlaces asociados a esta. (anexo 8). Si el sujeto presentó algún evento adverso que ameritase su reingreso al hospital, se recolectó la información diaria de los recursos consumidos para su manejo, así como del familiar durante la re-hospitalización del paciente (anexo 9).

1.3 Medidas para garantizar el cumplimiento del estudio:

Se corroboró que los cuidadores primarios pudieran tener acceso al hospital en cualquier momento. En caso de no contar con auto propio o de algún familiar se les proporcionó dinero

para tomar un taxi y acudir a la revisión diaria o, en caso necesario, cuando se presentó fiebre o cualquier dato de alarma (anexo 6). Así mismo se les proporcionaron teléfonos de contacto de emergencia de los investigadores de las distintas instituciones.

2. Grupo de manejo hospitalario por vía intravenosa (grupo control):

2.1 Administración de antibiótico:

Los pacientes que fueron asignados aleatoriamente para continuar recibiendo manejo hospitalario intravenoso continuaron recibiendo el antibiótico inicial por una vena periférica. Diariamente una enfermera administró los bolos de antibiótico (cefepima 150mg/kg/día cada 8 horas, dosis máxima 6gr/día), hasta la resolución de la neutropenia.

El día en que los pacientes ingresen al protocolo (día 0 post-aleatorización), se tomó muestra de sangre para biometría hemática. En los días 2 y 4 post-aleatorización se tomaron muestras de sangre para biometría hemática y se continuó tomando cada 72 horas hasta documentar un RAN ≥ 500 .

La participación del sujeto en el protocolo terminó cuando se tuvo un RAN ≥ 500 o cuando se cumplieron 14 días de antibiótico (lo que ocurra primero).

2.2 Recolección de datos sobre uso de recursos y gastos:

Diariamente se aplicó al cuidador primario un cuestionario para documentar los gastos directos e indirectos (anexo 7). Así mismo un médico del grupo de investigadores recolectó la información necesaria para cuantificar los recursos médicos empleados en las últimas 24 horas por parte del hospital (anexo 8). Si el sujeto presentó algún evento adverso se recolectó la información diaria de los recursos asociados a su manejo (anexo 9) y los del familiar.

j. Definición conceptual de las variables de resultado

Variable	Definición operativa	Tipo de variable	Temporalidad de las mediciones
Desenlace clínico desfavorable	La presencia de cualquiera de los siguientes eventos: 1) <u>Falla terapéutica</u> : reinicio de fiebre (temperatura corporal axila $>38^{\circ}\text{C}$) que requiere cambio del esquema antibiótico actual en un pacientes_ que persisten con neutropenia. 2) <u>Inestabilidad hemodinámica</u> : Presión arterial sistémica por debajo del percentil 5 para la edad del paciente, que	Cualitativa dicotómica	Única

	<p>no revierte con la administración de 2 cargas de solución fisiológica al 0.9% o necesidad de inicio de aminos.</p> <p>3) <u>Nuevo foco de infección</u>: Identificación a través del interrogatorio médico, exploración física y estudios de laboratorio y gabinete de una entidad nosológica infecciosa que el paciente no presentaba al ingreso al protocolo.</p> <p>4) <u>Muerte atribuible a infección durante el evento de NF</u>: Cese de las funciones vitales asociado directamente a un proceso infeccioso.</p> <p>5) <u>Reacción adversa a un medicamento moderada o grave</u>: Definida y clasificada según "NOM-220-SSA1-2012 para la Instalación y operación de la farmacovigilancia"³⁷ como cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente empleadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento o para la modificación de una función fisiológica.</p> <p>5.1 Clasificación de acuerdo con la severidad (intensidad) de la manifestación clínica en:</p> <p><i>Leves</i>. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y no necesariamente requiere de la suspensión del medicamento.</p> <p><i>Moderadas</i>. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y no necesariamente requiere la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción adversa.</p> <p><i>Severas</i>. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares). Requiere de tratamiento farmacológico y la suspensión del medicamento causante del evento, reacción o sospecha de reacción.</p> <p>5.3 Clasificación según el desenlace.</p>		
--	--	--	--

	<p>5.3.1 <i>Graves</i>. Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Causan la muerte de paciente. - Ponen en peligro la vida de paciente en el momento mismo que se presentan. - Hacen necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria. - Son causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa. - Son causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido. <p>5.3.2 <i>No graves</i>. A los eventos, sospechas y reacciones adversas que no cumplan los criterios de gravedad especificados en los párrafos previos.</p>		
Costo total del manejo del evento de neutropenia febril	El valor monetario resultado de la cantidad de recursos consumidos por su precio unitario.	Cuantitativa continua	Diario durante su participación en el estudio.
Costo indirecto total del manejo del evento de neutropenia febril	El valor monetario resultado de la cantidad de dinero que el familiar/cuidador primario dejó de percibir durante los días que el paciente presentó el evento de neutropenia febril	Cuantitativa continua	Diario durante su participación en el estudio.

k. Tamaño de la muestra:

Definición del margen de no inferioridad

Un estudio de no inferioridad busca demostrar que la magnitud de la maniobra de interés no es inferior al “control activo” en un margen previamente establecido, al que llamaremos “margen de no inferioridad” (M).

M no puede ser mayor que el *efecto total* que se asume para el control activo. En el presente estudio el “control activo” es el manejo intrahospitalario.

En nuestro caso el efecto total tiene que deducirse hipotéticamente ya que, éticamente no se podría dejar a ningún niño con NF sin tratamiento y las guías marcan que es manejo debe ser hospitalario.

En nuestro estudio de no inferioridad, M1 no se puede medir ya que no se compara con placebo, sino que se estima con base en el desempeño anterior (reportes en la literatura) del control activo (manejo hospitalario). Por estudios epidemiológicos se sabe que un paciente con NF sin tratamiento tendría un 70% de probabilidad de desenlace desfavorable incluyendo la muerte; mientras que solo de un 10 a 20% desarrollan resultados desfavorables con tratamiento intrahospitalario. Esto nos da un efecto total de 50% de diferencia entre “no hacer nada” (70%) y tratar al paciente hospitalariamente (20%). Este 50% es M1: el margen de no inferioridad basado en el efecto total del control activo. De tal suerte que la elección de M1 se considera basado estrictamente en aspectos estadísticos.

Ya que el margen de no inferioridad que se pretende usar en el estudio no debe ser mayor que M1, generalmente se elige un valor menor llamado M2, que refleje la mayor pérdida de efecto que sería clínicamente aceptable. El valor mayor para M2 puede ser justificado clínicamente si lo que se pretende demostrar tiene ventajas importantes como seguridad. Por lo tanto, es importante enfatizar que M2 es materia de juicio clínico siempre y cuando no sea mayor que M1.

La FDA comenta que en estudios de medicamentos el efecto tiende a ser mayor al placebo o tratamientos inefectivos (en nuestro caso sería no dar antibióticos) y debido a esto generalmente se elige un margen de no inferioridad para la diferencia del tratamiento (M2) del 10% a 15%.

Fórmula

Se realizó el cálculo del tamaño de muestra para probar la siguiente hipótesis nula de no inferioridad:

$$H_0: \theta_A - \theta_B \geq \delta \quad \text{VS} \quad H_1: \theta_A - \theta_B < \delta$$

Utilizando la siguiente fórmula para muestra de 2 proporciones paralelas

$$n_1 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2 [\theta_1(1-\theta_1) + \theta_2(1-\theta_2)]}{(\theta_1 - \theta_2 - \delta)^2}$$

Dónde:

$$\alpha = 0.05$$

$$\beta = 0.20$$

$$\theta_1 = 0.10$$

$$\theta_2 = 0.10$$

$$\delta = 0.15$$

$$r = 1$$

$\theta_A - \theta_B$ = Diferencia entre las tasas medias de respuesta real del grupo 1 (grupo experimental / Grupo ambulatorio) y el grupo 2 (control activo / Grupo hospitalario)

Con estos parámetros se obtuvo una n por grupo de 50 eventos de NF. Se asumió un 20% de pérdidas (10 eventos) obteniéndose una N final de 120 eventos de NF por grupo.

I. Maniobras de aleatorización:

Aleatorización balanceada por bloques.

Se optó por este método para limitar la posibilidad de desbalances en la asignación de las maniobras (manejo ambulatorio y hospitalario), de generar secuencias repetidas largas de una misma maniobra y de balancear en la medida de lo posible algunos de los sesgos inherentes al proceso de aleatorización simple.

Mediante el programa “*Randomization*” se generaron series de bloques formados por 4 celdas cada uno, en las cuales se incluyeron las 2 maniobras de manejo. Esta información se resguardó en un lugar cerrado hasta su aplicación. Se generaron sobres con los números de las secuencias generadas. Los médicos encargados de la inclusión de los pacientes desconocían el orden de la aleatorización.

Momento de la aleatorización:

La aleatorización se realizó cuando el sujeto cumplió de 48 a 72 horas de hospitalización con manejo antibiótico intravenoso y que según su evolución cumplía con los criterios de inclusión. En ese momento se invitó a participar y se aleatorizó para continuar su tratamiento de manera ambulatoria por vía oral o continuar con el tratamiento intravenoso hospitalizado.

m. Cegamiento:

El estudio es abierto.

n. Muestreo:

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los resultados se realizó basado en el principio de intención a tratar.

Análisis univariado.

Obtención de medidas de tendencia central y dispersión y evaluación de la distribución de las variables continuas.

Análisis bivariado.

Se realizó comparación entre los grupos mediante pruebas de hipótesis de intervalos de confianza usando métodos paramétricos y no paramétricos. Se utilizó t de student para variables numéricas y Chi2 y prueba exacta de Fisher para variables categóricas.

Análisis de no inferioridad.

En el programa STATA se utilizó el comando “*tostpr*” que comprueba la equivalencia de proporciones dentro de un intervalo de equivalencia o no inferioridad simétrico definido por “*eqvtype*” y “*eqvlevel*” utilizando un enfoque de dos pruebas z de una cola.^{38,39} Típicamente, las hipótesis nulas se enmarcan a partir de una suposición de falta de diferencia entre dos cantidades y rechazan esta suposición solo con evidencia suficiente. Cuando se realizan pruebas de equivalencia y de no inferioridad, se enmarca una hipótesis nula con la suposición de que dos cantidades son diferentes dentro de un intervalo de equivalencia definido por algún nivel de tolerancia elegido (según lo especificado por “*eqvlevel*”).

Con respecto a una prueba z de proporciones, una hipótesis nula de equivalencia o no inferioridad toma la siguiente forma dependiendo de si la equivalencia o no inferioridad se define en términos de Delta (equivalencia expresada en las mismas unidades que prop (x) y prop (y)).

$$H_0: |\text{prop}(x) - \text{prop}(y)| \geq \Delta$$

Donde el intervalo de equivalencia varía desde $\text{diff}-\Delta$ a $\text{diff}+\Delta$, y donde diff es la diferencia en proporciones. Esto se traduce directamente en dos hipótesis nulas de una cola:

$$H_{01}: \Delta - [\text{prop}(x) - \text{prop}(y)] \leq 0 ; y$$

$$H_{02}: [\text{prop}(x) - \text{prop}(y)] + \Delta \leq 0$$

Nota: el nivel apropiado de alfa es exactamente el mismo que en la prueba correspondiente de diferencia de dos colas, de modo que, por ejemplo, si uno desea cometer un error de tipo I el

5% de las veces, uno simplemente conduce ambas pruebas unilaterales de Ho1 y Ho2 comparando el valor p resultante con 0.05.

Interpretación:

Como lo describen Tryon y Lewis,⁴⁰ cuando ambas pruebas de diferencia y equivalencia se toman en conjunto, hay cuatro posibles interpretaciones:

1. Se puede rechazar la hipótesis nula de que no hay diferencia, pero no se puede rechazar la hipótesis nula de diferencia y se concluye que existe una *diferencia relevante* en proporciones al menos tan grandes como Delta.

2. Uno puede no rechazar la hipótesis nula de no diferencia, pero rechazar la hipótesis nula de diferencia y concluir que las proporciones son *equivalentes* dentro del rango de equivalencia (es decir, definido por Delta).

3. Uno puede rechazar tanto la hipótesis nula de ninguna diferencia como la hipótesis nula de diferencia y concluir que las proporciones son *trivialmente diferentes*, dentro del rango de equivalencia (es decir, definido por Delta).

