



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:  
ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

**“EVALUACIÓN COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS  
ADMINISTRADOS A POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA, ATENDIDOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL  
GRADO DE MAESTRA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA:

QFB. DIANA YAZMÍN PARDO GAYTÁN  
MATRÍCULA: 2122800437

COMITÉ TUTORAL

Tutor: Dr. Jaime Kravzov Jinich  
Dra. Marina Altagracia Martínez †  
Asesor: M. en C. Juan Manuel Martínez Núñez

OCTUBRE, 2014

**“EVALUACIÓN COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS ADMINISTRADOS A POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA, ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

VISTO BUENO (Vo.Bo.) DEL COMITÉ TUTORAL:

**TUTOR:** Dr. Jaime Kravzov Jinich \_\_\_\_\_

**ASESOR:** M. en C. Juan Manuel Martínez Núñez \_\_\_\_\_

SUSTENTANTE:

**QFB. Diana Yazmín Pardo Gaytán** \_\_\_\_\_  
Matrícula: 2122800437

**“EVALUACIÓN COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS  
ADMINISTRADOS A POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON LEUCEMIA  
LINFOBLÁSTICA AGUDA, ATENDIDOS EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

**JURADO DEL EXAMEN DE GRADO:**

**PRESIDENTE:** Dra. Helgi Helene Jung Cook \_\_\_\_\_

**VOCAL:** M. en C. Edilberto Pérez Montoya \_\_\_\_\_

**SECRETARIO:** Dr. Jaime Kravzov Jinich \_\_\_\_\_

# RESUMEN

**Antecedentes:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la enfermedad maligna más frecuente en la población pediátrica de México. Está bien documentado que los costos del tratamiento quimioterapéutico son elevados, por lo que ha sido necesario establecer políticas de evaluación y modificación de las estrategias de tratamiento de esta patología a nivel mundial. Ante este panorama, se realizó una evaluación de costo-efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo bajo y riesgo alto con el protocolo St Jude XIII B en la fase de inducción a la remisión.

**Método:** Se incluyeron 72 pacientes con LLA (22 de riesgo bajo y 50 de riesgo alto). Se determinaron los costos (médicos directos, no médicos directos e indirectos) mediante la revisión del expediente clínico y el cuestionario de costos y la efectividad (QALY) mediante el instrumento PedsQL 4.0. Con esta información, se construyó un modelo de árbol de análisis de decisiones y se obtuvo la razón costo-efectividad para cada grupo de riesgo. Se realizó el análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico. Asimismo, se evaluó la calidad de vida de los pacientes en ambos grupos de riesgo con los instrumentos PedsQL 4.0 y PedsQL Cancer Module 3.0.

**Resultados:** Las razones de costo-efectividad fueron \$1,956 pesos/QALY (tratamiento riesgo bajo) y \$6,575 pesos/QALY (tratamiento riesgo alto). La razón de costo-efectividad incremental fue de \$-20,724.06 pesos/QALY. El análisis de sensibilidad demostró que el modelo fue robusto a los cambios de las variables. En cuanto a la calidad de vida con los instrumentos PedsQL 4.0 y PedsQL Cancer Module 3.0 no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de riesgo.

**Conclusiones:** En la fase de inducción a la remisión de la LLA con el protocolo St. Jude XIII B, el tratamiento del grupo de riesgo bajo fue más costo-efectivo que el de riesgo alto. Adicionalmente, no se encontraron diferencias en la calidad de vida relacionada con la salud entre los grupos de riesgo.

# **AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES**

- **Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco**

Agradezco a la UAM Xochimilco por permitirme ser parte de esta gran Universidad y valoro su contribución en mi crecimiento profesional y personal. En tus instalaciones se desarrollaron momentos llenos de felicidad y nostalgia. Ahora es el momento de continuar mi camino. Gracias.

- **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)**

Gracias al CONACYT por otorgar la beca con no. de registro 272110 durante el desarrollo de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas. Este apoyo fue imprescindible para la realización de este proyecto.

- **Instituto Nacional de Pediatría (INP)**

Agradezco enormemente al INP por brindarme el acceso para la realización del proyecto de investigación. Gracias al personal que me encontró en los pasillos y me brindaron las facilidades para que este proyecto se llevara a cabo.

# AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Hemos llegado a la parte final de este gran proyecto en mi vida. Agradezco a Dios el haberme permitido llegar hasta este momento, por darme la fuerza, vitalidad y sobre todo la oportunidad de seguir en el camino y concluir con éxito esta meta.

Este trabajo se lo dedico con todo mi aprecio, respeto y cariño a la Dra. Marina Altagracia Martínez quien fue la persona que confió en mí y me brindó la oportunidad de ser parte de su equipo de trabajo. Gracias a ella conocí el mundo de la Farmacoeconomía y me proporcionó las herramientas para enfrentarme a este campo de estudio. Sus valiosos comentarios y aportaciones enriquecieron enormemente este proyecto. Hasta ahora me queda la satisfacción de que no la defraudé en ningún momento. Gracias a sus enseñanzas y observaciones crecí como persona y dejaron una valiosa experiencia en mi vida.

Agradezco el haber conocido al Dr. Jaime Kravzov en una ponencia en el colegio de QFBs ya que por ese medio conocí sobre la Maestría en Ciencias Farmacéuticas y la línea de investigación en Farmacoeconomía. Asimismo, quiero agradecer al M. en C. Juan Manuel Martínez Núñez por sus aportaciones en la realización y revisión de este trabajo. Agradezco también a los miembros del Jurado, la Dra. Helgi Jung Cook y el M. en C. Edilberto Pérez Montoya por su participación en este acto así como, sus observaciones y aportaciones que enriquecieron este trabajo.

Por parte del Instituto Nacional de Pediatría, quiero agradecer a la Dra. Marta Zapata Tarrés por haberme abierto las puertas y proporcionarme todo su apoyo para la realización del proyecto en el Instituto. Gracias por su tiempo y compromiso. Finalmente, agradezco a los niños (Jocelyn, Renata, Roberta, Alexander, Justin, Evelyn, Maritza, Leo, Omar, José, Yoshua, Maricruz, Lucero...) y a sus padres que siempre me recibieron de la mejor manera. Gracias por hacerme participe de esos momentos llenos de alegría y sufrimiento que son los que se viven día a día en el hospital, sinceramente fueron para mí una experiencia inolvidable. Gracias por todo su cariño y por mostrarme lo increíble que son.

Con amor y cariño agradezco a mis padres por apoyarme infinitamente en la realización de cada proyecto que tengo en mente. Gracias a su confianza, consejos y comprensión he logrado la superación académica y personal. Sigán como hasta ahora, tengan por seguro que todos sus esfuerzos y dedicación se vieron reflejados en mí persona.

Gracias Miguel por estar conmigo en todo momento, por los grandiosos momentos juntos, tú sabes bien que hemos superado varios obstáculos en la vida; sin embargo, hemos salido adelante. Gracias por tu amor y apoyo incondicional. Me faltan palabras para expresar todas las emociones encontradas, como lo hemos experimentado, la vida no es fácil y tendremos que superar más obstáculos pero eso sí te aseguro que la experiencia es pieza fundamental para ganar la batalla. Es momento de concluir con éxito este proyecto, lo que sigue será fruto de lo que hemos cosechado.

Finalmente, se cierra el ciclo...

# CONTENIDO

<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>II. MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>2</b>
<b>1. HEMATOPOYESIS.....</b>	<b>2</b>
<b>2. LEUCEMIA .....</b>	<b>3</b>
2.1 Leucemias agudas (LA) .....	3
<b>3. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) .....</b>	<b>5</b>
3.1 Epidemiología de la LLA .....	5
3.2 Clasificación morfológica .....	7
3.3 Clasificación inmunológica.....	9
3.4 Factores de riesgo.....	10
3.4.1 Ambientales.....	10
3.4.2 Genéticos .....	11
3.5 Citogenética.....	12
3.6 Manifestaciones clínicas .....	13
3.7 Diagnóstico.....	13
3.8 Tratamiento .....	14
3.8.1 Inducción a la remisión .....	15
3.8.1.1 Protocolo quimioterapéutico St. Jude XIIB .....	17
3.9 Costos asociados a la LLA.....	18
<b>4. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD .....</b>	<b>19</b>
4.1 Calidad de vida de los pacientes con LLA.....	21
<b>5. FARMACOECONOMÍA.....</b>	<b>23</b>
5.1 Evaluaciones económicas.....	23
5.1.1 Análisis de minimización de costos .....	24
5.1.2 Análisis de costo-efectividad.....	24
5.1.3 Análisis de costo-utilidad .....	25
5.1.4 Análisis de costo-beneficio .....	25
5.2 Desarrollo de un análisis de costo-efectividad .....	26
5.2.1 Identificar y limitar el problema .....	26
5.2.2 Estructurar el problema.....	27



5.2.3 Información necesaria para completar el árbol de decisiones .....	28
5.2.3.1 Probabilidad .....	28
5.2.3.2 Costos .....	29
5.2.3.3 Efectividad .....	31
5.2.4 Análisis del árbol de decisiones.....	31
5.2.5 Análisis de sensibilidad .....	31
5.2.5.1 Análisis de sensibilidad determinístico .....	32
5.2.5.2 Análisis de sensibilidad probabilístico .....	32
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>33</b>
<b>IV. HIPÓTESIS .....</b>	<b>35</b>
<b>V. OBJETIVOS.....</b>	<b>36</b>
1. Objetivo general .....	36
1.1 Objetivos específicos .....	36
<b>VI. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>37</b>
1. Diseño del estudio .....	37
1.1 Población.....	37
1.2 Criterios de inclusión .....	37
1.3 Criterios de exclusión .....	38
1.4 Criterios de eliminación .....	38
1.5 Ubicación del estudio .....	38
2. Determinación de los costos .....	38
2.1 Costos médicos directos .....	38
2.2 Costos no médicos directos.....	40
2.3 Costos indirectos.....	41
3. Determinación de la efectividad del tratamiento .....	41
4. Determinación de la probabilidad de éxito .....	42
5. Modelo de análisis de decisiones.....	43
6. Análisis de sensibilidad.....	43
6.1 Análisis de sensibilidad determinístico .....	44
6.2 Análisis de sensibilidad probabilístico .....	44
7. Calidad de vida relacionada con la salud.....	44

7.1 PedsQL 4.0.....	44
7.2 PedsQL Cancer Module 3.0.....	45
8. Análisis estadístico .....	45
<b>VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>46</b>
1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con LLA .....	46
2. Determinación de los costos .....	49
2.1 Costos médicos directos .....	50
2.2 Costos no médicos directos e indirectos .....	52
3. Determinación de la efectividad .....	55
4. Determinación de la probabilidad de éxito .....	55
5. Modelo de análisis de decisiones.....	57
6. Análisis costo-efectividad .....	61
7. Análisis de sensibilidad.....	62
7.1 Análisis de sensibilidad determinístico .....	62
7.2 Análisis de sensibilidad probabilístico .....	68
8. Calidad de vida relacionada con la salud.....	70
9. Reflexión final.....	74
<b>VIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>75</b>
<b>IX. REFERENCIAS .....</b>	<b>76</b>

# DEFINICIONES

**Análisis costo-efectividad.** Tipo de evaluación económica en la cual las consecuencias son medidas en unidades naturales como por ejemplo, años de vida ganados o eventos clínicos evitados.

**Análisis de sensibilidad.** Método de análisis para determinar si variaciones en los parámetros con cierto grado de incertidumbre en el modelo cambian los resultados y las conclusiones del análisis.

**Años de Vida Ajustados por Calidad (QALY).** Medida de los efectos en salud que combina la duración de afectación por un estado de salud en concreto y la calidad de vida (usualmente expresado en términos de utilidad). Esta es una medida de efecto utilizada en el análisis de costo-utilidad.

**Árboles de decisión.** Representación gráfica de decisiones, que incorpora alternativas de elección, eventos inciertos (con sus probabilidades), y resultados.

**Calidad de vida.** Es la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones.

**Costos médicos directos.** Valor de todos los recursos de salud que son utilizados para suministrar la intervención o para tratar los efectos adversos u otras consecuencias actuales o futuras relacionadas con la intervención, típicamente incluye medicamentos, visitas médicas, pruebas de laboratorio y hospitalizaciones.

**Costos por productividad.** Los costos asociados con la pérdida o disminución en la habilidad para trabajar por enfermedad o muerte.

**Curva de aceptabilidad de costo-efectividad.** Es una expresión gráfica de la comparación de costo-efectividad entre dos tratamientos.

**Dolor.** Es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular actual o potencial, o bien descrita en términos de tal daño.

**Efectividad.** Grado en el cual la intervención produce beneficios en una población definida en circunstancias reales no controladas.

**Evaluación económica.** Aplicación de métodos analíticos para identificar, medir, valorar y comparar costos y consecuencias de alternativas existentes.

**Farmacoeconomía.** Es una recopilación de técnicas descriptivas y analíticas para evaluar las intervenciones farmacéuticas en el sistema de salud.

**Horizonte temporal.** Período de tiempo durante el cual los costos y las consecuencias son medidas en un estudio de evaluación económica.

**Leucemia linfoblástica aguda (LLA).** Es una anomalía hematológica que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras (blastos), que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal resultando en anemia, neutropenia y trombocitopenia.

**Perspectiva.** Punto de vista a partir del cual el análisis económico es conducido, generalmente define cuáles costos deben ser incluidos.

**Razón de costo-efectividad incremental (ICER).** Razón entre la diferencia de los costos y la diferencia de efectos en salud entre dos alternativas a comparar.

**Sufrimiento.** Malestar severo asociado a eventos que amenazan la integridad personal y la preservación de la misma.

# ABREVIATURAS / ACRÓNIMOS

AINE	Antinflamatorio no esteroideo
CALLA	Leucemia Linfoblástica Aguda Común
CCG	Children's Cancer Group
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CeNSIA	Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
BFM	Berlin Frankfurt Münster
DOF	Diario Oficial de la Federación
EFS	Supervivencia Libre de Eventos
EUA	Estados Unidos de América
FAB	Franco-Americano-Británico
FPGC	Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos
GPC	Guía de Práctica Clínica
HRQL	Health Related Quality of Life
ICER	Razón de costo-efectividad incremental
IDNA	Índice de ADN
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
INP	Instituto Nacional de Pediatría
LA	Leucemias Agudas
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMA	Leucemia Mieloblástica Aguda
MMQL-YF	Manchester-Minneapolis Quality of Life Youth Form
MO	Médula ósea
NCI	Instituto Nacional del Cáncer
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONGs	Organizaciones No Gubernamentales
PedsQL	Pediatric Cancer Quality of Life Inventory
POG	Pediatric Oncology Group
QALY	Año de vida ajustado por calidad

RC	Remisión completa
RCNA	Registro Nacional de Cáncer de Niños y Adolescentes
RTPCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa
SINAVE	Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SNC	Sistema Nervioso Central
TdT	Desoxinucleotidil transferasa terminal
UKALL	United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia
UMA	Unidades Médicas Acreditadas

# LISTA DE FIGURAS

Página

<b>Figura 1</b>	Hematopoyesis.	2
<b>Figura 2</b>	Árbol de análisis de decisiones hipotético.	28
<b>Figura 3</b>	Meta-análisis de la remisión de niños con LLA de riesgo bajo y alto utilizando el protocolo quimioterapéutico BFM 90.	56
<b>Figura 4</b>	Modelo de árbol de análisis de decisiones para el tratamiento quimioterapéutico de la LLA en la fase de inducción a la remisión.	58
<b>Figura 5</b>	Análisis de costo-efectividad del tratamiento quimioterapéutico de la LLA en la fase de inducción a la remisión.	60
<b>Figura 6</b>	Relación de costo y efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo bajo vs riesgo alto.	62
<b>Figura 7</b>	Diagrama de tornado de las variables del modelo de análisis de costo-efectividad del tratamiento de la LLA en la fase de inducción a la remisión.	64
<b>Figura 8</b>	Análisis de sensibilidad de una vía para los costos del tratamiento de la LLA de riesgo bajo.	65
<b>Figura 9</b>	Análisis de sensibilidad de una vía para los costos del tratamiento de la LLA de riesgo alto.	66
<b>Figura 10</b>	Análisis de sensibilidad de una vía para la efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo bajo.	67
<b>Figura 11</b>	Análisis de sensibilidad de una vía para la efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo alto.	67
<b>Figura 12</b>	Plano de costo-efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo bajo vs riesgo alto.	68
<b>Figura 13</b>	Curva de aceptabilidad de costo-efectividad para el tratamiento de la LLA riesgo bajo vs riesgo alto.	69
<b>Figura 14</b>	Resultados del instrumento PedsQL 4.0 en pacientes con LLA en la fase de inducción a la remisión.	70
<b>Figura 15</b>	Resultados del instrumento PedsQL Cancer Module 3.0 en pacientes con LLA en la fase de inducción a la remisión.	72

# LISTA DE TABLAS

Página

<b>Tabla 1</b>	Clasificación morfológica de las leucemias agudas.	4
<b>Tabla 2</b>	Clasificación FAB de la leucemia linfoblástica aguda.	8
<b>Tabla 3</b>	Clasificación e inmunofenotipo de la leucemia linfoblástica aguda.	10
<b>Tabla 4</b>	Factores de riesgo asociados a la LLA.	11
<b>Tabla 5</b>	Manifestaciones clínicas en niños con LLA.	13
<b>Tabla 6</b>	Factores pronósticos utilizados para la estratificación del riesgo.	15
<b>Tabla 7</b>	Protocolo quimioterapéutico St. Jude XIII B (fase de inducción a la remisión).	17
<b>Tabla 8</b>	Los cuatro tipos básicos de evaluaciones económicas.	26
<b>Tabla 9</b>	Clasificación de los costos atribuidos a la enfermedad.	30
<b>Tabla 10</b>	Características clínicas de los pacientes pediátricos con LLA.	46
<b>Tabla 11</b>	Datos sociodemográficos de los pacientes pediátricos con LLA.	48
<b>Tabla 12</b>	Características de los acompañantes de los pacientes pediátricos con LLA.	49
<b>Tabla 13</b>	Costos médicos directos asociados al tratamiento de pacientes con LLA en la fase de inducción a la remisión.	50
<b>Tabla 14</b>	Costos no médicos directos e indirectos asociados al tratamiento de la LLA en la fase de inducción a la remisión.	52
<b>Tabla 15</b>	Costos totales asociados al tratamiento de los pacientes con LLA en la fase de inducción a la remisión.	53
<b>Tabla 16</b>	Valores de efectividad para el tratamiento de la LLA de riesgo bajo y alto.	55
<b>Tabla 17</b>	Valores de probabilidad de éxito y fracaso en la remisión de pacientes con LLA utilizando los protocolos quimioterapéuticos St. Jude XIII B y BFM 90.	56
<b>Tabla 18</b>	Valores de probabilidad, costo y efectividad para cada rama del árbol de decisiones.	59
<b>Tabla 19</b>	Resultados del análisis costo-efectividad del tratamiento de la LLA en la fase de inducción a la remisión.	61
<b>Tabla 20</b>	VARIABLES introducidas al modelo de análisis de decisiones.	63
<b>Tabla 21</b>	Resultados de los instrumentos de medición de la calidad de vida relacionada con la salud.	73



# I. INTRODUCCIÓN

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras, que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal (*Ramos & Rozen, 2009*) resultando en anemia, neutropenia y trombocitopenia (*Leather & Bickert, 2005*). La LLA es el tipo de leucemia más común en niños siendo una de las enfermedades malignas más frecuentemente diagnosticadas en menores de 15 años (*Paz et al., 2010*).

En México el cáncer es la segunda causa de muerte en niños de 1 a 14 años, siendo la LLA el primer lugar entre estos cánceres. La incidencia de esta enfermedad en la Ciudad de México es una de las más altas a nivel mundial con 57.6 casos por cada millón de niños durante el período de 2006 a 2007 (*Mejía, 2010; Pérez et al., 2011*).

Por otra parte, los progresos obtenidos en el tratamiento de la enfermedad en la infancia y la adolescencia son destacados como un área de gran éxito en el contexto de la medicina moderna. Este progreso terapéutico es el resultado de los avances obtenidos en su tratamiento, que comenzaron con la identificación de la efectividad de la quimioterapia de un solo agente, seguido del desarrollo de la quimioterapia de combinación, la quimioterapia de mantenimiento, la introducción de la terapia preventiva del Sistema Nervioso Central (SNC) y la intensificación del tratamiento. El valor pronóstico de la caracterización citogenética, inmunofenotípica, molecular y de una respuesta temprana al tratamiento han permitido la estratificación de los pacientes en diferentes grupos de riesgo, desarrollando de esta manera estrategias de tratamiento adaptadas a cada grupo de riesgo (*Conter et al., 2006*).

# II. MARCO TEÓRICO

## 1. HEMATOPOYESIS

La hematopoyesis es la producción de las células sanguíneas. Es un proceso complejo a través del cual las células troncales hematopoyéticas proliferan y se diferencian, dando lugar a los distintos tipos de células maduras circulantes (eritrocitos, granulocitos, linfocitos, monocitos y plaquetas) (Figura 1). La hematopoyesis tiene lugar en la médula ósea, en donde una intrincada red de células estromales y sus productos regulan cada una de las etapas que conducen a la generación de células progenitoras, precursoras y maduras. Alteraciones en la hematopoyesis pueden conducir a situaciones de sobreproducción de células hematopoyéticas (como las leucemias) o a una producción deficiente de las mismas (como en la anemia aplásica) (Mayani *et al.*, 2007).

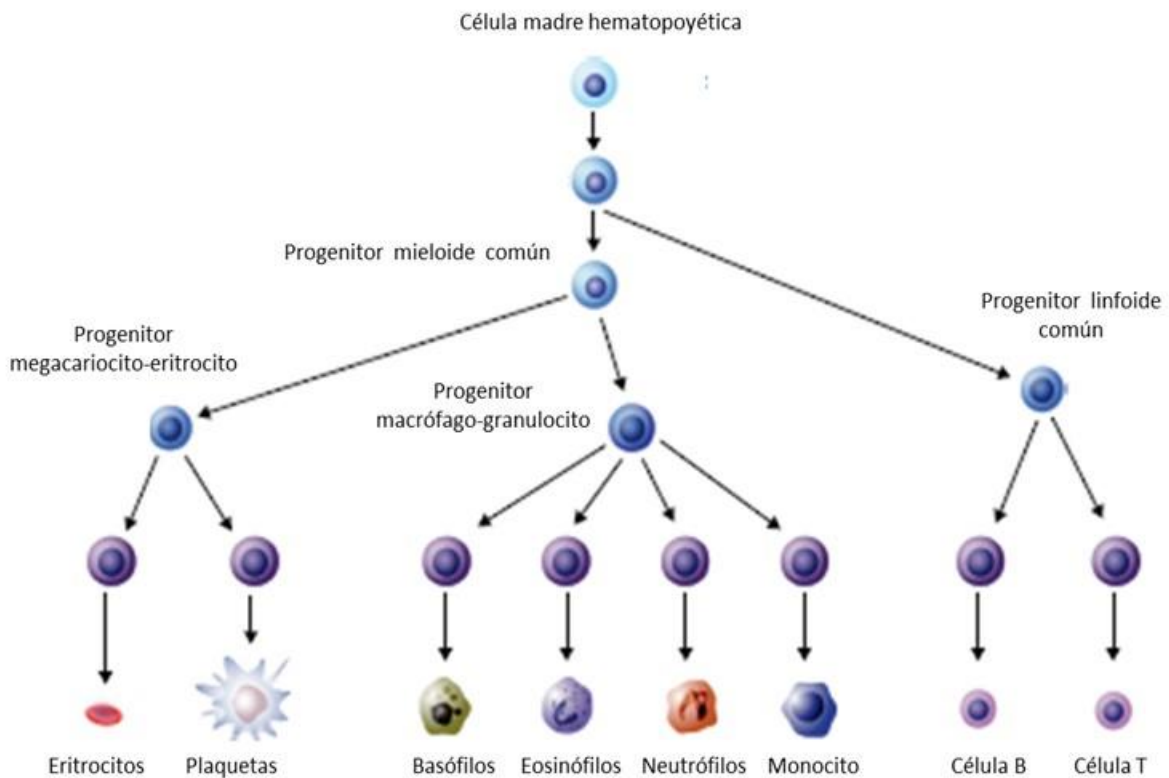


Figura 1. Hematopoyesis. (Modificado de Sankaran & Orkin, 2013)

## **2. LEUCEMIA**

Las leucemias son anormalidades hematológicas caracterizadas por una proliferación descontrolada de las células hematopoyéticas de la médula ósea. La célula inmadura (blasto) prolifera e inhibe la maduración celular normal en la médula ósea, resultando en anemia, neutropenia y trombocitopenia. Además, los blastos pueden infiltrar una gran variedad de tejidos como los nodos linfáticos, piel, hígado, riñón, bazo, testículos y el sistema nervioso central (*Leather & Bickert, 2005*).

