



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE QUÍMICA FARMACÉUTICO BIOLÓGICA

**“Costo-efectividad de la suplementación de magnesio para
reducir los episodios de neutropenia febril en pacientes que
recibieron quimioterapia a base de cisplatino”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
Química Farmacéutico Bióloga

P R E S E N T A:

VALERIA GISSEN MUÑOZ VASQUEZ

JURADO DE EXAMEN

DIRECTOR: DR. OSVALDO DANIEL CASTELÁN MARTÍNEZ
ASESOR: DR. MIGUEL ÁNGEL PALOMO COLLI
ASESORA: M. EN C. ANA KAREN RUIZ RODRÍGUEZ
SINODAL: DRA. MARTHA ASUNCIÓN SÁNCHEZ RODRÍGUEZ
SINODAL: MTRA. MIREYA GARCÍA CASAS



CIUDAD DE MÉXICO

MARZO 2023



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.

Agradecimientos:

A Dios, por permitirme entrar a esta universidad, por capacitarme y darme fortaleza, por acompañarme en todo momento, por guiarme para cumplir este logro y por las personas que ha puesto en mi camino.

A mis padres por darme todo lo necesario para realizar mis estudios de licenciatura, por su apoyo y guianza, a mi hermana por siempre estar conmigo, darme ánimos, a mis tíos por apoyarme en lo posible aún a la distancia. A mis perritos por acompañarme en las noches de desvelo.

A mis amigos de la carrera, por su apoyo, compañerismo, cariño y enseñanzas que me ayudaron a continuar cada semestre.

A mi director, el Dr. Osvaldo Castelán, por su confianza depositada en mí para realizar el presente proyecto, por su paciencia y todas sus enseñanzas que me han ayudado a esforzarme a ser mejor estudiante.

A mis asesores, la M. en C. Karen Ruiz y el Dr. Miguel Palomo, por sus consejos y asesoría.

A la M. en C. Karla Silva, por su apoyo en la elaboración de este proyecto.

A mis sinodales la Dra. Martha Sánchez y Mtra. Mireya Casas por sus importantes aportaciones.

A la UNAM, FES Zaragoza y mis profesores, por su formación y permitirme vivir una gran experiencia.

Índice

1. Resumen	4
2. Introducción.....	6
3. Marco teórico.....	8
3.1 Cáncer en pacientes pediátricos	8
3.1.2 Tratamiento para el cáncer	8
3.2 Esquema de quimioterapia a base de cisplatino	9
3.3 Neutropenia febril.....	11
3.3.1 Tratamiento de la neutropenia febril	12
3.4 Magnesio	12
3.4.1 Hipomagnesemia inducida por cisplatino.....	13
3.4.2 Suplementación oral de magnesio.....	14
3.5 Farmacoeconomía	15
3.5.1 Tipos de análisis en farmacoeconomía.....	15
3.5.2 Análisis costo-efectividad.....	16
3.5.3 Análisis de decisiones.....	18
3.5.4 Árbol de decisiones.....	18
3.5.5 Importancia del análisis costo-efectividad.....	19
4. Planteamiento del problema.....	20
5. Hipótesis.....	21
6. Objetivos	21
6.1 General	21
6.2 Específicos.....	21
7. Metodología.....	22
7.1 Tipo de estudio.....	22
7.1.2 Pacientes	22
7.1.3 Modelo del estudio.....	22
7.2 Procedimiento	22
7.2.1 Análisis costo-efectividad.....	23
8. Resultados	27
9. Discusión.....	30
10. Conclusión.....	33
11. Referencias	34

1. Resumen

Introducción: El análisis costo-efectividad es útil para la evaluación económica de intervenciones sanitarias. El objetivo del presente estudio fue analizar el costo-efectividad de la suplementación oral con magnesio para reducir episodios de neutropenia febril (NF) en pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia a base de cisplatino.

Metodología: En este trabajo un árbol de toma decisiones fue diseñado para modelar el estudio a partir de los resultados obtenidos de un ensayo clínico aleatorizado previamente publicado que evaluó la eficacia de la suplementación oral de magnesio para reducir episodios de NF en comparación con la práctica habitual. El análisis de costo-efectividad fue realizado mediante el cálculo del costo total de los episodios de NF en pesos mexicanos (MXN) en cada grupo, el costo-efectividad medio (CEM), la diferencia de costos y efectividades, el costo-efectividad incremental (CEI), así como un plano de costo-efectividad.

Resultados: El costo total de 27 episodios de NF en el grupo de práctica habitual fue de \$576,486 MXN con una media de \$21,351.33 MXN por episodio, mientras que el costo de 14 episodios de NF en el grupo suplementado con magnesio fue de \$300,809 MXN con una media de \$21,486.00 MXN por episodio. El CEM fue de \$1,226,565.96 MXN en la práctica habitual y de \$417,790.28 MXN con suplementación oral de magnesio, la diferencia del costo fue de \$275,677 MXN, la diferencia de la efectividad de -0.25 y el CEI fue de \$-1,102,708 MXN. En el plano de costo-efectividad, la suplementación oral de magnesio se posicionó en el cuadrante de mayor efectividad y menor costo.

Conclusión: La suplementación oral de magnesio es una intervención costo-efectiva para reducir episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia a base de cisplatino.

2. Introducción

El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en México, con más de 5000 casos nuevos cada año. Los tumores sólidos en su conjunto forman un tipo de cáncer común, dentro de este grupo se incluyen tumores como el osteosarcoma, el hepatoblastoma y los tumores de células germinales, que con frecuencia se tratan con esquemas de quimioterapia que tiene como base el cisplatino. Sin embargo, los índices terapéuticos estrechos de los fármacos quimioterapéuticos condicionan la aparición de reacciones adversas. Por esta razón, los pacientes con cáncer, incluidos los que padecen tumores sólidos, reciben tratamientos profilácticos para disminuir o aminorar las reacciones adversas secundarias a la quimioterapia.

La neutropenia febril (NF) es una reacción adversa secundaria a la quimioterapia con una incidencia que se encuentra arriba del 60% de los pacientes pediátricos. La NF tiene origen en la mielosupresión ocasionada por los fármacos citotóxicos entre los que se encuentra el cisplatino. Diversos factores de riesgo han sido asociados a la aparición de NF, entre ellos, la hipomagnesemia inducida por cisplatino. La NF es un problema de salud entre los niños que la padecen debido a que requiere tratamiento urgente con antibióticos de amplio espectro, una diversidad de estudios de laboratorio y gabinete, así como la posibilidad de retraso del siguiente ciclo de quimioterapia que compromete el éxito del tratamiento oncológico.

Recientemente, nuestro grupo de investigación demostró que la suplementación oral con magnesio posterior a la administración de la quimioterapia a base de cisplatino contribuye a reducir episodios de NF en niños con tumores sólidos. Sin embargo, el análisis de costo-efectividad de la intervención profiláctica con

magnesio no ha sido realizado. Así, el presente estudio tuvo como propósito realizar un análisis de costo-efectividad del uso de la suplementación oral con magnesio para disminuir los episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia a base de cisplatino.