4. Uno puede dejar de rechazar tanto la hipótesis nula de ninguna diferencia como la hipótesis nula de diferencia y extraer una conclusión *indeterminada*, porque los datos tienen poco poder para detectar la diferencia o la equivalencia.

Análisis de costos.

Se realizó un análisis de microcosteo que consistió en tomar en cuenta cada uno de los recursos que se consumen para la atención de los pacientes y se multiplicaron por sus precios unitarios. Los resultados se analizaron por comparación de medias utilizando pruebas no paramétricas. Los costos indirectos también se analizaron por comparación de medias.

Debido a que se conoce que la distribución de los costos es altamente sesgada, estos se expresaron tanto en su escala normal como en escala logarítmica.

Análisis de costo-efectividad.

Se realizó una evaluación económica mediante el cálculo de las razones de costo-efectividad incremental, utilizando como regla de decisión un umbral de costo-efectividad determinado estocásticamente, con el enfoque del máximo beneficio neto en salud.

La fórmula para el cálculo de la razón de costo-efectividad incremental es la siguiente:

$$RCEI_{AB} = \frac{CM_B - CM_A}{EM_B - EM_A}$$

Donde:

RCEI_{AB}= Razón de costo efectividad incremental

CM_A= Costo medio de tratar a un paciente con la terapia A

CM_B= Costo medio de tratar a un paciente con la terapia B

EM_A= Efectividad media con la terapia A

EM_B= Efectividad media con la terapia B

11. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL PROTOCOLO

11.1 Estudio piloto

Antes del inicio del ensayo clínico se incluyeron 4 pacientes (2 por grupo) con el fin de evaluar los siguientes puntos:

- Logística del lugar (hospital, clínica de catéteres, casa, albergue)
- Logística de la aplicación de instrumentos
- Entrenamiento del personal para la aplicación de los mismos
- Entrenamiento del personal que dará la atención médica
- Evaluación del entendimiento por parte de los pacientes y familiares de la EVA
- Verificación de que el flujograma se llevara a cabo de manera adecuada
- Determinar los posibles problemas que enfrentarán los investigadores en el desarrollo del protocolo

11.2 Desarrollo del Estudio

Posterior a conocer los resultados del estudio piloto se inició el reclutamiento de paciente en un horario de 8 a 15 horas, de lunes a sábado.

Un pediatra se encargó de identificar a los posibles candidatos. Se invitó al cuidador primario (y al sujeto cuando sea mayor de 8 años de edad) a participar en el protocolo y en caso de aceptar se solicitó la firma de las cartas de consentimiento informado (anexo 2) y asentimiento del menor (anexo 3) en niños mayores de 8 años de edad. Éste fue el día 0 del estudio.

Una vez que el cuidador primario firmó el consentimiento informado se asignó un número consecutivo a cada sujeto, para ser identificado exclusivamente por el número. El pediatra solicitó al médico general encargado de la aleatorización, que le proporcionó el sobre que correspondía al número de protocolo asignado al paciente y que contenía el grupo al que se incluyó (ambulatorio u hospitalario). Se registraron variables demográficas y características clínicas de cada sujeto (anexo 5). Se realizó la toma de una muestra de sangre para biometría hemática y PCR.

Los sujetos que fueron asignados al grupo ambulatorio se dieron de alta a su domicilio, o en caso de vivir a más de 1 hora de distancia del hospital fueron egresados a la AMANC, Casa de la Amistad o Casa Ronald McDonald, según les correspondía por cercanía. Se les proporcionó el medicamento (cefixima) y de manera oral y escrita se les dieron indicaciones a los cuidadores primarios respecto a cómo, cuánto y cuando administrar el antibiótico a los sujetos. Así mismo se explicó y se proporcionó por escrito el formato con datos de alarma (anexo 6) y el “diario del paciente”, en donde el familiar llevó por escrito el registro de la temperatura (3 tomas al día), de los síntomas o molestias que pudiera presentar el paciente y de los horarios de administración y dosis del cefixima (anexo 4).

Los sujetos del grupo ambulatorio fueron citados diariamente por la mañana para ser revisados por un médico pediatra y decidir si puede continuar con el manejo ambulatorio. En el seguimiento diario se interrogó al cuidador primario sobre datos de alarma y se realizaron toma de signos vitales, exploración física completa y anotación de observaciones en el expediente de protocolo.

Los familiares del grupo ambulatorio diariamente contestaron un cuestionario de costos (anexo 7).

Todos los días se recabó el diario del paciente (anexo 4) y se verificó su adecuado llenado. Se vigiló el cumplimiento de las asistencias diarias. En caso de que un sujeto no acudiera a alguna consulta de seguimiento, se contactó al cuidador primario por vía telefónica y, en caso necesario, se acudió a buscar a su casa.

En los días 2 y 4, se realizó toma de productos hemáticos (biometría hemática), para valorar datos de recuperación medular. En caso de no documentarse recuperación medular se tomó nuevamente biometría hemática cada 72hrs hasta documentar recuperación medular. La participación del sujeto terminó cuando se tuvo un RAN ≥ 500 o cuando se completaron 14 días de medicamento.

En el grupo de sujetos hospitalizados, el pediatra realizó diariamente interrogatorio de síntomas y exploración física completa a los pacientes. La enfermera de la sala correspondiente administró los bolos del antibiótico preparado previamente en el centro de mezclas y lo administró por una vena periférica cada 8 horas. Se interrogó a la enfermera en

turno y se revisó el expediente clínico para obtener datos acerca de los insumos utilizados en el cuidado del paciente (anexo 8). Se interrogó al familiar acerca de los gastos realizados a consecuencia del cuidado del paciente en el hospital (anexo 7).

La toma de productos sanguíneos y finalización de la participación del sujeto se dio de la misma manera que en el brazo ambulatorio.

Si un sujeto del grupo ambulatorio presentase un desenlace desfavorable (fiebre, evidencia de foco infeccioso, inestabilidad hemodinámica no atribuible a líquidos o reacción adversa asociada a medicamento), se reingresó al hospital para recibir manejo intravenoso. Si el desenlace desfavorable ocurrió en sujeto del grupo hospitalario, se valoró en conjunto con su médico tratante la necesidad de cambio de antibiótico. Dado que se realizó un análisis por intención a tratar, estos sujetos no salieron del protocolo y se continuó recolectando información clínica y de insumos (anexo 9) hasta la resolución del desenlace desfavorable.

Los resultados de los cuestionarios fueron trasladados a la base de datos de forma anónima.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Con base en las disposiciones del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (DOF 02-04-2014), esta investigación se clasificó como una categoría III con riesgo mayor que el mínimo. El volumen total de sangre que se extrajo durante todo el estudio no fue mayor al 10% del volumen circulante.

Este estudio se apegó a los principios de buena práctica clínica basados en la declaración de Helsinki. Dado que este estudio involucra población vulnerable, se tomaron las siguientes medidas:

Se solicitó la firma de la carta de consentimiento informado por escrito al cuidador primario (anexo 2) y carta de asentimiento del menor en aquellos pacientes mayores de 8 años de edad (anexo 3). Se brindó información acerca de los objetivos, métodos, beneficios e incomodidades del proyecto, respetando la decisión de salir del protocolo en el momento que lo decidiera, y fomentando en todo momento la seguridad del sujeto y su familia.

Este proyecto fue sometido a revisión por el Comité de Ética local para su estudio y aprobación, en forma escrita y previo al inicio del estudio.

La información de los sujetos es confidencial y está resguardada en un lugar seguro. Los expedientes del protocolo no contienen el nombre del sujeto, sino un número consecutivo, cuya correspondencia al nombre del paciente solo la saben los investigadores. Cuando se publiquen los resultados no se hará referencia particular a los sujetos o a sus nombres.

Los eventos adversos fueron reportados por el médico y por el cuidador primario a través de una hoja de datos de alarma (anexo 5) y evaluados y corroborados por el médico pediatra del estudio. La resolución de cualquier evento adverso se llevó a cabo en el hospital donde se estaba tratando al paciente (HIM, INP, HJM) con los fondos del protocolo de investigación. Los gastos asociados al evento adverso se cuantificaron diariamente en una hoja especial para ello. (anexo 9)

13. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Ver formato de bioseguridad local de las Instituciones participantes.

14. RESULTADOS

Estudio piloto

Del 1 de marzo al 30 de mayo de 2015 se realizó el estudio piloto. Se incluyeron 2 pacientes en el grupo ambulatorio y 2 pacientes en el grupo hospitalario. La edad promedio fue de 7 años (rango 3 a 9 años), todos cursaron con leucemia linfoblástica aguda. Todos presentaron un desenlace clínico favorable.

Este estudio sirvió corroborar la adecuada logística del desarrollo del protocolo, para calibrar los instrumentos de medición de las preguntas del análisis de microcosteo (costos indirectos) y se obtuvieron los catálogos de costos institucionales.

La calibración consistió en realizar a 20 familiares las preguntas del anexo 7, de tal forma que verdaderamente se obtuviera la información que se deseaba. Esto se realizó debido a que el nivel socio-cultural de los familiares suele ser de medio a bajo y en varias ocasiones observamos que no entendían lo que se les quería preguntar. Como resultado de este ejercicio se realizó un listado de las preguntas que se debían plantear a los cuidadores primarios (anexo 10)

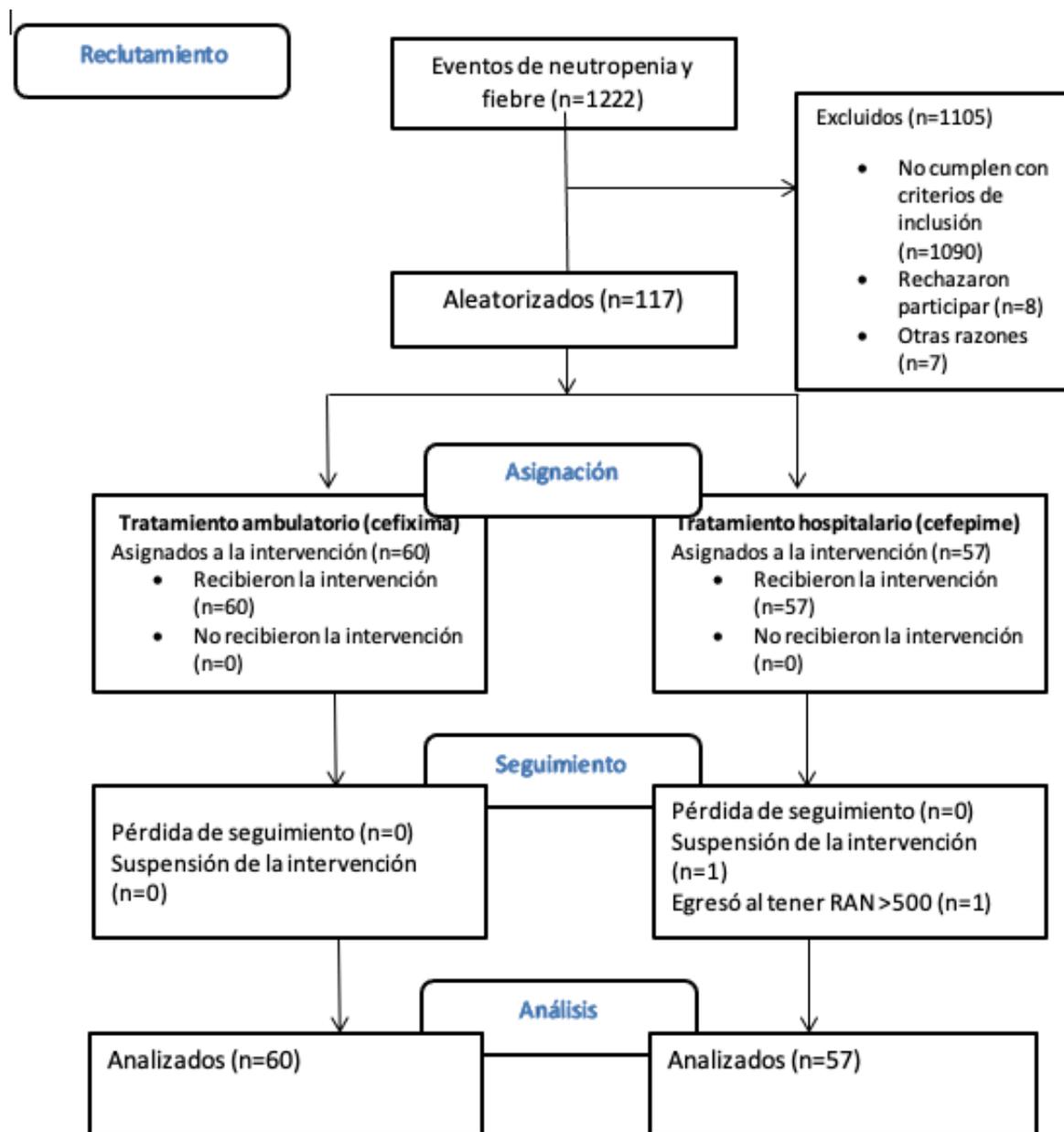
Se generaron manuales de procedimientos para el correcto llenado de todos los anexos (presentados por separado) y se creó una aplicación para tableta electrónica que se utilizó para la captura de la información en los 3 hospitales participantes.

