

Tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril, evaluación de costo y efectividad

Cantú-Rodríguez OG, González-Martínez A, Garza-Acosta AC, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D

Resumen

ANTECEDENTES: la neutropenia febril es una complicación común de la quimioterapia que repercute significativamente en la respuesta al tratamiento y es de manejo costoso. El tratamiento ambulatorio es una alternativa para los pacientes en riesgo bajo, con el soporte de una clínica que facilite el acceso temprano a laboratorio y medicamentos. Un beneficio adicional de esta opción es mayor capacidad de atención de pacientes optimizando recursos económicos por abatimiento de costos. En la actualidad existen estudios comparativos de tratamiento intrahospitalario y ambulatorio, así como análisis de costos que esto genera, pero no hay reportes en México.

OBJETIVO: evaluar los resultados del tratamiento de la neutropenia febril en pacientes con enfermedades hematológicas en el entorno intrahospitalario y en el ambulatorio, además de la seguridad, eficacia y conveniencia de esta última alternativa y los costos de atención de estos pacientes en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODO: estudio descriptivo, prospectivo y observacional, realizado de agosto de 2014 a junio de 2015. Se incluyeron pacientes con enfermedad hematológica que padecieron neutropenia febril. Los pacientes en riesgo bajo según la escala de MASCC recibieron tratamiento ambulatorio en la clínica del servicio de Hematología.

RESULTADOS: se incluyeron 39 pacientes, de los que 62% recibió tratamiento intrahospitalario y 38% ambulatorio. No encontramos diferencias significativas en los días de tratamiento, tiempo de recuperación de la neutropenia ni en cambios de tratamiento antibiótico. La media del costo ambulatorio fue de 10,796.22 pesos y del tratamiento hospitalario fue de 41,160.34 pesos ($p = 0.001$). En el grupo ambulatorio 4 pacientes requirieron internamiento en días posteriores. Hubo 5 defunciones, 3 en el grupo de tratamiento intrahospitalario y 2 del grupo ambulatorio que posteriormente fueron hospitalizados ($p = 0.649$).

CONCLUSIONES: el tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril en pacientes con enfermedad hematológica de bajo riesgo puede tener buenos resultados y es significativamente menos costoso que el tratamiento hospitalario.

PALABRAS CLAVE: neutropenia febril, tratamiento ambulatorio, tratamiento intrahospitalario, costo.

Servicio de Hematología, Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Recibido: 15 de septiembre 2017

Aceptado: 21 de septiembre 2017

Correspondencia

Dra. Olga G Cantú Rodríguez
ogcantur@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Cantú-Rodríguez OG, González-Martínez A, Garza-Acosta AC, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D. Tratamiento ambulatorio de la neutropenia febril, evaluación de costo y efectividad. Hematol Méx. 2017 jul;18(3):105-113.

Rev Hematol Mex. 2017 July;18(3):105-113.

Ambulatory treatment of febrile neutropenia, cost and effectiveness assessment.

Cantú-Rodríguez OG, González-Martínez A, Garza-Acosta AC, Gutiérrez-Aguirre CH, Gómez-Almaguer D

Abstract

BACKGROUND: Febrile neutropenia is a common complication of chemotherapy that significantly impacts on treatment response and requires an expensive management. Outpatient treatment is an alternative for low risk patients, supported by a clinic that facilitates early access to laboratory and medication. An additional benefit is a greater capacity of patient care, optimizing economic resources by cost reduction. There are currently comparative studies with hospital admission and outpatient management, as well as cost analysis; nevertheless, there are no reports in Mexico.

OBJECTIVE: To assess the results of treatment of febrile neutropenia in patients with hematological diseases in the intrahospitalary and ambulatory setting, besides the safety, efficacy and convenience of the latest and costs of care of these patients in our center.

MATERIAL AND METHOD: An observational, descriptive, prospective study was performed from August 2014 to June 2015, involving patients with hematological disease and febrile neutropenia. Patients at low risk according to the MASCC scale received outpatient management at hematology clinic.