3. Marco teórico

3.1 Cáncer en pacientes pediátricos

El cáncer es una enfermedad en la que células anormales del cuerpo se multiplican sin control y falla la apoptosis.¹ Tanto en Estados Unidos de América (EUA) como en México este padecimiento es la segunda causa de muerte en niños menores de 14 años, solo después de los accidentes.^{2,3} En nuestro país, hay más de 5,000 casos nuevos cada año con una prevalencia de 23,000 casos.³ La incidencia de cáncer en niños de 0 a 14 años a nivel mundial es de aproximadamente 140 por millón de niños al año.⁴

A mediados de la década de los setenta, las estadísticas del cáncer infantil en EUA mostraban una tasa de supervivencia de aproximadamente del 58%. Actualmente, el 84% de los niños estadounidenses con cáncer sobreviven 5 años, mientras que en México la supervivencia alcanza solo al 50% de los niños con cáncer.^{2,3}

Los tumores sólidos, en conjunto, son un tipo de cáncer infantil común y representan casi la mitad de los casos de cáncer. En los niños mexicanos, los tumores sólidos con mayor incidencia son en el sistema nervioso central, los linfomas y los tumores de células germinales.⁵

3.1.2 Tratamiento para el cáncer

El tipo de tratamiento a utilizar en pediatría depende del tipo de cáncer y el grado de avance. En general, la terapéutica, es una combinación de varios tipos de tratamientos como la cirugía, la quimioterapia y/o la radioterapia, la inmunoterapia, la terapia hormonal o la terapia dirigida.⁶

La quimioterapia sistémica se utiliza en la enfermedad diseminada y la radioterapia es un tratamiento local. La administración de fármacos citotóxicos se utiliza para evitar la multiplicación, invasión o metástasis de las células cancerosas mediante la inducción de muerte tanto de células en división como en reposo.⁷

El tratamiento estándar de tumores sólidos tanto en adultos como en niños es la combinación de fármacos citotóxicos en esquemas de quimioterapia, que pueden incluir al cisplatino, la doxorubicina y el metotrexato, por mencionar algunos.⁸

3.2 Esquema de quimioterapia a base de cisplatino

El cisplatino o (SP-4-2)-diaminodicloroplatino (II) es un fármaco esencial utilizado como tratamiento para diversas malignidades sólidas como osteosarcoma, los tumores germinales, neuroblastomas, hepatoblastomas y hepatocarcinomas, entre otros.⁹

El cisplatino está compuesto por un átomo de platino que está unido a dos cloruros y dos amidas, es una molécula pequeña que se activa cuando ocurre un intercambio de sus cloruros por moléculas de agua al entrar a una célula y así se intercala en la cadena de ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células mediante la unión a las bases púricas con la formación de un aducto.¹⁰ El aducto formado bloquea la transcripción y síntesis de ADN, en consecuencia, se activa una cascada de transducción de señales intracelulares que trata de eliminar las partes donde se intercaló el cisplatino. Así, el ciclo celular se detiene y al no ser posible la reparación, las células sufren apoptosis.^{9,10} El cisplatino es administrado por vía intravenosa como solución salina estéril.¹¹

Además del cisplatino, otros fármacos citotóxicos son incluidos en la quimioterapia a base de cisplatino (QBC), entre ellos las antraciclinas y el metotrexato. La doxorubicina es un antibiótico antineoplásico, que pertenece a la familia de las antraciclinas, cuyos mecanismos de acción se encuentran el intercalamiento entre los pares de bases nitrogenadas, la generación de radicales libres de oxígeno que provocan la ruptura de la cadena de ADN, así como inhibir a las polimerasas de ADN y del ácido ribonucleico (ARN).^{12,13}

El metotrexato es un antimetabolito con actividad antifolato, su mecanismo de acción es, al inhibir a la dihidrofolato reductasa, disminuir los niveles de tetrahidrofolato que conduce a una disminución de la síntesis de la timina que conduce a la inhibición tanto de ADN como de ARN.¹⁴ El metotrexato puede administrarse por vía oral, intramuscular, intravenosa o subcutánea y es utilizado en quimioterapia para tratar tumores sólidos, en pacientes pediátricos.¹⁵ Las reacciones adversas comunes que causa este fármaco son náuseas, vómito, úlceras, pérdida de apetito y la principal es la hepatotoxicidad.¹⁶

A pesar de que la QBC es eficaz, los pacientes presentan reacciones adversas asociadas a la quimioterapia, entre las de mayor frecuencia está la mielosupresión, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, ototoxicidad, náuseas y vómitos.¹⁷ En el caso de la mielosupresión, la actividad de la médula ósea se ve afectada debido al mecanismo de acción de los fármacos citotóxicos que actúan sobre células en división, tanto en las cancerosas como en los leucocitos, eritrocitos y plaquetas.¹⁸ Esta reacción adversa puede originar un retraso del siguiente ciclo de quimioterapia y afectar el control de la enfermedad hasta la supervivencia en pacientes con neoplasia curable.

3.3 Neutropenia febril

La neutropenia febril (NF) tiene una incidencia por arriba del 60% en niños que reciben quimioterapia¹⁹, es una reacción adversa que requiere atención médica inmediata ya que llega a amenazar la vida del paciente que puede complicarse a infecciones graves, incluso evolucionar a sepsis.²⁰ Se presenta alrededor de 10 días después de la administración de QBC.²¹

La NF se define como la aparición de fiebre o temperatura corporal mayor o igual a 38°C durante 1 hora, con recuento absoluto de neutrófilos en circulación <500/ μ L o <1000/ μ L si se prevé que en las próximas 48 horas descienda a <500/ μ L.^{22,23}

La NF se clasifica según la intensidad, como moderada con 500 neutrófilos absolutos/ μ L, grave con <500 neutrófilos absolutos/ μ L y profunda con <100 neutrófilos absolutos/ μ L.²⁴

El tratamiento de la NF requiere el uso de antibióticos de espectro amplio entre otros medicamentos, hospitalización prolongada, elevación de gastos del tratamiento para el cáncer, así como un aumento en la mortalidad de los pacientes,²⁵ la tasa de mortalidad asociada a NF se encuentra entre el 2-3% de los pacientes pediátricos que reciben tratamiento antibiótico.²⁴

Como profilaxis para la mielosupresión se utiliza la administración del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, por sus siglas en inglés) para estimular la proliferación y liberación de neutrófilos a la sangre desde la médula ósea.²⁶ El objetivo de la profilaxis es disminuir el riesgo de que ocurra un episodio de NF o disminuir su duración o gravedad en caso de que aparezca. A pesar del

uso del G-CSF, en nuestro país, sigue considerándose una complicación frecuente.²⁶

3.3.1 Tratamiento de la neutropenia febril

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), se cuenta con una guía para el manejo de episodios de la NF, que busca dar un seguimiento estandarizado de esta complicación en pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia citotóxica, como es la QBC. En la guía se describe que al momento en que un paciente es hospitalizado por NF son necesarios estudios de laboratorio que incluyen una biometría hemática completa, proteína C reactiva, procalcitonina, examen general de orina, 2 hemocultivos y urocultivo. Posteriormente dependiendo la condición clínica del paciente se pueden solicitar pruebas de función renal, hepática, amilasa, lipasa, deshidrogenasa láctica, radiografía de tórax y abdomen.²⁷

Así mismo, los pacientes con NF requieren de tratamiento antibiótico sujeto a si la NF es de bajo o alto riesgo, se utiliza cefixima, amoxicilina/ácido clavulánico, cefepima, amikacina, piperacilina/tazobactam, meropenem y vancomicina ya sea en monoterapia o en combinación. Usualmente el tratamiento antibiótico tiene una duración mínima de 7 días. El alta de un paciente se da cuando la fiebre remite, no se identifica ningún nuevo foco de infección, el paciente muestra un estado clínico sin daño y los cultivos son negativos.²⁷

3.4 Magnesio

El magnesio (Mg) es uno de los cationes más abundantes en el cuerpo humano, que participa en una gran cantidad de procesos fisiológicos, a nivel intracelular. Es un cofactor de múltiples reacciones enzimáticas, que regulan funciones como la

presión arterial, la contracción del corazón, control de la glucemia, la conducción neuromuscular y la contracción muscular.²⁸

El magnesio participa como cofactor en funciones inmunitarias en el organismo, como síntesis de inmunoglobulinas y convertasa C3, unión de linfocitos IgM, respuesta de macrófagos en las linfocinas, adherencia de linfocitos T, como cofactor en el sistema del complemento, en la respuesta de los neutrófilos polimorfonucleares.²⁹ De esta manera, una deficiencia de magnesio puede resultar en un incremento de la susceptibilidad a infecciones en estos pacientes.