La proliferación descontrolada de los blastos en la médula ósea, el desplazamiento de los precursores medulares normales y la invasión del resto de los órganos son los mecanismos responsables principalmente de los efectos devastadores de la enfermedad (*Ruiz & Ruiz, 2009*).

En el año de 1845 Virchow atribuyó el término *leucemia* cuando describió la “sangre blanca” de algunos pacientes que observó al microscopio. Históricamente, la leucemia ha sido clasificada como aguda o crónica con base en ciertas diferencias como: origen de la célula, maduración de la línea celular, presentación clínica, rapidez de progresión y respuesta a la terapia (*Leather & Bickert, 2005*). Posteriormente, en 1900 se estableció que las leucemias agudas y crónicas involucraban tipos diferentes de leucocitos. En las leucemias crónicas, la “sangre blanca” está formada por células maduras mientras que en las leucemias agudas se involucraban células inmaduras o blastos (*Leclair, 2002*).

### **2.1 Leucemias agudas (LA)**

En la médula ósea normal los blastos (células progenitoras hematopoyéticas) representan menos del 5% de todas las células nucleadas. Estas células rara vez se detectan en la sangre periférica excepto en situaciones de infección importante, hemorragia o de un proceso maligno que ocupe la médula ósea (*Kolb & Gorlick, 2011*).

Las LA se han clasificado de manera tradicional en leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda (LMA), con base en las características morfológicas y citoquímicas de las células leucémicas que permiten identificarlas como derivadas de precursores linfoides o de células indiferenciadas, o como derivadas de los precursores de granulocitos y monocitos (*Paredes, 2007*). Asimismo, también se han definido por la expansión clonal de blastos hasta un punto en que la proporción de éstas células supera el 25% de todas las células nucleadas de la médula ósea en la LLA o el 20% de la población celular nucleada en la LMA (*Kolb & Gorlick, 2011*). Ambos tipos se caracterizan por el comienzo abrupto de signos clínicos (infección, hemorragia y palidez) y síntomas (fatiga, debilidad, dolor óseo y articular), y la muerte se produce en el transcurso de meses si no se instituye el tratamiento; afectando tanto a niños como a adultos (*Leclair, 2002*).

En 1976, los criterios para realizar la clasificación morfológica de las LA fueron propuestos por un Grupo de Trabajo Cooperativo FAB (Franco-Americano-Británico), que las dividió en nueve tipos (tres de estirpe linfoide y seis de estirpe mieloides). En la actualidad se describen 11 tipos de LA reconocidos por el grupo FAB (Tabla 1) (*Ruiz & Ruiz, 2009*).

**Tabla 1. Clasificación morfológica de las leucemias agudas.** (*Ruiz & Ruiz, 2009*)

<b>Leucemia linfoblástica aguda (LAL)</b>
L1: Linfoblástica "típica"
L2: Linfoblástica atípica
L3: Parecida al linfoma de Burkitt
<b>Leucemia mieloblástica aguda (LMA)</b>
M0: Mieloblástica diferenciada mínimamente
M1: Mieloblástica inmadura
M2: Mieloblástica madura
M3: Promielocítica hipergranular
M4: Mielomonoblástica
M5: Monoblástica pura
M6: Eritroleucemia
M7: Megacarioblástica

### **3. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)**

La LLA es una enfermedad maligna que se caracteriza por una proliferación descontrolada de células linfoides inmaduras (blastos), que invaden la médula ósea bloqueando la hematopoyesis normal (*Ramos & Rozen, 2009*). Es el tipo de leucemia más común en niños siendo una de las enfermedades malignas más frecuentemente diagnosticadas en menores de 15 años y refiere aproximadamente un 20% de las leucemias del adulto (*Paz et al., 2010*).

La distribución de la LLA por años de edad muestra un pico entre los 2 y 5 años de edad (*Conter et al., 2006; Mejía et al., 2005; Moreno et al., 2013*), el cual disminuye durante la adolescencia, para hacer un pequeño pico en la sexta década de la vida (*Ramos & Rozen, 2009*).

Históricamente, esta distribución ocurrió en diferentes épocas en los diferentes países, correspondiendo a los periodos de industrialización. Sucedió inicialmente en Gran Bretaña en los años 20, en los Estados Unidos de América (EUA) en los años 40 y en Japón en los años 60 (*Conter et al., 2006*).

#### **3.1 Epidemiología de la LLA**

En el 2008 se estimó que 12.66 millones de personas fueron diagnosticadas con cáncer a nivel mundial y 7.56 millones murieron a causa de la enfermedad (*Ferlay et al., 2010*). Además es la responsable del 13% de las muertes en todo el mundo (*Cancer Research, 2013*).

El cáncer en la edad pediátrica es poco frecuente; representa sólo el 2% de todos los casos de cáncer diagnosticados anualmente (*Sastre et al., 2010*). A nivel mundial es la segunda causa de muerte en menores de 20 años. Cada año, más de 160,000 menores de 20 años son diagnosticados con cáncer en países desarrollados en donde 3 de cada 4 niños sobreviven al menos 5 años después de iniciar su tratamiento, a diferencia de los países en vías de desarrollo en los cuales más de la mitad (60%) mueren (*SINAVE, 2010*). La leucemia ocupa un tercio del número total de cáncer diagnosticado en niños entre 0 a 14 años, en donde el

78% corresponde a la LLA. Durante el periodo de 2004 a 2008 la tasa de incidencia de cáncer en niños incrementó ligeramente (0.5% por año), una tendencia que fue consistente desde 1975 (*Siegel et al., 2012*).

En EUA aproximadamente 4,900 niños son diagnosticados con LLA cada año, con una incidencia de 3 a 4 casos por 10,000 niños. Asimismo, se ha documentado que la LLA es más frecuente en las personas de raza caucásica que en personas de raza negra (*Margolin et al., 2011; Ortega et al., 2007*), ya que se ha reportado que los pacientes de raza negra tienden a presentar factores pronóstico no favorables (*Margolin et al., 2011*). En el 2004, en Nueva Zelanda se realizaron 43 diagnósticos de leucemia; sin embargo, en el contexto internacional las tasas de incidencia de la LLA fueron similares en países como EUA, Australia e Inglaterra (*Dockerty, 2009*).

Con respecto de las zonas geográficas, hay prueba de mayor incidencia de LLA en la población del norte y occidente de Europa, norte de África y Oceanía (*Ortega et al., 2007*). Sin embargo, existen diferencias geográficas con respecto a la frecuencia y la distribución de edad de la LLA. Por ejemplo, la enfermedad es relativamente rara en el Norte de África y en Medio Oriente donde el linfoma no Hodgkin es la enfermedad maligna más común. En India y China la LLA es común, sin embargo, la incidencia es considerablemente menor que en la zona Oeste que está generalmente más industrializada (*Margolin et al., 2011*).

Por otra parte, en México en el año 2012 la LLA fue la segunda causa de muerte en niños entre 5 a 14 años con 550 defunciones (*INEGI, 2012*). La incidencia de esta enfermedad en la Ciudad de México es una de las más altas a nivel mundial (*Mejía, 2010*). De acuerdo con lo reportado por Pérez y col. (2011), sobre las tasas de incidencia de la LLA en pacientes atendidos en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), éstas se encontraron entre 43.2 y 44.9 casos por millón. Para el caso del Instituto Nacional de Pediatría (INP) se reportó que el 27.6% de niños padecía leucemia, de los cuales el 85.1% era LLA (*Pérez et al., 2011*). Asimismo, en los años de 2007 y 2008 fueron diagnosticados 921 y 962 casos de LLA respectivamente, en las Unidades Médicas Acreditadas (UMA) de la Secretaría de

Salud, para la atención de niños y adolescentes con cáncer (CeNSIA, 2007). Durante el periodo de 2005 a 2010, en México el Registro Nacional de Cáncer de Niños y Adolescentes (RCNA) reportó que las leucemias, constituyen el tipo de cáncer más frecuente en menores de 20 años agrupando el 30% de los casos y en cuanto a su clasificación el tipo más común fue la linfoide con el 81.3% de los casos (SINAVE, 2011).

### **3.2 Clasificación morfológica**

La caracterización morfológica, inmunológica citogenética, bioquímica y genética molecular de los blastos han confirmado que la LLA es un desorden heterogéneo. Esta heterogeneidad refleja tanto que la leucemia pueda desarrollarse en cualquier etapa de la diferenciación linfoide y por otra parte, que los casos frecuentemente presenten una mezcla de los marcadores característicos de las múltiples etapas del desarrollo normal de la célula (Margolin et al., 2011).

Se han desarrollado varios intentos por clasificar a las células en la LLA utilizando los criterios de tamaño de la célula, forma nuclear, número de nucléolos, presencia de gránulos en el citoplasma, prominencia de vacuolas en el citoplasma y la cromatina nuclear. Muchos de esos esfuerzos no lograron el éxito (Margolin et al., 2011). Sin embargo, el sistema FAB en función del tamaño celular y del citoplasma, basofilia y la presencia de vacuolas define tres tipos de LLA (L1, L2 y L3). Tabla 2.

En los pacientes pediátricos la morfología más frecuente del sistema FAB es la L1 con 85%, mientras que el 14% presenta L2 y el 1% corresponde a L3. El tipo L2 es más común en adultos. Los linfoblastos de tipo L3 poseen inmunoglobulinas en su superficie y otras características de los marcadores de célula B madura (Margolin et al., 2011).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2001 estableció una nueva clasificación de las neoplasias hematológicas basada en criterios citogenéticos y moleculares además de la morfología y el inmunofenotipo. Asimismo, establece la cifra límite de 20% de blastos en la médula ósea para el diagnóstico de las

leucemias agudas en general y no hace distinción morfológica entre L1 y L2 ya que ambos subtipos no difieren en inmunofenotipo, anomalías citogenéticas o presentación clínica (Paz et al., 2010).

**Tabla 2. Clasificación FAB de la leucemia linfoblástica aguda.** (Margolin et al., 2011)

<b>Características citológicas</b>	<b>L1</b>	<b>L2</b>	<b>L3</b>
<b>Tamaño celular</b>	Pequeño	Grande, heterogénea	Grande, homogénea
<b>Cromatina nuclear</b>	Homogénea en algún caso	Variable; heterogénea en algún caso	Finamente punteada y homogénea
<b>Forma Nuclear</b>	No visible o pequeña y discreta; más vesicular	Irregular, puede tener hendiduras	Regular-oval o redondo
<b>Nucléolo</b>	Regular; ocasionalmente invisibles	Visibles uno o más; frecuentemente grandes	Prominente; uno o más
<b>Cantidad de citoplasma</b>	Escaso	Variable; frecuentemente abundante	Moderadamente abundante
<b>Basofilia en citoplasma</b>	Ligera o moderada; raramente intensa	Variable; intensa en algunos	Muy intensa
<b>Vacuolización</b>	Variable	Variable	Frecuentemente prominente

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que la clasificación FAB tiene un valor pronóstico (Margolin et al., 2011). La morfología L1 ha sido asociada a una mayor tasa de inducción a la remisión y Supervivencia Libre de Eventos (EFS, por sus siglas en inglés) en comparación con la morfología L2. Los pacientes con la morfología L3 presentan el peor pronóstico (Margolin et al., 2011; Castañeda, 2009).



### 3.3 Clasificación inmunológica

Los estudios de marcadores citoplasmáticos e inmunológicos son de gran significado para la clasificación de las leucemias agudas. La transformación leucémica y la expansión clonal pueden ocurrir en diferentes etapas del proceso de diferenciación y maduración linfoide (Conter et al., 2006).

Gracias a la mejora en las técnicas de inmunofenotipos (desarrollo de heteroantisueros y anticuerpos monoclonales), quedó claro que la mayoría de los pacientes (80%) tenían en común el antígeno (CALLA por sus siglas en inglés, *common acute lymphoblastic leukemia*) CD10 sobre su superficie. Esta subclase ahora es referida como CALLA<sup>+</sup> o CD10<sup>+</sup> o LLA común. Muchas de las leucemias previamente descritas como no-T/no-B son actualmente precursores de la línea celular B (Margolin et al., 2011; Conter et al., 2006). Numerosos procesos malignos linfáticos (de células B y de células T) expresan la enzima desoxinucleotidil transferasa terminal (TdT) (Kolb & Gorlick, 2011).

La LLA de células tempranas se origina en una célula B precursora inmadura para producir inmunoglobulina citoplasmática y representa aproximadamente el 60% de todas las LLA de la infancia. La mayoría de estas leucemias de células inmaduras expresan los antígenos CD10, CD19 y CD22, pero no expresan inmunoglobulina citoplásmica (Kolb & Gorlick, 2011).

Por otra parte, la LLA de células B precursoras deriva de un clon apenas inmaduro y expresa inmunoglobulina citoplasmática (pero no de superficie), CD10 (en el 90% de los casos) y CD19, CD22 o ambos (en la mayoría de los casos) (Kolb & Gorlick, 2011).

La LLA de células B maduras representa del 3 al 4% de todas las LLA infantiles. Las características inmunológicas típicas comprenden la presencia de inmunoglobulina de superficie (por lo general IgM), CD20 (marcador de célula B madura), CD19 y antígeno leucocítico humano. Estas células son negativas para CD10 (Kolb & Gorlick, 2011).

Las leucemias de células T representan tan sólo el 13% de todas las leucemias linfáticas de la infancia. Las células expresan CD7, TdT y antígeno citoplásmico CD3 (Murphy & Attar, 2009; Kolb & Gorlick, 2011). En la Tabla 3 se describe la clasificación de la LLA de acuerdo al inmunofenotipo característico.

**Tabla 3. Clasificación e inmunofenotipo de la leucemia linfoblástica a guda.**  
(Modificado de Kolb & Gorlick, 2011; GPC, 2009)

Nombre común	Inmunofenotipo
Células pre-B tempranas, CD10 <sup>-</sup>	CD10 <sup>-</sup> , CD19 <sup>+</sup> , CD20 <sup>+</sup> , TdT <sup>+</sup>
Células pre-B tempranas CD10 <sup>+</sup>	CD10 <sup>+</sup> , CD19 <sup>+</sup> , CD20 <sup>+</sup> , TdT <sup>+</sup>
Células pre-B	CD10+/-, CD19 <sup>+</sup> , CD20 <sup>+</sup> , TdT <sup>+</sup> , inmunoglobulina citoplasmática
Células B maduras	CD19 <sup>+</sup> , CD20 <sup>+</sup> , TdT <sup>+</sup> , inmunoglobulina superficial
Células pre-T	CD7 <sup>+</sup> , CD5 <sup>+</sup> , CD2+/-, CD1 <sup>-</sup> , CD4 <sup>-</sup> , CD8 <sup>-</sup> TdT <sup>+</sup>
Células T	CD7 <sup>+</sup> , CD5 <sup>+</sup> , CD2 <sup>+</sup> , CD1 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD3 <sup>+</sup> , TdT <sup>+</sup>

### 3.4 Factores de riesgo

La causa exacta de las leucemias agudas es desconocida, sin embargo es probable que se involucre un proceso multifactorial incluyendo la genética, medio ambiente, factores socioeconómicos, toxinas, estado inmunológico y exposición viral (Leather & Bickert, 2005).

#### 3.4.1 Ambientales

La radiación ionizante, ciertos tipos de agentes químicos, especialmente los disolventes orgánicos (benceno) (Greaves, 1997; Belson et al., 2007) y al menos un virus (HTLV-I) han sido considerados como factores de mayor riesgo (Greaves, 1997).

Una alta incidencia de leucemia se observó después de las explosiones de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, siendo la LLA la más frecuente en los niños. El riesgo de desarrollar leucemia fue relacionado con la dosis y con la

cercanía del lugar de la explosión (*Margolin et al., 2011*). Recientemente, se ha sugerido que la exposición a campos electromagnéticos puede estar relacionada con el desarrollo de la LLA infantil (*Conter et al., 2006*).

**Tabla 4. Factores de riesgo asociados a la LLA.** (*Modificado de Kolb & Gorlick, 2011*)

<b>Predisposición genética</b>
Hermanos de un paciente con leucemia infantil
Síndrome de Down
Anemias de Falconi
Síndrome de Bloom
Ataxia telangiectasia
Neurofibromatosis
Síndrome de Klinefelter
<b>Exposiciones ambientales</b>
Radiaciones ionizantes (exposición terapéutica o ambiental)
Quimioterapia basada en compuestos alquilantes

### 3.4.2 Genéticos

Los factores genéticos juegan un papel en la etiología de la LLA infantil, la trisomía 21 (síndrome de Down) es la anomalía constitucional más comúnmente asociada con la LLA. Estos niños tienen una probabilidad 15 veces mayor de desarrollar leucemia que los niños normales (*Conter et al., 2006; Kolb & Gorlick, 2011*). Se ha reportado que entre 1.5 y 3.5% de las LLA infantiles se presentan en niños con síndrome de Down. En la mayoría de los casos están presentes otras alteraciones añadidas, que afectan ya sea al mismo cromosoma 21 o a otros (delección 9p, delección 12p) (*García et al., 2010*).

Por otra parte, se ha comprobado una incidencia elevada de leucemia en niños con trastornos de fragilidad cromosómica autosómicos recesivos, como el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y la anemia de Fanconi, Asimismo, se ha asociado con la neurofibromatosis y el síndrome de Klinefelter (Tabla 4) (*Kolb & Gorlick, 2011*).

### 3.5 Citogenética

Evidencias recientes sugieren que la leucemia es el resultado de mutaciones y alteraciones cromosómicas que interfieren con el proceso de diferenciación normal linfocítica (Buffler et al., 2005). Las anomalías citogenéticas involucradas en la LLA son relacionadas con el número de cromosomas (ploidía) y re-arreglos estructurales (Conter et al., 2004).

*Alteraciones numéricas:* Los defectos cromosómicos más comunes en los blastos leucémicos son ganancia o pérdida de cromosomas. Exceso de cromosomas o hiperdiploidia (51-61 cromosomas) se ha asociado con un pronóstico favorable. En contraste, la hipodiploidia con menos de 44 cromosomas se ha asociado a un resultado poco favorable.

*Alteraciones estructurales:* El cromosoma Philadelphia, o t(9;22) (q34;q11), es el ejemplo de una translocación asociada con el desarrollo de leucemia, ésta fue descrita en el año de 1960. La t(9;22) da lugar a la fusión genes BCR y ABL que codifican para una tirosina cinasa. La LLA cromosoma Philadelphia positivo (Ph<sup>+</sup>) se encuentra entre 2 y 3% de los casos de LLA infantil; sin embargo, en el adulto el porcentaje llega a ser hasta del 25% (Carroll & Raetz, 2012).

La translocación t(12;21) es la anomalía cromosómica que se observa en aproximadamente el 25% de los niños con LLA de precursor de células B. Esta translocación se asocia con un buen pronóstico y actualmente está siendo empleada para asignar de manera específica la terapia (Carroll & Raetz, 2012). Por otra parte, las translocaciones que se han asociado a una alta tasa de falla al tratamiento son: t(8;14), t(9;22), t(4;11) y t(1;19) (Margolin et al., 2011).

En contraste con la LLA de precursor de células B, en la mayoría de los casos de LLA de células T no desarrollan translocaciones (Carroll & Raetz, 2012; Mackenzie & Kasner, 2012).

### 3.6 Manifestaciones clínicas

La presencia de signos y síntomas en un niño con LLA refleja el impacto de la infiltración de las células leucémicas en la médula ósea y la diseminación de éstas en sitios extramedulares (Tabla 5). La duración de los síntomas varía de días a meses. Los primeros síntomas son generalmente inespecíficos e incluyen anorexia, irritabilidad y letargia. El 60% de los pacientes cursa con fiebre y la tercera parte tiene como origen de la fiebre un foco infeccioso. El daño progresivo en la médula ósea da lugar a palidez (anemia), sangrado (trombocitopenia) y susceptibilidad a infecciones (neutropenia). El 25% de los pacientes refieren dolor articular u óseo debido a la infiltración leucémica del periostio, hueso o articulación. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de una infiltración extramedular son linfadenopatía, hepatomegalia, esplenomegalia (Margolin et al., 2011; Ortega et al., 2007; Conter et al., 2004).

**Tabla 5. Manifestaciones clínicas en niños con LLA.**  
(Modificado y adaptado de Conter et al., 2004; Margolin et al., 2011)

Manifestaciones clínicas	Pacientes (%)
Fiebre	61
Sangrado (petequias)	48
Palidez	55
Dolor óseo o articular	25
Linfadenopatía	50
Esplenomegalia	63
Hepatomegalia	68
Dolor abdominal	20
Pérdida de peso	15

### 3.7 Diagnóstico

La presentación clínica de un niño con LLA depende significativamente del grado de infiltración de las células leucémicas en la médula ósea y en los sitios extramedulares (Schrappe & Stanulla, 2003). El diagnóstico consiste en solicitar biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática,

electrolitos séricos, examen general de orina (*GPC, 2009*), estudios de imagen, aspiración y biopsia de médula ósea, y punción lumbar para evaluar la posibilidad de afectación SNC (*Murphy & Attar, 2009*). Este diagnóstico es confirmado por el hallazgo de al menos el 25% de blastos en el frotis de sangre periférica, el aspirado de médula ósea o ambos. Asimismo, es requerida la evaluación de los marcadores de superficie celular (inmunofenotipo) por citometría de flujo y los patrones de tinción citoquímica, además del análisis citogenético (*Maredante et al., 2011*).

### **3.8 Tratamiento**

El tratamiento de la LLA es considerado como uno de los sucesos más exitosos de la oncología clínica moderna, ya que se ha observado una tasa de recuperación del 65% hasta casi el 80%, gracias a la aplicación de esquemas quimioterapéuticos intensivos. El ajuste de la terapia de acuerdo al riesgo de falla al tratamiento se ha convertido en una de las estrategias en el manejo de la LLA en niños (*Schrapppe & Stanulla, 2003*). Es por tanto que el esquema de tratamiento que se elija dependerá de la asignación del riesgo derivado del inmunofenotipo (célula T o B, precursor de célula B), citogenética y de los factores pronósticos clínicos (*Murphy & Attar, 2009*). En EUA el Instituto Nacional del Cáncer (NCI)/criterios Roma asignaron a los niños en las categorías estándar o de alto riesgo para el tratamiento basado en la edad y en el recuento de leucocitos al momento del diagnóstico. Los niños cuyas edades están comprendidas entre 1 a 9 años con LLA de célula B que presentan cuentas de leucocitos menores de 50,000/ $\mu$ L se consideran en riesgo estándar, en tanto que edad mayor de 9 años y recuento de leucocitos de más de 50,000/ $\mu$ L se consideran en riesgo alto (Tabla 6) (*Conter et al., 2006*).

**Tabla 6. Factores pronósticos utilizados para la estratificación del riesgo.**  
(Modificado y adaptado de Hon, 2010)

Factores	Favorable	No favorable
Edad (años)	1-9	<1 o ≥ 10
Cuenta de leucocitos (x10 <sup>3</sup> /L)	<50	>50
Inmunofenotipo	Precursor de célula B	Célula T
Genotipo	Hiperdiploidía >50 cromosomas	Hipodiploidía <44 cromosomas
Enfermedad residual mínima después de la inducción	ETV6-RUNX1 <0.01%	BCR-ABL1 MLL-AF4 ≥ 1%

Con excepción de los pacientes con LLA de célula B madura quienes son tratados con quimioterapia intensiva a corto tiempo (incluyendo altas dosis de metrotexato, citarabina y ciclofosfamida) (Hon et al., 2008), el tratamiento de la LLA dura de 2 a 2.5 años y comprende 3 etapas que incluyen 1) inducción a la remisión con terapia preventiva al SNC: restauración de la hematopoyesis normal, 2) intensificación (consolidación): erradicar las células leucémicas residuales (Inaba et al., 2013) y 3) continuación (mantenimiento): mantener la remisión clínica (Margolin et al., 2011). El trasplante de médula ósea es una opción para los pacientes con riesgo alto (individuos con cromosoma philadelphia (Ph+) y pacientes con pobre respuesta inicial al tratamiento) (Hon et al., 2008; Inaba et al., 2013).

### 3.8.1 Inducción a la remisión

El objetivo de esta etapa es inducir la remisión morfológica y la restauración de la hematopoyesis normal (Siebel, 2008). Por definición, los pacientes en remisión no presentan evidencia de leucemia cuando se les realiza la examinación física y la evaluación hematológica de la médula ósea y sangre periférica. Los valores sanguíneos deben encontrarse dentro de la normalidad y la médula ósea debe tener celularidad normal (>20%), con < 5% de blastos (Margolin et al., 2011). El esquema de inducción consiste en 3 fármacos, vincristina, prednisona/dexametasona, L-asparaginasa con terapia intratecal resultando en

una tasa de remisión completa mayor al 95%. En los pacientes con alto riesgo de falla al tratamiento deberán aplicárseles un régimen de inducción más intenso, el cual consiste en la adición de una antraciclina (daunorrubicina, doxorubicina) a la vincristina, glucocorticoide y L-asparaginasa (*Siebel, 2008*).