Características basales de los episodios de neutropenia y fiebre

El estudio se inició a partir del 1 de julio de 2015 y hasta el 30 de septiembre de 2017. Se identificaron en las 3 instituciones 1222 eventos de NF. En la evaluación posterior a las primeras 48 a 72 horas de tratamiento empírico con cefepima para identificar a los posibles candidatos al protocolo, se excluyeron 1105 eventos de NF por las siguientes razones: 1090 no cumplieron criterios de inclusión, 8 rechazaron participar y 7 se excluyeron por otros motivos no considerados inicialmente como criterios de exclusión: 4 eventos fueron identificados y evaluados después de las 72 horas de manejo antibiótico, 1 paciente cuadripléjica, 1 paciente con neumotórax y 1 paciente con farmacodermia). Se aleatorizaron 117 eventos de neutropenia y fiebre: 57 en el grupo hospitalario y 60 en el grupo ambulatorio. Todos los pacientes del grupo ambulatorio terminaron su participación conforme al protocolo y 56 de 57 (98.2%) sujetos en el grupo hospitalario terminaron su participación conforme al protocolo; el paciente que no completó su participación fue dado de alta por parte de su médico tratante antes de tener una

cuenta de neutrófilos mayor a 500. Todos los eventos fueron analizados con base en el grupo al que fueron aleatorizados. Imagen 1.

Imagen 1. Diagrama CONSORT de los eventos de neutropenia y fiebre analizados en el estudio.



El porcentaje de participación de los hospitales fue de la siguiente manera: Hospital Infantil de México Federico Gómez 80.3% (94), Instituto Nacional de Pediatría 15.3% (18) y Hospital Juárez de México 4.2% (5). Un sujeto participó en el estudio con 4 eventos de neutropenia y fiebre y 10 sujetos con 2 eventos cada uno.

De los sujetos aleatorizados el 58.9% (69) perteneció al sexo femenino y el 41.1% (48) al sexo masculino. La edad promedio fue de 7 años, con una desviación estándar (DE) de 4.1 años, una edad mínima de 1 año y máxima de 18 años. Las neoplasias hematológicas representaron el 66% (77) de los eventos de NF, y los tumores sólidos el 34% (40). El diagnóstico de base más frecuente fue leucemia linfoblástica aguda en un 56.4% (66) seguido de rhabdomiosarcoma con 8.5% (10) y de la leucemia mieloide aguda con 6.8% (8). El total de diagnósticos oncológicos se enlistan en la tabla 1. De los 76 pacientes con leucemia aguda el 55.5% (65) se encontraba en mantenimiento y el 9.4% (11) en consolidación.

Tabla 1: diagnóstico oncológico de los sujetos participantes en el estudio.

Diagnóstico oncológico	Frecuencia (n=117)	Porcentaje
LLA	66	56.4
LMA	8	6.8
Linfoma No-Hodgkin	3	2.5
Linfoma de Hodgkin	5	4.2
Neuroblastoma	4	3.4
Hepatoblastoma	2	1.7
Rabdomiosarcoma	10	8.5
Retinoblastoma	5	4.2
Sarcoma de Ewing	3	2.5
Tumor cerebral	6	5.0
Tumor de Wilms	2	1.7
Tumor células germinales	1	0.8
Otros sarcomas	1	0.8
Otro	1	0.8

Las características generales, tipo de neoplasia y parámetros de laboratorio fueron similares en ambos grupos de manejo después de la aleatorización y se resumen en la tabla 2. La única diferencia estadísticamente significativa fue el predominio del sexo femenino ($p=0.01$).

Tabla 2. Características generales y de laboratorio por grupo de tratamiento de 117 eventos de neutropenia y fiebre

	Tratamiento Ambulatorio (N=60)	Tratamiento Hospitalario (N=57)	p*
Edad (años)			0.55
Media	6.8	7.2	
IC 95%	5.7 – 7.9	6.2 – 8.3	
Sexo			0.01
Femenino	29 (49%)	40 (69%)	
Masculino	30 (51%)	18 (31%)	
Tipo neoplasia			0.33
Hematológica	37 (62%)	40 (70%)	
Tumor sólido	23 (38%)	17 (30%)	
Hospital			0.77
HIM	49 (82%)	45 (80%)	
INP	8 (14%)	10 (17%)	
HJM	3 (5%)	2 (3%)	
Temperatura máxima (°C)	38.4	38.5	0.26
Leucocitos, /mm ³			0.95
Media	1,737	1,749	
IC 95%	1,492 – 1,983	1,470 – 2,027	
RAN, x10 ³ /mCL			0.13
Media	280	248	
IC 95%	250 - 309	218 - 278	
RAM, x10 ³ /mCL			0.85
Media	433	420	
IC 95%	321 - 546	326 - 513	
Hemoglobina, mg/dl			0.30
Media	12.4	10.7	
IC 95%	9.3 15.4	10.3 – 11.2	
Plaquetas, x10 ³ /mCL			0.64
Media	208	196	
IC 95%	169 - 248	159-232	
Uso FECG			0.94
No	46 (77%)	44 (77%)	
Si	14 (23%)	13 (23%)	

HIM= Hospital Infantil de México, INP= Instituto Nacional de Pediatría, HJM= Hospital Juárez de México, RAN= Recuento absoluto de neutrófilos, RAM=recuento absoluto de monocitos, FECG= Factor estimulante de colonias de granulocitos, IC=Intervalo de confianza

*Se realizó Chi² para variables categóricas y t student para variables numéricas

Evaluación de seguridad y eficacia

El análisis de seguridad de la estrategia de manejo ambulatorio se basó en la ocurrencia de algún desenlace desfavorable con base en las definiciones previamente descritas. En el grupo de manejo ambulatorio vía oral el 100% (60) de los sujetos presentó un desenlace favorable, en comparación con el 93.1% (53) de los sujetos en el grupo hospitalario intravenoso ($p=0.05$). Los desenlaces desfavorables presentados en el grupo hospitalario fueron: 3 fallas terapéuticas con reinicio de fiebre y necesidad de cambio del antibiótico y un paciente que fue egresado del hospital por decisión de su médico tratante sin tener un RAN >500 . Las características generales y manejo de los 4 desenlaces desfavorables se resumen en la tabla 3. Ningún sujeto dentro del estudio requirió manejo en terapia intensiva. No se reportó ninguna muerte.

Las 3 fallas terapéuticas fueron: 1) una infección nosocomial por Influenza B. Este paciente ingresó al hospital durante la temporada invernal por un evento de NF sin foco. Durante su estancia inicial en urgencias es probable que haya estado en contacto con pacientes con infecciones respiratorias pues a las 72 horas de hospitalización, después de haber sido reclutado para el protocolo presentó fiebre y rinorrea hialina, se tomó un panel de virus respiratorios donde se reportó Influenza B. Se inició manejo con oseltamivir por 5 días y el paciente resolvió el cuadro infeccioso sin eventualidades. 2) Una infección del torrente sanguíneo relacionada a catéter puerto por *Ochrobactrum anthropi*. Este paciente presentó fiebre después de haber sido ingresado al protocolo (con hemocultivos periféricos tomados al inicio del evento de NF que se reportaron sin desarrollo de microorganismos) por lo que según las guías de manejo del hospital se progresó el esquema antibiótico a meropenem con amikacina. En el abordaje en búsqueda del posible foco de infección se tomaron nuevos hemocultivos periféricos y central (del catéter puerto), de los cuales se reportó a las 48 horas de incubación el crecimiento de *Ochrobactrum Anthropi*. Con base en el perfil de susceptibilidad de la bacteria se decidió continuar el manejo con meropenem y completar 14 días de manejo antibiótico. Y 3) un reinicio de fiebre sin foco infeccioso documentado que, con base en las guías de manejo de la NF en la institución participante, requirió la progresión empírica del antibiótico a meropenem con amikacina. En los cultivos del abordaje infeccioso no se documentó crecimiento de microorganismos y se completó un esquema empírico de 7 días.

Tabla 3. Características de los 4 eventos de neutropenia febril con desenlace desfavorable.

Criterios de desenlace desfavorable								
Grupo tratamiento	Edad (años)	Tipo cáncer	Falla tratamiento	Nuevo foco infección	Inestabilidad hemodinámica	Muerte	Resultado microbiológico	Tratamiento
Hospitalario	7	LLA	+	-	-	-	Influenza B	oseltamivir
Hospitalario	12	LLA	-	+	-	-	<i>Ochrobactrum anthropi</i>	meropenem
Hospitalario	10	LLA	+	-	-	-	-	meropenem
Hospitalario	1	LLA	+	-	-	-	-	Egreso sin antibiótico*

LLA= Leucemia linfoblástica aguda

*El paciente fue egresado del hospital por decisión de su médico tratante sin fiebre pero haber resuelto la neutropenia.

La eficacia se evaluó con base en la necesidad de cambio de esquema antibiótico por reinicio de fiebre. Ningún paciente del grupo ambulatorio requirió del cambio de esquema antibiótico mientras que el 5% de los sujetos del grupo hospitalario (3/58) requirieron la progresión del esquema antibiótico. 2 sujetos fueron progresados a meropenem con amikacina y 1 sujeto a oseltamivir.

La duración promedio del tratamiento antibiótico fue similar en los 2 grupos de estudio, siendo de 4.6 días (DE 4.5, IC 95% de 3.5 – 5.8 días) en el grupo ambulatorio y de 4.4 días (DE 2.5, IC 95% 3.7 – 5.0 días) en el grupo hospitalario (p=0.70).

Eventos adversos

En el grupo experimental (manejo ambulatorio), se reportó un 3.3% de eventos adversos (2/59). Una cefalea y 1 vómito. Estos eventos se clasificaron, con base en la NOM-220-SSA1-2012, como leves, por lo que no fueron considerados como falla al tratamiento. No se dio seguimiento activo a los eventos adversos del grupo hospitalario.

Se tenía contemplado realizar un análisis interino para evaluar la seguridad de la maniobra de manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral, cuando se completara una tercera parte de la n total del estudio (40 eventos), pero debido a que ningún sujeto del grupo ambulatorio presentó un desenlace desfavorable no se realizó dicho análisis.

Análisis de Micro-costeo

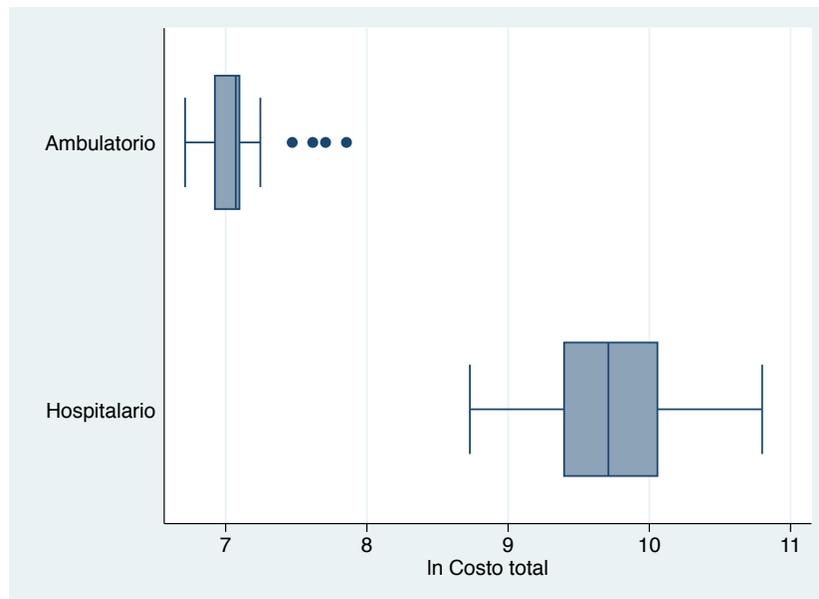
Se compararon los costos directos e indirectos de ambos grupos de manejo, incluyendo costos por hospitalización, por recursos humanos, laboratorios, antibióticos e insumos. Las medias de dichos costos por grupo de tratamiento se resumen en la tabla 4. En el grupo hospitalario el costo directo más elevado fue el asociado al pago de los recursos humanos del hospital (médicos, enfermeras y otros trabajadores de la salud) con un promedio de \$7,737.82 (DE \$4,244.41), seguido del pago de los días de hospitalización con un promedio de \$6,873.86 (DE \$3774.74).