RESULTS: There were included 39 patients, from which 62% received hospital admission, and 38% outpatient management. We found no statistically significant differences between the two groups regarding treatment days, neutropenia recovery time, or changes in antibiotic treatment. The average outpatient cost was 10,796.22 Mexican pesos and that of the hospital management was 41,160.34 Mexican pesos ($p = 0.001$). In the outpatient group, 4 patients required hospitalization on subsequent days. There were 5 deaths, 3 in the inpatient treatment group and 2 in the outpatient group subsequently hospitalized ($p = 0.649$).

CONCLUSIONS: Outpatient management of febrile neutropenia in low-risk patients may be successful and significantly less expensive than hospital management.

KEYWORDS: febrile neutropenia; outpatient treatment; hospital admission; cost

Servicio de Hematología, Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, Nuevo León, México.

Correspondence

Dra. Olga G Cantú Rodríguez
ogcantur@yahoo.com.mx

ANTECEDENTES

La administración de medicamentos citotóxicos a pacientes con cáncer genera mielosupresión importante que, sumada a defectos en la integridad de la mucosa oral, gastrointestinal o ambas, los hacen propensos a padecer infecciones. Como consecuencia de la mielosupresión, estos pacientes están imposibilitados para establecer una respuesta inflamatoria adecuada frente a múltiples patógenos microbianos, por lo que en muchas ocasiones la única señal de alarma del organismo para advertir de esa infección es la fiebre.¹

La neutropenia febril es una emergencia médica, condición que adquiere relevancia aún mayor en el paciente con hemopatía maligna, ya sea por la afectación directa de las células de la médula ósea por el tratamiento dirigido a ellas, hecho que se refleja en muchos casos en neutropenia severa prolongada (más de siete días).¹ La detección oportuna de la fiebre en estos pacientes es de vital importancia para poder establecer un esquema de tratamiento con antibióticos de amplio espectro de manera rápida con miras a evitar que el proceso infeccioso progrese a un estado de sepsis con resultados fatales.²

En las últimas décadas han aumentado las alternativas y efectividad de los antibióticos y mejorado el entendimiento de esta condición, a su vez, se han escrito consensos y guías de tratamiento que han ayudado a disminuir las tasas de mortalidad global asociada con neutropenia febril, que actualmente varía de 8 a 15%.^{3,4} También se ha propuesto ampliamente que administrar antibióticos de manera profiláctica a los pacientes con riesgo de neutropenia severa reduce la incidencia de fiebre asociada con esta condición; sin dejar de lado la posibilidad de que los fármacos antimicrobianos prescritos de esta forma condicionen resistencias a mediano y largo plazo.⁵

Cuando se establece el diagnóstico de neutropenia y fiebre paralelamente se establece toda una evaluación y tratamiento con antibióticos de amplio espectro para regresar al paciente al estado no febril,¹ realizarlo durante los primeros 60 minutos del inicio del estado febril permite que el pronóstico sea favorable.^{6,7}

Además de los riesgos directos al paciente por neutropenia febril y por los retrasos en el tratamiento que pueden afectar el pronóstico del padecimiento de base, esta condición genera costos en grado variable según sea la alternativa de tratamiento que reciba el paciente con base en su condición clínica y en la decisión de su médico tratante.⁸ A lo largo de las últimas décadas se han realizado múltiples estudios que indican que el efecto económico de la neutropenia febril es muy alto. En un estudio se estimó que los costos asociados indirectos para el cuidado y vigilancia de comorbilidades en pacientes con cáncer que reciben esquemas de quimioterapia ascendió a 130.2 mil millones de dólares.⁹ En otro se determinó que el costo promedio por paciente para tratar las complicaciones derivadas de la neutropenia febril fue de 22,000 dólares por internamiento, con media de 12 días. Ese mismo estudio destacó que 30% de los cánceres incluidos eran de origen hematológico.⁸ La incidencia de neutropenia febril en pacientes con enfermedad hematológica maligna puede llegar a ser muy alta, en algunos casos se ha reportado, incluso, de más de 80% de los casos.¹⁰