La homeostasis del magnesio se regula mediante absorción intestinal y excreción renal, siendo el riñón el principal órgano en la regulación de las concentraciones de Mg en sangre.³⁰

3.4.1 Hipomagnesemia inducida por cisplatino

Los niveles normales de magnesio en sangre oscilan entre 1.46 y 2.68 mg/dL, la hipomagnesemia se define cuando la concentración de Mg sérico es menor a 1.46 mg/dL.³¹ El cisplatino causa necrosis tubular renal que conduce a una disminución de reabsorción tubular de Mg que genera una disminución de los niveles séricos de Mg.³² La incidencia de hipomagnesemia inducida por cisplatino se encuentra entre el 29 y 100% de pacientes, dependiendo del ciclo de quimioterapia en el que se encuentran.³³

La hipomagnesemia ha sido asociada a la aparición de episodios de NF.³⁴ La asociación fue explicada a que las bajas cantidades de Mg sérico puede provocar

una alteración en la función del sistema inmune, debido a que el magnesio es un cofactor del sistema del complemento en la vía clásica.

3.4.2 Suplementación oral de magnesio

Estudios recientes sugieren que, la suplementación oral de magnesio en pacientes que reciben quimioterapia a base de cisplatino reduce significativamente la hipomagnesemia y podría tener un efecto en reducir episodios de neutropenia febril,³³ sin embargo, en México no ha sido realizado el análisis de costo-efectividad de la intervención profiláctica con magnesio.

Las sales de magnesio como el óxido de magnesio son comúnmente utilizadas como suplemento debido a su bajo costo y seguridad. Al ser administrado por vía oral, las concentraciones de magnesio sérico permanecen en el rango normal, debido a la homeostasis, regulada por el riñón, principalmente por la excreción renal.³⁵

La suplementación oral con magnesio se ha utilizado para disminuir padecimientos en el sistema digestivo, como estreñimiento; en el sistema nervioso, reproductivo, cardiovascular y en el sistema respiratorio.³⁶

La dosis de 500 mg de magnesio oral por cada 50 mg/m² de cisplatino reduce la posibilidad de una disminución de magnesio sérico después de seis ciclos de quimioterapia a base de cisplatino, por lo tanto, reduce la prevalencia de hipomagnesemia.³⁷

3.5 Farmacoeconomía

La farmacoeconomía es una rama de la ciencia económica y farmacológica que surge en las décadas de los 80-90, con el objetivo de evaluar económicamente los medicamentos en relación con eficacia/costo.³⁸ Se define como una herramienta de análisis comparativo, entre la evaluación clínica y económica de los medicamentos, con el propósito de seleccionar una opción que presente una relación costo a eficacia más favorable de distintas alternativas terapéuticas, es decir alguna mejora de salud de los pacientes.³⁹

La investigación en farmacoeconomía incluye la identificación, el cálculo y comparación de costos, riesgos, beneficios de terapias, programas, servicios, así como precisar alternativas que lleven a un mejor resultado en cuanto a la salud conforme a los recursos invertidos.⁴⁰

3.5.1 Tipos de análisis en farmacoeconomía

Las evaluaciones económicas de los medicamentos se pueden clasificar en:

Estudios de costo-efectividad: involucra cuantificación de diagnóstico, prevención, costos y consecuencias del tratamiento, el costo es expresado en unidades monetarias y la efectividad en unidades no monetarias, por ejemplo, en años de vida ganados para el paciente.⁴¹

Estudios de minimización de costos: es la comparación de costos de dos o más opciones terapéuticas que se consideran equivalentes en cuanto a efectos sobre la salud, se busca la alternativa menos costosa.⁴⁰

Estudios de costo beneficio: se considera como efectivo un costo, cuando el beneficio que se obtiene justifica su gasto. Los costos se miden en unidades monetarias.⁴²

Estudios de costo utilidad: de igual manera se mide en unidades monetarias, aquí se comparan diferentes intervenciones sobre los efectos de la salud en cuanto a mejora de cantidad o calidad de vida.⁴²

3.5.2 Análisis costo-efectividad

El análisis costo-efectividad (ACE) es el más utilizado en la evaluación económica de medicamentos. El ACE es una herramienta que permite determinar qué intervenciones resultan como prioridad para un mayor beneficio a los pacientes a partir de recursos económicos disponibles, comparando dos o más alternativas. En la práctica clínica habitual, es posible comparar alternativas de algún tratamiento nuevo contra la no intervención, o la comparación de dos alternativas similares.⁴³

Para realizar el ACE, se necesita contar con el costo en pesos por paciente de cada opción que se va a comparar. Hay costos directos que son los costos directamente relacionados a cada procedimiento o medicamentos y costos indirectos que involucran los costos relacionados a un procedimiento, como sueldos de trabajadores, gastos de familias etc. Posteriormente se calcula la efectividad en años de vida ganados por paciente o porcentaje de curación etc., posteriormente el costo-efectividad medio (CEM). Si las intervenciones a evaluar tienen un CEM bajo, son costo-efectivas, ya que representa que es menor el costo por cada unidad de beneficio. Después se calcula el incremento del costo, incremento de la efectividad y el costo-efectividad incremental (CEI) que es la comparación de los costos y

efectividades de las alternativas, representa el costo adicional a invertir para obtener una unidad adicional de efectividad entre una alternativa y otra.⁴⁴

En el ACE se utilizan planos de costo-efectividad para facilitar el aceptar o rechazar la alternativa de estudio, (Figura1). En dicho plano el eje horizontal representa la diferencia en efectividad entre la alternativa de interés y la de referencia. El eje vertical representa la diferencia de costos entre las alternativas. Si la intervención de interés se posiciona en el cuadrante II (más efectivo y menos costoso) será dominante sobre la intervención de referencia, si cae en el cuadrante IV ocurre lo contrario.⁴⁵

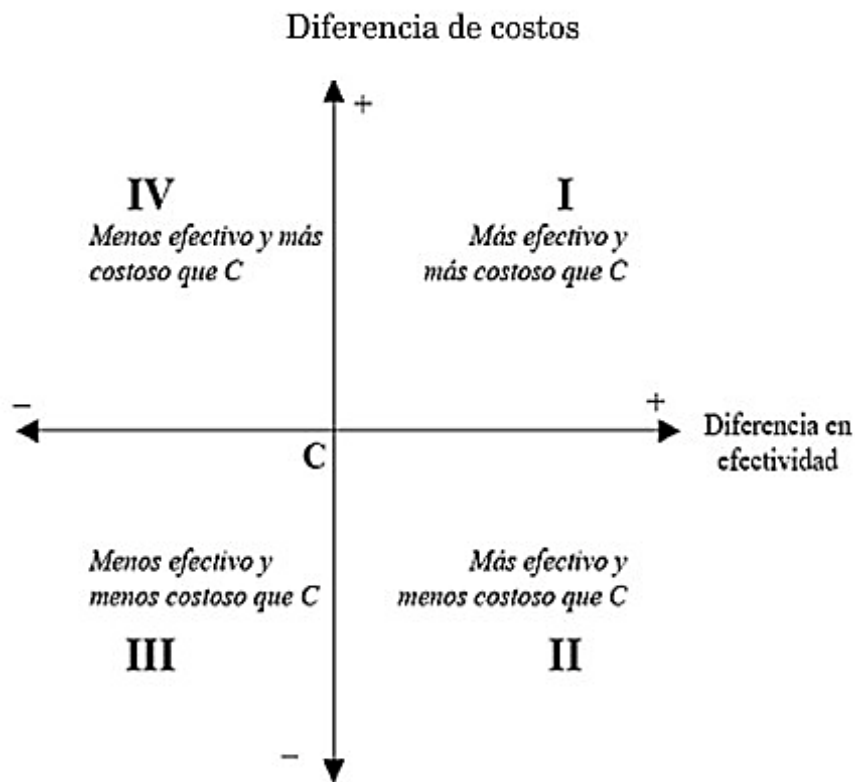


Figura 1. Interpretación de un plano costo-efectividad. Tomada de Cabo J y cols.⁴⁵