Por otra parte, en México la Guía de Práctica Clínica (GPC) del Diagnóstico y Tratamiento de la LLA (*GPC México, 2009*) indica que los fármacos que deben ser incluidos en los esquemas de inducción a la remisión son: glucocorticoides (prednisona o dexametasona), vincristina, antraciclina, L-asparaginasa, y a diferencia de lo reportado por Siebel en 2008, se adiciona ciclofosfamida en pacientes de alto riesgo como parte de una terapia intensiva.

Cabe mencionar que la combinación de los fármacos vincristina y un glucocorticoide induce la remisión en aproximadamente el 85% de los niños con LLA, en donde la adición de L-asparaginasa, antraciclina o ambas mejoran la tasa de remisión hasta el 95%. Por lo anterior, la respuesta rápida al tratamiento es un indicador importante de pronóstico. Es bien conocido que los pacientes que no tienen una remisión completa dentro de 4 a 6 semanas en el periodo de inducción tendrán una alta tasa de recaída y baja sobrevida (*Margolin et al., 2011*).

Los glucocorticoides son un componente integral de la terapia de la LLA, sin embargo su uso difiere entre los grupos cooperativos de estudio. De manera que estos grupos utilizan prednisona, prednisolona o dexametasona (*McNeer & Nachman, 2010*). Como ejemplo, los grupos Berlin-Frankfurt-Munster (BFM), el Children's Cancer Group (CCG) y el United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia (UKALL) han utilizado dexametasona como parte de una exitosa estrategia de intensificación (*Bostrom et al., 2003*).

En el 2008, Hon y col. reportaron que en algunos estudios la recaída del SNC fue el principal obstáculo para la curación y representó del 30-40% de las recaídas iniciales. Los factores asociados al riesgo de recaída de SNC incluyeron el inmunofenotipo de células T, hiperleucocitosis, anormalidades genéticas y la presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo (*Hon et al., 2008*). Es por lo



anterior que la prevención de la recaída del SNC resulta esencial para mantener la remisión. La terapia al SNC incluye radiación craneal, quimioterapia intratecal y sistémica con dexametasona y altas dosis de metrotexato. Aunque la radiación craneal es muy efectiva, ésta se ha asociado con morbilidad, incluyendo efectos neurotóxicos, endocrinopatía y enfermedades neoplásicas (*Rubnitz & Hon, 2003*) por lo que ahora es administrada solo del 5-20% de los pacientes con alto riesgo de recaída del SNC (*Hon et al., 2008*). En el 2010, Hon reportó que la terapia intratecal triple con metrotexato, citarabina e hidrocortisona es más efectiva que metrotexato intratecal en la prevención de las recaídas en el SNC (*Hon, 2010*).

Durante los años 80 y 90 los resultados obtenidos por los grupos más destacados de oncología pediátrica institucional o cooperativa han sido muy similares (*Conter et al., 2006*). El reciente progreso en el tratamiento de la LLA adaptado al riesgo ha asegurado tasas de supervivencia libre de eventos a 5 años del 80% y tasas de supervivencia a 5 años acercándose al 90% (*Hon, 2010*).

### 3.8.1.1 Protocolo quimioterapéutico St Jude XIII B

El protocolo St Jude XIII B es utilizado en el Hospital Pediátrico de Investigación St. Jude ubicado en Memphis, EUA. En este protocolo los pacientes son asignados a grupos de riesgo bajo o alto de acuerdo con sus características clínicas, características biológicas de las células leucémicas y la respuesta temprana al tratamiento. La fase de inducción a la remisión se representada en la Tabla 7 (*Hon et al., 2004*).

**Tabla 7. Protocolo quimioterapéutico St. Jude XIII B (fase de inducción a la remisión).**

Medicamento	Dosis/m <sup>2</sup>	Días de aplicación
Prednisona	60 mg	0 al 28
Vincristina	2 mg	7, 14, 21 y 28
Daunorrubicina	30 mg	1 y 8
L-asparaginasa	10000UI	2,4 6, 8, 10 y 12 (dosis adicionales los días 15, 17 y 19 si los pacientes presentan 5% o más blastos en médula ósea)
Etopósido	300 mg	22, 25 y 29
Citarabina	300 mg	22, 25 y 29

---

### Terapia dirigida al SNC (terapia intratecal)

---

Metrotexato		5 y 26 (dosis adicionales los días 12 y 19 si los
Hidrocortisona	**	pacientes presentan evidencia de blastos en el
Citarabina		SNC)

---

SNC: Sistema Nervioso Central; \*\* La dosis de la terapia intratecal es de acuerdo a la edad.

### 3.9 Costos asociados a la LLA

En el 2008, en Nueva Zelanda, los costos de la atención médica directa del cáncer fueron de 511 millones de dólares. Los tipos de cáncer que consumieron más recursos económicos fueron: mama (15%), colon y recto (14%), hematológicos y linfoides (13%). Siendo éstos últimos los tipos de cáncer más costosos con un promedio de \$38,834 dólares. Para el año de 2021 se predice que los costos relacionados con el cáncer aumentarán 117 millones de dólares más que en ese año (MH, 2011).

En EUA (2002) el costo promedio hospitalario por un paciente con cáncer se estimó en \$30,000 dólares, situando a la leucemia en el quinto lugar de las enfermedades más costosas (Molina et al., 2009); mientras que en Inglaterra se ha estimado en £45,000 libras (Morris & Craft, 1990). Asimismo, en Dinamarca el tratamiento de las leucemias agudas resulta muy costoso. El costo promedio por paciente durante la fase de inducción a la remisión fue de \$3,000 dólares/día (Jonsson et al., 1999). Por otra parte, en Chile realizaron un estudio de los costos de la farmacoterapia de las leucemias agudas. Durante el periodo del estudio el costo total fue de \$574,952 dólares, en donde el grupo de niños con LLA fue el que generó el mayor costo (55% del costo total) (Molina et al., 2009).

En México, se reportó un estudio de los costos de la quimioterapia en niños con LLA, en donde se destaca que la primera etapa del tratamiento (inducción a la remisión) es alrededor de 10 veces más costosa que la etapa de consolidación. Siendo la etapa de mantenimiento la más costosa de la quimioterapia de niños con LLA (Jasso et al., 2012). Otro estudio llevado a cabo por Rocha y col. (2003) en dos hospitales del IMSS, reportó el gasto de los hogares durante la hospitalización

de niños con diagnóstico de leucemia. En ese estudio mediante la determinación de los costos directos e indirectos (asociados al ausentismo laboral y el pago de personal por ayuda en las tareas domésticas) obtuvieron que el costo total de los hogares representó en promedio \$7,318.01 pesos, considerando los días de hospitalización por paciente. Finalmente, los autores concluyeron que el gasto de bolsillo representó la mayor parte del costo total medido (*Rocha et al., 2003*).

#### **4. CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD**

Para los proveedores de atención a la salud, la calidad de vida se ve como un fin terapéutico. Un factor determinante que llevó a esta visión fue el cambio gradual en el foco de la atención médica primaria, de la limitación de la mortalidad a la limitación de la morbilidad, y el impacto de esa morbilidad reportado por el paciente. Esto se debe a que, en nuestra sociedad, el patrón de enfermedad ha cambiado de ser mayormente aguda a un predominio de las condiciones crónicas (*Coons & Johnson, 2012*).

Aunque en la actualidad persisten muchas enfermedades que pueden acortar la expectativa de vida, y para las cuales no hay cura, manejar los síntomas y mantener la función son los objetivos primarios de la atención médica. Si bien debe suponerse que la calidad de vida siempre ha desempeñado un papel implícito en la provisión de parámetros de resultados biológicos de salud, no siempre se le ha otorgado la misma importancia que a los parámetros de resultados clínicos y biológicos (presión sanguínea, colesterol sérico, nivel de glucosa en sangre). La naturaleza subjetiva de la evaluación de la calidad de vida ha provocado que mucha gente se sienta incómoda con ella como medida de los resultados del tratamiento médico en el paciente, sin embargo existe una creciente conciencia de que, en ciertas enfermedades, la calidad de vida es el resultado de salud más importante al evaluar el tratamiento (*Coons & Johnson, 2012*).

De acuerdo con la OMS, la calidad de vida es la “percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones”. Esta definición incluye 6 dominios: salud mental, estado psicológico, nivel de

independencia, relaciones sociales, características ambientales y preocupaciones espirituales (*Grant & Dean, 2012*). En el área médica el enfoque de calidad de vida se limita a la relacionada con la salud CVRS o HRQL (por sus siglas en inglés, Health Related Quality of Life). Este término permite distinguirla de otros factores y está principalmente relacionado con la propia enfermedad o con los efectos del tratamiento (*Velarde & Ávila, 2002*).

En el reporte del taller de la investigación de la calidad de vida en los ensayos clínicos, evento patrocinado por el NCI, la CVRS fue identificada como un concepto multidimensional en donde se define como “el valor asignado a la duración de la vida sea que ésta se vea modificada por discapacidad, estado funcional, percepciones, y las oportunidades sociales influenciadas por enfermedad, daños, tratamiento o políticas (*Grant & Dean, 2012*).

La práctica médica tiene como meta preservar la calidad de vida a través de la prevención y el tratamiento de las enfermedades (*Velarde & Ávila, 2002*). El uso de evaluaciones de calidad de vida puede mejorar la práctica clínica ya que puede sugerir cambios en la terapia, sobrevivencia o la necesidad de rehabilitación (*King, 2012*).

La evaluación de la calidad de vida es complicada. En el pasado muchos investigadores realizaban la medición de una sola dimensión, como función física, preocupación económica o función sexual (*Grant & Dean, 2012*). Una aproximación válida para su medición se basa en el uso de instrumentos, los cuales ayudan a cuantificar en forma efectiva problemas de salud (*Velarde & Ávila, 2002*). Las características que deben de tener esos cuestionarios son: reproducibilidad (confiabilidad), validez y sensibilidad. La confiabilidad es importante para asegurar que los mismos resultados sean obtenidos después de mediciones repetidas cuando el estatus de la enfermedad no ha cambiado. Validez o precisión es esencial para la herramienta de medición. Sensibilidad se refiere a la habilidad de detectar cambios clínicos importantes (*King, 2012*).

En la actualidad se dispone de instrumentos que pueden ser genéricos o específicos. Los primeros son empleados para obtener información tanto de sujetos sanos como de enfermos en diferentes conjuntos de una población, para comparar la CVRS en diferentes condiciones y momentos. Por otro lado, los instrumentos específicos evalúan la calidad de vida con base en las características de la enfermedad y su tratamiento, captando información específica de una enfermedad determinada (*Dorantes et al., 2012*).

#### **4.1 Calidad de vida de los pacientes con LLA**

Actualmente la perspectiva de supervivencia en niños con LLA es positiva; sin embargo, frente a una condición que puede poner en peligro la vida de los niños resulta para los padres una situación inquietante. En la fase inicial e intermedia del tratamiento, los niños pueden experimentar reacciones adversas como náusea y vómito, fatiga, sangrados e infecciones. Además, pueden presentarse problemas emocionales y relacionados con el comportamiento (*Savage et al., 2009*). Por otra parte, los padres experimentan padecimientos como depresión y ansiedad especialmente durante los primeros meses después del diagnóstico y en especial cuando acompañan a su hijo al hospital, pérdida de productividad laboral y el tratar de comprender el manejo clínico de su hijo en casa (*Castillo et al., 2009*).

Dado que el tratamiento de un niño con cáncer involucra quimioterapia de alto nivel de agresividad, que al ser aplicado en un niño, invade su desarrollo, lo altera y ocasiona impacto a nivel físico y psicológico, pudiendo dejar secuelas que se evidencian incluso tardíamente, afectando así su calidad de vida (*Cádiz et al., 2011*). De manera similar, se ha reportado que por su naturaleza tóxica, el tratamiento puede generar reacciones adversas a largo plazo en los niños incluyendo función intelectual disminuida, anormalidades neuroendocrinas, cardiotoxicidad, capacidad reproductiva disminuida y enfermedad maligna secundaria (*Savage et al., 2009*).

En la literatura se reporta que existen diversos instrumentos genéricos para evaluar la calidad de vida de los niños algunos son: Child Health and Illness Profile,

Child Health Questionnaire, Child Quality of Life Questionnaire, Pediatric Quality of Life Questionnaire, Children's Quality of Life. En cuanto a los específicos para cáncer en niños son: Pediatric Cancer Quality of Life Inventory (PedsQL) (Varni et al., 1999) con su módulo de cáncer (PedsQL Cancer Module), Manchester-Minneapolis Quality of Life Youth Form (MMQL-YF), Miami Pediatric Quality of Life Questionnaire, Pediatric Oncology Quality of Life Questionnaire y Play Performance Scale for Children. El PedsQL y MMQL-YF contienen versiones apropiadas de acuerdo a la edad del paciente lo cual es importante considerando que hay cambios en la calidad de vida entre los grupos de edad (Savage et al., 2009; Eiser & Morse, 2001).

El PedsQL es un instrumento genérico para niños y adolescentes (2-18 años) y padres (Varni et al., 2001; Varni et al., 2002a), el cual ha sido validado en diferentes idiomas, algunos son: Portugués para Brasil, Francés para Canadá, Alemán, Español para México, Perú y Argentina (Roizen et al., 2008), Italiano, Ruso, Sueco, Polaco (Hullmann et al., 2001). Además, ese instrumento ha demostrado tener una buena consistencia interna ( $\alpha$  de Cronbach=0.88 en niños, y  $\alpha$  de Cronbach=0.90 en los padres) por lo que ha sido empleado por varios grupos de trabajo. Asimismo, estudios han proporcionado la certeza de que el instrumento posee la habilidad de discriminar entre los niños sanos y aquellos que padecen una enfermedad crónica (Varni et al., 2003; Roizen et al., 2008).

Por otra parte, el PedsQL Cancer Module 3.0 es el instrumento específico para evaluar la CVRS de pacientes pediátricos con cáncer. Es un modelo multidimensional que evalúa dolor, molestias, presencia de náuseas, ansiedad por procedimientos y tratamientos, preocupaciones, problemas cognitivos, percepción de la apariencia física y comunicación (Varni et al., 2002b).

En México, se encuentran reportados dos estudios de calidad de vida en niños con LLA utilizando el instrumento específico PedsQL Cancer Module 3.0, el primero de ellos reportado por Castillo y col. (2009), el cual fue aplicado en niños durante la fase de inducción a la remisión y fueron incluidos en total 26 pacientes de 2 a 18 años de edad. Las conclusiones del estudio fueron que ese instrumento fue muy

útil para la evaluación de la calidad de vida y la detección de cambios en los niños con LLA durante la etapa tratamiento. El otro estudio fue reportado por Dorantes y col. (2012), en donde aplicaron 123 cuestionarios tanto a los niños como a sus padres o tutores. Los autores determinaron que hubo una buena concordancia entre las respuestas del instrumento aplicado a los hijos con las obtenidas con los padres. Asimismo, observaron que este instrumento es el que más se utiliza para evaluar la calidad de vida en niños con cáncer y con LLA. Finalmente la conclusión del estudio fue que el instrumento es apropiado para la población de niños mexicanos con LLA.

## **5. FARMACOECONOMÍA**

Existen presiones crecientes en los sistemas de salud para contener costos en la atención mediante la introducción de herramientas que apoyen el proceso de toma de decisiones sobre gastos sanitarios, haciendo énfasis en su uso racional, a través de un proceso transparente (*Guía México, 2008*). Por tal motivo, la consideración de los aspectos económicos en el campo de la salud ha tenido cada vez mayor importancia porque los gastos en salud son cada vez mayores y por lo tanto hay que hacer un uso más eficiente de los recursos (*Ortega, 2002*).

La farmacoeconomía es una rama de la economía de la salud, surge de la fusión de la farmacia con la economía. Tiene como finalidad la descripción y el análisis de los costos de los productos (medicamentos e insumos para la salud) y servicios farmacéuticos y de su efecto en las personas, los sistemas de atención a la salud y la sociedad (*Morrison & Wertheimer, 2006*). Combina además de la economía, la epidemiología, el análisis de decisiones y la bioestadística (*Laporte, 1993*).

### **5.1 Evaluaciones económicas**

Las evaluaciones económicas son un conjunto de técnicas que se utilizan para identificar, medir y valorar tanto los costos como los resultados de las intervenciones sanitarias, proporcionando datos útiles para la toma de decisiones sanitarias. Utilizan métodos y teorías de las ciencias de la salud y de la economía. (*Rubio et al., 2004; Elliot & Payne, 2005*).

Existen cuatro tipos de evaluaciones económicas (Tabla 8); análisis de minimización de costos, análisis de costo-efectividad, análisis de costo-utilidad y análisis de costo-beneficio (*Rascati, 2009*). Los distintos tipos de evaluaciones son esencialmente similares en el sentido de que el criterio de valoración es una relación de los costos y los resultados; sin embargo, difieren en la forma de expresar los resultados (*Morrison & Wertheimer, 2006*).

### **5.1.1 Análisis de minimización de costos**

Este tipo de análisis es muy útil en casos donde el resultado de dos intervenciones es similar pero los costos son diferentes. El análisis de minimización de costos debería ser utilizado siempre que se comparen dos o más intervenciones de igual efectividad (*Muening, 2002*).

### **5.1.2 Análisis de costo-efectividad**

El análisis de costo-efectividad involucra la comparación de programas o tratamientos para una afección determinada en función de sus costos monetarios por unidad de efectividad (*Sanchez, 2005*). La unidad de efectividad puede ser cualquier unidad clínica, por ejemplo, la reducción porcentual de colesterol, el número de accidentes coronarios graves, el número de vidas salvadas o de años de vida ganados. Se deben utilizar las mismas unidades de costo (unidad monetaria) y de efectividad (unidades clínicas) entre los tratamientos comparados. El análisis de costo-efectividad se usa para escoger entre dos o más alternativas terapéuticas. Asimismo, es el más utilizado y recomendado para llevar a cabo una evaluación económica (*Morrison & Wertheimer, 2006; Gray et al., 2011*). Actualmente, la mayoría de países europeos hacen uso de criterios de costo-efectividad en el proceso de toma de decisiones sobre gasto público en salud. Esta tendencia se ha extendido a Norteamérica (Canadá y EUA), el este de Asia (China) y Oceanía (Nueva Zelanda y Australia) (*Guía México, 2008; Sanchez, 2005*).

Los resultados del análisis costo-efectividad se expresan mediante la razón de costo-efectividad incremental (ICER) y la razón de costo-efectividad para cada una



de las alternativas comparadas. La razón de costo-efectividad incremental se determina por la siguiente expresión:

$$ICER = \frac{C_c - C_t}{E_c - E_t} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Donde  $C_t$  representa el costo del nuevo tratamiento que se evalúa y  $C_c$  el costo del tratamiento de referencia, los efectos son  $E_c$  y  $E_t$  respectivamente. Si se emplea la alternativa más efectiva que la considerada de referencia, el ICER representa el costo adicional para conseguir una unidad más en efectividad. Asimismo, permite hacer comparaciones entre diferentes intervenciones médicas cuando la efectividad se expresa en años de vida ganados. Las razones de costo-efectividad quedan definidas por  $C_t/E_t$  (nuevo tratamiento) y  $C_c/E_c$  (tratamiento de referencia). (Domínguez & Hurlé, 2003).

### **5.1.3 Análisis de costo-utilidad**

El análisis de costo-utilidad puede ser considerado como un tipo específico de análisis de costo-efectividad en el cual se incluye una medición de la calidad de vida (Muennig, 2002). Por lo anterior, se realiza de la misma forma que un análisis de costo-efectividad, con excepción de que la unidad de efectividad está constituida por los años de vida ajustados a calidad (QALY, por sus siglas en inglés) u otra medida de utilidad. El QALY es una medida universal que puede ser aplicada a todos los pacientes en todas las enfermedades (Berger et al., 2011). Por lo tanto, el análisis de costo-utilidad se puede emplear para comparar no solo los distintos tratamientos para la misma enfermedad, sino también para diferentes enfermedades (Morrison & Wertheimer, 2006). Los resultados del análisis de costo-utilidad se expresan en costo por QALY (Sanchez, 2005).

### **5.1.4 Análisis de costo-beneficio**

En este tipo de análisis se comparan los costos netos de una intervención de atención a la salud con los beneficios que surgen como una consecuencia de aplicar esa intervención. Tanto los costos como los beneficios de la intervención a la salud se expresan en unidades monetarias. El análisis de costo-beneficio

permite comparar dos programas sin relación alguna sobre una base estrictamente monetaria (*Berger et al., 2011*).

**Tabla 8. Los cuatro tipos básicos de evaluaciones económicas.** (*Rascati, 2009*)

<b>Tipo de evaluación económica</b>	<b>Unidad de medida de los costos</b>	<b>Unidad de medida de los resultados en salud</b>
<b>Análisis de minimización de costos</b>	Unidades monetarias	Se asume que son equivalentes en las alternativas en comparación
<b>Costo-efectividad</b>	Unidades monetarias	Unidades naturales (años de vida ganados, presión arterial en mmHg, glucosa en sangre)
<b>Costo-utilidad</b>	Unidades monetarias	Años de vida ajustados a calidad (QALY's)
<b>Costo-beneficio</b>	Unidades monetarias	Unidades monetarias

## 5.2 Desarrollo de un análisis de costo-efectividad

El primer paso para llevar a cabo un análisis de costo-efectividad es identificar el problema, la intervención y definir sus alternativas. El segundo paso es la descripción del modelo conceptual para el análisis. Se construye el modelo de decisiones y se reúne la información para estimar las probabilidades. Posteriormente, se define la perspectiva del análisis y basado en ello se obtienen los costos y la efectividad. Después, los resultados son identificados y cuantificados (*Petitti, 2000*).

### 5.2.1 Identificar y limitar el problema

La identificación y limitación del problema consiste en exponer el tema principal de manera concisa y derivar el problema en sus componentes. Los componentes de un problema son la identificación de la alternativa de acción y la identificación del resultado (*Petitti, 2000*).

### 5.2.2 Estructurar el problema

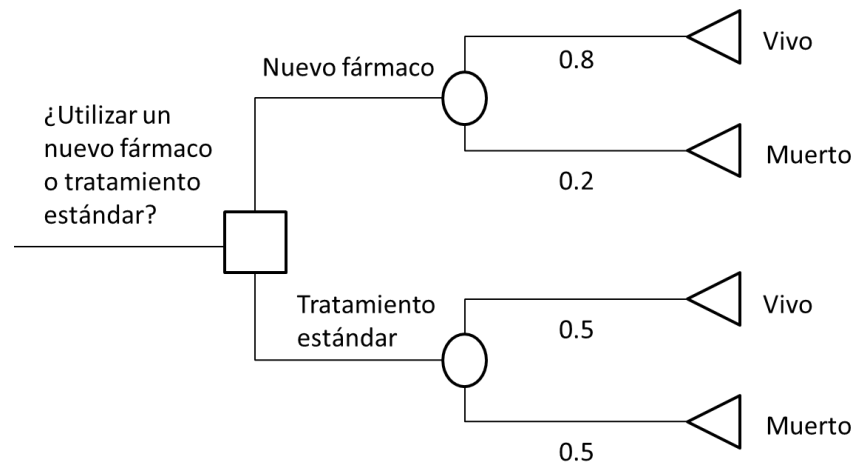
Para estructurar el problema se hace uso del análisis de decisiones, el cual es un método sistemático cuantitativo para determinar el valor relativo de una o más posibilidades (Petitti, 2000). Asimismo, es el modelo conceptual utilizado en el análisis de costo-efectividad e incluye las probabilidades de éxito de cada tratamiento (Simes & Glasziou, 1992).

En un análisis de decisiones es necesaria la construcción de un árbol de decisiones. Por convención, el árbol de decisiones se construye de izquierda a derecha y consta de nodos, ramas y resultados. Existen tres tipos de nodos (decisión, probabilidad, terminal). Los nodos de decisión son representados por cuadrados, los nodos de probabilidad se representan por círculos. Los nodos terminales se representan como triángulos e indican el punto final que deseamos evaluar. Las ramas son representadas como ángulos rectos a los nodos; éstas conectan nodos con nodos y nodos con resultados (Petitti, 2000).

El nodo de decisión describe el problema. Los nodos de probabilidad identifican los puntos donde uno o más eventos posibles pueden ocurrir. Las probabilidades son asociadas con cada uno de estos eventos representados en los nodos de oportunidad. La suma de las probabilidades de los eventos debe ser igual a 1. Los resultados son las consecuencias de un evento final y pueden incluir la vida o muerte; discapacidad o salud; o cualquier otro riesgo o beneficio del tratamiento (Petitti, 2000).