Asimismo, se ha encontrado que los costos de la neutropenia febril son menores si se tratan de manera ambulatoria, incluso llegan a costar, en promedio, 1000 dólares por paciente; sin embargo, esto es algo que no siempre puede realizarse en el paciente con hemopatía maligna.^{11,12}

Asimismo, otros estudios sugieren que los costos asociados con esta complicación pueden llegar a

poco más de 60,000 dólares por paciente en un mes y sugieren encontrar formas de prevención para disminuir costos.¹³ Al considerar que un alto porcentaje de los pacientes con enfermedades linfoproliferativas y mieloproliferativas, durante su tratamiento en la fase de inducción a la remisión, tienen fiebre sostenida durante el periodo de neutropenia severa se nota que la faceta económica de esta enfermedad no es cosa menor.^{14,15}

En nuestro medio no estamos exentos de estos problemas de atención, además, la escasa estadística acerca del costo del tratamiento de la neutropenia febril en el país limita la posibilidad de plantear estrategias para poder resolver una parte de los problemas que están minando nuestro sistema de salud por su alto costo de tratamiento. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados del tratamiento de la neutropenia febril en pacientes con enfermedades hematológicas en el entorno intrahospitalario y en el ambulatorio, además de la seguridad, eficacia y conveniencia de esta última alternativa y los costos de atención de estos pacientes en nuestro centro.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio prospectivo, observacional y descriptivo, realizado en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González durante el periodo comprendido de agosto de 2014 a junio de 2015. Se incluyeron pacientes que cumplieran con los siguientes criterios: mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de enfermedad hematológica y que durante su tratamiento padecieran fiebre (temperatura oral $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ en una determinación o $\geq 38^{\circ}\text{C}$ en dos determinaciones durante una hora) y neutropenia (menos de 500 neutrófilos/ μL). Los criterios de exclusión fueron: pacientes que obtuvieran un índice Karnofsky < 70 al momento del diagnóstico y pacientes que no contaran con

un cuidador a cargo en caso de ser aptos para recibir tratamiento ambulatorio. Los criterios de eliminación fueron: pacientes con mal apego al tratamiento, pacientes que no continuaron durante el evento su tratamiento en el servicio de Hematología y pacientes en los que no se pudo obtener la información de gastos completa.

Se incluyeron todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión que acudieron a los servicios de Hematología o de Urgencias del Hospital que aceptaron participar en el estudio. La decisión acerca del tratamiento ambulatorio u hospitalario se tomó con base en los criterios de MASCC. A los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión se les realizó una encuesta con el fin de recabar datos sociodemográficos y de la enfermedad al momento del diagnóstico. En todos los casos se inició tratamiento con antibióticos de amplio espectro orales o parenterales posterior a la toma de los exámenes de laboratorio y gabinete necesarios en el hospital o en la Clínica de Terapia Ambulatoria del servicio de Hematología. A los pacientes en riesgo bajo en quienes se optó por el tratamiento ambulatorio inicial, se les proporcionaron los medicamentos necesarios para su tratamiento, se dieron indicaciones al paciente y su acompañante respecto de los cuidados y horas de medicación, así como de la vigilancia de curva térmica y de informar de manera oportuna al médico vía teléfono celular cualquier complicación que surgiera o acudir al servicio de Urgencias del hospital, además se les indicó cita de evaluación a la Clínica de Hematología cada 24 o 48 horas según la condición clínica y evolución del paciente. Los pacientes en tratamiento hospitalario se trataron bajo el protocolo de tratamiento estándar del paciente con neutropenia febril.