3.5.3 Análisis de decisiones

Existen métodos de análisis de decisiones sistemáticos, en los que se sigue un curso entre posibles alternativas de acciones, tienen una estructura definida a seguir y se analizan las posibles consecuencias de todas las opciones. Algunos ejemplos son el método de Markov, el árbol de decisiones, el análisis de sensibilidad e impacto presupuestal. Estos métodos sirven para tomar decisiones en momentos de incertidumbre, para la planeación de algún programa de salud e investigación, entre otros.⁴⁶

3.5.4 Árbol de decisiones

El árbol de decisiones es una herramienta que ayuda a modelar el ACE, en él se ilustran las posibles opciones o decisiones a evaluar. Se visualiza todo el escenario en cuanto a un caso de estudio, que utilizar para estructurar el ACE. El árbol de toma de decisiones se construye como un diagrama de flujo de forma horizontal y sus elementos incluyen un punto de partida, las decisiones posibles, los sucesos probables, los resultados que se representan con ayuda de nodos (Figura 2). Hay tres tipos de nodos, de decisión, de posibilidades y terminales. En el punto de partida se define la población de estudio y esa rama se divide en dos o más ramas que son las posibilidades para tomar.^{46,47}

Los nodos de decisión representan las acciones a tomar, los nodos de posibilidad representan los eventos inciertos que tienen varias consecuencias y los nodos terminales representan el resultado final de una intervención o tratamiento. Las ramas que salen de un nodo de decisión son las posibles decisiones, las que salen de los nodos de posibilidad son los posibles resultados de un evento.⁴⁷

3.4.5 Importancia del análisis costo-efectividad

La importancia de un análisis costo-efectividad en el sistema de salud y para los farmacéuticos radica en encontrar una alternativa o intervención a emplear, con un costo-efectividad mayor, tiene un impacto tanto en la vida de los pacientes como en los recursos con los que cuenta el sistema de salud; ya que pueden redirigirse a otras áreas que lo necesiten. Así mismo, el uso de este análisis debe realizarse cuidadosamente para una toma de decisiones más favorable, por ejemplo, si el incremento del beneficio vale el incremento del costo que este conlleva.^{47,48}

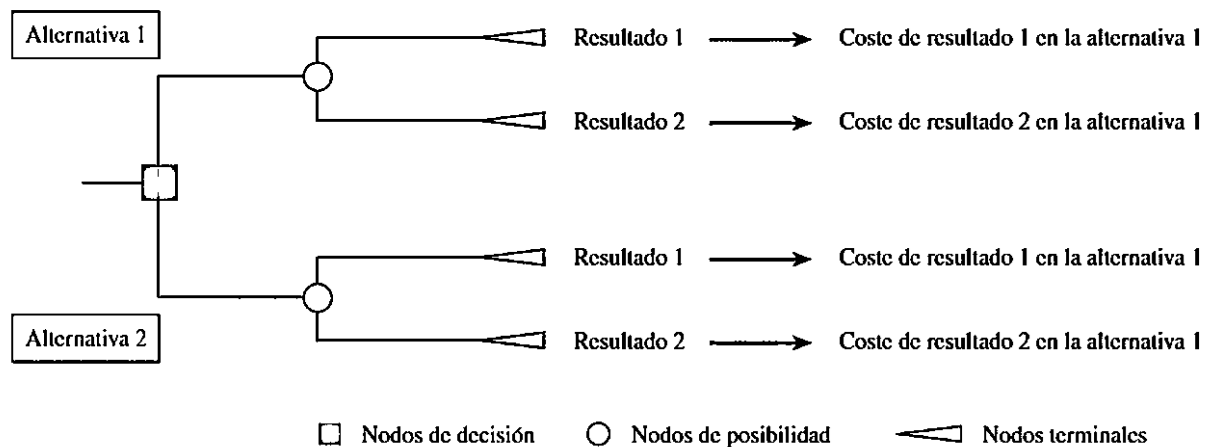


Figura 2. Estructura y elementos del árbol de decisión en un estudio de análisis de costo-efectividad. Tomado de Carretero L y cols.⁴⁷

4. Planteamiento del problema

La neutropenia febril es una reacción adversa a la quimioterapia que afecta aproximadamente al 60% de los niños en México. La NF es un problema de salud entre los pacientes que la padecen ya que requiere hospitalización y puede complicarse a sepsis o incluso causar la muerte de los pacientes. El cisplatino, es un fármaco citotóxico que tiene entre sus principales reacciones adversas el daño tubular que se manifiesta por la pérdida renal de magnesio que se traduce en una hipomagnesemia. Resultados previos de nuestro grupo de investigación demostraron una asociación entre la neutropenia febril y la hipomagnesemia causada por la quimioterapia a base de cisplatino en pacientes pediátricos con tumores sólidos. El magnesio es un cofactor de múltiples procesos inmunológicos, como la cascada del complemento, cuya deficiencia puede originar la aparición de infecciones. En este sentido, evidencia clínica previa muestra que la suplementación oral con magnesio reduce los episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos con QBC. Sin embargo, el impacto económico que tiene la suplementación oral de magnesio sobre la reducción de los costos que implica el tratamiento de la neutropenia febril no ha sido evaluado. Así, surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Es la suplementación oral de magnesio una mejor opción costo-efectiva, en comparación con no dar suplementación como práctica habitual, para reducir los costos derivados de la neutropenia febril en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia a base de cisplatino?

5. Hipótesis

La suplementación oral con magnesio reduce los costos derivados del tratamiento de la neutropenia febril en comparación con los pacientes pediátricos que no reciben.

6. Objetivos

6.1 General

- Realizar un análisis de costo-efectividad del uso de la suplementación oral con magnesio en la disminución de los episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia a base de cisplatino.

6.2 Específicos

- Construir un modelo de un árbol de toma de decisiones para la suplementación oral con magnesio en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia a base de cisplatino.
- Determinar la media de días de hospitalización de pacientes pediátricos por episodios de neutropenia febril en el HIMFG.
- Estimar la distribución de costos derivados de la hospitalización por neutropenia febril en el HIMFG.
- Elaborar un plano de costo-efectividad de la suplementación oral con magnesio en niños que reciben quimioterapia a base de cisplatino.

7. Metodología

7.1 Tipo de estudio

El presente trabajo es un análisis costo-efectividad de la suplementación oral de magnesio en pacientes pediátricos que recibieron quimioterapia a base de cisplatino.

7.1.2 Pacientes

Los pacientes fueron niños de ≥ 9 años con tumores sólidos que iban a recibir un ciclo de QBC en el Departamento de Hemato-Oncología del HIMFG, la información de los pacientes proviene de un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado previamente.²¹

7.1.3 Modelo del estudio

Un árbol de decisiones fue diseñado como modelo para la toma de decisión de la suplementación oral con magnesio en pacientes pediátricos que recibieron QBC en el HIMFG.