El árbol de la Figura 2 comienza con un nodo de decisiones y dos ramas que representan distintas líneas de acción, por ejemplo, el uso ya sea de un nuevo medicamento o de atención normal para tratar una enfermedad. Ambas líneas de acción conducen a un nodo de probabilidad que se divide en ramas representativas de los posibles resultados de supervivencia o muerte después del tratamiento. Esas ramas culminan en los resultados de interés en este análisis de decisiones, por ejemplo, vida o muerte. Los nodos de probabilidad señalan los

puntos en que pueden ocurrir dos (o más) acontecimientos (*Morrison & Wertheimer, 2006*).



**Figura 2. Árbol de análisis de decisiones hipotético.**

(Modificado de Morrison & Wertheimer, 2006)

## 5.2.3 Información necesaria para completar el árbol de decisiones

### 5.2.3.1 Probabilidad

El éxito del proceso de estimación de las probabilidades para el análisis de decisión es obtener estimadores válidos. Existen cuatro consideraciones importantes para cumplir con este requisito: 1) la identificación de la información para estimar las probabilidades debe ser sistemática; 2) la fuente de información para estimar la probabilidad debe estar documentada; 3) enfocar los esfuerzos en identificar la mejor fuente de información para cada probabilidad así como la medición del resultado y 4) describir detalladamente el método de recolección de información (*Petitti, 2000*).

Para recolectar la información relacionada con las probabilidades de cada evento en el nodo probabilidad se hace uso de revisiones de la literatura, meta-análisis y consulta con expertos del área de interés. Usualmente las probabilidades derivan de la literatura médica; sin embargo, algunas veces solo se tiene una sola fuente de información para una probabilidad en particular. Cuando en la revisión de la literatura médica se identifica más de una fuente de información para determinar la

probabilidad se recurre a efectuar un meta-análisis. Por otra parte, cuando no existen fuentes de información se recurre a la estimación de las probabilidades por parte de un panel de expertos del área de interés (*Petitti, 2000*).

El meta-análisis es una aproximación cuantitativa para evaluar sistemáticamente los resultados de investigaciones previas para obtener una conclusión final de gran validez (*Petitti, 2000*). Además, se emplea para aumentar la potencia estadística disponible para evaluar el efecto de una intervención sobre resultados relevantes y entender mejor el tamaño de ese efecto (*Berger et al., 2011*). El meta-análisis maximiza el poder de obtener un estimador de probabilidad falso, toma en cuenta el tamaño del estudio e incrementa la reproducibilidad (*Petitti, 2000*).

### **5.2.3.2 Costos**

En una evaluación económica, los costos incluidos dependen de la perspectiva de la evaluación. Por lo tanto, es necesario establecer la perspectiva del estudio para determinar que costos serán incluidos en el análisis. La perspectiva de la sociedad es la perspectiva ideal puesto que es la más amplia de todas ya que incluye los costos directos (médicos y no médicos) e indirectos (*Elliot & Payne, 2005*). Sin embargo, no es la más utilizada dada la complejidad en la obtención de los datos (*Rascati, 2009*). Además, es necesario establecer el horizonte temporal del análisis el cual se refiere al período durante el cual se van a determinar los costos y los efectos sobre la salud de las alternativas. Idealmente se debería considerar todo el tiempo en el que se pudieran ver los efectos; sin embargo, en la práctica el horizonte temporal se reduce al incluir el tiempo en el que ocurren los resultados económicos y en salud más importantes de las diferentes alternativas (*Ortega, 2002; Petitti, 2000*).

En economía de la salud los costos se refieren a los recursos consumidos durante la prestación de servicios de salud y se clasifican en médicos directos, no médicos directos, indirectos e intangibles (Tabla 9) (*Domínguez & Hurlé, 2003; Elliot & Payne, 2005*).

**Tabla 9. Clasificación de los costos atribuidos a la enfermedad.**  
(Modificado de Sanchez, 2005; Rascati, 2009)

Tipo de costos	Costos
Médicos directos	Medicamentos Insumos para la salud Pruebas diagnósticas Pruebas de laboratorio Hospitalización Visitas médicas Dispositivos médicos Servicios de emergencia y ambulancia
No médicos directos	Transporte Alimentos Hospedaje
Indirectos	Pérdida de productividad del paciente Pérdida de productividad del acompañante
Intangibles	Dolor Sufrimiento

Los *costos médicos directos* son los asociados directamente con la intervención sanitaria e incluyen: costos de atención primaria, atención ambulatoria o de especialistas, servicios hospitalarios, enfermería, medicamentos, dispositivos médicos, pruebas de diagnóstico, servicios de emergencia y ambulancia. Por su parte, los *costos no médicos directos* son aquellos relacionados al tratamiento pero que ocurren fuera de los servicios médicos, tales como los costos de transporte o del cuidado de los hijos (Guía México, 2008).

Los *costos Indirectos* son los relacionados con la pérdida de productividad (remunerada o no) que resulta de la morbilidad o mortalidad y son una fuente importante de consumo de recursos, especialmente desde la perspectiva del paciente. Los *costos intangibles* son los relacionados con el dolor, ansiedad y sufrimiento (calidad de vida) impuestos por la enfermedad o el tratamiento. Son difíciles de cuantificar en términos monetarios (Sanchez, 2005).

### **5.2.3.3 Efectividad**

El QALY es una medida universal de medición de resultados de salud aplicable a todos los individuos y a todas las enfermedades, y que por lo tanto permite hacer comparaciones a través de éstas. Combina en una sola medida, las ganancias o pérdidas, tanto en cantidad de vida (mortalidad) como en la calidad de vida (morbilidad). Los QALY's son años de vida ajustados por una ponderación de calidad basada en preferencias (*Berger et al., 2011*). Para ello se hace uso de los instrumentos genéricos o específicos donde la valoración del paciente es esencial (*Domínguez & Hurlé, 2003*). La ponderación de calidad se mide en una escala de utilidad en la cual la salud total tiene una calificación de 1.0 y la muerte de 0.0 (*Berger et al., 2011*). Este valor de utilidad se multiplica por el número de años de vida ganados con el tratamiento con el fin de llegar al número de años de vida ajustados en función de la calidad (*Morrison & Wertheimer, 2006*).

### **5.2.4 Análisis del árbol de decisiones**

El resultado del análisis del árbol de decisiones es un estimado de la probabilidad del resultado esperado para cada una de las alternativas de decisión. Existen programas computacionales disponibles para el análisis de decisiones (*Petitti, 2000*).

### **5.2.5 Análisis de sensibilidad**

La función principal del análisis de sensibilidad es evaluar la estabilidad de la conclusión del análisis en las predicciones hechas en el modelo de análisis de decisiones. Las predicciones de las probabilidades usadas en el análisis son las más importantes. Este análisis puede ser de dos tipos, determinístico y probabilístico (*Petitti, 2000*).

### **5.2.5.1 Análisis de sensibilidad determinístico**

En este tipo de análisis las probabilidades y los costos son valores predeterminados en los cuales no es considerada la variabilidad en ellos. Por lo tanto para un modelo específico, el análisis siempre resulta en el mismo valor numérico (*Rascati, 2009*).

En el análisis de sensibilidad de una vía (análisis univariado) se evalúa una variable dentro de un intervalo de valores posibles mientras que los valores de las demás variables se mantienen constantes (*Muening, 2002*). Asimismo, el análisis de tornado es un conjunto de análisis de sensibilidad univariados unidos en una sola gráfica, colocando la variable más importante en términos de impacto en la parte superior de la gráfica y el resto clasificada según su impacto posterior (*Berger et al., 2011*).

### **5.2.5.2 Análisis de sensibilidad probabilístico**

Este tipo de análisis incluye una simulación de Monte Carlo y consiste en especificar una distribución de probabilidad para cada uno de los parámetros de interés. Cada distribución representa tanto el intervalo de valores que el parámetro puede tomar como la probabilidad de que adquiera cualquier valor dado (*Berger et al., 2011*).

La simulación de Monte Carlo permite la generación de un intervalo de confianza para todas las variables dentro del modelo. La simulación consiste de una cohorte hipotética de personas que entran al modelo de análisis de decisiones de manera repetida y a su paso se enfrentan a diferentes valores de probabilidad. Cada vez que la persona se encuentra con cada una de las variables, el valor que ésta asume se determina por su distribución de probabilidad. Al completar la simulación, el valor esperado para cada rama del modelo de análisis de decisiones es asociada con una distribución de costos o efectividad incremental (*Muening, 2002*).



### III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso racional de los medicamentos de acuerdo con la conceptualización de la OMS incluye la eficacia, seguridad y costo. Esta integración es la que se logra al realizar evaluaciones económicas integrales que balancean los riesgos, los beneficios terapéuticos y los costos de los regímenes farmacoterapéuticos, contribuyendo sin duda al bienestar de los pacientes y al uso óptimo de los recursos en las instituciones de salud.

El gobierno mexicano a través de la Secretaría de Salud a través del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), ha reconocido como una imperante necesidad la evaluación económica de las tecnologías médicas, ya que la incorporación de éstas a los servicios de salud no está exenta de presiones, generando impactos negativos en la salud y la economía, de ahí la necesidad de evaluar adecuadamente los insumos. Con recursos destinados a la atención de la salud limitados y necesidades de atención crecientes, es ineludible establecer criterios de racionalidad para lograr los mejores resultados con los recursos disponibles.

En México, la LLA es la segunda causa de muerte en niños entre 5 a 14 años (*INEGI, 2012*). La quimioterapia personalizada y los nuevos fármacos para el control de los episodios neutropénicos han incrementado la supervivencia de los niños; sin embargo, el tratamiento requiere de 2 a 5 años e involucra costos que rebasan los \$100,000 pesos por paciente. Los hijos de familias mexicanas de bajos recursos económicos o de familias sin seguridad social están siendo diagnosticados con LLA cada año, muchas de ellas han tenido que pagar de su bolsillo parte de los costos totales del tratamiento quimioterapéutico. A consecuencia de eso, surgen abandonos de tratamiento resultando en una disminución significativa en el éxito de la terapia.

Dado que en nuestro país hay una gran población pediátrica afectada por LLA y además esta patología se encuentra dentro del régimen de gastos catastróficos del Seguro Popular, lo que significa que las instituciones de salud deben asegurar,

a sus respectivos beneficiarios, la cobertura económica de los costos. Resulta necesario que el sistema de salud público mexicano como cualquier otro sistema de salud en el mundo, distribuya y priorice su limitado presupuesto.

En México, hasta la fecha no se han reportado evaluaciones económicas de tipo costo-efectividad de los tratamientos para la LLA. De tal forma que, se ha identificado la necesidad de contar con ese tipo de información que incluya las efectividades terapéuticas de los tratamientos, así como los costos directos e indirectos derivados de los mismos, además de la calidad de vida, con el objetivo de generar parámetros científico-médicos que apoyen a la toma de decisiones, optimizando los recursos en salud pública.

Por lo anterior, surge la necesidad de conocer la relación costo-efectividad del protocolo de estudio St. Jude XIII B en la fase de inducción a la remisión en la atención de pacientes pediátricos de ambos géneros de 2 a 18 años de edad con diagnóstico de LLA atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría. Respondiendo, a las siguientes interrogantes de investigación:

- 1) ¿Cuál es la razón costo-efectividad de los pacientes con LLA de riesgo bajo y riesgo alto con el tratamiento en la fase de inducción a la remisión del Protocolo St. Jude XIII B?
- 2) ¿Cuál es la calidad de vida de los pacientes con LLA de riesgo bajo y alto en la etapa de inducción a la remisión tratados con el Protocolo St. Jude XIII B?

## IV. HIPÓTESIS

Se ha establecido que los pacientes con LLA de riesgo alto presentan factores clínicos como la edad, el inmunofenotipo y el genotipo que pueden conducir a una falla en el tratamiento quimioterapéutico resultando en un mayor número de hospitalizaciones, medicamentos y transfusiones que resultan en mayores costos en la atención médica y a un mayor impacto en su salud física y emocional en comparación con los pacientes con LLA de riesgo bajo. Basado en estos preceptos se plantean las siguientes hipótesis:

- 1) En el tratamiento de la LLA en pacientes pediátricos (fase de inducción a la remisión del protocolo St. Jude XIII B), se espera que la relación costo-efectividad sea menor en el grupo de pacientes con LLA de riesgo bajo en comparación con el grupo de pacientes con LLA de riesgo alto.
- 2) Los pacientes pediátricos con LLA de riesgo bajo percibirán una mejor calidad de vida en comparación con los pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto.

# V. OBJETIVOS

## 1. Objetivo general

- Determinar la relación costo-efectividad y la calidad de vida de los pacientes pediátricos con LLA de riesgo bajo vs riesgo alto tratados con el protocolo St. Jude XIII B en la fase de inducción a la remisión, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

## 1.1 Objetivos específicos

- Evaluar los costos directos (médicos y no médicos) e indirectos (pérdida de productividad) asociados al tratamiento de los pacientes con LLA de riesgo bajo y alto.
- Calcular la efectividad del protocolo St. Jude XIII B en la fase de inducción a la remisión de pacientes con LLA.
- Establecer la probabilidad de éxito del protocolo St. Jude XIII B en la fase de inducción a la remisión para cada grupo de riesgo.
- Construir el modelo de análisis de decisiones.
- Determinar la razón costo-efectividad para cada grupo de riesgo de la LLA y el ICER.
- Realizar el análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico al modelo de análisis de decisiones.
- Evaluar la calidad de vida de los pacientes con LLA mediante los instrumentos PedsQL 4.0 y PedsQL Cancer Module 3.0.

# VI. MATERIAL Y MÉTODOS

## 1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo y analítico en pacientes pediátricos de 2 a 18 años de edad de ambos géneros diagnosticados con LLA atendidos en la consulta externa del INP de acuerdo con los Protocolos Técnicos de Cáncer en niños del Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia (*Protocolo Técnico México, 2010*). En el tratamiento de la LLA se utiliza el protocolo St Jude XIII B, en ese protocolo los pacientes son clasificados por el tipo de riesgo (bajo o alto). Por lo tanto, se integraron dos grupos de pacientes:

- a) Pacientes con LLA de riesgo bajo
- b) Pacientes con LLA de riesgo alto

### 1.1 Población

La población del estudio fueron 72 pacientes pediátricos de 2 a 18 años de edad con diagnóstico reciente de LLA. Los pacientes se clasificaron de acuerdo al grupo de riesgo (22 pacientes de riesgo bajo y 50 pacientes de riesgo alto) que acudieron a la institución médica para recibir el tratamiento quimioterapéutico en la fase de inducción a la remisión con el protocolo St. Jude XIII B. El período del estudio fue de Agosto del 2013 a Marzo del 2014 (8 meses).

### 1.2 Criterios de inclusión

- Pacientes de 2 a 18 años de edad con diagnóstico reciente de LLA (<1 año) clasificados como de riesgo bajo y riesgo alto.
- Pacientes que recibieron quimioterapia en la etapa de inducción la remisión con el protocolo St Jude XIII B.
- Pacientes diagnosticados con LLA de género femenino y masculino.
- Pacientes que aceptaron participar en la investigación y firmaron su carta de consentimiento informado.

### **1.3 Criterios de exclusión**

- Pacientes que no cumplieron con el intervalo de edad establecido.
- Pacientes que tuvieron padecimientos neurológicos o cognitivos agregados o con alguna enfermedad crónica.
- Pacientes que por su condición clínica fueron enviados a terapia intensiva.
- Pacientes que fueron tratados con protocolos quimioterapéuticos diferentes al St. Jude XIII B.

### **1.4 Criterios de eliminación**

- Pacientes que recibieron dosis incompletas de la quimioterapia.
- Pacientes que murieron durante o al finalizar la fase de inducción a la remisión.
- Pacientes que fueron tratados con protocolos quimioterapéuticos distintos al St. Jude XIII B.

### **1.5 Ubicación del estudio**

El estudio se llevó a cabo en la consulta externa del INP.

## **2. Determinación de los costos**

Se realizó la determinación de los costos asociados a la atención de los pacientes con LLA de riesgo bajo y riesgo alto de acuerdo con el protocolo quimioterapéutico St. Jude XIII B en la fase de inducción a la remisión. Los costos fueron clasificados en médicos directos, no médicos directos e indirectos. Se consideró como horizonte temporal 4 meses y los costos se determinaron desde la perspectiva de la sociedad mexicana y el sector público de salud. Todos los costos se calcularon en pesos mexicanos.

### **2.1 Costos médicos directos**

Los costos médicos directos fueron por concepto de estancia hospitalaria, medicamentos antineoplásicos y otros, visitas médicas, pruebas de laboratorio y gabinete, procedimientos médicos y transfusiones sanguíneas.

*Estancia hospitalaria:* Los costos relacionados con la hospitalización se determinaron a partir del expediente clínico de cada paciente. Se identificó el número de días que el paciente estuvo hospitalizado y los días que recibió quimioterapia. Posteriormente, el número de días se multiplicó por el costo unitario reportado en el Tabulador de Cuotas de Recuperación del INP 2014 (SSA, 2014).

*Medicamentos antineoplásicos y otros:* Los costos de los medicamentos antineoplásicos con el Protocolo St Jude XIII B y otros que se utilizaron en la fase de inducción a la remisión se determinaron con base en el expediente clínico de cada paciente y se identificó el número de dosis de cada medicamento administrado por paciente y se multiplicó por su respectivo costo unitario. El costo unitario se obtuvo a partir de la información proporcionada por la Farmacia San Pablo S.A. de C.V., Farmacias Especializadas S.A. de C.V. y Farmacias Similares S.A. de C.V.

*Visitas Médicas:* Los costos por visita médica se determinaron a partir de la revisión del expediente clínico, en donde se identificó el número de visitas que el paciente realizó al hospital durante la etapa de inducción a la remisión y posteriormente se multiplicó por su respectivo costo unitario reportado en el Tabulador de Cuotas de Recuperación del INP 2014 (SSA, 2014).

*Pruebas de laboratorio y de gabinete:* Los costos de las pruebas de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, bacteriología, nefrología, urocultivo, examen general de orina, química clínica especial, hematología especial, proteína C reactiva, coagulación, hormonas, virología, micología y genéticas como cariotipo, inmunofenotipo, RTPCR múltiple) y de gabinete (ultrasonido abdominal, vesical, testicular, renal y tórax; tomografía computada de cuello y cerebral; electrocardiograma, resonancia magnética de columna y cerebral) se determinaron con base en el expediente clínico de cada paciente. A partir de ahí se determinó el tipo y número de veces que a un paciente se le hizo alguna de las

pruebas y se multiplicó por el costo unitario reportado en Tabulador de Cuotas de Recuperación del INP 2014 (SSA, 2014).

*Procedimientos médicos:* Los procedimientos médicos fueron por concepto de: punción lumbar, aspirado de médula ósea, terapia intratecal, catéter central, venoclisis, biopsia de médula ósea y catéter puerto. Se determinaron con base en el expediente clínico de cada paciente y se multiplicó por el número de veces y el costo unitario reportado en el Tabulador de Cuotas de Recuperación del INP 2014 (SSA, 2014).

*Transfusiones sanguíneas:* Se determinó el número de unidades de plaquetas, concentrado eritrocitario y crioprecipitado que requirió cada paciente mediante su expediente clínico. Se multiplicó por su costo unitario reportado en el Tabulador de Cuotas de Recuperación del INP 2014 (SSA, 2014).

## **2.2 Costos no médicos directos**

Los costos no médicos directos y los costos indirectos se obtuvieron por medio de un cuestionario aplicado a los padres, tutor o acompañante del paciente. El cuestionario se diseñó específicamente para la presente investigación. Los costos no médicos directos incluyeron los costos de transporte, alimentos y adicionales (compra de medicamentos, modificación de alimentación, modificación de casa-habitación, consultas particulares, estudios clínicos)

*Costos de transporte:* Se determinaron los costos de transporte del paciente y su acompañante desde su lugar de residencia hasta el INP y viceversa. Dicho costo se calculó multiplicando el número de veces que el paciente acudió al hospital por el costo del transporte (público o privado) que reportaron los familiares del paciente.

*Costos de alimentos:* Se determinaron los costos de alimentos consumidos fuera de casa por el paciente y su acompañante durante sus visitas al Instituto y en su



caso los alimentos especiales consumidos por recomendación médica. Este costo se determinó directamente del cuestionario aplicado a los padres del paciente. Se calculó el costo por los alimentos durante la fase de inducción a la remisión.

*Costos adicionales:* Se identificaron los costos derivados de la compra de medicamentos, modificación de casa-habitación, pruebas clínicas o consultas privadas pagadas directamente del bolsillo de los familiares del paciente. Estos costos fueron determinados directamente del cuestionario aplicado al acompañante del paciente.

### **2.3 Costos indirectos**

*Costos por pérdida de productividad:* Se determinó el tipo de empleo y las horas laborales del padre, tutor o acompañante de los pacientes perdidas por motivo de acompañar a su paciente. Asimismo, se identificó el número de días laborales, el salario que percibían por su empleo y el número de días laborales perdidos por acompañar al paciente a sus visitas médicas. En el caso de que la acompañante fuera la madre y se dedicara al hogar se consideró el salario mínimo vigente (\$67.29 pesos) en el Distrito Federal (DOF, 2014).

Una vez calculados los costos directos (médicos y no médicos) e indirectos, se sumaron para obtener el costo total promedio por grupo de pacientes con LLA de riesgo bajo y riesgo alto (carga económica de la enfermedad).

### **3. Determinación de la efectividad del tratamiento**

La unidad de efectividad que se empleó para el estudio fueron los QALY's. Se determinó el valor de utilidad para cada grupo de riesgo (riesgo bajo vs riesgo alto) mediante el cuestionario genérico PedsQL 4.0. La puntuación global de este instrumento se ajustó a una escala de 0 a 1 (escala de utilidad) en donde el valor de 1 representó el valor más alto de calidad de vida.

En México, la expectativa de vida de una persona al nacimiento es de 75 años (INEGI, 2014). De acuerdo a la edad promedio del diagnóstico de LLA se obtuvo la

expectativa de vida para cada grupo de pacientes. La edad promedio al diagnóstico de los pacientes con LLA de riesgo bajo fue de 5 años y para los de riesgo alto fue de 7 años. Por lo tanto, se consideró 70 años y 68 años como expectativa de vida para la LLA de riesgo bajo y riesgo alto, respectivamente.

Finalmente, el valor de QALY se obtuvo mediante la multiplicación de la utilidad y la expectativa de vida para cada grupo de riesgo.

#### **4. Determinación de la probabilidad de éxito**

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura médica para la obtención de datos de efectividad en la remisión clínica de pacientes pediátricos con LLA al finalizar la fase de inducción a la remisión con el protocolo St. Jude XIII B (tratamiento de primera línea) y el protocolo BFM 90 (tratamiento de segunda línea). La efectividad se consideró como exitosa cuando los pacientes lograron la remisión completa (RC) al finalizar la fase de inducción a la remisión. La RC fue definida como la ausencia completa de blastos en sangre y líquido cefalorraquídeo, <5% en una muestra de médula ósea y la no evidencia de enfermedad localizada.

Las bases de datos electrónicas que se utilizaron fueron: PubMed, EBSCO, Pro Quest AIDS and Cancer Research Abstracts, Science Direct, Cochrane, Scielo, Scopus y Cochrane Library.

La búsqueda sistemática se realizó por medio de términos MesH predeterminados en español e inglés que de manera individual y en combinación se utilizaron para la búsqueda de información. Los términos utilizados fueron: “acute lymphoblastic leukemia”, “st jude total therapy”, “childhood acute lymphoblastic leukemia”, “st jude”, “induction failure”, “remission induction”, “bfm90” y “leukemia”.

Los estudios se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión:

- Ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
- Ensayos con resultados del protocolo St Jude XIII B
- Ensayos con resultados del protocolo BFM90

- Estudios clínicos controlados que mostraron datos efectividad en la etapa de inducción a la remisión de los dos grupos de estudio (riesgo bajo y riesgo alto)

Criterios de exclusión:

- Estudios de reporte de casos o series de casos.
- Estudios que incluyeron pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica.
- Estudios que no se obtuvieron en los idiomas español o inglés.

Los estudios seleccionados para cada tipo de protocolo quimioterapéutico se combinaron mediante la técnica estadística de meta-análisis utilizando el software RevMan 5.2 para obtener la probabilidad de éxito en la remisión clínica de pacientes con LLA (riesgo bajo vs riesgo alto) en la etapa de inducción a la remisión dentro de un intervalo de confianza del 95%.

## **5. Modelo de análisis de decisiones**

Se construyó un modelo de árbol de decisiones mediante el software TreeAge Pro 2014 de acuerdo con el tratamiento de la LLA en la fase de inducción a la remisión (protocolo St Jude XIII B y protocolo BFM90) de los dos grupos de pacientes evaluados (riesgo bajo vs riesgo alto). Al modelo construido se le introdujo la información cuantitativa de los costos totales, efectividad del tratamiento (expresada en QALY) así como los valores de la probabilidad de éxito en la remisión clínica de pacientes de cada grupo de riesgo.