Tabla 4. Promedio de los costos directos del grupo de manejo ambulatorio y hospitalario de 117 eventos de neutropenia y fiebre.

Costos	Grupo Ambulatorio N=60	Grupo Hospitalario N=57
Días de hospitalización	0	\$6,873.86 (DE \$3,774.74)
Laboratorios		
Biometría hemática	\$530.80 (DE \$209.51)	\$591.03 (DE \$469.03)
Recursos Humanos (médicos, enfermería)	0	\$7,737.82 (DE \$4,244.41)
Antibióticos		
Cefixima	\$661.50 (DE \$138.46)	NA
Cefepima	NA	\$3,498.94 (DE \$4,039.48)
Insumos	0	\$286.62 (DE \$221.96)
Costo Total	\$1,192.30 (DE \$307.15)	\$18,988.28 (DE \$9,040.52)

De acuerdo con la prueba de Shapiro-Francia se pudo asumir que la distribución del costo total sigue una distribución normal. El promedio de los costos directos de los sujetos en el grupo ambulatorio fue de \$1,192.30 (DE \$307.15) mientras que el promedio de los costos directos de los pacientes en el grupo hospitalario fue de \$18,988.28 (DE \$9,040.52), $p < 0.001$ (prueba de Kolmogorov Smirnov) (Imagen 1).

Imagen 1: Diagrama de cajas observándose la diferencia entre el promedio de los logaritmos de los costos directos totales entre ambos grupos de estudio.



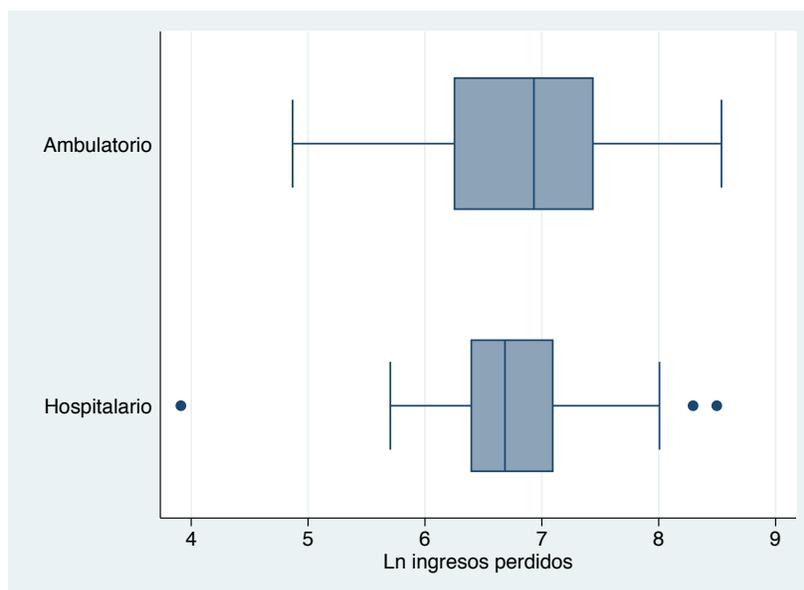
Análisis de costos indirectos

Se preguntó a los familiares si habían tenido que abandonar sus actividades por cuidar a su paciente. En el Grupo ambulatorio el 48% (29) respondió que si, el 32% (19) que no y el 20% (12) de manera parcial. En el grupo hospitalario el 66% (37) respondió que si, el 21% (12) respondió que no y el 13% (7) contestó que parcialmente. No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre el cese de actividades entre los familiares de los pacientes de ambos grupos de manejo ($p=0.17$, Chi2 de Pearson).

Se preguntó a los familiares el ingreso que habían dejado de percibir por cuidar al paciente durante el evento de neutropenia y fiebre. En el grupo ambulatorio el 40% (24) dijo haber dejado de percibir ingresos, el 53% (32) dijo que no y el 7% (4) dejó de percibir ingresos de una manera parcial. En el grupo hospitalario el 47% (26) respondió que si, el 48% (27) que no y el 5% (3) de manera parcial. No se observó una diferencia significativa entre los grupos de manejo. ($p=0.77$, Chi2 de Pearson).

La comparación de los promedios de ingresos perdidos por los familiares se encuentra en la imagen 2. Se observó un promedio de los costos indirectos de \$642.44 (DE \$1,093.71), logaritmo del ingreso perdido 6.86 (DE 0.85) en el grupo ambulatorio versus un promedio de los costos indirectos de \$641.13 (DE \$1,029.39), logaritmo del ingreso perdido 6.75 (DE 0.91) en el grupo hospitalario. No hubo diferencia significativa entre los grupos. ($p=0.99$, prueba de Kolmogorov-Smirnov).

Imagen 2: Diagrama de cajas observándose la diferencia entre el promedio de los ingresos perdidos por los familiares en ambos grupos de estudio



Análisis de Costo-Efectividad

Para evaluar el perfil de costo-efectividad de ambos grupos de manejo se planteó calcular la razón de costo-efectividad incremental, pero debido a que en el grupo ambulatorio no se ha presentado un desenlace clínico desfavorable no se pudo realizar el cálculo de dicha razón. Lo que se pudo observar es que el manejo ambulatorio ahorra en promedio \$17,795.98, en comparación con el manejo hospitalario (Tabla 5). Esto evidencia que el manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral es una estrategia dominante desde la perspectiva de la evaluación económica en salud al ser, hasta este momento, de menor costo y con mayor efectividad.

Tabla 5. Análisis de costo-efectividad incremental

	Costo (promedio) total	Costo Incremental	Efectividad (No. Eventos desfavorables)	Efectividad Incremental
Grupo Ambulatorio	\$1,192.30	- \$ 17,795.98	0	- 4
Grupo Hospitalario	\$18,988.28		4	

15. DISCUSIÓN

En la actualidad, la posibilidad de manejar de manera ambulatoria los eventos de neutropenia y fiebre en paciente pediátricos es una estrategia que resulta atractiva debido a la posibilidad de disminuir los riesgos inherentes a la hospitalización, así como los costos de los gastos de la hospitalización. Pese a ello, no existe un consenso universal de qué pacientes pueden beneficiarse de manera segura de este tipo de manejo y, a pesar de que existe evidencia del uso de esta estrategia en países desarrollados, en los países en vías de desarrollo la información es más limitada.

En el presente estudio observamos que el manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral con cefixima es tan seguro como el manejo hospitalario con cefepima: 100% versus 93.1% respectivamente, además de que desde la perspectiva económica es costo-efectivo.

En Argentina un grupo de investigadores liderados por el Dr. Paganinni ha estudiado la seguridad del manejo ambulatorio de los pacientes de bajo riesgo. Inicialmente compararon el manejo ambulatorio con cefixima versus el manejo ambulatorio con ceftriaxona intramuscular, observando un desenlace favorable en el 98.6% de los sujetos que recibieron cefixima versus el 97.5% de los sujetos que recibieron ceftriaxona.¹⁷ Nuestro estudio arroja resultados similares con un desenlace favorable en el 100% de los sujetos manejados con cefixima versus el 90.9% de los sujetos con cefepima. Los pacientes con desenlace desfavorable tenían leucemia en inducción a la remisión, neuroblastoma grado IV con enfermedad progresiva y síndrome de Down. Todos los sujetos fueron manejados de manera ambulatoria y en nuestro estudio solo los sujetos que recibieron cefixima.

En años posteriores el mismo grupo de investigadores estudió en 93 pacientes la eficacia del uso de ciprofloxacino posterior a una dosis inicial de ceftriaxona + amikacina versus la administración de ceftriaxona + amikacina por 2 días, seguido del uso de cefixima, ambos esquemas dentro de un escenario de manejo ambulatorio en 7 días totales de tratamiento.⁴¹ Si bien, los resultados de este estudio también demostraron la efectividad del uso ambulatorio tanto de ciprofloxacino como de cefixima (100% vs 97.7% respectivamente) la utilización de un estándar de 7 días de antibiótico no siempre puede ser la estrategia más segura de manejo pues existen pacientes cuya neutropenia puede durar hasta 14 días o más y persistir el riesgo de bacteriemia. En nuestro estudio, 29 sujetos (24.7%) tuvieron una duración del evento de neutropenia y fiebre de 7 días o más, por lo que consideramos más prudente la duración del esquema antibiótico durante todo el evento de neutropenia, ya que en los hospitales participantes no se tiene una escala estandarizada y validada para clasificar los eventos de neutropenia y fiebre de bajo riesgo, por lo que no se podría generalizar la recomendación de las guías pediátricas para el manejo de neutropenia y fiebre en niños, en las que se refiere que

en los pacientes clasificados de bajo riesgo se puede considerar la suspensión del manejo antibiótico cuando se observe una tendencia hacia la recuperación de los neutrófilos, aunque estos no hayan llegado a una cifra de RAN mayor a 500.

A falta de una escala de evaluación de riesgo estandarizada para nuestra población, en nuestro estudio realizamos una recopilación de diferentes características de las neoplasias, parámetros clínicos y de laboratorio, que en otros estudios han sido utilizados para clasificar a los pacientes como de bajo riesgo de una infección bacteriana invasora.³⁻⁸ En nuestro estudio excluimos a los sujetos con neutropenia profunda (RAN <100), trombocitopenia menor a 30,000, con nadir corto de quimioterapia (<7 días desde el inicio de la quimioterapia), mucositis grado III o IV, leucemias en inducción a la remisión o en recaída (sin remisión), con enfermedad progresiva, bacteriemia, foco infeccioso documentado, hemodinámicamente inestables o con choque séptico, o cualquier otro requerimiento de soporte con oxígeno, alimentación parenteral o administración de líquidos intravenosos. A diferencia del primer estudio de Paganinni,¹⁷ en el que los pacientes que presentaron desenlace desfavorable tenían leucemia en inducción a la remisión, neuroblastoma grado IV con enfermedad progresiva y síndrome de Down, nuestros sujetos de estudio tuvieron criterios de selección más estrictos, disminuyendo la posibilidad de fallas al tratamiento ambulatorio ya que es bien sabido que uno de los puntos críticos para el éxito de las diferentes maniobras de manejo es la apropiada identificación de los pacientes de bajo riesgo.

El grupo latinoamericano que más ha publicado respecto a escalas de bajo riesgo de infección bacteriana invasora es el de la Dra. Santolaya en Chile.^{5,7,8} Con base en su escala de bajo riesgo, ellos realizaron un ensayo clínico sobre el manejo ambulatorio después de haber recibido previamente un mínimo de 3 días con ceftriaxona más teicoplanina por vía intravenosa, comparando el continuar recibiendo antibióticos de forma intrahospitalaria contra recibir tratamiento intravenoso o vía oral (cefuroxima) de forma ambulatoria asistiendo diariamente al hospital para revisión y administración del medicamento. El grupo ambulatorio tuvo un desenlace favorable en el 95% versus el 94% del grupo hospitalario (p= no significativa). Si bien, en este estudio se utilizó una escala de evaluación de riesgo validada previamente, uno de los pacientes ambulatorios presentó choque séptico y muerte debido a una bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa*.³²

Existe la controversia respecto a si se debe cubrir *P. aeruginosa* en los pacientes con neutropenia y fiebre de bajo riesgo, las recomendaciones de las guías internacionales tanto pediátricas como de adultos sugieren cubrir a esta bacteria de manera inicial.^{1,3} En el meta-análisis realizado por Vidal et al,¹⁴ de 22 ensayos clínicos en adultos y niños sobre el manejo por vía oral versus intravenoso de los eventos de neutropenia y fiebre, se observó que la mayoría de los estudios utilizó quinolonas: 2 estudios una quinolona con acción antineumocócica (ciprofloxacino), 7 estudios con otras quinolonas, 11 estudios una combinación de quinolonas con un medicamento con cobertura contra cocos Gram positivos y

2 estudios con cefixima. Si bien, la mayoría de los estudios di una cobertura contra *Pseudomonas* con una quinolona, en este estudio no se observó una mayor falla al tratamiento por vía oral con los diferentes esquemas antibióticos utilizado. Cabe recalcar que los 2 estudios que utilizaron cefixima, el cual es el antibiótico que utilizamos en nuestro estudio, fueron estudios en población pediátrica. Uno reportó desenlace desfavorable por nueva colonización *Pseudomonas* tanto en el grupo de manejo con cefixima como de antibiótico intravenoso.¹⁸⁸ En nuestro estudio, el objetivo de permitir las primeras 48 a 72 horas de manejo estándar intravenoso con cefepima y la vigilancia diaria del crecimiento de algún microorganismo en los cultivos iniciales de sangre y orina, previo a la inclusión de los sujetos en el estudio, fue planteado para tener una posibilidad baja de incluir a algún sujeto con bacteriemia por *Pseudomonas* u otro microorganismo que no fuera sensible en el grupo de la maniobra ambulatoria con cefixima.