7.2 Procedimiento

Ciento un ciclos de QBC parte de un ECA previamente publicado fueron utilizados para el análisis de costo-efectividad. Estos ciclos forman parte de un ECA a dos grupos, en el que el grupo de intervención de 50 pacientes recibió suplementación de un comprimido diario de 250 mg de magnesio y el grupo de la práctica habitual de 51 pacientes no recibieron suplementación.²¹ Los ciclos en donde apareció la NF se agruparon en pacientes que recibieron la práctica habitual y aquellos que recibieron la suplementación oral con magnesio.

7.2.1 Análisis costo-efectividad

La toma de decisión de la suplementación oral de magnesio en pacientes pediátricos que reciben QBC fue tomada según el árbol de decisiones, donde han sido separados los ciclos de la práctica habitual y de la suplementación oral de magnesio (Figura 3).

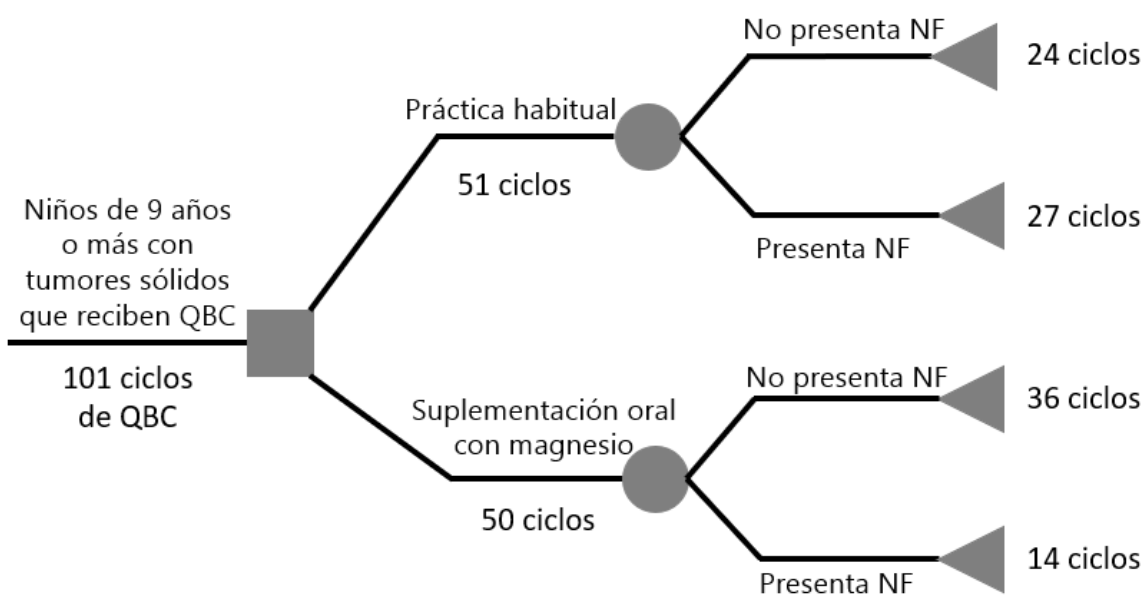


Figura 3. Árbol de decisiones en la suplementación oral de magnesio en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia a base de cisplatino (elaboración propia).

El presente análisis se llevó a cabo conforme a el "análisis de costo-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias".⁴⁴ La ausencia de suplementación de magnesio, es decir la práctica habitual se identificó como opción A, fue comparada contra la nueva intervención, la suplementación oral con magnesio identificada como opción B.

La perspectiva del análisis fue realizada desde el punto de vista de un tercer pagador, que es la institución hospitalaria en donde fue conducido el ECA como prestador de un servicio de salud, así se definió que tipo de costos se tomarían en cuenta.

El costo total de cada opción a comparar fue calculado mediante la estimación del costo directo relacionado a la hospitalización por NF en cada grupo. Dentro de los costos, sólo fueron incluidas las intervenciones o acciones hospitalarias, mientras que los costos indirectos fueron excluidos por no estar al alcance durante el desarrollo del ECA.⁴⁹

La distribución de costos de las intervenciones que reciben los pacientes con tumores sólidos que recibieron un ciclo de QBC, fue estimada en pesos mexicanos (MXN) mediante el cálculo de los gastos involucrados en el tratamiento de la NF. Los pacientes al presentar NF requieren una consulta de urgencias, se suman los días de hospitalización, en los que depende de cada paciente pediátrico y evolución del episodio de NF; al ser internados se les realiza una biometría hemática completa, dos de seguimiento y otra para darlos de alta, un examen general de orina, dos hemocultivos periféricos o un periférico y un central, una radiografía de tórax anteroposterior y lateral, finalmente un monitoreo electrónico no invasivo de signos vitales (Cuadro 1). La estimación de los costos fue realizada mediante el uso de un tabulador de cuotas de recuperación, disponible en línea del HIMFG del 2019, año en que la mayoría de los pacientes recibió el tratamiento para la NF y fue tomado el nivel socioeconómico 6 que representa el costo real del servicio.⁵⁰

Cuadro 1. Costeo de los episodios de neutropenia febril en MXN, nivel 6.

Intervención o procedimiento	Cantidad total	Valor unitario en MXN
Consulta de urgencias	1	\$183
Hospitalización diaria	1	\$1,611
Biometría hemática completa	4	\$222
Examen general de orina	1	\$27
Hemocultivo	2	\$448
Radiografía tórax AP y lateral	1	\$203
Monitoreo electrónico no invasivo de signos vitales	1	\$2,030

MXN: pesos mexicanos

La efectividad para la opción A fue calculada mediante la proporción de 24 pacientes que no presentaron NF entre un total de 51 pacientes del grupo que no recibieron suplemento oral de magnesio. Así mismo para la opción B, con 36 pacientes que no presentaron NF entre 50 pacientes totales que recibieron el suplemento. La efectividad terapéutica se expresó como la reducción en la incidencia de episodios de neutropenia febril.

El costo de efectividad medio (CEM) para la opción A fue calculado con el costo A entre la efectividad A y para la opción B fue calculado con el costo B entre la efectividad B.

$$\text{CEM} = \frac{\text{costo}}{\text{efectividad}}$$

El delta de costos se realizó con la diferencia entre costo A (C_A) y costo B (C_B), de igual manera el delta de efectividad se calculó mediante la diferencia entre efectividad A (E_A) y efectividad B (E_B).

$$\Delta C = C_A - C_B$$

$$\Delta E = E_A - E_B$$

Para evaluar si la suplementación oral de magnesio es una intervención costo efectiva, fue calculado el costo de efectividad incremental (CEI), mediante el uso de la siguiente fórmula: ⁴⁴

$$CEI = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

CEI: Costo-efectividad incremental; CA: costo del grupo control; CB: costo de la suplementación de magnesio; EA: efectividad en el grupo control; EB: efectividad de la suplementación de magnesio.

El plano de costo-efectividad fue elaborado en una hoja de cálculo de Excel (Microsoft 365, Washington, EUA) utilizando el gráfico de dispersión, en el cual fue colocado en el eje “x” el aumento de la eficacia de las alternativas y en el eje “y” el aumento del costo total de los episodios de NF.

8. Resultados

De los 41 episodios de NF reportados en el ECA, la estimación del costo total fue de \$877,295 MXN. Entre estos, 27 pacientes corresponden al grupo de la práctica habitual, es decir grupo no suplementado, cuyo costo total estimado es cerca del doble del observado en los 14 pacientes con NF del grupo con suplemento oral de magnesio. La media de costo total por episodio de NF entre ambos grupos es similar (Cuadro 2) y la media de días de hospitalización de 41 episodios de NF fue de 11 días.