Se realizó el análisis para obtener la razón costo-efectividad de cada grupo de riesgo y se calculó el ICER. Finalmente, se determinó el grupo de riesgo que resulto ser más costo-efectivo.

## **6. Análisis de sensibilidad**

Para evaluar el impacto de la incertidumbre en los resultados del modelo se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

## **6.1 Análisis de sensibilidad determinístico**

Se realizó un análisis de sensibilidad univariado de tipo tornado considerando una variación de  $\pm 25\%$  para la variable de costo y  $\pm 5\%$  para las variables de efectividad y probabilidad con la finalidad de observar el impacto de estas variables en los resultados del modelo. Por otra parte, se realizó el análisis de sensibilidad de una vía con las variables que tuvieron una mayor influencia en el ICER.

## **6.2 Análisis de sensibilidad probabilístico**

Se realizó el análisis de sensibilidad probabilístico mediante una simulación de Monte Carlo con 10,000 pacientes. Se logró obtener el plano de costo-efectividad de la distribución de nuestros resultados considerando una disponibilidad a pagar de \$500,000 pesos/QALY. Este valor fue estimado de acuerdo a los costos promedio del tratamiento de la LLA.

Por otra parte, se realizó una curva de aceptabilidad de costo-efectividad considerando una disponibilidad a pagar entre 0\$ a \$500,000 pesos.

## **7. Calidad de vida relacionada con la salud**

Se determinó la calidad de vida relacionada con la salud de los grupos de pacientes evaluados (riesgo bajo vs riesgo alto) y de sus padres mediante el cuestionario genérico (PedsQL 4.0) y el cuestionario específico (PedsQL Cancer Module 3.0).

### **7.1 PedsQL 4.0**

El instrumento genérico PedsQL 4.0 comprende 4 dimensiones, funcionamiento físico, emocional, social, escolar. La puntuación global se compone de la puntuación física y psicosocial, en donde ésta última está compuesta por el funcionamiento emocional, social y escolar.

Los puntajes se encuentran en escalas de 5 puntos, desde 0 (nunca es un problema) hasta 4 (casi siempre es un problema). Para obtener el puntaje, éstas

se transformaron en escalas lineales inversas de 0 a 100 donde 100 representó la mejor calidad de vida. Se determinó la puntuación física, psicosocial y global para los grupos de pacientes con LLA (riesgo bajo vs riesgo alto) y sus padres. Se obtuvo la puntuación promedio de los niños y los padres. Los altos puntajes indicaron pocos problemas o síntomas, es decir, mejor calidad de vida.

## **7.2 PedsQL Cancer Module 3.0**

El instrumento específico comprende 8 dimensiones, dolor, náusea, ansiedad ante procedimientos y tratamientos, preocupación, problemas cognitivos, apariencia física percibida y comunicación.

Los puntajes se obtuvieron de la misma forma que con el instrumento genérico. Se determinó la puntuación de cada dimensión para cada grupo de pacientes con LLA (riesgo bajo vs riesgo alto) y sus padres. Se obtuvo la puntuación promedio de los niños y los padres. Los altos puntajes indicaron mejor calidad de vida.

## **8. Análisis estadístico**

Se utilizó el programa estadístico SPSS 17.0 para Windows. Para el análisis descriptivo se aplicó la media como medida de tendencia central y la desviación estándar como medida de dispersión. Las diferencias entre los grupos de estudio se analizaron mediante la prueba de t de student (muestras con distribución normal) y U de Mann-Whitney (muestras con distribución no normal). Se consideró una significancia estadística con  $p < 0.05$ .

## VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Durante el período comprendido entre Agosto de 2013 a Marzo del 2014 (8 meses) se reclutaron 72 pacientes de 2 a 18 años con diagnóstico de LLA que fueron clasificados de acuerdo al riesgo (22 pacientes con LLA de riesgo bajo y 50 pacientes con LLA de riesgo alto).

**Tabla 10. Características clínicas de los pacientes pediátricos con LLA.**

Característica	LLA Riesgo bajo n= 22	LLA Riesgo alto n=50	Total n=72
<b>Edad al diagnóstico (años)</b> (media ± DE)	5.0 ± 2.2	7.5 ± 4.7	6.8 ± 4.3
<b>Inmunofenotipo n (%)</b>			
pre B	21 (95.4)	43 (86.0)	64 (88.9)
Células B	-	3 (6.0)	3 (4.2)
Células T	-	4 (8.0)	4 (5.6)
No referido	1 (4.5)	-	1 (1.4)
<b>Morfología n (%)</b>			
L1	22 (32.0)	32 (64.0)	54 (75.0)
L2	-	3 (6.0)	3 (4.2)
L3	-	-	-
No referido	-	15 (30.0)	15 (20.8)
<b>% Blastos en MO</b> (media ± DE)	67.4 ± 23.2	79.3 ± 8.6	76.63 ± 20.30
<b>Valor de IDNA</b> (media ± DE)	1.1034 ± 0.1591	0.9681 ± 0.0985	1.0060 ± 0.1358
<b>Infiltración a SNC n (%)</b>	2 (9.1)	7 (14.0)	9 (12.5)
<b>Alteración numérica n (%)</b>			
Hipodiploidía	-	16 (32.0)	16 (22.2)
Hiperdiploidía	2 (9.1)	-	2 (2.8)
<b>Translocación n (%)</b>			
t(12;21) p(13,q22)	1 (4.5)	2 (4.0)	3 (4.2)
t(1;19) (q23,p13)	-	3 (6.0)	3 (4.2)

DE: Desviación estándar; MO: Médula ósea; IDNA: Índice de ADN; SNC: Sistema Nervioso Central

### 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con LLA

Las características clínicas de los 72 pacientes con LLA se presentan en la Tabla 10. La edad promedio al diagnóstico para cada grupo de riesgo (bajo vs alto) fue de 5.0 y 7.5 años respectivamente. Estos resultados coincidieron con estudios publicados que demuestran que la edad de aparición de la LLA en niños se

encuentra entre 2 a 4 años y entre 6 a 8 años (*Mejía et al., 2005; Mejía, 2010; Pui et al., 2008; Inaba et al., 2013*). De manera general en ambos grupos de riesgo el inmunofenotipo que predominó fue el de precursor de células B (pre B) con el 88.9% de los pacientes y de acuerdo a la clasificación morfológica la mayoría de los pacientes presentó la tipo L1 (75%); ambas características reportadas en estudios como las más frecuentes (*Verduzco et al., 2012; Pui et al., 2008; Wah, 2002*). Asimismo, la infiltración al SNC se encontró en 9 pacientes, de los cuales 7 fueron del grupo de LLA de riesgo alto.

Por otra parte, cabe destacar que entre los grupos de riesgo el porcentaje de blastos en médula ósea fue mayor a 50. En nuestro país, de acuerdo con el protocolo de la atención para la leucemia linfoblástica se requiere para el diagnóstico el 30% o más de células inmaduras en médula ósea (*Protocolo Leucemia SP*).

La alteración numérica que predominó en los pacientes con LLA fue la hipodiploidia (menor de 45 cromosomas), en donde esta característica se encontró en el 32% de los pacientes con LLA de riesgo alto. Además, se ha reportado que esta característica se asocia con una alta frecuencia de falla al tratamiento (*Mullighan, 2012*). Sin embargo, otros estudios han reportado que las hiperdiploidias (más de 50 cromosomas) son las alteraciones más frecuentemente observadas en niños y confieren un pronóstico favorable (*Vasquez et al., 2002*). Las translocaciones que se encontraron en los pacientes fueron la t(12;21) p(13,q22) y t(1;19) (q23,p13), mismas que se reportan en la literatura como las más comunes, aunque la t(1;19) ha sido asociada a una alta tasa de falla en el tratamiento (*Greaves & Wiemels, 2003; Carrol & Raetz, 2012; Margolin et al., 2011*).

**Tabla 11. Datos sociodemográficos de los pacientes pediátricos con LLA.**

<b>Característica</b>	<b>No. de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Género</b>		
Femenino	38	52.8
Masculino	34	47.2
<b>Lugar de residencia</b>		
D.F.	29	40.3
Edo. de México	29	40.3
Provincia	14	19.4
<b>Asisten a escuela</b>		
Si	25	34.7
No	44	61.1
No referido	3	4.2
<b>Grado escolar</b>		
Preescolar	17	23.6
Primaria	29	40.3
Secundaria	5	6.9
Preparatoria	5	6.9
No referido	16	22.2
<b>Tipo de escuela</b>		
Pública	51	70.8
Privada	6	8.3
No referido	15	20.8

En cuanto a las características sociodemográficas, el 54.8 % del total de pacientes fueron del género femenino (Tabla 11). Con sólo una pequeña diferencia de 5.6% entre ambos géneros no se logró observar la tendencia que se reporta en la literatura internacional en donde se indica que la mayoría de los niños con LLA son del género masculino (*Kebriaei et al., 2003*). Sin embargo, en México Rocha y col. (2003) reportaron que en su estudio el 63% de los pacientes con LLA fueron del género femenino (*Rocha et al., 2003*). La mayoría de los pacientes (80.6%) fueron procedentes del D.F. y el Estado de México, en donde el menor porcentaje provenía de los estados de Hidalgo, Oaxaca, Veracruz, Michoacán y Guerrero.



El 61.1% de los pacientes entrevistados cursaba la primaria, sin embargo no asistían a la escuela a causa de la enfermedad (Tabla 11). Por otra parte, el 86.1% de los pacientes fueron acompañados por su madre en donde el 31.9% de ellas informaron haber terminado sus estudios de secundaria y dedicarse al cuidado de su hogar (Tabla 12).

**Tabla 12. Características de los acompañantes de los pacientes pediátricos con LLA.**

<b>Característica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Acompañante</b>		
Madre	62	86.1
Padre	8	11.1
Otro	2	2.2
<b>Edad (años) (media ± DE)</b>	34.2 ± 8.2	-
<b>Escolaridad</b>		
No sabe leer ni escribir	2	2.8
Primaria	17	23.6
Secundaria	23	31.9
Preparatoria	18	25
Licenciatura	8	11.1
Posgrado	1	1.4
No referido	3	4.2
<b>Ocupación</b>		
Hogar	51	70.8
Comerciante	10	13.9
Otro	10	13.9
No referido	1	1.4

DE: Desviación estándar

## **2. Determinación de los costos**

A partir del número de pacientes incluidos se obtuvieron los costos asociados al tratamiento quimioterapéutico con el protocolo St. Jude XIII B en la fase de inducción a la remisión para los dos grupos de pacientes (riesgo bajo y riesgo alto). Los costos se dividieron en costos médicos directos, no médicos directos y costos indirectos. Los costos médicos directos se ilustran en la Tabla 13.

**Tabla 13. Costos médicos directos asociados al tratamiento de pacientes con LLA en la fase de inducción a la remisión.**

Categoría	LLA riesgo bajo	LLA riesgo alto	LLA riesgo alto-bajo	p
	Costo promedio ± DE (%)	Costo promedio ± DE (%)	Costo incremental promedio (pesos)	
Estancia hospitalaria	\$12,571.32 ± 9,956.95 <b>(13.44 %)</b>	\$17,941.16 ± 13,393.51 <b>(6.59%)</b>	\$5,369.84	0.097 <sup>a</sup>
Medicamentos antineoplásicos	\$6,994.74 ± 2,903.26 <b>(7.48%)</b>	\$7,431.65 ± 3,621.80 <b>(2.73%)</b>	\$436.91	0.443 <sup>b</sup>
Otros medicamentos (antibióticos, antifúngicos, AINEs, etc)	\$30,133.19 ± 38,168.53 <b>(32.23 %)</b>	\$191,123.72 ± 559,223.61 <b>(70.20%)</b>	\$160,990.52	0.798 <sup>b</sup>
Visitas médicas	\$630.54 ± 1,445.12 <b>(0.67%)</b>	\$897.60 ± 1,522.14 <b>(0.33%)</b>	\$267.05	0.250 <sup>b</sup>
Pruebas de laboratorio y de gabinete	\$11,440.32 ± 7,633.08 <b>(12.24%)</b>	\$10,400.98 ± 8,931.76 <b>(3.82%)</b>	\$-1,039.34	0.798 <sup>b</sup>
Procedimientos médicos	\$29,424.09 ± 22,543.98 <b>(31.47%)</b>	\$33,231.06 ± 17,595.70 <b>(12.21%)</b>	\$3,806.97	0.441 <sup>a</sup>
Transfusiones	\$2,308.12 ± 3,092.06 <b>(2.47%)</b>	\$9,614.63 ± 14,644.47 <b>(3.53%)</b>	\$7,306.51	<b>0.021</b> <sup>*b</sup>
<b>Total</b>	<b>\$93,502.33 ± 44,695.05 (100%)</b>	<b>\$272,259.18 ± 56,6857.40 (100%)</b>	\$178,756.85	0.201 <sup>b</sup>

DE: Desviación estándar; AINE: Antiinflamatorio no esteroideo; \*Significancia estadística p<0.05; El valor de p se obtuvo mediante <sup>a</sup> Prueba de t de student, <sup>b</sup> Prueba no paramétrica de U de Mann Whitney.

## 2.1 Costos médicos directos

En cuanto a los costos médicos directos, el grupo de LLA de riesgo bajo presentó un costo total de \$93,502.33 pesos y el grupo de riesgo alto fue de \$272,259.18 pesos con una diferencia de \$178,756.85 pesos a favor del grupo de riesgo bajo

(Tabla 13). En el grupo de riesgo bajo la mayoría de los costos médicos se encontraron en las categorías de procedimientos médicos (aspirados de médula ósea, punción lumbar) y otros medicamentos (antifúngicos, antibióticos, antieméticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), etc). De igual manera, el 70.2% de los costos médicos directos del grupo de riesgo alto se encontraron en la categoría de otros medicamentos diferentes a los de la quimioterapia. Esto fue debido a que varios pacientes desarrollaron neutropenia, una de las complicaciones durante la quimioterapia, y requirieron de medicamentos para tratar ese padecimiento. Asimismo, se ha reportado que en la fase de inducción a la remisión es en donde existe un mayor número de complicaciones infecciosas (*Zapata et al., 2012*) y por tanto se requirió de insumos para la salud disponibles en ese determinado momento. Por otra parte, los pacientes en promedio permanecieron 12 días hospitalizados lo que también explica la mayor parte de los costos médicos directos. En estudios previos se ha reportado que la duración de la hospitalización está relacionada con los costos médicos directos y de morbilidad, en donde la estancia hospitalaria de niños con LLA en la etapa de inducción a la remisión ha sido de 8 a 10 días (*Gaynon et al., 2001; Rahiala, 2000*).

En la mayoría de las categorías evaluadas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de riesgo, excepto en la categoría de transfusiones en el cual el costo fue mayor en el grupo de riesgo alto en comparación con el de riesgo bajo ( $p= 0.021$ ). Esta diferencia podría estar asociada a los factores clínicos iniciales (edad, cuenta de leucocitos, respuesta a esteroide) de los pacientes con LLA de riesgo alto. De acuerdo a lo reportado en la literatura, más del 60% de las complicaciones metabólicas y hematológicas se presentan en la fase inicial de la enfermedad (diagnóstico, ventana de esteroide, inducción a la remisión) (*Zapata et al., 2012*). Por lo tanto, las transfusiones de sangre y plaquetas fueron imprescindibles para reducir los efectos de la anemia y el riesgo de hemorragia severa en los pacientes de ambos tipos de riesgo.

## 2.2 Costos no médicos directos e indirectos

Los costos no médicos directos fueron por concepto de alimentos, transporte y adicionales (medicamentos, hospedaje, consultas médicas y pruebas de laboratorio, modificación de casa o habitación, material de curación) (Tabla 14). El 84.7% de los hogares realizó gastos en alimentos y adicionales. El 15.7% indicó haber realizado una modificación a su casa o habitación por motivo de la enfermedad de su paciente.

Aunque, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de riesgo ( $p=0.198$ ). Los resultados indicaron que los costos no médicos directos para ambos grupos de riesgo fueron elevados, considerando que generalmente son familias de bajo ingreso económico y que la mayor parte del ingreso familiar lo destinan a gastos básicos. En México Rocha y col. (2003) reportaron un estudio en donde evaluaron el gasto de hogares durante la hospitalización de menores derechohabientes con diagnóstico de LLA. Los resultados de ese estudio fueron que el gasto de bolsillo representó la mayor parte del costo total medido y el 90% de los hogares que participaron en el estudio tuvo gastos catastróficos (Rocha et al., 2003).

**Tabla 14. Costos no médicos directos e indirectos asociados al tratamiento de la LLA en la fase de inducción a la remisión.**

Tipo de Costos	LLA riesgo bajo	LLA riesgo alto	p
	Costo promedio $\pm$ DE	Costo promedio $\pm$ DE	
<b>Costos no médicos directos</b>			
Alimentos	\$1,044.55 $\pm$ 1,504.16	\$1,017.00 $\pm$ 968.26	0.201
Transporte	\$2,073.41 $\pm$ 1,546.95	\$1,652.14 $\pm$ 2,545.73	0.073
Adicionales	\$1,904.55 $\pm$ 3,772.93	\$1,332.40 $\pm$ 2,372.86	0.955
<b>Costos Indirectos</b>			
Pérdida de productividad	\$937.47 $\pm$ 517.39	\$1,067.55 $\pm$ 1,191.31	0.947

DE: Desviación estándar; \*Significancia estadística  $p<0.05$ ; El valor de  $p$  se obtuvo mediante la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney.

Por otra parte, al entrevistar a las madres de los pacientes el 4.2% mencionó contar con el apoyo de un albergue ya que el tiempo de traslado desde su hogar hacia el hospital fue alrededor de 3 a 4 horas o en su caso eran pacientes provenientes de otros estados de la República. Con respecto a lo anterior, existe un estudio publicado que reporta que los pacientes cuentan con redes de apoyo que contribuyen con préstamos y aportaciones directas (*Rocha et al., 2003*), o en su caso, reciben algún tipo de apoyo (albergue, medicamentos, alimentos, viáticos o quimioterapia) de las organizaciones no gubernamentales (ONGs) (*Dorantes et al., 2012*). Las ONGs además de las instituciones de salud juegan un papel importante en el tratamiento de los niños con LLA, si bien no en gran parte, pero pueden contribuir en la reducción de los gastos de bolsillo de las familias con pacientes de esa enfermedad.

Los costos por pérdida de productividad (costos indirectos) representaron un valor mínimo dentro de los costos totales por paciente (riesgo bajo \$937.47 vs riesgo alto \$1,067.55 pesos) (Tabla 14). Esto se debe a que la mayoría de los acompañantes de los pacientes correspondió a madres (amas de casa) cuya actividad laboral se consideró de acuerdo al salario mínimo vigente en el D.F. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de riesgo ( $p=0.947$ ).

**Tabla 15. Costos totales asociados al tratamiento de los pacientes con LLA en la fase de inducción a la remisión.**

Tipo de Costos	LLA riesgo bajo	LLA riesgo alto	p
	Costo promedio ± DE	Costo promedio ± DE	
<b>Médicos Directos</b>	\$93,502.33 ± 44,695.05	\$27,2259.18 ± 566,857.40	0.201
<b>No Médicos Directos</b>	\$5,022.50 ± 4,180.40	\$4,168.27 ± 4,683.35	0.198
<b>Indirectos</b>	\$937.47 ± 517.39	\$1,067.55 ± 1,191.31	0.947
<b>Total por paciente</b>	\$99,462.30 ± 46,313.00	\$277,328.27 ± 566,487.07	0.073

DE: Desviación estándar; \*Significancia estadística  $p<0.05$ ; El valor de  $p$  se obtuvo mediante la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney.

Los costos totales (médicos y no médicos directos e indirectos) por paciente durante la etapa de inducción a la remisión se muestran en la Tabla 15. Los costos totales para un paciente con LLA clasificado como de riesgo bajo y alto fueron de \$99,462.30 pesos y \$277,328.27 pesos, respectivamente.

En México Jasso y col. (2012) reportaron los costos asociados a los medicamentos de acuerdo al protocolo de atención de niños con LLA. En ese estudio se encontró que los costos de los medicamentos antineoplásicos utilizados en la etapa de inducción a la remisión fueron en promedio \$11,558.50 pesos (costos actualizados al año 2014); los cuales resultaron ser mayores a los obtenidos en este estudio (\$7,213.19 pesos). La diferencia en costo puede asociarse a que en el estudio de Jasso y col. (2012) el costo/mg del medicamento etopósido fue de \$3.5 pesos y en este estudio fue considerado como \$0.66 pesos. Asimismo, los autores realizaron la determinación de los costos de manera teórica, considerando los pesos de niños de 20 y 30Kg a diferencia del presente estudio en donde se realizó un estudio primario con pacientes y se determinaron los costos mediante la revisión del expediente clínico de cada paciente.

Por otra parte, estudios realizados con protocolos quimioterapéuticos distintos al St Jude XIII B han reportado que del total de los costos médicos directos, la fase de inducción a la remisión contribuyó con alrededor del 33 al 36% (*Van et al., 2011; Rahiala et al., 2000*). Asimismo, se ha reportado que los costos varían de acuerdo al grupo de riesgo y a la presencia de episodios infecciosos (*Gutiérrez et al., México*), siendo más bajos en los pacientes con LLA de riesgo bajo en comparación con los de la LLA de riesgo intermedio y alto (*Rahiala et al., 2000*).

La LLA es una de las enfermedades que se encuentra dentro del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPGC) el cual fue destinado a apoyar el financiamiento de la atención de enfermedades de alto costo y es considerado como un instrumento apropiado para prevenir la ruina financiera que el quebrantamiento de la salud provoca en la mayoría de los hogares, principalmente en los más pobres (*Aracena et al., 2011; Sosa et al., 2011; Gómez, 2004; SSA,*

2014). A pesar de ese apoyo, los costos que involucra la enfermedad son elevados.

### 3. Determinación de la efectividad

Para la determinación de la efectividad del tratamiento de la LLA se utilizó el instrumento genérico PedsQL 4.0. En México, en el presente año, la expectativa de vida de una persona al nacimiento es de 75 años, sin embargo la edad media al diagnóstico para cada grupo de riesgo (bajo vs alto) fue de 5 y 7 años respectivamente. Por lo anterior, se asumió una expectativa de vida para la LLA de riesgo bajo de 70 años y para la de riesgo alto de 68 años. La Tabla 16 resume los valores de utilidad y de QALY (unidad de efectividad) para cada grupo de riesgo. En esa Tabla se observa que tanto la utilidad como los QALYs son mayores para la LLA de riesgo bajo en comparación con la LLA de riesgo alto.

**Tabla 16. Valores de efectividad para el tratamiento de la LLA de riesgo bajo y alto.**

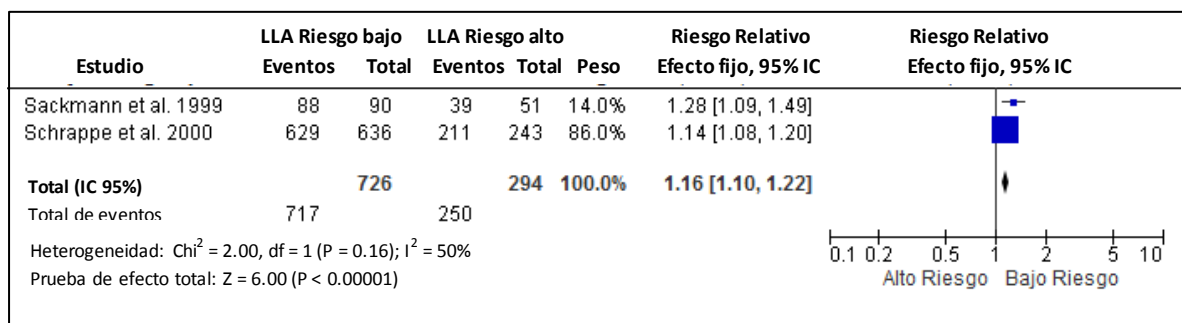
Tipo de Riesgo LLA	Edad al diagnóstico (años)	Expectativa de vida (años)	Utilidad	QALY
Bajo	5	70	0.74	52.03
Alto	7	68	0.63	43.16

QALY: Año de vida ajustado por calidad

### 4. Determinación de la probabilidad de éxito

A partir de la revisión sistemática realizada se logró la inclusión de un estudio clínico controlado (*Pui et al., 2004*) que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión para obtener los valores de probabilidad de éxito del tratamiento de la LLA con el protocolo St Jude XIII B. Por otra parte, para determinar la probabilidad de éxito de la segunda línea de tratamiento de la LLA (protocolo BFM 90) se incluyeron dos estudios clínicos que fueron utilizados para aplicar la técnica de meta-análisis (*Sackmann et al., 1999; Schrappe et al., 2000*).