La efectividad del uso de cefixima en el manejo ambulatorio de la neutropenia y fiebre en pacientes pediátricos ha sido reportada en otros estudios como el de Shenep et al¹⁸ y Paganinni et al¹⁷. En el primer estudio, se reportó una falla al tratamiento del 28% en el grupo con cefixima oral versus 27% en el grupo intravenoso hospitalario ($p=1.0$). En este estudio es posible que la falla al tratamiento haya sido mayor a lo reportado por nuestro estudio (0% en el grupo ambulatorio y 2.7% en el grupo hospitalario), debido a que en el estudio incluían pacientes con neutropenia profunda (más de 2/3 de la población de estudio) en inducción a la remisión e incluso que persistieran con fiebre, todos ellos criterios de exclusión de nuestro estudio. En comparación con el segundo estudio, la eficacia del grupo ambulatorio (98.6%) y el grupo hospitalario (97.5%) fue bastante más similar a lo reportado en nuestro estudio (100% grupo ambulatorio y 97.7% en el grupo hospitalario).

En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes que participaron tenían como diagnóstico de base leucemia linfoblástica aguda, esto a diferencia de otros estudios como los de Paganinni et al,^{17,41,42} Santolaya et al³² y el de Freifeld et al,⁴² en donde la mayoría de los sujetos tenían tumores sólidos, en los que es bien sabido que la duración de la neutropenia es menor en comparación con las neoplasias hematológicas. Si bien, el diagnóstico de base de neoplasia hematológica podría considerarse como de mayor riesgo para falla al tratamiento por vía oral, en el meta-análisis de Vidal,¹⁴ no se demostró una diferencia en la falla al tratamiento por vía oral entre los pacientes con tumores sólidos (RR 0.89, IC 95% 0.70 a 1.12), en comparación con los pacientes con neoplasias hematológicas (RR 1.04, IC 95% 0.84 a 1.28). En nuestro estudio, los pacientes con neoplasias hematológica no presentaron mayor falla al tratamiento ambulatorio con cefixima.

Para poder comparar más adecuadamente los costos de nuestro estudio convertiremos los resultados obtenidos en pesos mexicanos a dólares estadounidenses (USD), con un valor cambiario de 1 USD = \$18.15 MXN para el 21 de septiembre de 2017. Obtuvimos un promedio de los costos directos de los sujetos en el grupo ambulatorio de USD \$69.83, y de los pacientes

en el grupo hospitalario de USD \$ 1,053.98. En el grupo hospitalario el costo directo asociado al pago de los recursos humanos fue en promedio de USD \$ 403.00 y del pago de los días de hospitalización de USD \$ 378.51.

Respecto a los costos, la literatura ha evidenciado consistentemente que el manejo ambulatorio es substancialmente menos costoso que el manejo hospitalario de la neutropenia y fiebre. En un estudio en Estados Unidos de América (EUA) que abarcó a 10 centros oncológicos se estimó el costo total del tratamiento ambulatorio de la neutropenia y fiebre en USD \$6,905 comparado con USD \$21,601 de manejo hospitalario (siendo el 83% asociado directamente a los gastos de la hospitalización).²⁷ Al igual que en nuestro estudio, los costos directos, representan la parte más importante de la diferencia en costos de las maniobras de manejo.

Comparando nuestros resultados con la población pediátrica chilena estudiada en un ensayo clínico por el grupo de Santolaya,³² quienes reportan una media del costo del manejo ambulatorio de USD \$638.00 versus USD \$ 903.00 del manejo hospitalario ($p=0.003$); en nuestro estudio se observa una diferencia aún mayor en la media de los costos del grupo ambulatorio (USD \$69.83) versus el grupo hospitalario USD \$ 1,053.98 ($p<0.001$). Si bien, ellos no especifican el valor monetario en dólares norteamericanos de los días-cama hospitalización, días-cama “transitoria” y visitas médicas, reportan un promedio de esos 3 “gastos por cuidado médico” de USD \$ 198 y USD \$ 477 en el grupo ambulatorio y hospitalario respectivamente. Si realizamos la suma de dichos gastos en nuestro estudio (días-cama hospitalización más visitas médicas), obtenemos un promedio de USD \$ 781.51 correspondientes a “gastos por cuidado médico” que es 1.6 veces mayor al gasto en el grupo hospitalario del estudio de Santolaya.

Los resultados de un estudio de cohorte retrospectiva de pacientes pediátricos en EUA reportaron un costo promedio de USD \$ 6,081 para el manejo ambulatorio versus USD \$ 11,236 para el manejo hospitalario de la FN.³¹

Es evidente que el manejo ambulatorio de este tipo de pacientes es menos costoso, pero por otro lado podemos observar que de manera general el tratamiento de este mismo padecimiento en otros países como Chile y EUA es significativamente más costoso. Algunas limitantes para poder comparar estos costos es que se desconoce la información exacta del total de costos contemplados, el tipo de insumos y materiales consumidos, así como los costos unitarios correspondientes a los “gastos por cuidados médicos”.

Por último, nuestro estudio con costos reales del manejo ambulatorio por vía oral de los eventos de neutropenia y fiebre, evidencia que esta maniobra es costo-efectiva. Esto contrasta con el estudio de Teufel et al,³³ quienes con base en un modelo de costo-utilidad encontraron que la administración intravenosa de antibióticos de forma ambulatoria es la opción más costo-efectiva en comparación con la administración ambulatoria de antibióticos orales. Dichos resultados se obtuvieron con base en una percepción de mayor tasa de readmisiones entre los que recibirían

antibióticos orales y una mejor calidad de vida relacionada con la salud observada con la terapia intravenosa.

Nuestro estudio tiene varias limitantes. Primero, el estudio fue abierto, pero debido a que la maniobra experimental consistía en el egreso del paciente con antibiótico por vía oral, no fue posible enmascarar la maniobra. Se trató de minimizar este efecto haciendo que el analista de los datos desconociera a qué estrategia de manejo correspondía cada grupo. Segundo, este estudio contaba con criterios de exclusión estrictos, que pudo haber favorecido la selección de sujetos con muy bajo riesgo de infección y que, por lo tanto, fuera poco frecuente que se presentaran desenlaces desfavorables en la población estudiada. Tercero, debido a que el manejo antibiótico intravenoso con cefepima es el estándar de tratamiento en nuestra institución, no se dio un seguimiento activo de los posibles eventos adversos en este grupo de pacientes.

16. CONCLUSIONES

En niños con neutropenia y fiebre secundaria a quimioterapia de bajo riesgo la seguridad y eficacia del manejo secuencial intravenoso-oral de manera ambulatoria con cefixima fue tan seguro y efectivo como el manejo hospitalario con cefepima.

El manejo ambulatorio secuencial intravenoso-oral es una estrategia dominante desde la perspectiva de la evaluación económica en salud al ser, hasta este momento, de menor costo y con mayor efectividad.

17. FUENTES DE FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Financiamiento

Este estudio fue aceptado por la convocatoria 2014 del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social SS/IMSS/ISSSTE-CONACYT, con número 233555 y en la convocatoria de fondos federales 2014 del Hospital Infantil de México Federico Gómez con número de registro HIM-2014-026 SSA 1154.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, 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. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56–e93.
2. Santolaya ME, Rabagliati R, Bidart T, Payá E, Guzmán AM., et al. Consenso Manejo racional del paciente con cáncer, neutropenia y fiebre. *Rev Chil Infect* 2005; 22 (Supl 2): S79-s113.
3. Lehnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol*. 2017;35(18):2082-2094.
4. Rackoff WR, Gonin R, Robinson C, Kreissman G, Breitfeld PP. Predicting the Risk of Bacteremia in Children With Fever and Neutropenia. *J Clinical Oncol*. 1996;4(3):919-924
5. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Cofré J, et al. Prospective Evaluation of a Model of Prediction of Invasive Bacterial Infection Risk among Children with Cancer, Fever, and Neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2002;35:678–83.
6. Hakim H, Flynn PM, Srivastava DK, Knapp KM, Li C, et al. Risk Prediction in Pediatric Cancer Patients With Fever and Neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 2010;29: 53–59.
7. Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A, Cofré J, Enríquez N, et al. Prospective, Multicenter Evaluation of Risk Factors Associated With Invasive Bacterial Infection in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. *J Clin Oncol* 2001;19(16):3415-3421.
8. Santolaya MA, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, King A, et al. Predictors of Severe Sepsis Not Clinically Apparent During the First Twenty-Four Hours of Hospitalization in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. A Prospective, Multicenter Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:538–543.
9. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Cofré J, et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22:3784-3789.
10. Ahmed N, El-Mahallawy HA, Ahmed IA, Nassif S, El-Beshlawy A, et al. Early Hospital Discharge Versus Continued Hospitalization in Febrile Pediatric Cancer Patients With Prolonged Neutropenia: A Randomized, Prospective Study. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49:786–792.
11. Brack E, Bodmer N, Simon A, Leibundgut K, Kühne T, et al. First-Day Step-Down to Oral Outpatient Treatment Versus Continued Standard Treatment in Children With Cancer and Low-Risk Fever in Neutropenia. A Randomized Controlled Trial Within the Multicenter SPOG 2003 FN Study. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:423–43.
12. Rivas-Ruiz R, Villasis-Keever M, Miranda-Navales G, Castelán-Martínez OD, Rivas-Contreras S. Outpatient treatment for people with cancer who develop a low-risk febrile neutropaenic event. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;19(3):CD009031.

13. Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chem.* 2004;54:29–37.
14. Vidal L, Ben dor I, Paul M, Eliakim-Raz N, Pokroy E, et al. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2013;10:CD003992.
15. Ficha técnica de Denvar®, Lab MERCK Farma y Química, S.A. Texto actualizado mayo 2001.
16. Manual de prescripción pediátrica y neonatal. Taketomo C, Hodding JH, Kraus D. Lexicomp. 18ª edición. Intersistemas, 2012-2013. pp279-280.
17. Paganini H, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febriles neutropenic children with cancer. *Cancer.* 2000;88(12):2848-52.
18. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, et al. Oral Cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infec Dis* 2001;32:36–43.
19. Zapata-Tarrés M, Klünder-Klünder M, Cicero-Oneto C, Rivera-Luna R, Ortega-Ríos Velasco F, et al. Análisis de la atención de las complicaciones durante el tratamiento de niños con leucemia linfoblástica aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012;69(3):218-225.
20. Rodríguez-Peña Y, Dorantes-Acosta E, Moreno-Espinosa S, Avilés-Robles M. Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Gac Mex de Oncol.* 2013;12(3):150-155.
21. Avilés-Robles M, Ojha RP, Miriam González M, Ojeda-Diezbarroso K, Dorantes-Acosta E, et al. Bacteremia and inpatient length of stay among pediatric cancer patients with febrile neutropenia in Mexico City. *American J of Infect Control.* 2014;42(11):1235-7
22. Ribeiro R, Hon-Pui CH. Acute complications. En: Hon Pui C, ed. *Childhood Leukemias.* Part IV. Memphis: Cambridge University Press; 1999. pp. 443-461.
23. Alvarado M, Peña A, Beckerat R. Complicaciones en la terapia de inducción a remisión en pacientes con leucemia linfoblástica aguda en el servicio de hemato-oncología pediátrica. *Honduras Pediatría* 2004;2:1-6.
24. Base SK, Fernández ID, Fisher SG, Asselin BL, Lyman GH, et al. Length of stay and Mortality Associated with Febrile Neutropenia Among Children with Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:7958-7966.
25. Rubio-Torres C, Sacristán J, Badia X, Cobo E, García-Alonso F. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin.* 2004;22(15): 578-83.
26. De Lalla F. Outpatient Therapy for Febrile Neutropenia. Clinical and Economic Implications. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(6): 397-413.