El episodio de NF menos costoso en el grupo de la práctica habitual fue de \$9,060 MXN con 9 días de hospitalización y el más costoso fue de \$89,610 MXN con 53 días de hospitalización. El episodio de NF menos costoso en el grupo suplementado fue el mismo que en el grupo control, sin embargo, el más costoso fue de \$38,058 MXN con 21 días de hospitalización, es decir menos de la mitad que el episodio más costoso en el grupo de la práctica habitual. Así mismo, otro impacto de los días de hospitalización se observa en la desviación estándar del costo medio por episodio de NF, donde en el grupo de la práctica habitual es alrededor del doble de la observada en el grupo suplementado (Cuadro 2).

Cuadro 2. Costos de los episodios de neutropenia febril con o sin suplementación oral de magnesio

Grupo	Episodios de NF	Costo total	Costo medio por episodio de NF	DE
Práctica habitual	27	\$576,486	\$21,351.33	14623.4
Suplemento oral de magnesio	14	\$300,809	\$21,486.00	7595.1
Total	41	\$877,295	-	-

DE: desviación estándar, NF: neutropenia febril.

El costo total de la práctica habitual es cercano al doble del costo observado en el grupo suplementado oralmente con magnesio, mientras que el CEM en el grupo suplementado representa la tercera parte del CEM del grupo de la práctica habitual. La efectividad en el grupo suplementado para reducir episodios de NF es 25% mayor que la del grupo de la práctica habitual. El CEI indica un ahorro de más de un millón de pesos por el uso de la suplementación oral con magnesio (Cuadro 3).

Cuadro 3. Análisis costo-efectividad de pacientes estudiados.

Grupos	C	E	CEM	ΔC	ΔE	CEI
Práctica habitual = opción A	576,486	0.47	1,226,566			
Suplementación oral de magnesio = opción B	300,809	0.72	417,790	275,677	-0.25	-1,102,708

C: Coste, en pesos por paciente tratado; E: efectividad, reducción en incidencia de episodios de NF; CEM: costo-efectividad medio; ΔC: incremento del costo; ΔE: incremento de la efectividad; CEI: costo-efectividad incremental.

En el plano de costo efectividad la suplementación oral con magnesio para prevenir episodios de neutropenia febril se posicionó en el cuadrante II, dicho cuadrante representa las alternativas más efectivas y menos costosas que la práctica habitual (Figura 4).

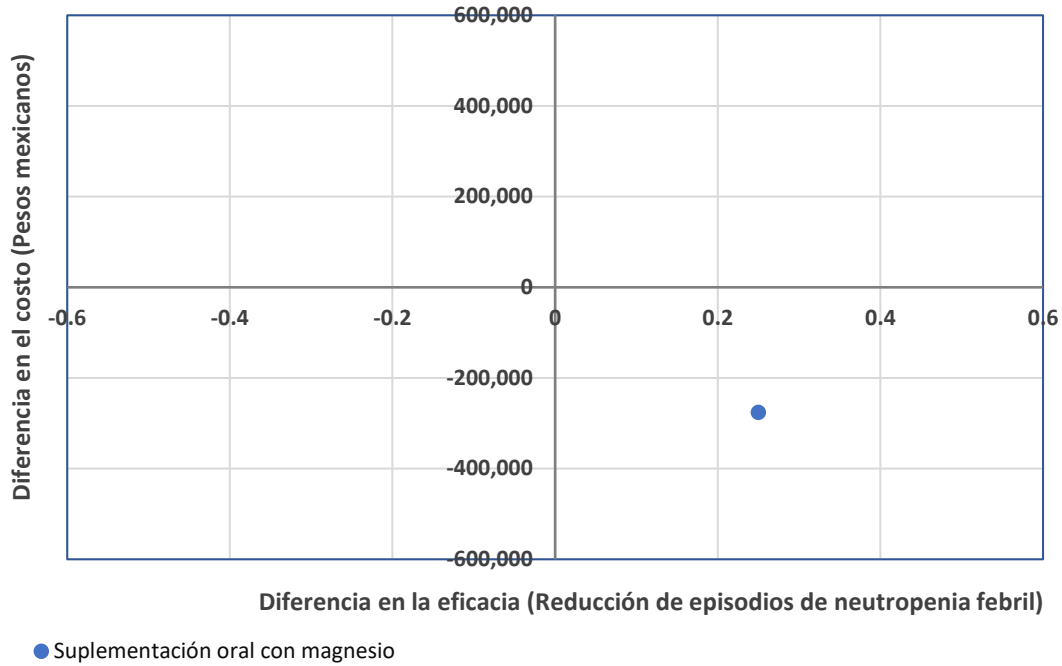


Figura 4. Plano costo-efectividad de la suplementación oral de magnesio para reducir episodios de neutropenia febril. El eje horizontal representa la diferencia de eficacia entre la suplementación oral de magnesio y la práctica habitual, el eje vertical representa la diferencia del costo total de la suplementación oral de magnesio y la práctica habitual.

9. Discusión

La neutropenia febril es una reacción adversa común que requiere de tratamiento inmediato, hospitalización y genera un impacto económico que se ha estimado entre \$26,000 y \$65,000 dólares americanos (USD, por sus siglas en inglés) por episodio.^{51,52} Una cohorte retrospectiva estimó que el costo de la hospitalización promedio por NF en pacientes adultos con cáncer fue de \$27,587 USD,⁵³ lo que representa un costo 27 veces mayor al costo medio obtenido en el presente estudio. La diferencia radica en que fueron considerados costos de insumos, medicamentos, habitaciones, servicios y otros costos departamentales, en cambio en el presente estudio sólo fueron tomados los costos registrados durante el desarrollo del ensayo clínico como son los días de hospitalización y los estudios de diagnóstico, es decir, sólo se tomaron en cuenta los costos directos, no los indirectos.

En 2017, un estudio farmacoeconómico realizado en México reportó que el costo por episodio de NF osciló entre los \$16,206 a \$20,737 MXN en los pacientes pediátricos que recibieron profilaxis con filgrastim.⁵⁴ Resultados similares fueron obtenidos en el presente estudio en donde el costo por episodio de NF en pacientes que también recibieron profilaxis con filgrastim, son similares a los reportados previamente. Sin embargo, la media de días de hospitalización en este estudio fue del doble de la reportada en 2017 que fue de 5 días de hospitalización, además, de que consideraron otros costos directos como los de medicamentos utilizados y las transfusiones por episodio de NF.

Con la finalidad de prevenir infecciones en los pacientes oncológicos que los condicionan a un aumento del riesgo de complicaciones y muerte, así como un

aumento en los gastos relacionados al tratamiento del cáncer, diversas estrategias profilácticas han sido probadas. Así, en un análisis de costo efectividad, la profilaxis con levofloxacin en pacientes pediátricos con leucemia redujo 14 veces los costos de la hospitalización por bacteriemia en comparación a pacientes que no recibieron profilaxis.⁵⁵ De forma similar, los resultados de este estudio muestran que la nueva alternativa, resultó ser menos costosa contra la práctica habitual, es decir ausencia de profilaxis para NF con magnesio oral. La administración oral de magnesio como profilaxis es sugerida después del alta de un ciclo de QBC hasta comenzar el siguiente ciclo de QBC, de no ser así, se administra durante 30 días. En caso de que un paciente presente un episodio de NF se suspende la administración de magnesio oral.¹⁹

En los análisis de costo-efectividad que involucran intervenciones profilácticas es común que el costo de una nueva alternativa sea más alto que el de la práctica habitual donde no se incluye la profilaxis.⁴⁹ Tal es el caso del presente estudio en el que la suplementación oral con magnesio incrementa el costo debido a que conlleva la adquisición de un frasco por paciente, sin embargo, la práctica habitual de no suplementar resulta ser más costosa porque incrementa el número de episodios de NF y en consecuencia aumentan las hospitalizaciones, así como los días de hospitalización. Resultados similares fueron observados en un análisis de costo-efectividad, donde la ausencia de profilaxis para NF con pegfilgrastim resultó ser más costosa porque incremento los episodios de NF y los días de hospitalización.⁵⁶ Por lo tanto, es claro que la profilaxis puede contribuir a la reducción de los costos

derivados de la NF que a su vez favorece a una mejora de la calidad de vida de los pacientes.