En la Figura 3 se muestra el diagrama Forest Plot resultado del meta-análisis en el que se demuestra que existe un efecto positivo en la remisión clínica de pacientes con LLA de bajo riesgo con el protocolo BFM 90. La prueba de Chi cuadrado ( $X^2$ ) para evaluar la heterogeneidad no fue estadísticamente significativa ( $p=0.16$ ), por lo tanto, los estudios incluidos en el meta-análisis no fueron heterogéneos.



**Figura 3. Meta-análisis de la remisión de niños con LLA de riesgo bajo y alto utilizando el protocolo quimioterapéutico BFM 90.** El evento fue definido como la remisión clínica de pacientes con LLA en la primera etapa del tratamiento quimioterapéutico. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%.

A partir del estudio clínico incluido y del meta-análisis se determinó la probabilidad de éxito en la remisión clínica de pacientes con LLA con los protocolos quimioterapéuticos (Tabla 17).

**Tabla 17. Valores de probabilidad de éxito y fracaso en la remisión de pacientes con LLA utilizando los protocolos quimioterapéuticos St. Jude XIIIB y BFM 90.**

LLA	Protocolo quimioterapéutico			
	St. Jude XIIIB		BFM 90	
	Éxito	Fracaso	Éxito	Fracaso
<b>Riesgo bajo</b>	116/117 = 0.99	1/117 = 0.01	717/726 = 0.99	9/726 = 0.01
<b>Riesgo alto</b>	126/ 130 = 0.97	4/130 =0.03	250/ 294 = 0.85	44/294 =0.15



## 5. Modelo de análisis de decisiones

De acuerdo con el Protocolo Técnico de Cáncer en niños del Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia (*Protocolo Técnico México, 2010*), previo al inicio del tratamiento un niño diagnosticado con LLA es asignado a un grupo de riesgo (bajo o alto). Posteriormente se inicia la fase de inducción a la remisión. En el INP el protocolo quimioterapéutico de primera línea es el St. Jude XIIIB y el de segunda línea es el BFM90.

Para representar el tratamiento de la LLA en la fase de inducción a la remisión se utilizó el modelo de árbol de análisis de decisiones (Figura 4). El árbol comienza con un nodo de decisión (un cuadrado) en donde se observan las dos ramas correspondientes a los grupos de estudio (riesgo bajo vs riesgo alto) y para cada una de estas ramas surge un nodo de probabilidad (un círculo) en el cual se incluye la probabilidad de que cada grupo de estudio obtenga la remisión ( $p_{\text{éxito}}$ ) al finalizar la etapa de inducción. Si un determinado número de pacientes no logra la remisión con el protocolo St. Jude XIIIB entonces son remitidos al protocolo BFM 90 y son evaluados clínicamente hasta que obtengan la remisión. Finalmente, el término de la fase de inducción para cada grupo de pacientes es representado por un triángulo (nodo terminal).

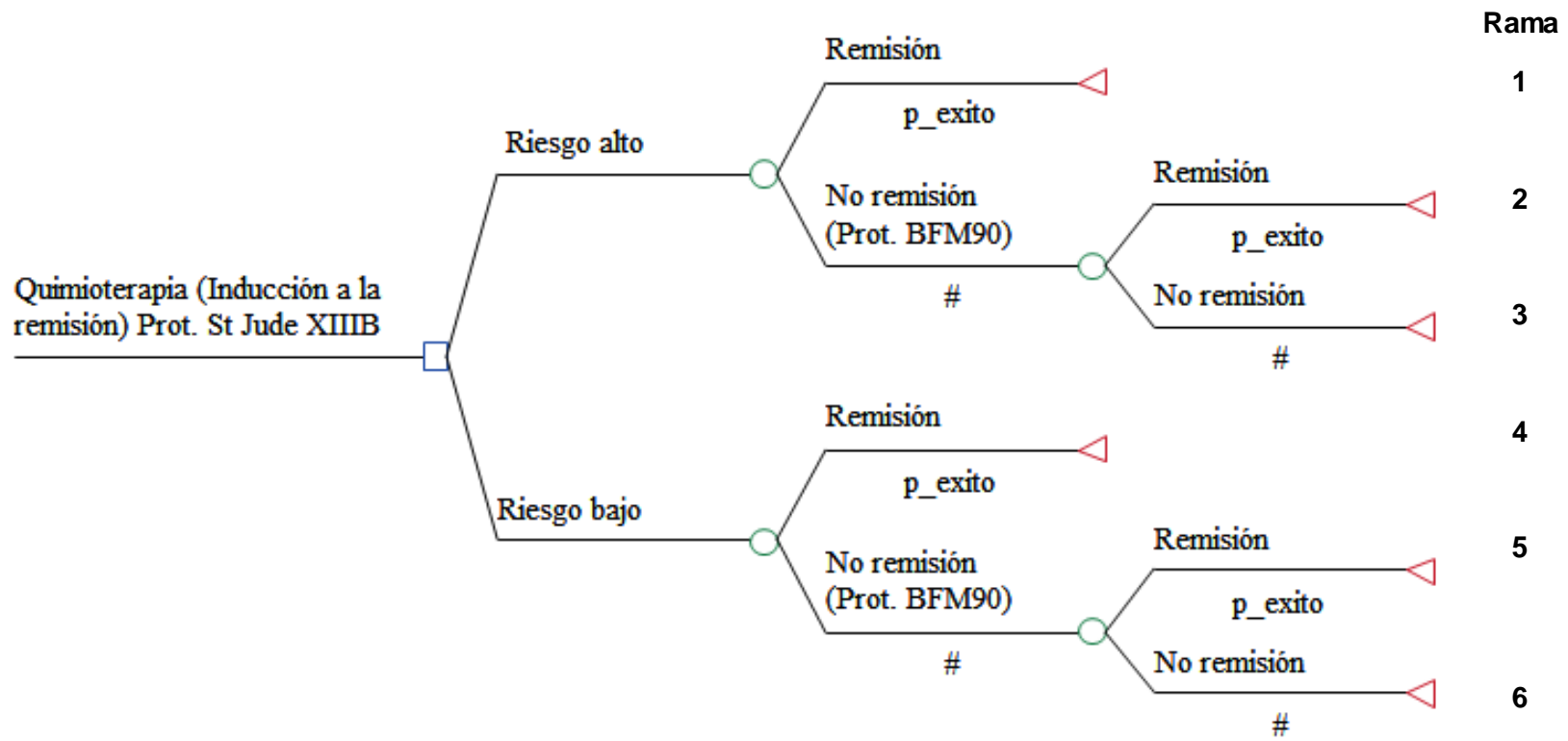


Figura 4. Modelo de árbol de análisis de decisiones para el tratamiento quimioterapéutico de la LLA en la fase de inducción a la remisión.

En la Tabla 18 se muestran los valores de probabilidad, costos y efectividad para cada rama del árbol de decisiones que fueron introducidos al modelo de la Figura 4.

**Tabla 18. Valores de probabilidad, costo y efectividad para cada rama del árbol de análisis de decisiones.**

<b>LLA</b>	<b>Rama</b>	<b>Probabilidad</b>	<b>Costo (pesos)</b>	<b>Efectividad (QALY)</b>
<b>Riesgo alto</b>	1	0.99	\$277,328.27	43.16
	2	0.99	\$492,254.35	43.92
	3	0.01	\$492254.35	37.35
<b>Riesgo bajo</b>	4	0.97	\$99,462.3	52.03
	5	0.85	\$314,388.38	43.92
	6	0.15	\$314,388.38	37.35

QALY: Año de vida ajustado por calidad

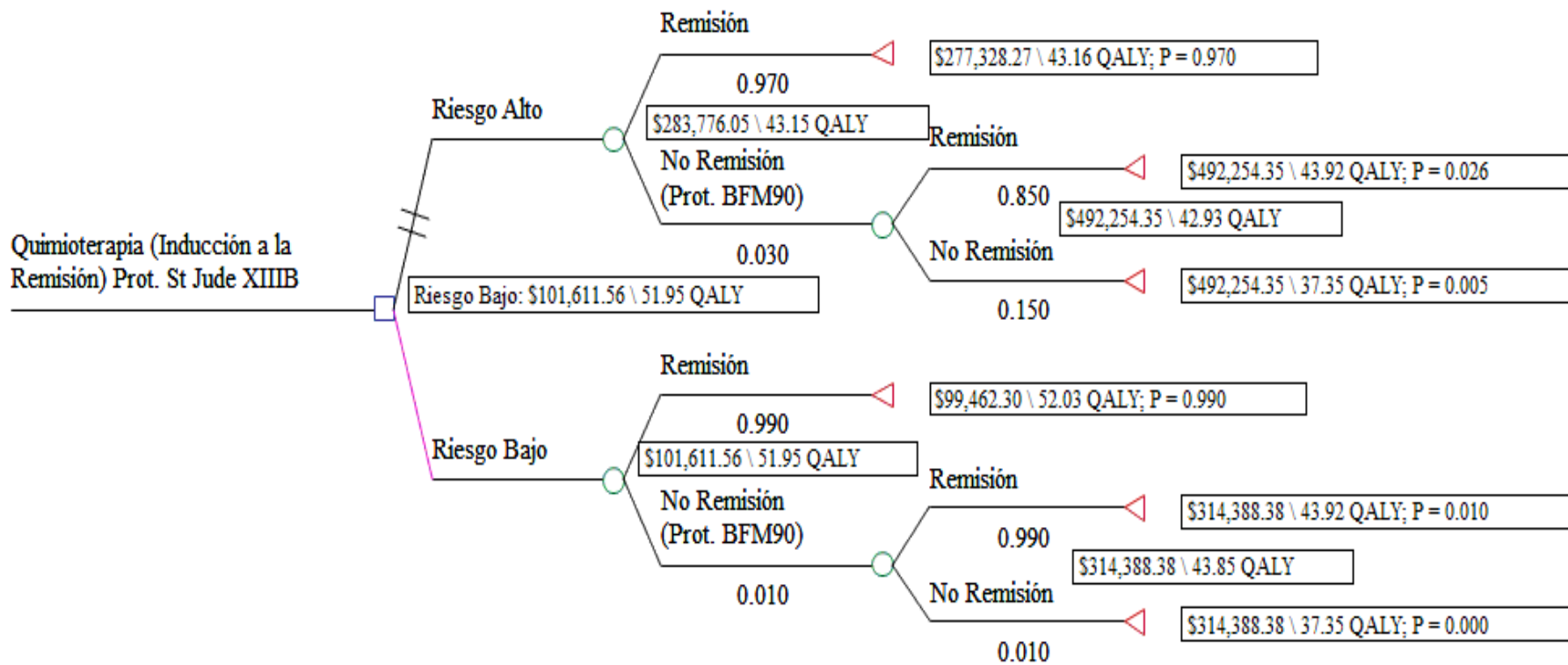


Figura 5. Análisis de costo-efectividad del tratamiento quimioterapéutico de la LLA en la fase de inducción a la remisión.

## 6. Análisis costo-efectividad

En la Figura 5 se representa el resultado del análisis del árbol de decisiones. El análisis demuestra que en la fase de inducción a la remisión el tratamiento de la LLA de riesgo bajo es más costo-efectivo (\$101,611.56/51.95QALY) que el tratamiento de la LLA de riesgo alto. Las razones de costo-efectividad (C/E) para la LLA de riesgo bajo y alto fueron \$1,955.95/QALY y \$6,574.98/QALY, respectivamente.

La razón de costo-efectividad incremental (ICER) fue de \$-20,724.06/QALY, lo que significó que con el tratamiento de la LLA de riesgo bajo se obtuvo un ahorro de \$20,724.06 pesos por cada año de vida ajustado por calidad ganado con respecto al tratamiento de la LLA de riesgo alto (Tabla 19).

**Tabla 19. Resultados del análisis costo-efectividad del tratamiento de la LLA en la fase de inducción a la remisión.**

	Costo (Pesos)	Efectividad (QALY)	Razón C/E (Pesos/QALY)	Δ Costo (Pesos)	Δ Efectividad (QALY)	ICER (Pesos/QALY)
LLA RB	\$101,611.56	51.95	\$1,956	-	-	-
LLA RA	\$283,776.05	43.16	\$6,575	-	-	-
RB-RA	-	-	-	\$-182,164.49	8.79	\$-20,724.06

LLA RB: LLA Riesgo bajo; LLA RA: LLA Riesgo alto; ICER: Razón de costo-efectividad incremental; QALY: Año de vida ajustado por calidad.

En la Figura 6 se representan las relaciones de costo y efectividad para cada grupo de riesgo, en donde se observa que el tratamiento de la LLA de riesgo bajo es dominante (más efectivo y menos costoso) sobre el tratamiento de riesgo alto (dominado) esto en acuerdo con la Guía de Evaluación de Insumos para la Salud México 2011 (GSG, 2011). Por lo tanto, la opción más costo-efectiva es el tratamiento de riesgo bajo.

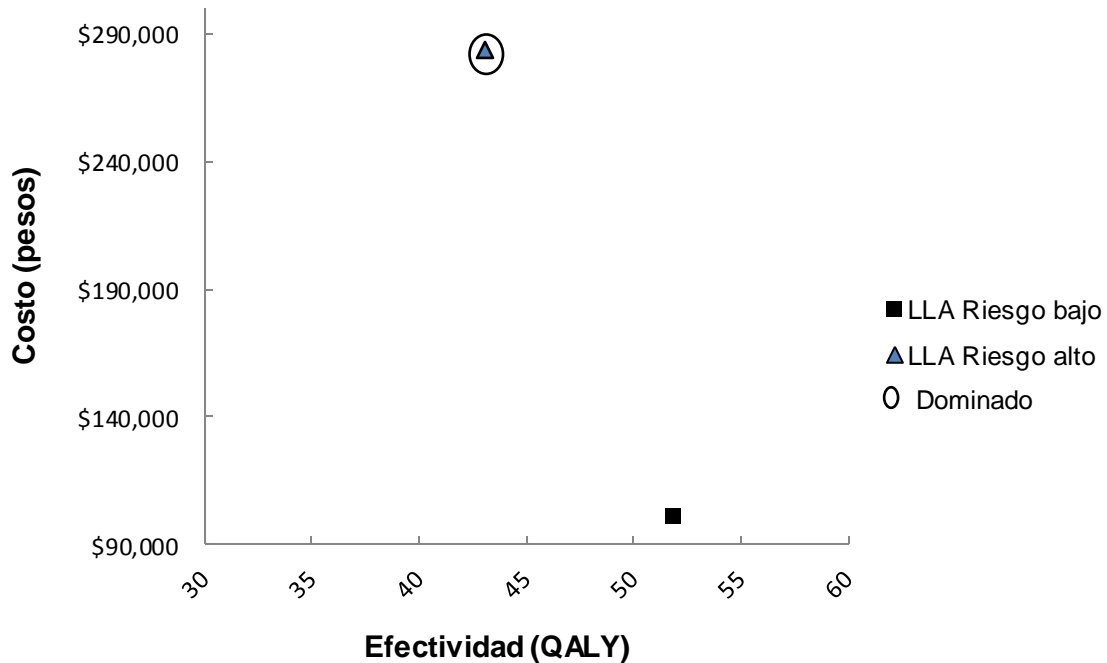


Figura 6. Relación de costo y efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo bajo vs riesgo alto.

## 7. Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad para evaluar el efecto de la incertidumbre en las conclusiones del modelo. Este análisis se llevó a cabo mediante dos tipos: determinístico y probabilístico.

### 7.1 Análisis de sensibilidad determinístico

El análisis de sensibilidad determinístico se llevó a cabo mediante un diagrama de tornado en donde se representó el análisis de una vía para cada variable introducida en el modelo (costo, efectividad y probabilidad) de forma simultánea. Las variables utilizadas en el modelo se encuentran en la Tabla 20.

**Tabla 20. Variables introducidas al modelo de análisis de decisiones.**

Variable	Nomenclatura	Tipo de riesgo LLA		Protocolo		Remisión	
		Bajo	Alto	St Jude XIIIB	BFM90	Si	No
<b>Costo</b>	c_staltore		x	x		x	
	c_stbajore	x		x		x	
	c_bfmaltore		x		x	x	
	c_bfmaltonore		x		x		x
	c_bfmbajore	x			x	x	
	c_bfmbajonore	x			x		x
<b>Probabilidad</b>	p_staltore		x	x		x	
	p_stbajore	x		x		x	
	p_bfmaltore		x		x	x	
	p_bfmbajore	x			x	x	
<b>Efectividad</b>	e_staltore		x	x		x	
	e_stbajore	x		x		x	
	e_bfmaltore		x		x	x	
	e_bfmaltonore		x		x		x
	e_bfmbajore	x			x	x	
	e_bfmbajonore	x			x		x

En la Figura 7 se representa el diagrama de tornado, en ella se aprecia que del total de las variables introducidas en el modelo las que presentaron un alto impacto en el ICER fueron los costos y la efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo bajo y alto con el protocolo St. Jude XIIIB ya que las bandas correspondientes a esas variables se encontraron en la parte superior del diagrama de tornado. Mientras que, las variables de menor impacto en el ICER se observaron en la parte inferior del diagrama.

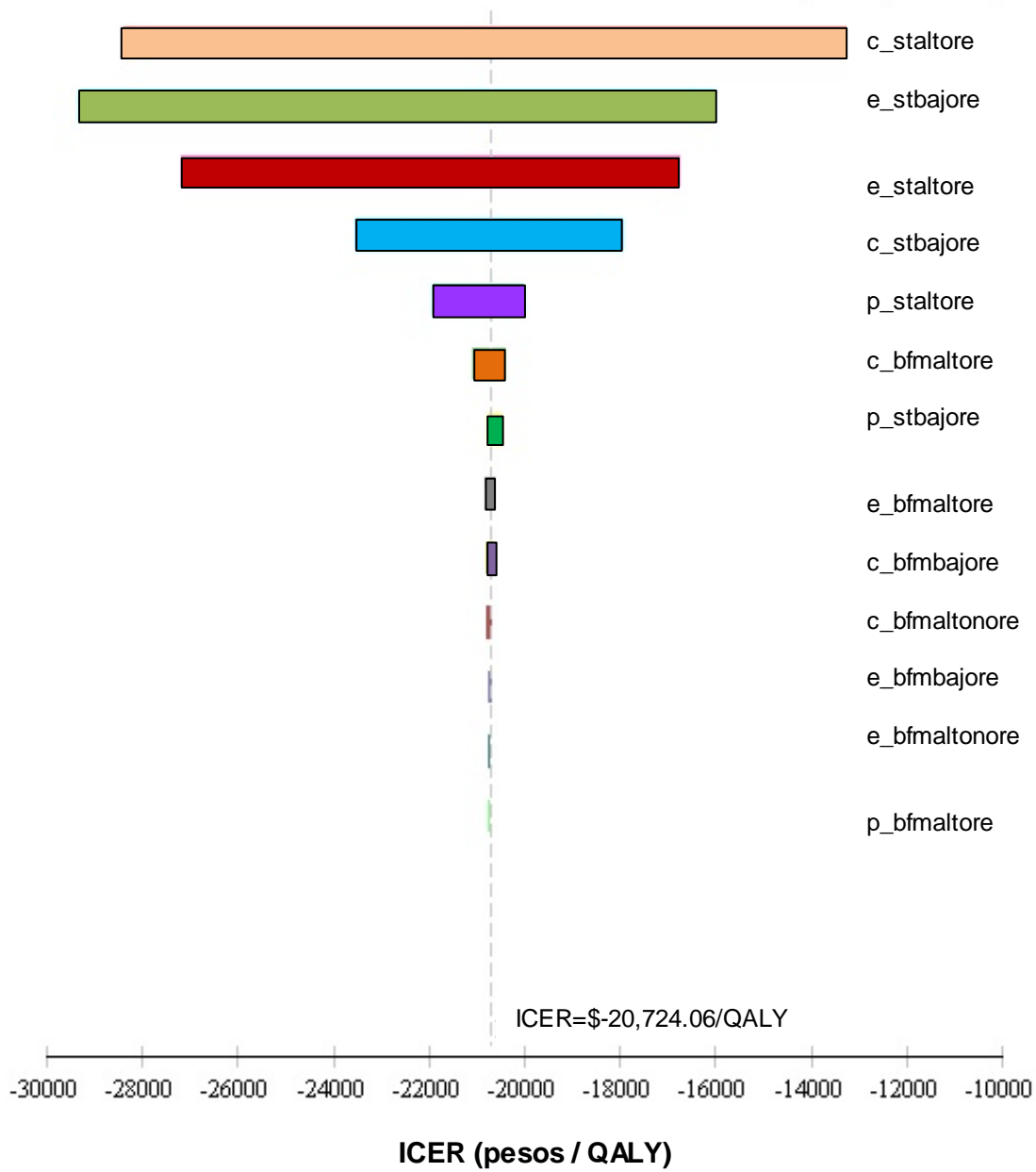
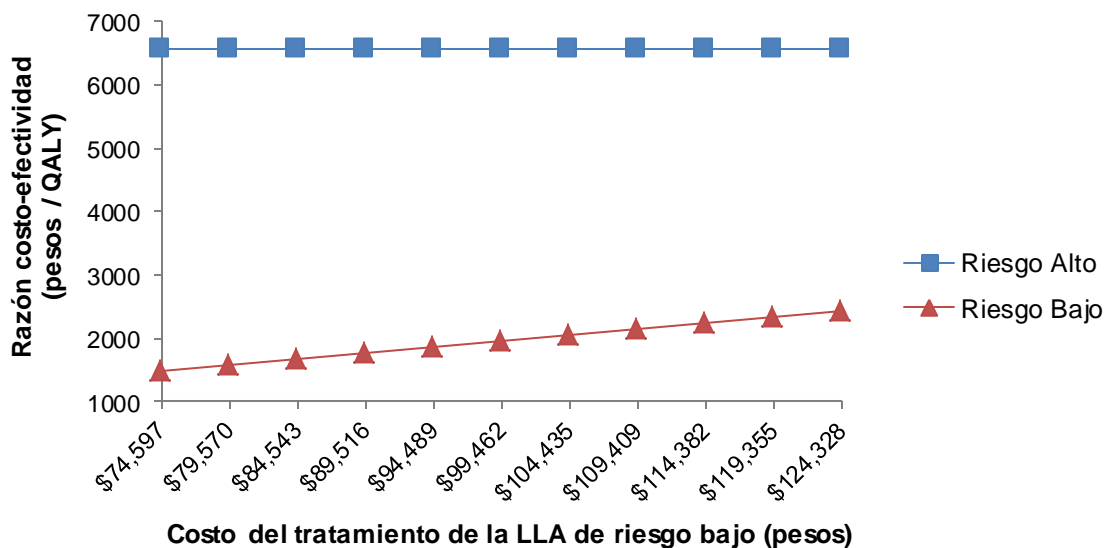


Figura 7. Diagrama de tornado de las variables del modelo de análisis de costo-efectividad del tratamiento de la LLA en la fase de inducción a la remisión.

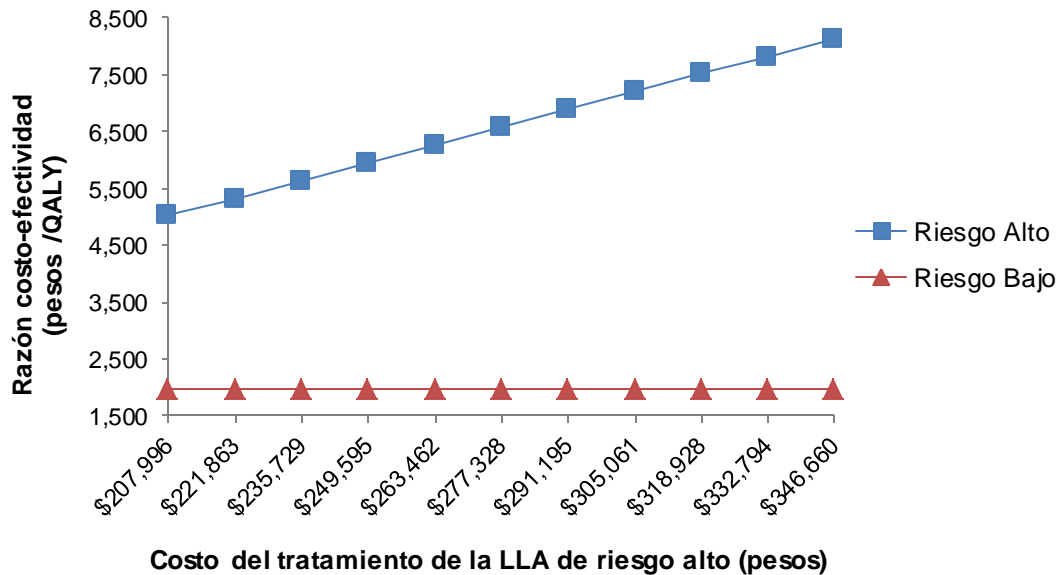


Una vez que se determinaron las variables de mayor impacto en el modelo se realizó un análisis de sensibilidad de una vía para cada una de ellas. El valor de cada variable se modificó dentro de un rango de valores posibles mientras que las demás se mantuvieron constantes dentro del análisis. En las Figuras 8 a 11 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía.