27. Speyer E, Herbinet A, Vuillemin A, Chastagner P, Briançon S. Agreement between children with cancer and their parents in reporting the child's health-related quality of life during a stay at the hospital and at home. *Child Care Health Dev* 2009;35:489-495.
28. Sung L, Feldman BM, Schwamborn G, Paczesny D, Cochrane A, et al. Inpatient versus outpatient management of low-risk pediatric febrile neutropenia: measuring parents' and healthcare professionals' preferences. *J Clin Oncol* 2004;22:3922-3929.
29. Cheng S, Teuffel O, Ethier MC, Diorio C, Martino J, et al.,. Health-related quality of life anticipated with different management strategies for paediatric febrile neutropaenia. *Br J Cancer* 2011;105:606-611.
30. Elting LS, Lu C, Escalante CP, Giordano SH, Trent JC, et al. Outcomes and Cost of Outpatient or Inpatient Management of 712 Patients With Febrile Neutropenia. *J Clin Oncol* 2008; 26:606-611.
31. Raisch DW, Holdsworth MT, Winter SS, Hutter JJ, Graham ML. Economic Comparison of Home-Care-Based versus Hospital-Based Treatment of Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia in Children. *Value in Health* 2003; 6(2):158-166.
32. Santolaya ME, Alvarez AM, Aviles CL, Becker A, Cofré J. et al. Early hospital discharge followed by outpatient management versus continued hospitalization of children with cancer, fever, and neutropenia at low risk for invasive bacterial infection. *J Clin Oncol* 2004; 22:3784-3789.
33. Teuffel O, Amir E, Alibhai SM, Beyene J, Sung L. Cost-effectiveness of outpatient management for febrile neutropenia in children with cancer. *Pediatrics* 2011;127:e279-286.
34. Phillips B, Wade R, Stewart LA, Sutton AJ. Systematic review and meta-analysis of the discriminatory performance of risk prediction rules in febrile neutropaenic episodes in children and young people. *Eur J Cancer* 2010; 46: 2950-2964.
35. Reporte de la 9ª sesión ordinaria del Comité para la Detección y Control de Infecciones Nosocomiales CODECIN Hospital Infantil de México Federico Gómez 2012.
36. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, 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. *Clin Infect Dis* 2011; 52:e56-93.
37. "NOM-220-SSA1-2012 para la Instalación y operación de la farmacovigilancia"
http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013
38. Hauck W. and Anderson S. A new statistical procedure for testing equivalence in two-group comparative bioavailability trials. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1984;12: 83-91.
39. Schuirmann DA. A comparison of the two one-sided tests procedure and the power approach for assessing the equivalence of average bioavailability. *J Pharmacokinet Biopharm.*1987;15: 657-680.
40. Tryon W and Lewis C. An inferential confidence interval method of establishing statistical equivalence that corrects Tryon's (2001) reduction factor. *Psychological Methods.* 2008;13(3): 272-7.

41. Paganinni H, Rodríguez-Briehcke T, Zubizarreta P, Latella A, Firpo V, et al. Oral ciprofloxacin in the management of children with cancer with lower risk febrile neutropenia. *Cancer* 2001;91(8):1563-7.
42. Paganinni H, Gómez S, Ruvinski S, Zubizarreta P, Fraquelli L, t al. Tratamiento ambulatorio secuencial parenteral-oral de niños con neutropenia y fiebre de bajo riesgo de mortalidad. *Arch argent pediatr* 2003; 101(1):31-36.
43. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, Chanock S, Lewis L, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341:305–11.

19. ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de los pacientes oncológicos con evento de neutropenia febril de bajo riesgo.

Paciente oncológico con evento de neutropenia febril:

RAN < 500/mm³ y temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ o 38°C en 2 ocasiones con 1 hora de diferencia.



Clasificación de Bajo Riesgo

Ausencia de todos los siguientes factores:

- Plaquetas < 30,000/mm³
- RAM < 100
- < 7 días desde el inicio de la quimioterapia al inicio de la fiebre
- Hipotensión arterial que no responde al manejo con cristaloides
- Recaída de leucemia
- Neumonía
- Colitis neutropénica
- Infección de tejidos blandos
- Infección de tejidos blandos asociada a sitio de venopunción o entrada de CVC
- Infección asociada a CVC
- Mucositis grado 3 o 4
- Cultivos positivos a las 48-72 horas
- Fiebre por más de 48-72 horas
- Presencia de alguna comorbilidad grave (alteración del estado de alerta, falla respiratoria, sangrado incoercible)

Anexo 2. Carta de Consentimiento Informado

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México, a _____ de _____ del 20_____.

Se invita a usted y a su hijo(a) _____ para que participe en el estudio de investigación titulado **“Seguridad y costo-efectividad de dos estrategias de tratamiento antibiótico (ambulatorio versus intrahospitalario) de la neutropenia febril en niños con cáncer. Ensayo clínico-económico multicéntrico”**, que se lleva a cabo en la unidad de oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y el Hospital Juárez de México (HJM).

Propósito del estudio

El propósito del estudio es evaluar que el recibir antibiótico por vía oral fuera del hospital (en su casa o en una casa de asistencia) es seguro y efectivo en niños como su hijo(a), que tiene una consecuencia de la quimioterapia conocida como neutropenia febril (es decir baja de las defensas y presencia de fiebre, que es una temperatura mayor a 38°C, por una probable infección). También se quiere conocer y comparar cuáles son los gastos que los familiares y el hospital tienen cuando se da el tratamiento antibiótico en el hospital o cuando se da en casa (o casa de asistencia).

Su hijo(a) ha sido invitado a participar en este estudio porque en estos momentos tiene un evento de neutropenia febril clasificado como de “bajo riesgo”, porque ha dejado de tener fiebre y ha tenido una buena evolución y respuesta al tratamiento. Al igual que a su hijo(a), otros 163 niños con las mismas características serán invitados a participar en este estudio.

Procedimientos

Si usted acepta que su hijo(a) participe en este estudio, los procedimientos que ocurrirán consisten en:

1. De manera “al Azar”, es decir, como lanzar una moneda al aire, su hijo(a) será asignado a continuar recibiendo el tratamiento antibiótico en el hospital, o a continuar recibiendo el

tratamiento en forma de jarabe en su casa. Si usted vive a más de una hora de distancia del hospital, por seguridad de su hijo(a) le corresponderá quedarse en una de las 3 siguientes casas de asistencia: “AMANC” o “Casa de la Amistad” o “Casa Ronald McDonald”. Estas casas de asistencia cuentan con habitaciones privadas con baño, comedor y áreas comunes de esparcimiento. Ustedes se quedarían en dicha casa de asistencia mientras completan los días de tratamiento antibiótico.

2. Si a su hijo(a) le toca recibir el antibiótico en casa o casa de asistencia, un transporte los traerá todos los días por la mañana al hospital, para que se revise a su hijo(a) y se corrobore que tiene una buena evolución. Durante esta visita se observará cómo su hijo se toma una de las dosis del antibiótico que le recetamos. En total, esta visita diaria durará aproximadamente una hora.

Todos los días que su hijo(a) esté recibiendo el antibiótico en la casa o casa de huéspedes, usted tendrá que tomarle la temperatura en la axila 3 veces al día y escribirla en una hoja que le daremos. También tendrá que escribir en esa hoja si su hijo presentó molestias y la hora y cantidad de antibiótico que tomó. Esta hoja deberá traerla todos los días cuando acuda con su hijo(a) a revisión. Los investigadores del estudio, le explicarán detalladamente cómo debe llenar esa hoja.

Respecto al medicamento que tomará su hijo en casa, se llama cefixima y es un medicamento que en Estados Unidos y en otros países ya se ha corroborado su seguridad y efectividad y que en algunos hospitales se usa rutinariamente para tratar la neutropenia febril en pacientes de “bajo riesgo”.

Los gastos generados por la estancia en la casa de asistencia, alimentos y traslados al hospital y desde el hospital serán cubiertos por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), quien es la Institución que aporta el dinero para realizar el estudio.

3. Si a su hijo(a) le tocó continuar recibiendo el antibiótico en el hospital, será revisado todos los días por un médico pediatra del estudio y la administración del antibiótico continuará siendo por la vena, como lo había sido desde el día que su hijo(a) ingresó al hospital.

4. Al momento del ingreso al protocolo y cada 48 horas, se tomará de su hijo(a) una pequeña muestra de sangre de 3ml, es decir, menos de una cucharadita, para ver cuándo las partículas de defensas (neutrófilos), se encuentren por arriba de 500. Cuando su hijo tenga este número o más de partículas y continúe sin fiebre suspenderemos el antibiótico y se terminará su participación en el estudio. También buscaremos en la primera muestra de sangre que le tomemos a su hijo(a) una partícula llamada PCR, que nos ayuda a saber si su hijo tiene la infección controlada. Este procedimiento es el que siempre se realiza cuando su hijo acude a

este hospital por presentar neutropenia febril y se hará tanto en los niños que toman el medicamento en casa o albergue, como los que reciben el medicamento en el hospital.

Las muestras de sangre será desechadas después de su procesamiento. La información de los resultados le será proporcionada por los médicos del estudio.

5. Todos los días mientras su hijo(a) este participando en el estudio se le pedirá a usted que nos conteste un cuestionario sobre el dinero que gasta cada día que su hijo es atendido en este hospital o que está recibiendo el antibiótico en casa/casa de asistencia. Este hoja, solo la llenan los familiares de niños que participan en este estudio. Toda esta información será confidencial y solo los investigadores tendrán acceso a ella. No se identificará el nombre de la persona que da la información ni el de su hijo. Esta hoja sólo se identificará con el mismo número de registro que su hijo tiene en el estudio, pero nunca con su nombre.

Cuando su hijo tenga sus partículas de defensa (llamadas neutrófilos) por arriba de 500 células y continúe sin fiebre, ese sería el último día en que tendrá que asistir al hospital. En promedio esperamos que esto tarde entre 5 a 7 días.

Posibles riesgos o complicaciones

Los principales riesgos o molestias para su hijo(a) en este estudio consisten en: 1) un pequeño dolor al momento de sacar la muestra de sangre, sin embargo esto se hará con equipo especial para minimizar el posible malestar, 2) es posible que le quede un pequeño moretón donde se tomó la muestra. En caso de que si hijo tenga alguna molestia puede llamar a las doctoras responsables del protocolo, cuyos teléfonos se encuentran en la última hoja de este documento.

Si su hijo(a) llega a tener alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá el tratamiento y seguimiento en este hospital. La complicaciones que en un porcentaje muy bajo de pacientes pueden ocurrir son: 1) reinicio de fiebre y 2) alergia a la cefixima. Los costos del manejo de estas complicaciones serán cubiertos en su totalidad por el CONACyT.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio

Los beneficios de este estudio no serán directamente para su niño(a) y no recibirá un pago por la participación de su hijo(a) en este estudio.

Si bien los beneficios directos para su hijo(a) pudieran no existir, los resultados del presente estudio ayudarán a ampliar el conocimiento sobre si algunos niños con neutropenia febril

pueden completar su tratamiento antibiótico en casa y si el hacer esto es menos caro para los familiares y para el hospital, para que en un futuro esto se pueda llevar a cabo de manera rutinaria.

Participación en el estudio

La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo(a) no participe en este estudio o si cambia de opinión y desea retirarlo estando ya dentro del estudio, usted es libre de hacerlo; esto no afectará la atención de su hijo, que seguirá siendo la misma que recibía hasta antes del estudio.

Privacidad y confidencialidad

Toda la información de su hijo(a) es confidencial y solo tendrán acceso o a ella los investigadores. La información que pueda ser utilizada para identificarlo(a) (por ejemplo: nombre, dirección y teléfono) será guardada de manera confidencial y por separado del expediente del hospital de su hijo(a). La información de su hijo(a) y de los cuestionarios que usted nos conteste solamente será identificada a través de un número único que asignaremos a su hijo(a) al inicio del estudio. Los códigos que identifiquen el número del estudio con el nombre de su hijo(a) serán resguardados confidencialmente y solo los investigadores tendrán acceso a ellos.