La evaluación de los costos del tratamiento en los pacientes cuyo manejo fue ambulatorio se obtuvo contando los antibióticos, otros medicamentos, aplicación o infusiones de me-

dicamentos, material de curación o de infusión, exámenes de laboratorio y gabinete, gastos de consulta y traslados, además de cualquier gasto adicional relacionado con el tratamiento. En los pacientes cuyo tratamiento fue hospitalario, los costos se calcularon diariamente considerando los exámenes de laboratorio y gabinete, procedimientos durante el internamiento, medicamentos, materiales y la estancia hospitalaria.

De todos los casos se obtuvo información acerca de la evolución clínica y de la curva térmica, resultados de exámenes de laboratorio, tiempo de respuesta y complicaciones.

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 22 para realizar el análisis estadístico. En el análisis descriptivo se calcularon las medidas de tendencia central para las variables cuantitativas y la distribución de frecuencias para las variables categóricas. Las variables cuantitativas se contrastaron utilizando la prueba T para dos muestras independientes y ANOVA de un factor para muestras múltiples. Las variables cualitativas se contrastaron utilizando la prueba exacta de Fischer para tablas 2 x 2 y la fórmula de χ^2 para comparaciones múltiples.

RESULTADOS

Se incluyeron 41 pacientes de los que dos se excluyeron por mal apego al tratamiento. De los 39 pacientes que participaron en el protocolo 17 (44%) eran de sexo femenino. Los límites de edad fueron 18 y 77 años con media de 35.3. En el grupo de pacientes en tratamiento intrahospitalario el intervalo de edad fue de 18 a 77 años con media de 37.6 años y el de los pacientes en tratamiento ambulatorio fue de 18 a 57 años con media de 31.6 años.

Los diagnósticos se clasificaron en los siguientes grupos: leucemia linfoblástica aguda, leucemia

mieloblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin y anemia aplásica. De los pacientes analizados en el protocolo, 31% se diagnosticaron con leucemia linfoblástica aguda, 43% con leucemia mieloblástica aguda, 8% con linfoma de Hodgkin, 8% con linfoma no Hodgkin, 8% con anemia aplásica y 2% con leucemia mieloide crónica.

En relación con el lugar de origen y residencia, 69% eran del área metropolitana de Monterrey o de municipios a menos de 100 km de ella, el resto de los pacientes eran residentes temporales del área conurbada de Monterrey desde el inicio de su tratamiento y previo a la aparición de la neutropenia febril.

Las características de los pacientes se describen en el **Cuadro 1**.

De la población estudiada, 24 pacientes recibieron tratamiento intrahospitalario y 15 ambulatorio inicial, 11 de ellos terminaron su tratamiento ambulatorio. Siete pacientes tenían antecedente de al menos un evento de neutropenia febril en los tres meses previos, 2 en el grupo ambulatorio (dos a cuatro eventos previos) y 5 en el de tratamiento intrahospitalario (uno a cuatro eventos previos). De los pacientes que recibieron tratamiento ambulatorio, 27% se hospitalizaron posteriormente entre los días 3 y 11 de iniciado su tratamiento, por mal control del cuadro febril o por la aparición de nuevas manifestaciones clínicas. De los pacientes que recibieron tratamiento intrahospitalario, 71% llegó al hospital en 30 minutos o menos de haber detectado su cuadro febril e iniciaron su tratamiento en las primeras dos horas de iniciado el cuadro y de los pacientes con tratamiento ambulatorio, 47% acudió a la Clínica de Terapia Ambulatoria de Hematología antes de una hora de iniciado el cuadro.

