



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES  
ZARAGOZA**



**ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO PARA EL TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA  
AGUDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.**

**PRESENTA:  
CRUZ GARDUÑO ELENA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICO FARMACEÚTICO BIÓLOGO**

**NOMBRE DEL ASESOR  
M. EN C. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ.**

**LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ EL TRABAJO  
Instituto Nacional de Pediatría – Facultad de estudios Superiores Zaragoza.**

**MAYO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## *Agradecimientos:*

*A toda mi familia por su apoyo y comprensión.*

*Papá y Mamá gracias por todos sus esfuerzos, no tengo con que pagar todo lo que han hecho por mí, los amo.*

*Jema, Betza y Enoc, siempre unidos hemos compartido muchas alegrías y tristezas, no podría expresar con palabras lo importantes que son para mí, a ustedes dedico este trabajo.*

*Jav. gracias por tu paciencia amor y cuidado, sabes que te amo eres parte de mi vida.*

*Agradezco a la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme la oportunidad de estudiar en sus instalaciones desde Preparatoria.*

*A todos y cada uno de mis maestros muchas gracias, este trabajo no hubiese sido posible sin su colaboración durante mi formación académica.*

*Sobre todo Gracias DIOS mío por todas tus bendiciones, por permitirme llegar a este momento, y por la vida de cada uno de los hermanos que cada día nos llevan en sus oraciones, y nos brindan su amistad y apoyo en momentos difíciles.*

*Gracias...*

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>2. MARCO TEÓRICO</b>	
<b>2.1. LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA</b>	<b>2</b>
2.1.1. Ciclo celular.	3
2.1.2. Crecimiento y cinética tumorales.	3
2.1.3. Cuadro clínico.	3-4
2.1.4. Fases del tratamiento.	4-5
<b>2.2. FÁRMACOS ANTNEOPLÁSICOS.</b>	
2.2.1. Generalidades.	5
2.2.2. Intervención quimioterapéutica.	5
2.2.3. Especificidad de fase.	5-6
2.2.4. Selectividad y respuesta tumorales.	6
2.2.5. Determinantes de la sensibilidad y la selectividad.	6
2.2.6. Quimioterapia multifármaco.	7
2.2.7. Agentes de alquilación.	7-8
2.2.8. Antimetabolitos.	8-9
2.2.9. Productos naturales.	10-11
2.2.10. Hormonas y antagonistas.	12
<b>2.3. FARMACOECONOMÍA</b>	
2.3.1. Evaluación económica y estudio farmacoeconómico.	14-16
2.3.2. Determinación de efectos de la evaluación económica.	16
2.3.2.1.1. Medida de costos.	16-17
2.3.2.1.2. Medida de beneficios.	17
2.3.3. Tipos de análisis farmacoeconómico.	17-18
2.3.4. Análisis de costo /efectividad (ACE).	17-18
2.3.5. Expresión de los resultados.	18
2.3.6. Medidas de efectividad.	19-20

<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	21
<b>4. OBJETIVOS</b>	22
<b>5. MATERIALES Y METODOS</b>	23-24
<b>6. RESULTADOS</b>	
6.1 Estudio de los pacientes hospitalizados medidas de efectividad: ingresos hospitalarios y fallecimientos.	25
6.2 Causas de ingreso de pacientes con LAL incluidos en el estudio según criterio.	26
6.3 Estudio de costos mensuales como paciente ingresado.	26-30
5.1 Estudio costo efectividad.	31
<b>7. DISCUSIÓN</b>	32-37
<b>8. CONCLUSIONES</b>	38
<b>9. REFERENCIAS</b>	39-40

## **RESUMEN:**

Se realizó un estudio farmacoeconómico para estimar mediante un análisis costo-efectividad, los beneficios aportados por la terapia antineoplásica a una población pediátrica de nivel medio bajo diagnosticada con Leucemia Linfoblástica Aguda (LAL). Se realizó una revisión de los registros médicos de 113 pacientes con LAL, registros obtenidos, de paciente hospitalizados y atendidos en el periodo de Febrero – Agosto 2008 en el Servicio de Hematología en el Instituto Nacional de Pediatría, y que recibieron tratamiento antineoplásico mediante una terapia multifármaco basada en el protocolo de tratamiento de LAL convencional. Se capturó la información de los costos directos, tratamiento, pruebas de laboratorio, con este promedio se obtuvo un costo total anual de atención sanitaria por paciente. El diseño estadístico fue realizado mediante el cálculo de medidas descriptivas para la obtención de frecuencias, porcentajes y medias para las variables descriptivas. Los resultados mostraron que la prevalecía respecto al sexo fue mayor en el sexo masculino en relación 2:1, el promedio de días de hospitalización fue de 9. El costo promedio de atención anual por paciente es de \$53,280.48. Mediante este estudio fue posible determinar los beneficios en unidades naturales de efectividad como los años de vida ganados y obtener así la relación costo/efectividad de \$5,328.048.

## INTRODUCCIÓN

Entre todas las especialidades de la medicina interna, la oncología médica es quizá la que más ha contribuido al avance de la práctica médica gracias a la identificación de medicamentos curativos de diversos cánceres mortales, como las leucemias.