En caso de que usted quiera conocer los resultados del estudio, estos le podrán ser proporcionados por los médicos participantes del estudio.

Los resultados del estudio serán publicados con fines científicos y nunca se señalará de manera particular la información o los datos de su hijo(a) u otros participantes.

Personal de contacto para dudas

Los participantes de este estudio le explicarán de forma detallada toda la participación de su hijo(a) en este estudio. Si usted tiene dudas puede preguntarlas con confianza y los investigadores se la explicarán las veces que sean necesarias.

Si durante la participación de su hijo(a) en el estudio le surge alguna duda, puede contactar a las

Siguientes personas:

Dra. Martha Avilés Robles (Pediatra Infectóloga HIMFG). Celular: 04455 3939-1946

Dra. Marta Zapata Tarres (Pediatra Oncóloga INP). Celular: 04455 5418-4099

Dr. José Gabriel Peñaloza González (Pediatra Oncólogo HJM) Celular: 55 1954 - 4159

Firma de consentimiento del padre o representante legal

Yo _____ declaro que se me ha explicado detalladamente en qué consiste este estudio, además he leído y comprendido la información anterior en pleno uso de mis facultades. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis dudas han sido respondidas de manera satisfactoria, por lo que manifiesto estar debidamente enterado (a) del contenido del presente documento. Es de mi conocimiento que la participación de mi hijo(a) es voluntaria y puedo elegir que no participe en el estudio o que lo abandone en cualquier momento comunicándolo al médico responsable, también comprendo que cabe la posibilidad que mi hijo(a) tenga que abandonar el estudio sin mi consentimiento en caso de requerir otro tratamiento, si sufre alguna complicación relacionada con el estudio o si no sigue el plan de tratamiento del estudio. He sido informado que los resultados obtenidos en este estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos.

Al firmar este formato acepto que mi hijo(a) participe en este estudio de investigación y doy permiso para que se use y comparta la información de mi hijo(a) como se describe en este formato.

Nombre del niño(a): _____

Nombre de la madre o tutor: _____

Firma _____

Fecha: _____

Nombre del padre o tutor: _____

Firma _____

Fecha: _____

1. Testigo: _____

Firma _____

Fecha: _____

Dirección _____

Relación con el voluntario _____

2. Testigo: _____

Firma _____

Fecha: _____

Dirección _____

Relación con el voluntario _____

DECLARACIÓN DEL MÉDICO

He explicado a la persona autorizada para otorgar el presente consentimiento, El (la) Sr(a). _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación exponiendo con un lenguaje común, acerca de los posibles riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Considero que comprendió la información descrita en este documento y que, en pleno uso de sus facultades, da su consentimiento para que su hijo(a) participe en este estudio. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación en seres humanos y me apego a ella.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado:

Firma _____ Fecha _____

Teléfono: _____

Dirección: _____

Recibí copia de Carta de Consentimiento Informado:

Nombre: _____

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

CARTA DE ASENTIMIENTO DEL MENOR

Te estamos pidiendo que participes en un estudio de investigación que se llama: **“Seguridad y costo-efectividad de dos estrategias de tratamiento antibiótico (ambulatorio versus intrahospitalario) de la neutropenia febril en niños con cáncer. Ensayo clínico-económico multicéntrico”**.

Te hemos invitado porque tienes algo que se llama neutropenia febril, que significa que tus defensas están bajas después de la quimioterapia y que necesitas recibir antibióticos por varios días. Lo que nosotros queremos estudiar es si es posible que después de haber recibido 3 días de antibióticos por la vena, continúes recibiendo el antibiótico tomado por la boca en tu casa (si vives a menos de una hora de distancia del hospital) o, en un albergue en un cuarto privado (si vives a más de una hora de distancia del hospital).

Queremos que participes para saber si es posible y seguro que en un futuro niños como tú, puedan completar los días de antibióticos en la casa, tomados en forma de jarabe. Si decides que deseas participar en este estudio, tu participación tendrá una duración de hasta 7 días y de manera “al azar”, es decir, como cuando juegas un volado, decidiremos si continúas recibiendo el antibiótico por la vena dentro del hospital o si te irás a tu casa o al albergue a continuar recibiendo el antibiótico tomado por la boca. Si te toca irte a tu casa o al albergue, tendrás que venir todos los días por la mañana para que te revise un doctor y vea que estás bien.

Si decides participar en este estudio, es posible que puedas tener molestias o dolor cuando te den el piquete para tomarte las muestras de sangre.

Si tú decides que no quieres participar en el estudio, no hay problema, puedes decírselo al doctor. Si entras al estudio pero después ya no quieres seguir participando, lo puedes decir en cualquier momento y no habrá ningún problema. Tú recibirás el mismo tratamiento y atención médica que siempre has recibido y no se te tratará de manera diferente.

Si no entendiste algo de lo que dice esta hoja o si tienes cualquier duda, ten la confianza de preguntarle al doctor o a tus papás.

Si tú firmas abajo con tu nombre, significa que entiendes la información que te dimos de este estudio, que se te contestaron las dudas que tuviste y que aceptas ser voluntario para participar en este estudio. Puedes hacer preguntas en cualquier momento y comunicarte con:

Dra. Martha Avilés Robles (Pediatra Infectóloga HIM). Celular: 55 3939-1946

Dra. Marta Zapata Tarres (Pediatra Oncóloga INP). Celular: 55 5418-4099

Dr. José Gabriel Peñaloza González (Pediatra Oncólogo HJM) Celular: 55 1954 - 4159

Te vamos a dar una copia de esta hoja para que la conserves.

Nombre del niño o niña: _____ Fecha: _____

Nombre del investigador: _____ Firma: _____

Fecha: _____

Anexo 4: Hoja del “Diario del paciente”

Estudio: “Seguridad y costo-efectividad de dos estrategias de tratamiento antibiótico (ambulatorio versus intrahospitalario) de la neutropenia febril en niños con cáncer. Ensayo clínico-económico multicéntrico”
“Hoja del Diario del Paciente”

(Para llenarse por el médico):

Número de expediente: _____ Número de expediente del protocolo: _____ Sexo _____ Edad _____
 Fecha de ingreso hospitalaria ____/____/____ Fecha de ingreso al protocolo ____/____/____ Peso (kg) _____ Talla (m) _____
 Grupo de tratamiento _____

(Para llenarse por el familiar):

1. Registro diario de temperatura. Debe medirse la temperatura en la axila 3 veces al día, en el mismo horario cada día.

Día del estudio	Fecha (dd/mm/aa)	Hora de toma 1 (hh:mm, am/pm)	Temperatura axilar 1 (____. ____ °C)	Hora de toma 2 (hh:mm) (am/pm)	Temperatura axilar 2 (____. ____ °C)	Hora de toma 3 (hh:mm) (am/pm)	Temperatura axilar 3 (____. ____ °C)
0							
1							
2							
3							
4							
5							
6							

2. Registro diario de síntomas. Anotar las molestias que se presentación cada día.

Día del estudio	Fecha (dd/mm/aa)	¿TUVO MOLESTIAS?	
		NO	SI (describir)
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			

3. Registro diario de la administración de CEFIXIME. Debe anotarse la cantidad de medicamento y hora de administración.

Día del estudio	Fecha (dd/mm/aa)	Hora 1ª. dosis (hh:mm, am/pm)	Dosis (____. ____ ml)	Hora 2da. dosis (hh:mm, am/pm)	Dosis (____. ____ ml)	¿Vomitó el medicamento? (SI/NO)	Comentario
0							
1							
2							
3							
4							
5							

Estudio: "Seguridad y costo-efectividad de dos estrategias de tratamiento antibiótico (ambulatorio versus intrahospitalario) de la neutropenia febril en niños con cáncer. Ensayo clínico-económico multicéntrico"
"Hoja de recolección de datos"

(Para uso confidencial de los investigadores)

1. Datos generales

Número de expediente: _____ Número de expediente protocolo: _____ Sexo _____ Edad _____
 Fecha Nac. ___/___/___ Fecha de ingreso hospitalaria ___/___/___ Fecha de ingreso al protocolo ___/___/___
 Peso (kg) _____ Talla (m) _____ Grupo de manejo _____ Fecha de egreso protocolo ___/___/___
 Dirección _____
 Tiempo de trayecto aproximado entre la casa y el hospital _____
 Teléfono fijo _____ teléfono Celular _____

2. Datos del proceso oncológico

Diagnóstico oncológico _____ Fecha del diagnóstico ___/___/___ Fase de tratamiento _____
 Recaída o enfermedad progresiva (Sí/No/Desconoce) _____ Fecha de la quimioterapia más reciente ___/___/___
 Datos de Ingreso Hospitalario:
 Temp al ingreso _____°C, RAN al ingreso _____ plaquetas al ingreso _____ Fecha inicio antibiótico ___/___/___
 Fecha del último día con fiebre ___/___/___ Días de duración de la fiebre _____ Temperatura máxima _____°C

3. Parámetros hematológicos y bioquímicos.

Día del estudio	Fecha (dd/mm/aa)	Hgb	LT	RAN	RAM	Plq	PCR
0							
2							
4							
6							
8							
10							

Hb: hemoglobina, LT: leucocitos totales, RAN: recuento absoluto de neutrófilos, RAM: recuento absoluto de monocitos, Plq: plaquetas, PCR: proteína C reactiva, Cr: creatinina.

4. Antibiótico utilizado al ingreso al protocolo

Antibiótico utilizado _____ dosis ponderal _____ (mg/kg/día), dosis total diaria _____ (mg) Fecha inicio ___/___/___ Fecha término ___/___/___ Días de medicamento _____

5. Desenlace desfavorable

(Sí/No) _____ Fecha de presentación ___/___/___ Fecha de resolución ___/___/___
 Tipo _____ Manejo del desenlace desfavorable _____

6. El paciente tuvo que abandonar el estudio _____ (Sí/No) En caso afirmativo anotar la causa: _____

Estudio: "Seguridad y costo-efectividad de dos estrategias de tratamiento antibiótico (ambulatorio versus intrahospitalario) de la neutropenia febril en niños con cáncer. Ensayo clínico-económico multicéntrico"
"Hoja de datos de alarma"

Si su niño presenta cualquiera de los siguientes problemas es indispensable que acuda a su hospital lo antes posible y que además localice al investigador responsable del estudio:

- 1.- **Fiebre** es cuando la temperatura tomada en la axila con un termómetro marque más de **38 °C**.
- 2.- **Dificultad respiratoria**, es decir, que tenga aleteo de la nariz, se le hundan las costillas, se le hunda el abdomen, que se ponga azul o morado.
- 3.- **Sangrado** por cualquier parte del cuerpo
- 4.- **Dolor** en cualquier sitio del cuerpo
- 5.- **Diarrea**, es decir evacuaciones aguadas, o con moco o con sangre.
- 6.- **Dolor** en el sitio de colocación del catéter, que el lugar donde se colocó el catéter esté rojo, duela, o tenga cambios en el color o temperatura de la mano.

En caso de duda o que su hijo presente alguno de los datos de alarma comuníquese con uno de los siguientes médicos responsables del estudio:

Hospital Infantil de México Federico Gómez

- Dra. Martha Avilés Robles Cel. 55-3939-1946

Instituto Nacional de Pediatría

- Dra. Marta Zapata Tarres Cel. 55-5418-4099

Hospital Juárez de México

- Dr. Gabriel Peñaloza González Cel. 55-1954-4159

Estudio: “Seguridad y costo-efectividad de dos estrategias de tratamiento antibiótico (ambulatorio versus intrahospitalario) de la neutropenia febril en niños con cáncer. Ensayo clínico-económico multicéntrico”

CUESTIONARIO PARA LOS CUIDADORES PRIMARIOS O TUTORES DE LOS PACIENTES, PARA ESTIMAR EL GASTO DE BOLSILLO Y LOS COSTOS INDIRECTOS.