Cuadro 1. Características de los pacientes

Tratamiento, n = 39	Ambulatorio, n = 15 (38%)	Intrahospitalario, n = 24 (62%)	Valor p
Edad en años	31 (18-57)	40 (18-77)	
Sexo (Fem/Masc)	5/10	12/12	0.31
Diagnóstico			
Leucemia mieloide aguda	7	10	
Leucemia linfoblástica aguda	5	7	
Linfoma no Hodgkin	2	1	0.72
Linfoma de Hodgkin	0	3	
Anemia aplásica	1	2	
Leucemia mieloide crónica	0	1	
Lugar de origen			
Nuevo León	13	14	
Tamaulipas	2	5	0.28
San Luis Potosí	0	2	
Otro	0	3	
Comorbilidades			
Hipertensión arterial	2	5	0.68
Diabetes mellitus	1	2	1.0

La media del costo del tratamiento ambulatorio fue de 10,796.22 pesos mexicanos, mientras que la media del costo intrahospitalario fue de 41,160.34 pesos mexicanos ($p = 0.001$). El origen de los costos del tratamiento ambulatorio se distribuyó de la siguiente manera: 55% medicamentos, 18% estudios de laboratorio 12% consultas y 15% gastos varios, que incluyen, en los casos de hospitalización posterior, el cargo por hospitalización. En los casos de tratamiento hospitalario 39% del costo fue por medicamentos, 30% por estudios de laboratorio y 31% por insumos hospitalarios y cargo por hospitalización.

De los pacientes incluidos cinco fallecieron, tres del grupo de tratamiento hospitalario y dos del grupo de tratamiento ambulatorio que fueron hospitalizados en los días 3 y 5 de iniciado su tratamiento, respectivamente ($p = 0.649$). Dos

de los tres pacientes fallecidos del grupo de tratamiento hospitalario tenían antecedente de dos y cuatro eventos de neutropenia febril en los tres meses previos. Sólo un paciente del grupo de tratamiento ambulatorio tenía hipertensión arterial como comorbilidad, ninguno del grupo de tratamiento hospitalario. Las causas de defunción fueron neumonía bacteriana en los dos pacientes de tratamiento ambulatorio inicial y en los pacientes de tratamiento intrahospitalario la causa de defunción fue infección sistémica por hongos en un caso y neumonía bacteriana en dos.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en los días de neutropenia, días de tratamiento antibiótico, número de cambios de esquema por mala respuesta y mortalidad. Estos datos y los costos de los tratamientos se describen en el **Cuadro 2**.

Cuadro 2. Características clínicas y costos de los grupos de tratamiento

Tratamiento, n = 39	Ambulatorio, n = 15	Intrahospitalario, n = 24	Valor p
Pacientes con eventos previos de neutropenia febril	2	5	0.69
Días de neutropenia	6 (2-11)	6 (1-11)	N.S.
Días de tratamiento	7 (3-11)	9 (4-22)	
Pacientes con cambio de esquema de antibiótico	4	9	0.72
Defunciones	2 (leucemia linfoblástica aguda, anemia aplásica)	3 (leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin)	
Costo del tratamiento en pesos mexicanos	10,796.22 (902-53,399.34)*	41,160.34 (14,568.33-146,801.88)	0.026

* Incluye los gastos de los cuatro pacientes con tratamiento ambulatorio inicial y posteriormente intrahospitalario.

DISCUSIÓN

A lo largo del último par de décadas se ha estudiado de manera detallada la manifestación, severidad, tratamiento y profilaxis de la neutropenia febril en los pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora. En los pacientes con enfermedades hematológicas la incidencia de neutropenia febril es particularmente alta en comparación con los pacientes oncológicos, en mayor medida por la naturaleza propia de la enfermedad, además de los esquemas de tratamiento a los que se someten.¹⁶ En función de esto se plantearon estrategias que incrementaron el número de casos que reciben tratamiento ambulatorio durante el manejo de la neutropenia febril en casos de pacientes en riesgo bajo según la escala de MASCC.¹⁷

Diversos estudios han planteado la posibilidad de acortar el tratamiento intrahospitalario con altas tempranas o con tratamiento ambulatorio inicial, con resultados satisfactorios en los que la incidencia de complicaciones en los pacientes manejados con alta temprana no es mayor que en los pacientes con tratamiento hospitalario prolongado.¹²

Una de las estrategias utilizadas en los casos de tratamiento ambulatorio es el uso de factor esti-

mulante de colonias de granulocitos en pacientes que reciben quimioterapia y son considerados en riesgo alto de neutropenia febril, tanto de forma profiláctica como terapéutica.¹⁸ Sin embargo, los estudios dejan claro el costo económico que esto implica y la restricción para su administración que esto puede significar.¹⁷ En nuestro medio el uso de esta alternativa implica limitaciones principalmente por esta razón, además de algunas otras, como el acceso a éste en centros de segundo nivel de atención en algunas ocasiones.