En la Figura 8 se observa que si se mantienen constantes los costos del tratamiento de la LLA de riesgo alto y sólo se varían los costos del tratamiento de riesgo bajo ( $\pm 25\%$ ), la razón costo-efectividad disminuye; sin embargo al variar los costos del tratamiento de riesgo alto ( $\pm 25\%$ ) y dejando constantes los costos de riesgo bajo, la razón costo-efectividad aumenta (Figura 9). A pesar de esos cambios la opción más costo-efectiva siguió manteniéndose. Cabe señalar que en ninguno caso se estableció un punto de intersección entre las dos rectas.



**Figura 8. Análisis de sensibilidad de una vía para los costos del tratamiento de la LLA de riesgo bajo.**



**Figura 9. Análisis de sensibilidad de una vía para los costos del tratamiento de la LLA de riesgo alto.**

En cuanto al análisis de sensibilidad para las variables de efectividad se observó que al variar la efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo bajo ( $\pm 5\%$ ), la razón costo-efectividad prácticamente se mantuvo sin cambios (Figura 10); mientras que, cuando se varió la efectividad del tratamiento de riesgo alto ( $\pm 5\%$ ), la razón costo-efectividad disminuyó ligeramente (Figura 11). Sin embargo este cambio no logró que se cambiara la opción más costo-efectiva. Al igual que ocurrió al variar los costos, no se observó intersección en ninguna de las rectas.

En general, el análisis de sensibilidad determinístico no mostró cambios significativos en la relación costo-efectividad. Por lo anterior, el modelo fue robusto a los cambios realizados en los costos y la efectividad; es decir, el tratamiento de la LLA de riesgo bajo se mantiene como la opción más costo-efectiva y domina al de riesgo alto.

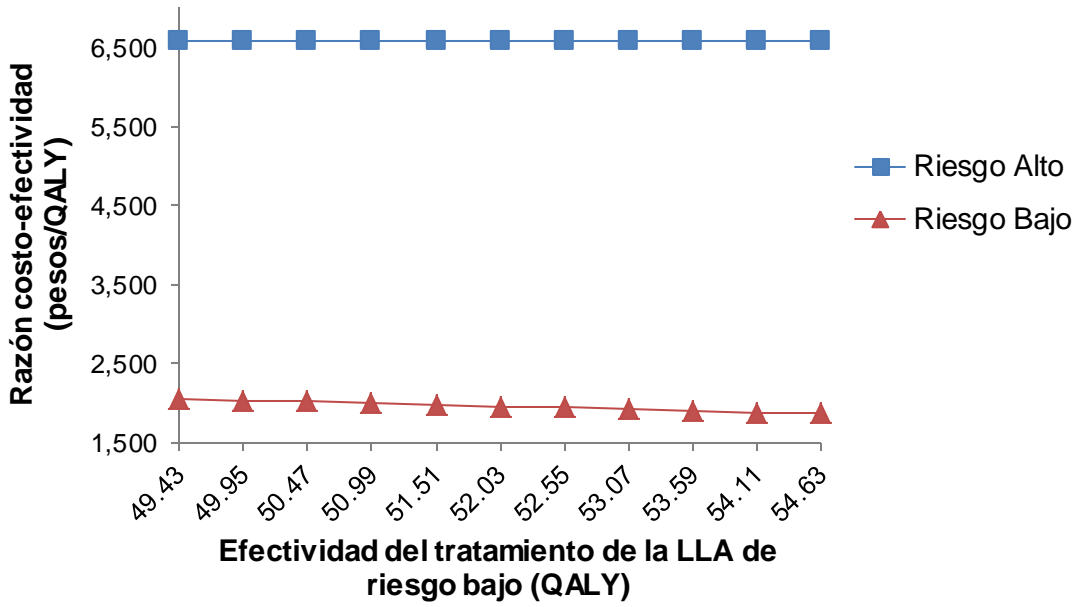


Figura 10. Análisis de sensibilidad de una vía para la efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo bajo.

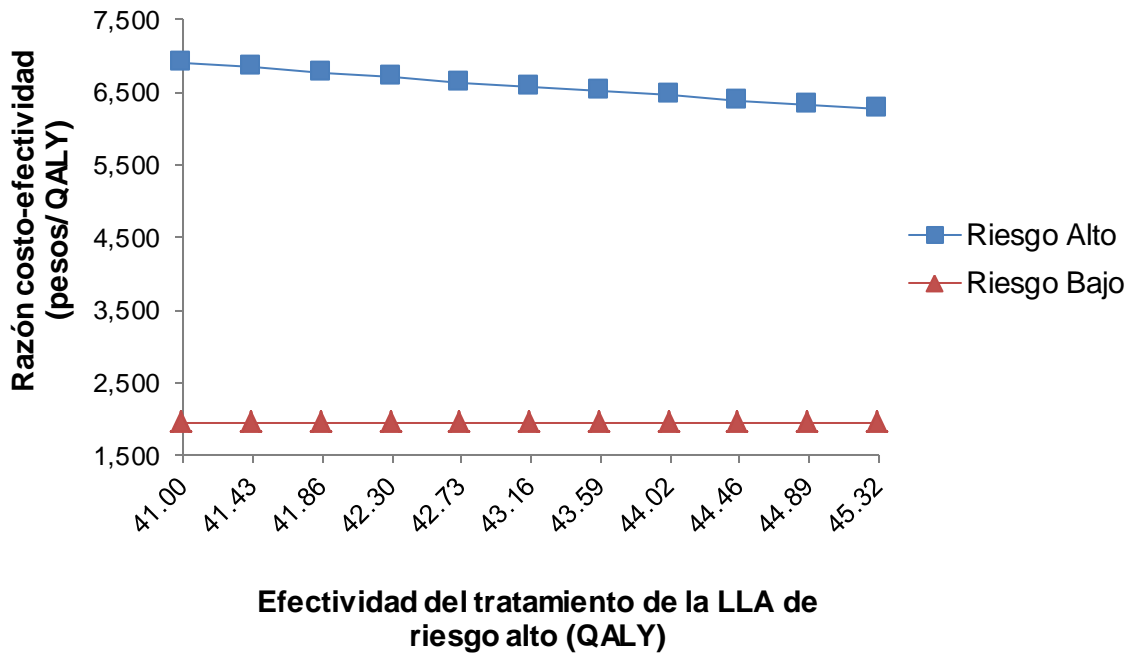
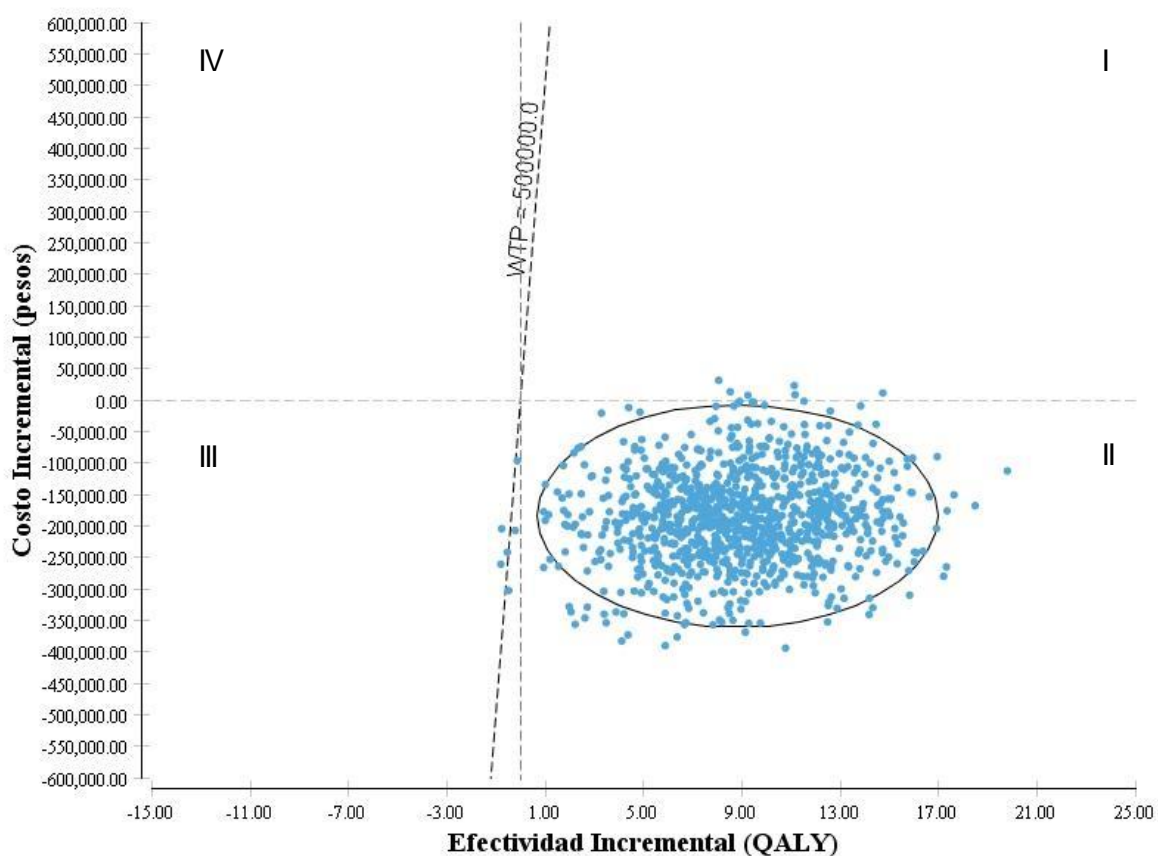


Figura 11. Análisis de sensibilidad de una vía para la efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo alto.

## 7.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

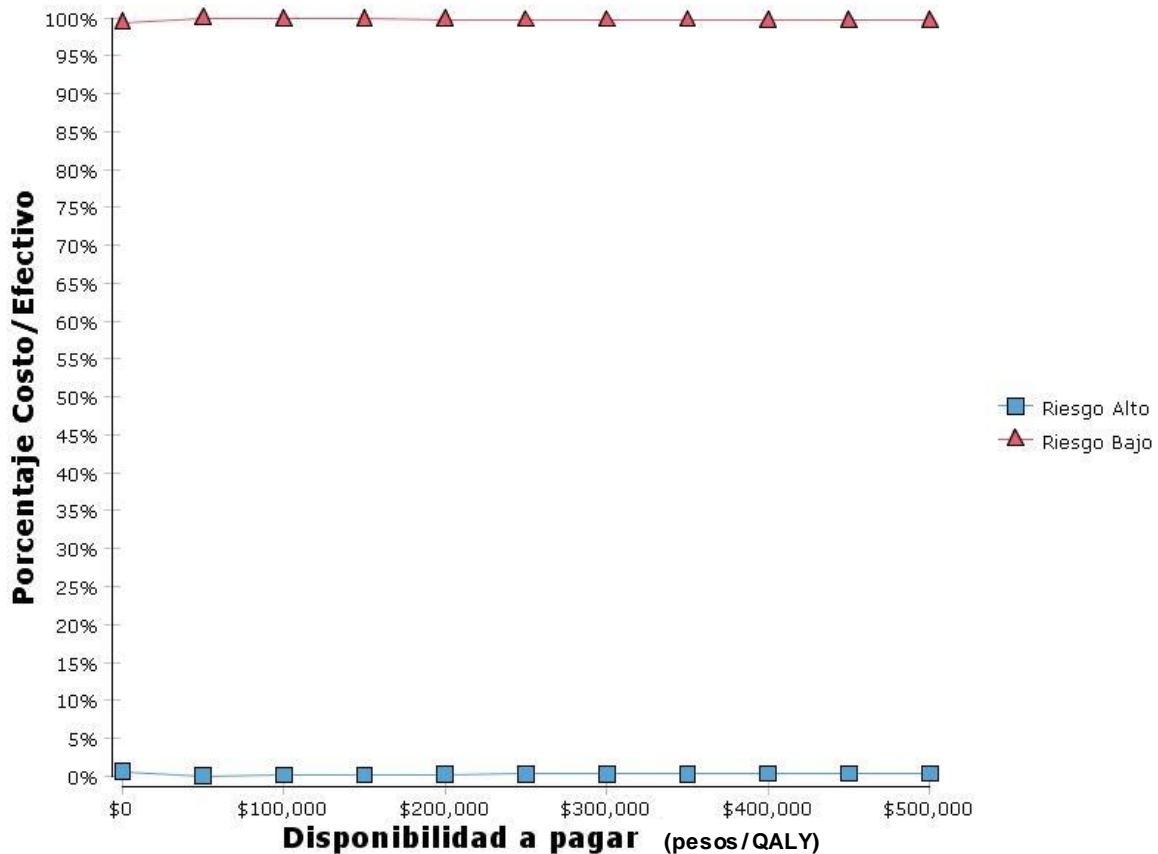
Se realizó una simulación de Monte Carlo con 10,000 pacientes sobre el modelo de análisis de decisiones planteado. El resultado de la simulación indicó que el 99% de los puntos se encontraron dentro del cuadrante II del plano costo-efectividad (zona de dominancia del tratamiento de bajo riesgo). Esto significó que con el tratamiento de riesgo bajo se presentó un ahorro en costos ya que el costo incremental resultó ser negativo (Figura 12).



**Figura 12. Plano de costo-efectividad del tratamiento de la LLA de riesgo bajo vs riesgo alto.** Resultado de la simulación de Monte Carlo con 10,000 pacientes. La elipse representa el intervalo de confianza al 95%. La línea punteada representa la disponibilidad a pagar (WTP) con una pendiente de \$500,000 pesos/QALY

Para conocer el valor de la disponibilidad a pagar en el cual el tratamiento de riesgo bajo fue más costo-efectivo se graficó una curva de aceptabilidad de costo-efectividad. En la Figura 13 se aprecia que dentro del intervalo de disponibilidad a pagar de (\$0-\$500,000 pesos/QALY) la probabilidad de que el tratamiento de riesgo bajo fuera costo-efectivo fue del 100%. Esto significa que el valor de disponibilidad a pagar no influyó sobre la elección del tratamiento de riesgo bajo como la opción más costo-efectiva.

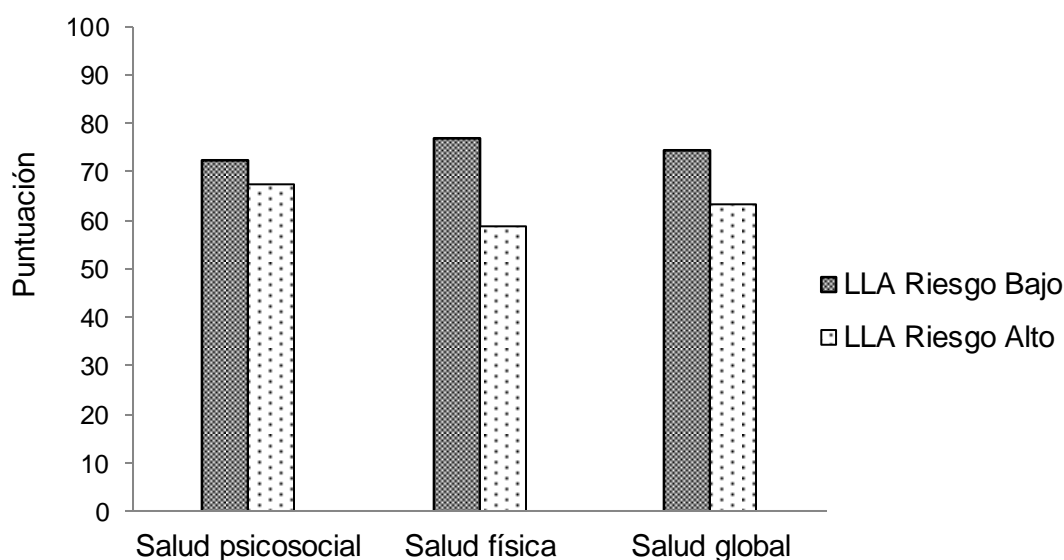
De acuerdo con el análisis de sensibilidad, en la LLA el tratamiento de riesgo bajo resultó ser la opción más costo-efectiva.



**Figura 13. Curva de aceptabilidad de costo-efectividad para el tratamiento de la LLA riesgo bajo vs riesgo alto.** Resultado de la simulación de Monte Carlo con 10,000 pacientes.

## 8. Calidad de vida relacionada con la salud

En la Figura 14 se muestran las puntuaciones promedio obtenidas por los niños con LLA y sus padres con el instrumento genérico PedsQL 4.0. La puntuación global se dividió en salud física (funcionamiento físico) y salud psicosocial (funcionamiento emocional, social y escolar). Tal como se puede observar, las puntuaciones promedio en los rubros de salud psicosocial, física y global en los pacientes con LLA de riesgo bajo fueron superiores a las de los pacientes con LLA de riesgo alto, lo que significa que los primeros perciben una mejor calidad de vida, sin embargo, no se encontró que éstas diferencias fueran estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) (Tabla 21).



**Figura 14. Resultados del instrumento PedsQL 4.0 en pacientes con LLA en la fase de inducción a la remisión.** Puntuaciones altas corresponden a una mejor calidad de vida.

En los pacientes clasificados como riesgo alto la puntuación promedio más baja se encontró en la salud física (58.72); sin embargo, en los pacientes de riesgo bajo se encontró en la salud psicosocial (72.40). Lo anterior sugiere que los pacientes de riesgo alto se vieron más afectados en su funcionamiento físico, es decir, en el desarrollo de sus actividades físicas como caminar, correr, hacer deporte o

ejercicio. Estas características podrían estar asociadas a la presentación clínica misma de la enfermedad ya que se ha reportado que los pacientes experimentan dolor de huesos y articulaciones que les impide caminar y realizar sus actividades físicas (Kebriaei et al., 2003). Asimismo, se ha documentado que el tratamiento quimioterapéutico puede ser tan agresivo que al ser aplicado en un niño puede ocasionar un impacto físico y psicológico (Cádiz et al., 2011).

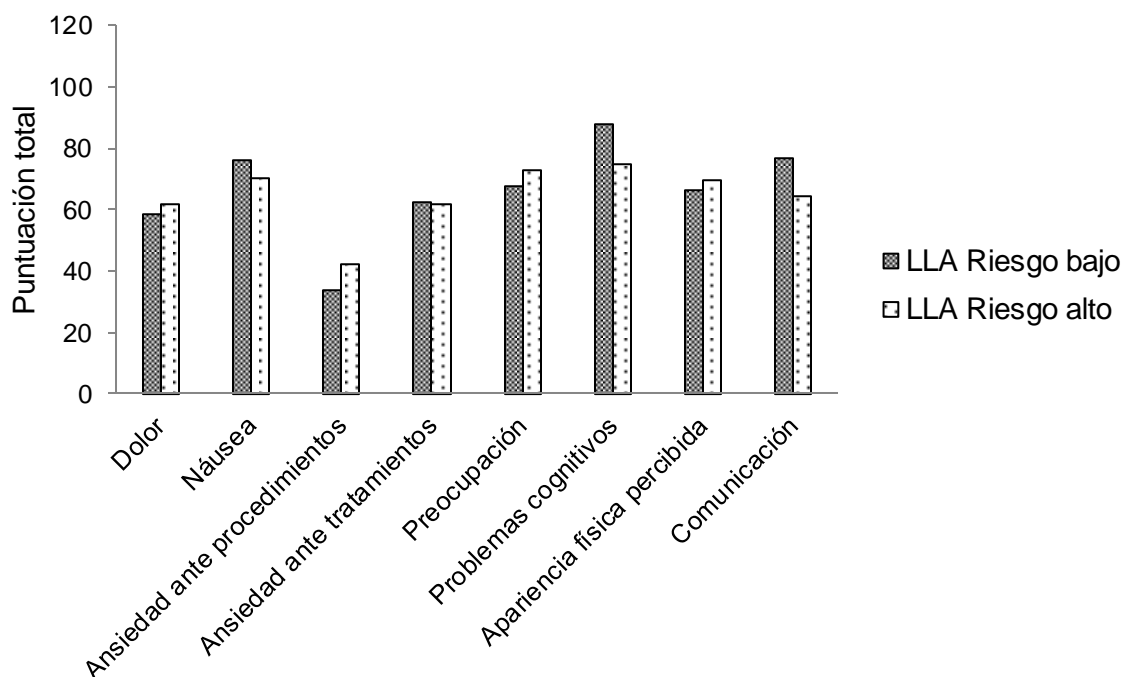
Durante la fase de inducción a la remisión las hospitalizaciones son muy frecuentes, esto ocasionó que el 61.1% de los pacientes no lograra completar las respuestas relacionadas con el funcionamiento escolar ya que indicaron que no asistían a la escuela. Este hallazgo también fue reportado por Eiser y col. (2005) y Sung y col. (2011).

En un estudio realizado en niños con LLA tratados con protocolos quimioterapéuticos como POG (Pediatric Oncology Group, por sus siglas en inglés) y COG (Children's Cancer Group, por sus siglas en inglés) encontraron que la puntuación en la salud social y psicosocial resultó ser menor en los pacientes de riesgo alto en comparación con los de riesgo estándar (Sung et al., 2011).

En la literatura se encuentran estudios publicados que evalúan la calidad de vida de niños sobrevivientes de cáncer (LLA) (Pickard et al., 2004). Se ha reportado que en esos niños y los que se encuentran en remisión el puntaje en la salud física fue mayor que en la salud psicológica (Eiser et al., 2003; Reinfjell et al., 2007). Estos resultados sólo coincidieron en el grupo de pacientes con LLA de riesgo bajo. Sin embargo, queda de manifiesto la importancia de la evaluación de la calidad de vida en cada una de las etapas del tratamiento quimioterapéutico.

Por otra parte, los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud con el instrumento específico PedsQL Cancer Module 3.0 se muestran en la Figura 15. En general en los pacientes se observó que 4 de las 8 dimensiones evaluadas fueron mayores a 70. Los altos puntajes correspondieron a una mejor calidad de vida. Las dimensiones en las que se encontró una puntuación promedio alta

fueron: náusea (73.20), preocupación (70.41), problemas cognitivos (81.49) y comunicación (70.74). Por otra parte, la dimensión que resultó con el puntaje más bajo fue la ansiedad ante procedimientos (38.14). Este último rubro similar a lo reportado por Dorantes y col. (2012) y Castillo y col. (2009).



**Figura 15. Resultados del instrumento PedsQL Cancer Module 3.0 en pacientes con LLA en la fase de inducción a la remisión.** Puntuaciones altas corresponden a una mejor calidad de vida.

En los pacientes con LLA de riesgo bajo se observó un mayor problema en las dimensiones de ansiedad ante procedimientos y tratamientos, dolor, apariencia física percibida y preocupación. Por otra parte, los pacientes de riesgo alto fueron afectados en estas mismas dimensiones además de la de comunicación.

Los resultados indicaron que los pacientes con LLA son muy afectados por procedimientos como terapia intratecal, aspirados de médula ósea, punción lumbar, etc. ya que al ser procedimientos invasivos afectan la calidad de vida de



los niños. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de riesgo (Tabla 21).

Sung y col. (2011) reportaron que en etapas previas al mantenimiento (inducción a la remisión y consolidación) los niños con LLA de riesgo alto presentaron una menor calidad de vida en las dimensiones de dolor, náusea, preocupación, apariencia física y problemas cognitivos. Estos resultados coincidieron con lo reportado con Dorantes y col. (2012), los cuales reportan que los pacientes con LLA de riesgo alto presentaron mayor afección de la calidad de vida. Sin embargo, en el presente estudio no se logró observar dicha tendencia.

**Tabla 21. Resultados de los instrumentos de medición de la calidad de vida relacionada con la salud.**

	<b>LLA Riesgo bajo</b>	<b>LLA Riesgo alto</b>	
	Promedio ± DE	Promedio ± DE	<i>p</i>
<b>PedsQL 4.0</b>			
Salud psicosocial	72.40 ± 11.61	67.43 ± 18.38	0.455 <sup>b</sup>
Salud física	76.95 ± 20.26	58.72 ± 24.65	0.111 <sup>b</sup>
Puntuación total	74.33 ± 13.30	63.47 ± 18.88	0.179 <sup>b</sup>
<b>PedsQL Cancer Module 3.0</b>			
Dolor	58.59 ± 19.75	61.65 ± 20.89	0.842 <sup>b</sup>
Náusea	76.41 ± 15.23	70.00 ± 22.39	0.629 <sup>a</sup>
Ansiedad ante procedimientos	33.85 ± 24.64	42.42 ± 31.20	0.412 <sup>a</sup>
Ansiedad ante tratamientos	62.24 ± 37.71	61.55 ± 30.21	0.736 <sup>b</sup>
Preocupación	67.71 ± 39.45	73.11 ± 28.11	0.466 <sup>b</sup>
Problemas cognitivos	87.92 ± 14.06	75.06 ± 20.58	0.196 <sup>a</sup>
Apariencia física percibida	66.67 ± 30.29	69.70 ± 21.56	0.892 <sup>a</sup>
Comunicación	77.08 ± 26.63	64.39 ± 31.20	0.609 <sup>b</sup>

Se representa la puntuación promedio y la desviación estándar de la medición de calidad de vida de los niños con LLA y sus padres. DE: Desviación estándar; El valor de *p* se obtuvo mediante <sup>a</sup> Prueba de t de student; <sup>b</sup> Prueba no paramétrica de U de Mann Whitney.