Número de expediente: _____ Número de expediente del protocolo: _____
 Sexo _____ Edad _____
 Fecha de ingreso hospitalaria ____/____/____ Fecha de ingreso al protocolo ____/____/____ Grupo de tratamiento _____
 Parentesco del encuestado: Madre ____ Padre ____ Otro Familiar: ____ Tutor: ____ Edad: _____
 Sexo: M ____ F ____
 Ocupación: Estudia ____ Trabaja/Actividad Remunerada ____ Hogar ____ Otro: _____

Día del Protocolo	0		1		2		3	
	Monto	Prov.	Monto	Prov.	Monto	Prov.	Monto	Prov.
⇒ Proveedor* (Es quien proporciona el dinero correspondiente para cada gasto) ⇒ Monto (dinero gastado)								
1. ¿Cuánto gastó en transportación el día de ayer?								
2. ¿Cuánto gastó en alimentos el día de ayer?								
3. ¿Cuánto gastó en telefonía el día de ayer?*								
4. ¿Cuánto gastó en artículos de aseo personal el día de ayer?								
5. ¿Otros gastos que realizó el día de ayer?								
6. Especifique qué otros gastos realizó								

*T=tutor, P=propio, C=cónyuge, Of=otro familiar, A=asociación, PV=patronato/Voluntariado

**Telefonía: celular o tarjeta de teléfono público.

1. ¿Ha tenido que abandonar sus actividades por cuidar al paciente? Sí _____ No _____ Parcialmente _____
2. ¿Ha dejado de obtener ingresos por cuidar al paciente? Sí _____ No _____ Parcialmente _____
3. ¿Cuánto es el ingreso diario que ha dejado de obtener? \$ _____
4. ¿Por cuántos días? _____
- **En caso de que el cuidador que se entrevistó sea un cuidador secundario (es decir, una familiar o conocido que no es el cuidador primario), favor de realizar las siguientes preguntas:**
5. ¿usted percibe un ingreso por cuidar al paciente? Sí _____ No _____
6. ¿Cuánto es el ingreso diario que obtiene por cuidar del paciente? \$ _____

Anexo 8 . Instrumento Para Recolección Diaria de Datos Económicos de los Pacientes Hospitalizados

Estudio: “Seguridad y costo-efectividad de dos estrategias de tratamiento antibiótico (ambulatorio versus intrahospitalario) de la neutropenia febril en niños con cáncer. Ensayo clínico-económico multicéntrico”

“Hoja de recolección de datos económicos – pacientes hospitalizados”

Número de expediente: _____ Número de expediente del protocolo: _____

Sexo _____ Edad _____ Grupo de tratamiento _____

Fecha de ingreso hospitalaria ____/____/____ Fecha de ingreso al protocolo ____/____/____

Sala donde se encuentra el paciente: _____

1. Medicamentos administrados en las últimas 24 horas

Día de protocolo	Medicamento	Dosis ponderal	Dosis total	Solución en que se diluye	Volumen total infusión	Uso de Bomba de infusión	Observaciones
0							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							

2. Estudios de laboratorios y gabinete realizados en las últimas 24hrs (colocar el número de estudios realizados):

Día de protocolo	BH	PCR	Otro
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

3. Horas-profesionista en las últimas 24 horas.

Existe en el expediente nota de:

Día de protocolo	Servicio tratante	Oncología	Infectología	Otro(s)
0				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				

4. Procedimientos de enfermería realizados en las últimas 24hrs (colocar debajo de la columna el número de cada procedimiento realizado).

Día de protocolo	Administración medicamentos	Cambio soluciones	Toma SV	Curación venoclisis	Baño/Higiene	Cambio Ropa cama	Otro 1
0							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							

5. Consumo de insumos en las últimas 24hrs (colocar debajo de la columna el número de cada insumo utilizado en la fecha y turno correspondiente).

Día del protocolo (Fecha)	0			1			2			3			4			5			6			7			
	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	
Turno																									
Gasas																									
Torundas																									
Toallas alcoholadas																									
Jeringas																									
Venoclisis																									
Apósito adhesivo (Tegaderm, SkinProt)																									
Hypafix																									
Guantes (individuales)																									
Guantes quirúrgicos (1 par)																									
Cubrebocas																									
ChloraPrep																									
Equipo Metriset																									
Punzocat (Catéter IV)																									
Aguja Acodada (Gripper/Huber)																									
Llave de 3 vías																									
Otro																									
Otro																									
Otro																									

Anexo 9. Instrumento Para Recolección de Datos Económicos de los Pacientes con Desenlace Desfavorable

“Hoja de recolección de datos económicos – pacientes desenlace desfavorable”

Número de expediente: _____ Número de expediente del protocolo: _____
 Grupo de tratamiento _____ Sexo _____ Edad _____
 Fecha de ingreso hospitalaria ____/____/____ Fecha de ingreso al protocolo ____/____/____
Fecha desenlace desfavorable: ____/____/____
 Desenlace desfavorable: _____ Otro: _____

1. Manejo en:

Urgencias _____ UTIP _____ Sala hospitalización _____ Fecha ingreso ____/____/____ Fecha egreso ____/____/____

2. Apoyo ventilatorio:

Ventilación mecánica _____ Fecha intubación ____/____/____ Fecha extubación ____/____/____ Días intubación _____
 CPAP _____ fecha inicio ____/____/____ fecha de término ____/____/____ Días con CPAP _____
 VAFO _____ fecha inicio ____/____/____ fecha término ____/____/____ Días con VAFO _____

3. Accesos vasculares:

Venoclisis _____ fecha inicio ____/____/____ fecha término ____/____/____ días _____
 CVC _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ días _____
 Línea arterial _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ días _____

4. Dispositivos Invasivos:

Sonda urinaria _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ #días _____
 Sello pleural _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ #días _____
 Otro _____ Fecha colocación ____/____/____ Fecha retiro ____/____/____ #días _____

5. Medicamentos administrados en las últimas 24 horas

Día de protocolo	Medicamento	Dosis ponderal	Dosis total	Solución en que se diluye	Volumen total infusión	Uso de Bomba de infusión	Observaciones

6. Estudios de laboratorios y gabinete realizados en las últimas 24 horas:

Día de protocolo	BH	PCR	PFH	PFR	TIMP. COAG	G.A.	PCT	RX	TC	G.M.	Ag. Cand.	Otro

BH=biometría hemática, PFH= pruebas función hepática, PFR=pruebas función renal, T. Coag=tiempos de coagulación, GA=Gasometría Arterial, PCT=Procalcitonina, Rx=radiografías, TC=Tomografía computada, GM=galactomananos Ag. Cand.=Antígeno de Cándida

7. Horas-profesionista en las últimas 24 horas.

Existe en el expediente nota de:

Día de protocolo	Servicio tratante	Oncología	Infectología	Otro 1	Otro 2	Otro 3

8. Procedimientos de enfermería realizados en las últimas 24 horas. (Colocar debajo de la columna el número de cada procedimiento realizado).

Días de protocolo	Administración medicamentos	Cambio soluciones	Toma SV	Curación venoclisis	Baño/Higiene	Curación CVC	Colocación sondas	Cambio Ropa cama	Otro

9. Consumo de insumos en las últimas 24hrs (colocar debajo de la columna el número de cada insumo utilizado).

Día de seguimiento (Fecha)																					
	Turno	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	M	V	N	N	
Gasas																					
Torundas																					
Toallas alcoholadas																					
Jeringas																					
Venoclisis																					
Apósito adhesivo (Tegaderm, SkinProt)																					
Hypafix																					
Guantes (individuales)																					
Guantes quirúrgicos (1 par)																					
Cubrebocas																					
ChloraPrep																					
Equipo Metriset																					
Punzocat (Catéter IV)																					
Aguja Acodada (Gripper/Huber)																					
Llave de 3 vías																					
Otro																					

Anexo 10. Catálogo de preguntas para responder al anexo 7 (cuestionario de costos).

**intrahospitalario) de la neutropenia febril en niños con cáncer. Ensayo clínico-económico multicéntrico”
Catálogo de preguntas para responder al anexo 7 -Cuestionario de costos.**

El cuestionario de costos es una herramienta útil para calcular los gastos totales que realizan los cuidadores primarios durante el episodio de neutropenia febril del paciente ya sea del brazo ambulatorio u hospitalario.

En algunas ocasiones los familiares pueden no entender claramente lo que se les pregunta, y generalizan la información o la consideran por todo el tiempo que el paciente ha tenido el diagnóstico de cáncer, por lo que la forma en que puede formular las preguntas respecto al evento actual de infección son las siguientes:

Pregunta original:

1. *¿Cuánto gastó en transportación el día de ayer?*

Formas de poder generar la pregunta:

- ¿Cuánto dinero gastó para trasladarse de su casa al hospital y viceversa el día de ayer?
- ¿Cuánto gastó en transporte para venir al hospital y regresar a su casa el día de ayer?

Pregunta original:

2. *¿Quién dio el dinero para la transportación?*

Formas de poder generar la pregunta:

- ¿Quién cubrió los gastos de transporte?
- ¿Quién solventó los gastos de transporte?

Pregunta original:

3. *¿Cuánto gastó en alimentos el día de ayer?*

Formas de poder generar la pregunta:

- ¿Cuánto dinero invirtió en comidas el día de ayer?
- ¿Cuánto dinero destinó a alimentos el día de ayer?

Pregunta original:

4. *¿Quién dio el dinero para los alimentos?*

Formas de poder generar la pregunta:

- ¿Quién cubrió los gastos de alimentación?
- ¿Quién aportó el dinero para las comidas?

Pregunta original:

5. *¿Cuánto gastó en telefonía el día de ayer?*

Formas de poder generar la pregunta:

- ¿Cuánto invirtió en telefonía el día de ayer?
- ¿Cuánto dinero ocupó en telefonía el día de ayer?

Pregunta original:

6. *¿Quién dio el dinero para telefonía?*

Formas de poder generar la pregunta:

- ¿Quién cubrió los gastos de telefonía?
- ¿Quién aportó el dinero para telefonía?

Pregunta original:

7. ¿Cuánto gastó en artículos de aseo personal el día de ayer?

Formas de poder generar la pregunta:

¿Cuánto invirtió en artículos de higiene personal el día de ayer?

¿Cuánto dinero utilizó en productos de aseo personal el día de ayer?

Pregunta original:

8. ¿Quién dio el dinero para los artículos de aseo personal?

Formas de poder generar la pregunta:

¿Quién aportó el dinero para los productos de higiene personal?

¿Quién cubrió los gastos para los artículos de aseo personal?

Pregunta original:

9. ¿Otros gastos que realizó el día de ayer?

Formas de poder generar la pregunta:

Además de los gastos mencionados, ¿Cuánto dinero utilizó en otros productos o servicios el día de ayer?

¿Cuánto dinero invirtió en otros gastos el día de ayer?

Pregunta original:

10. Especifique cuáles

Formas de poder generar la pregunta:

Si gastó en otros productos o servicios, menciónelos.

Si tuvo un gasto adicional a los mencionados ¿Cuáles fueron?

Pregunta original:

11. ¿Quién dio el dinero para los otros gastos?

Formas de poder generar la pregunta:

¿Quién aportó el dinero para los gastos extras?

¿Quién cubrió los gastos extras?

Pregunta original:

12. ¿Ha tenido que abandonar sus actividades por cuidar al paciente?

Formas de poder generar la pregunta:

¿Tuvo que dejar sus actividades de forma parcial o total por cuidar al paciente?

¿Sus actividades diarias se han visto modificadas por cuidar al paciente?

Pregunta original:

13. ¿Ha dejado de obtener ingresos propios por cuidar al paciente?

Formas de poder generar la pregunta:

¿Ha dejado de ganar dinero por cuidar al paciente?

¿Ha dejado de percibir ingresos debido a los cuidados que requiere el paciente?

Pregunta original:

14. ¿Cuánto es el ingreso diario que ha dejado de obtener?

Formas de poder generar la pregunta:

¿Cuánto es la cantidad diaria que ha dejado de percibir?

¿Cuánto dinero ha perdido diario por cuidar al paciente?

Pregunta original:

15. *¿Por cuántos días?*

Formas de poder generar la pregunta:

¿Durante cuántos días ha dejado de percibir ingresos?

¿Cuántos días ha dejado de ganar dinero por cuidar al paciente?

Preguntas exclusivas para el cuidador secundario (es decir, un familiar o conocido que no es el cuidador primario).

Pregunta original:

16. *¿Usted percibe un ingreso por cuidar al paciente?*

Formas de poder generar la pregunta:

¿Le pagan a usted por cuidar al paciente?

¿Tiene usted algún ingreso económico por cuidar al paciente?

Pregunta original:

17. *¿Cuánto es el ingreso diario que obtiene por cuidar al paciente?*

Formas de poder generar la pregunta:

¿Cuánto gana diariamente por cuidar al paciente?

¿Cuánto es la remuneración económica diaria que obtiene por cuidar al paciente?