Dejando a un lado el costo para la salud y tratamiento de un paciente hematológico que significan los eventos de neutropenia y fiebre, el costo económico que implica su tratamiento en hospital puede ser muy alto. Algunos estudios han determinado que en países industrializados los costos varían de 5,000 a 50,000 dólares por evento. Otros centros de países con economías parecidas a la nuestra han evaluado la alternativa de tratamiento ambulatorio con resultados que limitan el gasto a 1200 dólares, en promedio, por evento.¹⁹

En nuestro estudio planteamos la posibilidad del tratamiento ambulatorio de los pacientes con neutropenia febril de riesgo bajo y con el respaldo de una Clínica de Tratamiento Ambulatorio del servicio de Hematología que permite

un horario ampliado de atención y aplicación de medicamentos, misma que opera para la atención de pacientes en el programa de trasplantes de células hematopoyéticas ambulatorios y que antes ha permitido el tratamiento de pacientes con neutropenia y fiebre de algunos de ellos.²⁰ En los resultados, aunque con la limitante de que la muestra es pequeña, la única diferencia significativa en los grupos de tratamiento ambulatorio e intrahospitalario es la relacionada con los costos. Asimismo, aunque cuatro pacientes del grupo de tratamiento ambulatorio requirieron a la larga tratamiento intrahospitalario, no hubo demoras en la indicación para cambios en el tratamiento de antibióticos ni en los cuidados médicos que pudieran justificar la defunción de dos de estos pacientes por complicaciones respiratorias asociadas con neumonía. En relación con los costos, evidentemente la alternativa de tratamiento ambulatorio es mucho menos costosa, aunque no consideramos los gastos de bolsillo que esta alternativa puede implicar. En nuestro programa de tratamiento no prescribimos de rutina la aplicación de factor estimulante de colonias de granulocitos y esto también justifica los bajos costos de atención en los pacientes ambulatorios.

Ante este panorama en el que el tratamiento ambulatorio de los pacientes con neutropenia y fiebre de riesgo bajo puede ser una posibilidad de tratamiento en nuestro medio estableciendo clínicas ambulatorias con esta finalidad, es importante considerar no sólo la posibilidad de abatir los costos de ello, sino la atención a la alta demanda que existe y la deficiencia de camas disponibles para la atención de estos casos en la mayor parte de las instituciones públicas de salud del país.²¹

Un par de limitantes importantes de este estudio son el pequeño número de pacientes incluidos, lo que no permite determinar si existen datos clínicos o demográficos que puedan indicar

o no la seguridad del tratamiento ambulatorio de los pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo y, por otro lado, no incluir los gastos de hospedaje de los pacientes foráneos o sus familiares, los costos de oportunidad principalmente del cuidador o los gastos de bolsillo, genera una limitante en la evaluación de los costos del tratamiento del evento.

Al considerar que el valor de la atención de estos pacientes puede obtenerse evaluando los resultados obtenidos divididos entre los costos, se necesita mayor conocimiento del valor del tratamiento de la neutropenia febril en los pacientes hematológicos para establecer las estrategias que mejoren las ofertas de tratamiento en este segmento de pacientes.