El papel de la profilaxis con vitaminas y minerales, como lo es el magnesio, en la reducción de costos en la población pediátrica ha sido explorado previamente. En niños colombianos menores de 5 años, la profilaxis con vitamina A mostró ser costo-efectiva para reducir los episodios diarreicos en comparación con la no administración.⁵⁷

La importancia de encontrar alternativas para reducir episodios de NF se observa en el caso de la suplementación oral de magnesio, al ahorrar \$1,102,708 MXN es suficiente para adquirir aproximadamente 4,412 frascos de magnesio, lo que representa suplementación oral para el mismo número de ciclos de quimioterapia a base de cisplatino. Un análisis similar en el ahorro generado a partir de un análisis de costo-efectividad realizado en EUA, mostró que el uso de pegfilgrastim biosimilar en lugar del innovador puede generar ahorros de hasta \$246.7 millones USD en la profilaxis de NF de 20,000 pacientes durante 6 ciclos de quimioterapia que se pueden traducir en la compra de 58,253 dosis adicionales del pegfilgrastim biosimilar.⁵⁸ En el caso de este estudio no es necesario cambiar la profilaxis, sino adicionar la suplementación de magnesio a la administración rutinaria de filgrastim que reciben los niños con QBC.

Además de encontrar una nueva alternativa costo efectiva, la suplementación con magnesio ofrece otras ventajas como su uso ambulatorio, su forma farmacéutica en comprimidos que permite su administración oral y su fácil adquisición. Así mismo,

la suplementación oral de magnesio puede ayudar a la profilaxis de otras RAM como puede ser la hipomagnesemia secundaria al uso de cisplatino.⁵⁹

Para conseguir el beneficio socioeconómico se requiere la inversión de recursos monetarios por parte de los sistemas de salud para la adquisición del suplemento de magnesio para disminuir el número de episodios de NF que repercuten en una reducción de los gastos asociados a la RAM.

Una limitación del estudio es que dada la perspectiva del ECA no fueron utilizados los costos indirectos del tratamiento de la RAM, tales como servicios, personal, establecimiento o bien gastos de las familias de los pacientes pediátricos. Dentro de los costos directos no médicos es posible considerar el costo de todos los medicamentos utilizados, algún otro estudio o las posibles complicaciones, para obtener un costo de la neutropenia febril más apegado a la actualidad además de calcularse con costos de otros hospitales en México.

10. Conclusión

La suplementación oral de magnesio es una intervención costo-efectiva para reducir episodios de neutropenia febril en pacientes pediátricos con tumores sólidos que recibieron quimioterapia a base de cisplatino.

11. Referencias

1. American Cancer Society. What is cancer? [Internet]. [consultado el 3 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/what-is-cancer.html>
2. American Cancer Society. Key statistics for childhood cancers [Internet]. [consultado el 4 Jun 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/key-statistics.html#references>
3. Secretaría de Salud. Comportamiento epidemiológico del cáncer en menores de 18 años. [Internet]. México; 2014 [consultado el 5 Jun 2021]. Disponible en: http://censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/cancer/20160601_Boletin-2014_SEDP12sep16_4.pdf
4. Steliarova-Foucher, E., Colombet, M., Ries, L., Moreno, F., et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(6):719-731.
5. Secretaría de Salud. Registro de cáncer en niños y adolescentes, resultados 2019. Dirección General de epidemiología. [Internet]. [consultado el 2 Mar 2022]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/632369/RNCA_2019.pdf
6. National Cancer Institute. Types of cancer treatment - National Cancer Institute [Internet]. [consultado el 1 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>
7. Roy, Saikia B. Cancer and cure: A critical analysis. *Indian J Cancer.* 2016; 53(3):441-442.
8. Tang, Q., Wang, L., Wang, Y., Gao, H., Hou, Z. Efficacy of methotrexate, doxorubicin, and cisplatin for osteosarcoma: Study protocol for a systematic review of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(6): e14442.
9. Ghosh, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem.* 2019. 88,102925.
10. Rocha, C., Silva, MM., Quinet, A., Cabral-Neto, JB., Menck, CFM. DNA repair pathways and cisplatin resistance: An intimate relationship. *Clinics (Sao Paulo).* 2018; 73(suppl 1):e478s.
11. WG Critical Care L. Cisplatin injection [Internet]. Italia; [consultado el 17 Jun 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/018057s083lbl.pdf
12. Gatto, M., Mota, GAF. Influence of doxorubicin treatment on heme metabolism in cardiomyoblasts: an in vitro study. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(2):323–4.
13. Douedi, S., Carson, M. Anthracycline medications (Doxorubicin). [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls; 2021. [consultado el 15 Feb 2022] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551633/>

14. Hannoodee, M., Mittal, M. Methotrexate. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2021. [consultado el 17 Dic 2021] Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/books/NBK556114](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pbidi.unam.mx:2443/books/NBK556114)
15. Delong, LK., Chen, S., Unger, JB., Schwartz, SJ. Precision dosage of methotrexate in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2019; 181(4):660–1.
16. Chande, N., Wang, Y., MacDonald, JK., McDonald, JW. Methotrexate for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(8):CD006618.
17. Lin, S-H., Li, M-H., Chuang, K-A., Lin, N-H., Chang, C-H., Wu, H-C., et al. *Chlorella sorokiniana* extract prevents cisplatin-induced myelotoxicity in vitro and in vivo. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 2020:7353618.
18. Das, B., Antoon, R., Tsuchida, R., Lotfi, S., Morozova, O., Farhat, W., et al. Squalene selectively protects mouse bone marrow progenitors against cisplatin and carboplatin-induced cytotoxicity in vivo without protecting tumor growth. *Neoplasia.* 2008; 10(10):1105-19.
19. Castelán-Martínez, O., Rodríguez-Islas, F., Vargas-Neri, J., Palomo-Colli, M., López-Aguilar, E., Clark, P., et al. Risk factors for febrile neutropenia in children with solid tumors treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 38(3):191–6.
20. Punnapuzha, S., Edemobi, PK., Elmoheen, A. Febrile neutropenia. [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls; 2021. [consultado el 3 Sep 2021] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.pbidi.unam.mx:2443/books/NBK541102/>
21. Castelán-Martínez, O., Palomo-Colli, M., Barrios-López, V., Silva-Jivaja, K., Juárez-Villegas, L., Castañeda-Hernández, G., et al. Efficacy and safety of oral magnesium supplementation in reducing febrile neutropenia episodes in children with solid tumors treated with cisplatin-based chemotherapy: randomized clinical trial. *Cancer Chemother and Pharmacol.* 2020; 86(5):673–9.
22. Rosanova, M., Cuellar-Pompa, L., Lede, R. Efficacy and safety of empirical treatment with piperacillin/tazobactam as monotherapy in episodes of neutropenia and fever in children with cancer: systematic review and meta-analysis. *Rev Chilena Infectol.* 2021; 38(4):488–94.
23. Owattanapanich, W., Suphadirekkul, K., Kunacheewa, C., Ungprasert, P., Prayongratana, K. Risk of febrile neutropenia among patients with multiple myeloma or lymphoma who undergo inpatient versus outpatient autologous stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1126.
24. Paganini, H., Santolaya, ME., Álvarez, M., Araña, Rosáinz, J, Arteaga, R., Bonilla, A., et al. Diagnóstico y tratamiento de la neutropenia febril en niños con cáncer: Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica. *Rev Chilena Infectol.* 2011; 28(Supl 1):10–38.