En México ha sido publicada información con respecto a la calidad de vida de los pacientes con LLA en las diferentes etapas del tratamiento con el instrumento PedsQL Cancer Module 3.0. Se ha reportado que en la etapa de mantenimiento

las dimensiones menos afectadas fueron: dolor, ansiedad ante los tratamientos y comunicación con el personal de salud. Asimismo, Castillo y col. (2009) reportaron que los niños en la etapa de inducción a la remisión mostraron mayor afectación de la calidad de vida en las dimensiones de ansiedad ante procedimientos y tratamientos, problemas cognitivos y comunicación. También se ha documentado que en la etapa de inducción a la remisión fue en donde se observó un mayor deterioro de la calidad de vida (*Dorantes et al., 2012*). Estos resultados coincidieron con lo obtenido en el presente estudio excepto en la dimensión de problemas cognitivos.

## **9. Reflexión final**

El presente estudio proporciona una herramienta para el apoyo en la toma de decisiones racional en salud con criterios de costo-efectividad. Este tipo de estudio demuestra el impacto que tiene la clasificación de la LLA por riesgo sobre los costos y la efectividad de los protocolos quimioterapéuticos (St. Jude XIII B y BFM90)

El estudio tuvo la particularidad de haber incluido en el análisis los costos médicos directos, no médicos directos e indirectos (pérdida de productividad) desde la perspectiva de la sociedad la cual es poco empleada por su alta complejidad para obtener los datos. Asimismo, la importancia de la inclusión del QALY como medida de efectividad y la evaluación de la calidad de vida con dos instrumentos (genérico y específico) que permitieron conocer el impacto del tratamiento y de la enfermedad en la calidad de vida de los niños con LLA.

Finalmente, con este estudio se pretende incentivar a los profesionales de la salud a la detección oportuna del cáncer en niños ya que la demora en este paso da lugar a una iniciación tardía del tratamiento significando en la vida o muerte del paciente.

## VIII. CONCLUSIONES

Los costos totales promedio (médicos directos, no médicos directos e indirectos) del tratamiento de la LLA con el protocolo St Jude XIII B en la fase de inducción a la remisión fueron mayores en el grupo de riesgo alto en comparación con el grupo de riesgo bajo (\$277,328.27 vs \$99,462.30 pesos, respectivamente).

El análisis de costo-efectividad basado en el modelo de análisis de decisiones que incluyó los elementos de probabilidad, efectividad y costo del tratamiento de la LLA en la fase de inducción a la remisión con el protocolo St Jude XIII B demostró que el grupo de riesgo bajo fue más costo-efectivo (\$101,611.56/51.95 QALY) que el de riesgo alto (\$283,776.05/43.15 QALY). Esta conclusión se mantuvo después de haber realizado el análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico.

En cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud, no se observaron diferencias entre los pacientes con LLA de riesgo bajo y riesgo alto con los instrumentos de medición de calidad de vida genérico (PedsQL 4.0) y específico (PedsQL Cancer Module 3.0).

## IX. REFERENCIAS

- Aracena B, González M, González L, Palacio L, Nigenda G. El Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos: tendencia, evolución y operación. *Salud Pública Mex.* 2011; 53 (4): s407-s415.
- Base de datos de cáncer 2007-2008. Dirección de Prevención y Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia-CeNSIA. Accesado el 7 de Mayo del 2013. Disponible en: [http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/descargas/principales\\_tupos\\_cancer\\_2007\\_2008.pdf](http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/cancer/descargas/principales_tupos_cancer_2007_2008.pdf).
- Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk Factors for Acute Leukemia in Children: A Review. *Environmental Health Perspectives.* 2007; 115 (1): 138-145.
- Berger M, Bingefors K, Hedblom E, Pashos C, Torrance G, Dix M. Costo, calidad y resultados de cuidados para la salud. Garaitia Editores. México. 2011.
- Bostrom B, Sensel M, Sather H, Gaynon P, La M, Johnston K, Erdmann G, Gold S, Heerema N, Hutchinson R, Provisor A, Trigg M. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood.* 2003; 101: 3809-3817.
- Buffler P, Kwan M, Reynolds P, Urayama K. Environmental and Genetic Risk Factors for Childhood Leukemia: Appraising the Evidence. *Cancer Investigation.* 2005; 1: 60–75.
- Cádiz V, Urzúa A, Campbell M, Calidad de vida en niños y adolescentes sobrevivientes de leucemia linfoblástica aguda. *Rev Chil Pediatr.* 2011; 82(2): 113-121.

- Cancer Research UK 2013. Accesado el 3 de Mayo del 2013. Disponible en: <http://publications.cancerresearchuk.org>
- Carroll W, Raetz E. Clinical and Laboratory Biology of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. Medical Progress. 2012; 160 (1): 10-18.
- Castañeda J. Leucemia linfoblástica aguda. Revista Médica. 2009; 4 (1): 1-8.
- Castillo I, Juárez L, Palomo M, Medina A, Zapata M. Calidad de vida en niños con leucemia linfoblástica aguda durante la inducción a la remisión mediante el PedsQL Cancer Module©. Bol Med Hosp Infant Mex. 2009; (66): 410-418.
- Collazo M, Cárdenas J, González R, Miyar R, Gálvez A, Cosme J. La economía de la salud: ¿debe ser de interés para el campo sanitario?. Rev Panam Salud Pública. 2002; 12(5): 359-365.
- Consejo de Salubridad General (CSG). Guía de Evaluación de Insumos para la Salud. México. 2011.
- Consejo de Salubridad General. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. México. 2008.
- Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia. Protocolos Técnicos Cáncer en Niños. Editores de Textos Mexicanos. México. 2010.
- Conter V, Rizari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M. Leucemia linfoblástica aguda infantil. En: Sierrasesúmaga L, Antillón F, Bernaola E, Patiño A, San Julián M, Martín M. Tratado de Oncología Pediátrica. Pearson Prentice Hall. España. 2006. 251-278.
- Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Biondi A. Acute Lymphoblastic Leukemia. Orphanet Encyclopedia. 2004. Accesado el 3 de

Mayo del 2013. Disponible en: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>.

- Coons S, Johnson J. Resultados humanísticos. En: Smith M, Wertheimer A. Aspectos sociales y conductuales de la atención farmacéutica. Content Ed Net Communications. México. 2012.
- Diario Oficial de La Federación. Comisión Nacional de Salarios Mínimos. México. 2014. Accesado el 26 de Febrero del 2014. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5328055&fecha=26/12/2013](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5328055&fecha=26/12/2013)
- Dockerty J. Epidemiology of childhood leukemia in New Zealand: Studies of infectious hypotheses. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2009; 42: 113-116.
- Dorantes E, Villasís M, Zapata M, Arias J, Escamilla A, Miranda A, Reyes A, Manuell G, Muñoz O, Garduño E. Calidad de vida de niños con leucemia linfoblástica aguda atendidos por el Seguro Popular. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012; 69 (3): 242-254.
- Dorantes E, Zapata M, Miranda A, Reyes A, Muñoz O, Cortés G, Garduño J. Apoyo de organizaciones no gubernamentales a pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda afiliados al Seguro Popular en México. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012; 69(3):212-217.
- Eiser C, Eiser R, Stride C. Quality of life in children newly diagnosed with cancer and their mothers. Health and Quality of Life Outcomes. 2005; 3(29): 1-5.
- Eiser C, Morse R. The Measurement of Quality of Life in Children: Past and Future Perspectives. Developmental and Behavioral Pediatrics. 2001; 22 (4): 248-256.
- Eiser C, Vance Y, Horne B, Glaser A, Galvin H. The value of the PedsQLTM in assessing of life in survivors of childhood cancer. Child: Care, Health & Development. 2003; 29(2): 95-102.

- Elliot R, Payne Katherine. Essentials of Economic Evaluation in Healthcare. Pharmaceutical Press. London. 2005.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010. Accesado el 7 de Mayo del 2013. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
- García M, Cilveti R, Villa M, Molina J, Fernández R, Badell I. Leucemia aguda linfoblástica infantil y síndrome de Down: análisis de los protocolos SHOP/LAL-99 y 05\*. Rev Med Int Sindr Down. 2010; 14(3): 36-46.
- Gaynon P, Bostrom B, Hutchinson R, Lange B, Nachman J, Steinherz P, Sensel M, Lee M, Stram D, Sather H. Duration of Hospitalization as a Measure of Cost on Children's Cancer Group Acute Lymphoblastic Leukemia Studies. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 1916-1925.
- Gómez O. Seguro Popular de Salud Siete Perspectivas. Salud Pública Mex. 2004; 46(6): 585-588.
- Grant M, Dean G. Evolution of Quality of life in Oncology an Oncology Nursing. In: King C, Hinds P. Quality of life. From Nursing and Patient Perspectives. Jones & Bartlett Learning. 3rd ed. USA. 2012.1-29.
- Gray A, Clarke P, Wolstenholme J, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. Oxford University Press. UK. 2011. 7-34.
- Greaves M, Wiemels J. Origins of chromosome translocations in childhood leukemia. Nature Reviews. 2003; 3: 2-11.
- Greaves M. Aetiology of acute leukaemia. Lancet 1997; 349: 344–349.

- Guía de Práctica Clínica (GPC). Diagnóstico y Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda. México: Secretaria de Salud; 2009. Accesado el 13 de Mayo del 2013. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx /interior/>
- Gutiérrez C, Campos A, González E. Cost of acute lymphoblastic leukaemia treatment for paediatric patients in México. Cost of acute lymphoblastic leukaemia treatment for paediatric patients in México. Paper proposed for the Colloquium of the IAAHS. Accesado el 26 de Febrero del 2014. Disponible en: <http://papers.ica2006.com/Papiers/3081/3081.pdf>
- Hon C, Robinson L, Look T. Acute lymphoblastic leukemia. Lancet. 2008; 371: 1030-43.
- Hon C. Recent Research Advances in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. J Formos Med Assoc. 2010; 109(11):777–787.
- Hullmann S, Ryan J, Ramsey R, Chaney J, Mullins L. Measures of General Pediatric Quality of Life. Arthritis Care & Research. 2011; 63 (11): S420-S430.
- Hurlé G, Domínguez A. Farmacoeconomía. En: Herrera J. Manual de Farmacia Clínica y atención Farmacéutica. Elsevier. España. 2003.
- Inaba H, Greaves M, Mullighan C. Acute lymphoblastic leukaemia. 2013. Accesado el 16 de Mayo del 2013. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62187-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62187-4).
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Censo de Población y Vivienda. México. 2010. Accesado el 1 de Marzo del 2014. Disponible en: <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/temas/default.aspx?s=est&c=17484>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas de mortalidad 2012. Consulta interactiva de datos. Accesado el 9 de Mayo del 2013. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/>



- Jonsson V, Hansen M, Ljungman P, Kaasa S. Pharmacoeconomic considerations in treating patients with acute leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 1999; 15(2):167-78.
- Kebriaei P, Anastasi J, Larson R. Acute lymphoblastic leukemia: diagnosis and classification. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2003; 15 (4): 597-621.
- King C. Overview of Quality of Life and Controversial Issues. In: King C, Hinds P. *Quality of life. From Nursing and Patient Perspectives*. Jones & Bartlett Learning. 3rd ed. USA. 2012. 31-42.
- Kolb E, Gorlick R. Leucemias. En: McInerney T, Adam H, Campbell D, Kamat D, Kelleher K, Hoekelman R. *Tratado de Pediatría. Vol. II. Editorial Médica Panamericana. España*. 2011. 2410-2430.
- Laporte J. Nociones de farmacoeconomía. En: *Principios Básicos de Investigación Clínica*. Ed. Ergón. España. 1993. Accesado el 20 de Mayo del 2013. Disponible en: <http://www.icf.uab.cat/livre/Llibre.htm>.
- Leather H, Bickert B. Acute Leukemias. In: DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. McGraw Hill. 6<sup>th</sup> ed. USA. 2005. 2485-2511.
- Leclair S. Introducción a las neoplasias de los leucocitos. En: Rodak B. *Hematología. Fundamentos y aplicaciones clínicas*. Editorial Médica Panamericana. 2da ed. Argentina. 2005. 455-462.
- Mackenzie A, Kasner M. Therapeutic developments in acute lymphoblastic leukemia. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 2012; 2: 145-158.
- Maredante K., Kiegan R., Jenson H., Behrman R. *Nelson Pediatría Esencial*. 6ta ed. Elsevier. España. 2011. 595-597.

- Margolin J, Rabin K, Steuber P, Poplack D. Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Pizzo P, Poplack D, Adamson P, Blaney S, Helman L. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Lippincott Williams & Wilkins. 6<sup>th</sup> ed. China. 2011. 518-590.
- Mayani H, Flores E, Pelayo R, Montesinos J, Flores P, Chávez A. Hematopoyesis. *Cancerología*. 2007; 2: 95-107.
- McNeer J, Nachman J. The optimal use of steroids in paediatric acute lymphoblastic leukaemia: no easy answers. *British Journal of Haematology*. 2010; 149: 638-652.
- Mejía J, Flores H, Juárez I, Vázquez J, Games J, Pérez M, Ortega M, Rendón M y Fajardo A. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. *Rev. Med IMSS* 2005; 43 (1): 25-37.
- Mejía J. Epidemiología de la leucemia linfoblástica aguda infantil. *Revista de Hematología*. 2010; 11: 35-36.
- Meza C, Rivera R, Coronel R. Conceptos actuales sobre marcadores inmunológicos en leucemias y linfomas de la población pediátrica. En: Rivera R. *Oncología Pediátrica. Conceptos básicos y clínicos*. Intersistemas S.A. de C.V. México. 2002. 215-225.
- Ministry of Health (MH). The Price of Cancer: The public price of registered cancer in New Zealand. Wellington: Ministry of Health. 2011. Accesado el 5 de Mayo del 2013. Disponible en: <http://www.health.govt.nz/.../publications/the-price-of-cancer-0811.pdf>.
- Molina F, Schramm C, Ruiz G. Costo directo de la farmacoterapia de la leucemia aguda en el Hospital Clínico de Valdivia, Chile: análisis del periodo 2003 a 2006. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1553-1560.
- Moreno F, Loria D, Abriata G, Terracini B and ROHA network. Childhood cancer: Incidence and early deaths in Argentina, 2000-2008. *European Journal of Cancer*. 2013; 49: 465-473.

- Morris P, Craft A. Childhood cancer: cure at what cost?. Archives of Disease in Childhood. 1990; 65: 638-640.
- Morrison A, Wertheimer A. La Farmacoeconomía y la investigación de los resultados en salud. OPS. 2006.
- Muenning P, Khan K. Designing and Conducting Cost-Effectiveness Analyses in Medicine and Health Care. Jossey-Bass. USA. 2002.
- Mullighan C. Molecular genetics of B-precursor acute lymphoblastic leukemia. The Journal of Clinical Investigation. 2012; 122 (10): 3407-3415.
- Murphy J, Attar E. Leucemia linfoblástica aguda y linfoma. En: Chabner B, Lynch T, Longo D. Harrison Manual de Oncología. McGraw Hill Interamericana. México. 2009. 247-262.
- Ortega A. Farmacoeconomía. En: Cinta, Bonal J, Domínguez A, Napal V, Valverde E. Farmacia Hospitalaria. 3ra ed. Tomo 1. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Consultado el 20 de Mayo del 2013. Disponible en: <http://sefh.interguias.com/libros>
- Ortega M, Osnaya M, Rosas J. Leucemia linfoblástica aguda. Med In. 2007; 23: 26-33.
- Paredes R, Leucemias Agudas. En: Rivera R, El niño con cáncer. Los padecimientos más comunes para el médico no especialista. Editores de Textos Mexicanos. México. 2007. 41-60.
- Paz R, De la Guía A, Baltasar P, Canales M, Hernández F. Leucemia aguda. En: González M, Espinosa E, Feliu J, De Castro J, Zamora P, Ordóñez A, Redondo A, Belda C y Casado E. Oncología Clínica. Momento Médico Iberoamericana Vol. II. 3ra ed. Madrid. 2010. 841-847.
- Pérez M, Fajardo A, Bernáldez R, Martínez A, Medina A, Espinosa L, Flores J, Amador R, Peñaloza J, Álvarez F, Bolea V, Flores J, Rodríguez M, Rivera R, Dorantes E, Jiménez E, Alvarado M, Velázquez M, Torres J, Duarte D,

Paredes R, Del Campo M, Cárdenas R, Alamilla P, Bekker V, Ortega M, Mejia J. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer*. 2011; 11:355.

- Petitti D, Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis. *Methods for Quantitative Synthesis in Medicine*. 2nd ed. Oxford University Press. New York. 2000.
- Pickard S, Topfer L, Feeny D. A Structured Review of Studies on Health-Related Quality of Life and Economic Evaluation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*. 2004; 33: 102-125.
- Protocolo Leucemia Seguro Popular (SP). Accesado el 11 de Enero del 2013. Disponible en: <http://www.cancerinfantil.gob.mx>
- Pui C, Pei D, Sandlund J, Ribeiro R, Rubnitz J, Raimondi S, et al., Long-term results of St. Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2010; 24 (2): 371-382.
- Pui C, Sandlund J, Pei D, Campana D, Rivera G, Ribeiro R, Rubnitz J, Razzouk B, Howard S, Hudson M, Cheng C, Kun L, Raimondi S, Behm F, Downing J, Relling M, Evans W. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII B at St Jude Children's Research Hospital. *Blood*. 2004; 104: 2690-2696.
- Rahiala J, Riikonen P, Kekalainen L, Perkkio M. Cost analysis of the treatment of acute childhood lymphocytic leukaemia according to Nordic protocols. *Acta Paediatr*. 2000; 89; 482-487.
- Ramos C, Rozen E. Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA). En: Medina E, Martínez R. *Fundamentos de oncología*. UNAM. México. 2009. 564-576.
- Rascati K. *Essential of Pharmacoeconomics*. Lippincott Williams & Wilkins. USA. 2009.

- Reinfiell T, Lofstad E, Veenstra M, Vikan A, Diseth T. Health-related quality of life and intellectual functioning in children in remission from acute lymphoblastic leukaemia. *Acta Paediatrica*. 2007; 96: 1280-1285.
- Rocha A, Hernández P, Ruiz S, Avila L, Marín T, y Lazcano E. Gasto de hogares durante la hospitalización de menores derechohabientes, con diagnóstico de leucemia, en dos hospitales en México. *Salud Pública de México*. 2003; 45(4): 285-292.
- Rohilla A, Kumar A, Keshari R, Dahiya A, Singh G, Kushnoor A. Pharmacoeconomics: an overview. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*. 2013; 3(1): 64-68.
- Roizen M, Rodriguez s, Bauer G, Medin G, Bevilacqua S, Varni J, Dussel V. Initial validation of the Argentinean Spanish version of the PedsQL 4.0 Generic Core Scales in children and adolescents with chronic diseases: acceptability and comprehensibility in low-income settings. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6 (59): 1-15.
- Rubio C, Sacristán J, Badia X, Cobo E, García F. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Med Clin* 2004; 122(15):578-83.
- Rubnitz J, Hon C. Recent advances in the treatment and understanding of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cancer Treatment Reviews*. 2003; 29: 31–44.
- Ruiz A, Ruiz D. Leucemias agudas. En: Ruiz A. *Fundamentos de Hematología*. Editorial Médica Panamericana. 4ta ed. México. 2009. 143-156.
- Russell H, Panchal J, VonVille H, Franzini L, Michael J. Economic evaluation of pediatric cancer treatment: a systematic literature review. *Pediatrics*. 2013; 131 (1): e273-e287.

- Sackmann F, Felice M, Zubizarreta P, Alfaro E, Gallego M, Rossi J, Cygler A. Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with a modified ALL-BFM'90 protocol: lack of improvement in high-risk group. *Leukemia Research*. 1999; 23: 331-340.
- Sanchez L. Pharmacoeconomics: Principles, Methods, and Applications. In: DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B, Posey M. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*. McGraw Hill. 6<sup>th</sup> ed. USA. 2005. 1-15.
- Sankaran V, Orkin S. Genome-wide association studies of hematologic phenotypes: a window into human hematopoiesis. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2013; 23: 339–344.
- Sastre A, Plaza D, García P. Oncología Pediátrica. En: González M, Espinosa E, Feliu J, De Castro J, Zamora P, Ordóñez A, Redondo A, Belda C, Casado E. *Oncología Clínica. Momento Médico Iberoamericana Vol. II*. 3ra ed. Madrid. 2010. 861-869.
- Savage E, Riordan A, Hughes M. Quality of life in children with acute lymphoblastic leukaemia: A systematic review. *European Journal of Oncology Nursing*. 2009; 13: 36-48.
- Schrappe M, Reiter A, Dieter W, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM90. *Blood*. 2000; 95: 3310-3322.
- Schrappe M, Stanulla M. Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Ching P. *Treatment of Acute Leukemias. New Directions for Clinical Research*. Humana Press Inc. USA. 2003. 87-104.
- Secretaría de Salud (SSA). Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Seguro Popular. Accesado el 19 de Mayo del 2014. Disponible en: [http://www.seguropopular.salud.gob.mx/index.php?option=com\\_content&view=article&id=84&Itemid=115](http://www.seguropopular.salud.gob.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=84&Itemid=115).

- Secretaría de Salud (SSA). Instituto Nacional de Pediatría. Tabulador de Cuotas. 2014.
- Siebel N. Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children and Adolescents: Peaks and Pitfalls. *Hematology* 2008: 374-380.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2012. *CA. Cancer J. Clin.* 2012; 62: 10-29.
- Simes R, Glasziou P. Meta-analysis and quality of evidence in the economic evaluation of drug trials. *Pharmacoeconomics*.1992; 4: 282-292.
- Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE)/Dirección General de Epidemiología (DGE)/SALUD/Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México. 2011. Accesado el 9 de Mayo del 2013. Disponible en: <http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/>
- Sosa S, Salinas A, Galárraga O. Impacto del Seguro Popular en el gasto catastrófico y de bolsillo en el México rural y urbano, 2005-2008. *Salud Pública Mex.* 2011; 53(4): s425-s435.
- Sung L, Yanofsky R, Klaassen R, Dix D, Pritchard S, Winick N, Alexander S, Klassen A. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int. J. Cancer.* 2011; 128: 1213-1220.
- Van R, Uyl C, Raat H, Kaspers G, Gemke R. Cost-Effectiveness of Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia With Chemotherapy Only: The Influence of New Medication and Diagnostic Technology. *Pediatr. Blood Cancer.* 2011; 57: 1005-1010.
- Varni J, Burwinkle T, Katz E, Meeske K, Dickinson P. The PedsQL™ in pediatric cancer: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Generic Core Scales, Multidimensional Fatigue Scale, and Cancer Module. *Cancer.* 2002b; 94: 2090-2106.

- Varni J, Burwinkle T, Seid M, Skarr D. The PedsQL™ 4.0 as a pediatric population health measure: Feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory Pediatrics*. 2003; 3: 329-341.
- Varni J, Seid M, Kurtin P. The PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001; 39(8): 800-812.
- Varni J, Seid M, Rode C. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999; 37(2): 126-139.
- Varni J, Seid M, Smith T, Uzark K, Szer I. The PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales: Sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *Journal of Behavioral Medicine*. 2002a; 25: 175-193.
- Vasquez G, Ramírez J, Posada A, Sierra M, Botero O, Durango N, Cristancho C, Herrera J, Tabares J. Leucemia linfocítica aguda: estudio citogenético en niños atendidos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín en el período 1998-2001. *Iatreia*. 2002; 15 (2): 217-225.
- Velarde E, Ávila C. Evaluación de la calidad de vida. *Salud Pública de México*. 2002; 44 (4): 349-361.
- Verduzco L, Verduzco H, López B. Leucemia linfoblástica aguda hiperdiploide en niños. *Rev Hematol Mex*. 2012; 13 (4): 172-176.
- Wah K. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Curr Probl Pediatr*. 2002; 32:40-49
- Zapata M, Klunder M, Cicero C, Rivera R, Ortega F, Cortés G, Dorantes E. 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.