REFERENCIAS

1. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, 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):e56-93. doi:10.1093/cid/cir073.
2. Klastersky J, Awada A, Paesmans M, Aoun M. Febrile neutropenia: a critical review of the initial management. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;78(3):185-194. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.03.008.
3. Lingaratnam S, Slavin MA, Koczwara B, et al. Introduction to the Australian consensus guidelines for the management of neutropenic fever in adult cancer patients. *Intern Med J* 2010 / 2011. 2011;41:75-81. doi:10.1111/j.1445-5994.2010.02338.x.
4. Klastersky JA, Paesmans M. Treatment of febrile neutropenia is expensive: Prevention is the answer. *Oncologie* 2011;226-228. doi:10.1159/000327818.
5. Cullen M, Baijal S. Prevention of febrile neutropenia: use of prophylactic antibiotics. *Br J Cancer* 2009;101 Suppl 1:S11-4. doi:10.1038/sj.bjc.6605270.
6. McKenzie H, Hayes L, White K, et al. Chemotherapy outpatients' unplanned presentations to hospital: a retrospective study. *Support care cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer* 2011;19(7):963-969. doi:10.1007/s00520-010-0913-y.
7. Rolston KV. Challenges in the treatment of infections caused by gram-positive and gram-negative bacteria in patients with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 2005;40 Suppl 4:S246-52. doi:10.1086/427331.

8. Schilling MB, Parks C, Deeter RG. Costs and outcomes associated with hospitalized cancer patients with neutropenic complications: A retrospective study. *Exp Ther Med* 2011;859-866. doi:10.3892/etm.2011.312.
9. Weycker D, Malin J, Edelsberg J, Glass A, Gokhale M, Oster G. Cost of neutropenic complications of chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2008;19(3):454-460. doi:10.1093/annonc/mdm525.
10. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 39 (suppl 1): S32-S37, 2004.
11. Aapro M, Cornes P, Abraham I. Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18(2):171-179. doi:10.1177/1078155211407367.
12. Hendricks AM, Loggers ET, Talcott JA. Costs of home versus inpatient treatment for fever and neutropenia: analysis of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3984-3989. doi:10.1200/JCO.2011.35.1247.
13. Lingaratnam S, Worth L, Slavin M, Bennet C, Kirsa S, et al. A cost analysis of febrile neutropenia management in Australia: ambulatory v. in hospital treatment. *Australian Health Review* 2011;35:491-500.
14. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer* 2006;106(10):2258-2266. doi:10.1002/cncr.21847.
15. Lingaratnam S, Slavin MA, Koczwara B, et al. Introduction to the Australian consensus guidelines for the management of neutropenic fever in adult cancer patients, 2010/2011. *Australian Consensus Guidelines 2011 Steering Committee. Intern Med J* 2011;41(1b):75-81. doi:10.1111/j.1445-5994.2010.02338.x.
16. Castro C, Gascón P, Casas-Fernández A, Antón A, López R, et al. Epidemiology and characteristics of febrile neutropenia in oncology patients from Spanish tertiary care hospitals: PINNACLE study. *Mol & Clin Oncol* 2015;3:725-729. doi:10.3892/mco.2015.524
17. Dinan M, Hirsch B, Lyman G. Management of chemotherapy-induced neutropenia: measuring quality, cost, and value. *JNCCN* 2015;13(1):e1-e7.
18. Fust K, Li X, Maschio M, Villa G, Parthan A, et al. Cost-effectiveness analysis of prophylaxis treatment strategies to reduce the incidence of febrile neutropenia in patients with early-stage breast cancer or non-Hodgkin lymphoma. *Pharmacoeconomics* 2017;35:425-438. doi: 10.1007/s40273-016-0474-0.
19. Catic T, Mekic A and Sulejmanovic S. Cost of febrile neutropenia treatment in Bosnia and Herzegovina. *Mater Sociomed* 2016 28(2):112-114. doi: 10.5455/msm.2016.28.112-114.
20. Cantú O, Jaime JC, Gutierrez H, González O, Mancias C, et al. Outpatient allografting using a non myeloablative conditioning: the Mexican experience. *Bone Marrow Transpl* 2007;40:119-23.
21. OECD (2017), Hospital beds (indicator). doi: 10.1787/0191328e-en (Accessed on 14 September 2017)