25. Bennett, C., Djulbegovic, B., Norris, L., Armitage, J. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med.* 2013; 368(12):1131–9.
26. Dale, D., Crawford, J., Klippel, Z., Reiner, M., Osslund, T., Fan, E., et al. A systematic literature review of the efficacy, effectiveness, and safety of filgrastim. *Support Care Cancer.* 2018; 26(1):7–20.
27. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Guía para el manejo de neutropenia asociada a fiebre en pacientes con cáncer posterior a quimioterapia [Internet]. 2011 [consultado el 6 Oct 2021]. Disponible en: <http://himfg.com.mx/descargas/documentos/planeacion/Guias/GMPCANCERPOSTERIORQUIMIO.pdf>
28. Gröber, U., Schmidt, J., Kisters, K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients.* 2015; 7(9):8199–226.
29. Galland, L. Magnesium and immune function: an overview. *Magnesium.* 1988; 7(5-6):290-9.
30. Kelepouris, E., Agus, ZS. Hypomagnesemia: renal magnesium handling. *Semin Nephrol.* 1998;18(1):58–73.
31. Gragossian, A., Bashir, K., Friede, R. Hypomagnesemia. En: *StarPearls, Handbook of Inpatient Endocrinology.* Treasure Island (FL): 2021. p. 345–352.
32. Miller. RP., Tadagavadi, RK., Ramesh, G., Reeves, WB. Mechanisms of cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel).* 2010; 2(11):2490-518.
33. Hodgkinson, E., Neville-Webbe, H., Coleman, R. Magnesium depletion in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2006; 18(9):710–8.
34. Berrón-Pérez, R., Penagos-Paniagua, M., Zaragoza-Benítez, J., Rodríguez-Álvarez, J. El sistema del complemento. Vías clásica y de la lectina que se une a la manosa. *Alergia, Asma Inmunol Ped.* 2003; 12(2):46–52.
35. Siener, R., Jahnen, A., Hesse, A. Bioavailability of magnesium from different pharmaceutical formulations. *Urol Res.* 2011; 39(2):123–7.
36. Tang, C., Ding, H., Jiao, R., Wu, X., Kong, L. Possibility of magnesium supplementation for supportive treatment in patients with COVID-19. *Eur J Pharmacol.* 2020; 886:173546.
37. Zarif, M., Vakili, M., Shahriari-Ahmadi, A., Nojomi, M. Effect of oral magnesium oxide supplementation on cisplatin-induced hypomagnesemia in cancer patients: A randomized controlled trial. *Iran J Public Health.* 2016; 45(1):54–62.
38. Granda, E. Farmacoeconomía Puesta en escena. *Farmacia Profesional.* 2003;17(5):9–15.
39. Soto, J. Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? *Medifam.* 2001;11(3):67–83.

40. Palma, J. Actualidades terapéuticas. Farmacoeconomía. Un concepto nuevo de una práctica antigua. *Gac Med Mex.* 1998; 134(5):621–4.
41. Karlsson, G., Ohannesson, M. The decision rules of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics.* 1996; 9(2):113-20
42. Pinto-Padres, JL., Puig-Junoy, J., Ortún-Rubio, V. Análisis coste-utilidad. Departamento de Economía y Empresa. Centro de Investigación en Economía y Salud. 2001; 27 (8): 569-573.
43. Siverskog, J., Henriksson, M. Mutually Exclusive interventions in the cost-effectiveness bookshelf. *Med Decis Making.* 2020; 40(3):399–403.
44. Prieto, L., Sacristán, J., Antoñanzas, F., Rubio-Terrés, C., Pinto, J., Rovira, J. Análisis coste-efectividad en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. *Med Clin (Barc).* 2004;122(13):505–10.
45. Cabo, J., Cabo, V., Belmont, M., et al. Medicina basada en la eficiencia (costo-efectividad y costo-utilidad) como refuerzo de la Medicina basada en la evidencia. *Rev Arg Cardiol.* 2018;86(3):218–23.
46. Calvo, V. Análisis de decisión en farmacia hospitalaria. *Serv Farm Hosp Clín;* 2006; 30 (2): 120-123.
47. Carretero, L., Iglesias, C., Mercadal, J., Ribera M. Cómo entender un análisis de coste-efectividad. *Piel.* 2005; 20(4):172–6.
48. Rodríguez-Rojas, J. La farmacoeconomía, un método de evaluación económica de medicamentos. (Tesis de licenciatura) Universidad Nacional Autónoma de México; 2016.
49. Aponte-Gonzalez, J., Eslava-Schmabach, J., Díaz-Rojas, J., Gaitán-Duarte, H. Interpretación de estudios de costo-efectividad en ginecología. *Rev Col Obs Ginecol.* 2011; 62(2): 177-187.
50. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Anexo 1. Tabulador de cuotas de recuperación [Internet]. Secretaría de Hacienda y Crédito Público. 2019. p. 1–54. Disponible en: <http://himfg.com.mx/descargas/documentos/transparencia/tripticos/Tabulador.pdf>
51. Tai, E., Guy, GP., Dunbar, A., Richardson, LC. Cost of cancer-related neutropenia or fever hospitalizations. *Oncol Pract.* 2017; 13(6): e552-61.
52. Boccia, R., Glaspy, J., Crawford, J., Aapro, M. Chemotherapy-induced neutropenia and febrile neutropenia in the US: A beast of burden that needs to be tamed? *Oncologist.* 2022; 27(8): 625-636.
53. Blane, M., Parks, C., Deeter, R. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: A retrospective study. *Exp Ther Med.* 2011; 2: 859-866.

54. López-Facundo, N., Valois-Escamilla, M., Tejocote-Romero I, Rodríguez-Castillejos C, Jaimes-García Y. Estudio de costo-beneficio del tratamiento profiláctico de la neutropenia febril con pegfilgrastim versus filgrastim en pacientes pediátricos con tumores sólidos. *Gac Mex Oncol.* 2017; 16(1): 32-36.
55. McCormick, M., Friehling, E., Kalpatthi, R., Siripong, N., Smith, K. Cost-effectiveness of levofloxacin prophylaxis against bacterial infection in pediatric patients with acute myeloid leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2020; 67(10): e28469.
56. Fust, K., Li, X., Maschio, M., Walli-Attai, M., Chandler, D. Cost-effectiveness of prophylaxis treatment strategies for febrile neutropenia in patients with recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014; 133(3): 446-453.
57. Quitian, H., Castaño, N., Granados, C., Gómez-Restrepo, C. Cost-effectiveness analysis (CEA) regarding vitamin A in children aged less than 5 years-old in Colombia. *Rev Salud Pública.* 2014;16(3):407–16.
58. MacDonald, K., McBride, A., Alrawashdh, N., Ivo, A. Cost-efficiency and expanded access of prophylaxis for chemotherapy-induced (febrile) neutropenia: economic simulation analysis for the US of conversion from reference pegfilgrastim to biosimilar pegfilgrastim-cbqv. *Med Econom.* 2020; 23(12): 1466-1476.
59. Workeneh, BT., Uppal, NN., Jhaveri, KD., Rondon-Berrios, H. Hypomagnesemia in the cancer patient. *Kidney360.* 2020; 2(1):154–66.