El Instituto Nacional de Pediatría es una institución cuyo objetivo es planear, programar, dirigir y vigilar el proceso de atención médico quirúrgico infantil de alta especialidad, congruente con las necesidades de salud de la población, para brindar servicios con oportunidad, equidad, eficiencia y calidad. En este Instituto la leucemia linfoblástica aguda es la primera causa de morbilidad hospitalaria, y se siguen buscando varias alternativas en cuanto al tratamiento y la reducción de los costos hospitalarios para contribuir a la posibilidad de atender una cantidad mayor de pacientes, ya que en los últimos diez años se ha observado una incidencia mayor en esta patología.

En la actualidad la quimioterapia coadyuvante es el método que complementa sistemáticamente el tratamiento local de los cánceres. La naturaleza del tratamiento oncológico y sus métodos fundamentales cambian constantemente. Los protocolos clínicos, ahora exploran genoterapias, manipulaciones del sistema inmunitario, estimulación de los elementos hematopoyéticos normales, inducción de diferenciación en tejidos tumorales, e inhibición de la angiogénesis. Los fármacos anticancerosos tienden a utilizarse en una fase más temprana de tratamiento, a menudo con radiación y cirugía; es entonces cuando los tumores son más curables y el paciente tiene mayor capacidad de tolerar el tratamiento. Sobre esta base, a menudo se utiliza tratamiento coadyuvante y neoadyuvante (cirugía previa).

Debido a que existen diferentes alternativas de tratamiento, es importante seleccionar aquellas opciones que tengan un impacto sanitario más positivo. Como sinónimo de evaluación económica de medicamentos se utiliza la farmacoeconomía, la cuál es un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad. La necesidad de los análisis en farmacoeconomía estriba en el creciente e imparable aumento del gasto sanitario y su utilidad es variada, permite conocer cuál es la eficiencia de las diferentes alternativas terapéuticas en el mercado para tratar una determinada enfermedad y determinar, qué opción terapéutica debería utilizarse de manera habitual.

Actualmente los análisis farmacoeconómicos son obligatorios en el Reino Unido, Holanda, Portugal, Finlandia, Noruega y Bélgica, son recomendables en Francia, Italia y Dinamarca y se espera que en un futuro sean obligatorios en Alemania, Suecia y España, estos estudios serán cada día más necesarios para negociar los precios y financiación de los fármacos. En México, desde febrero 2003 es obligatoria presentar este estudio para la inclusión de medicamentos en el cuadro básico.

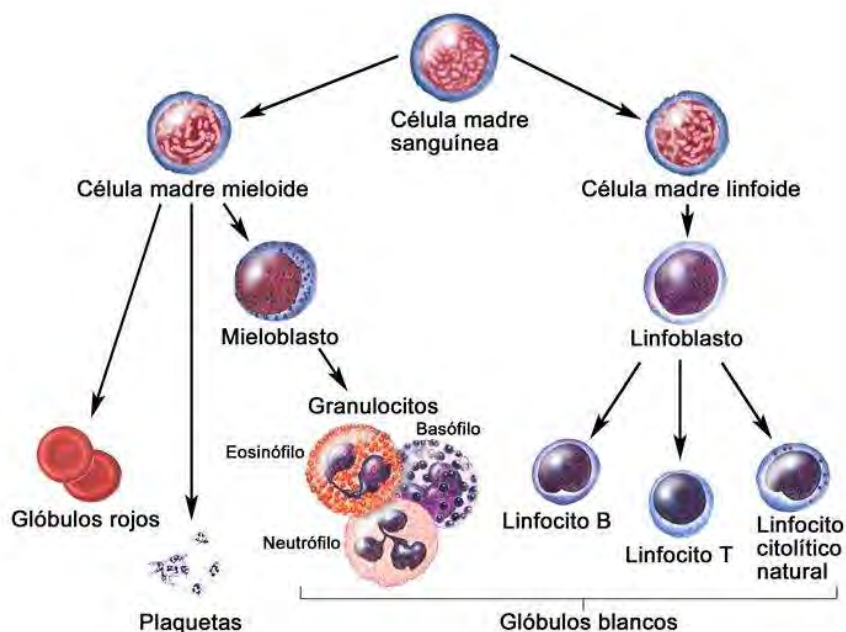
## MARCO TEÓRICO

### 2.1 LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

La leucemia linfoblástica aguda (LAL) es la neoplasia más frecuente en la infancia, corresponde 74.5% de las leucemias agudas de la niñez y se presenta de 5 a 3 casos por cada 100 000 niños<sup>1</sup>. La incidencia máxima de LAL se da en niños de entre 3 y 5 años de edad<sup>2</sup>. En los últimos 25 años se ha registrado un incremento de 10% en la incidencia de LAL, que es superior en los niños que en las niñas (proporción 2:1)<sup>3</sup>.

La LAL es la consecuencia de la transformación maligna de una célula progenitora hematopoyética (Figura 1). La célula maligna pierde su facultad para madurar y diferenciarse. Éstas proliferan de una forma incontrolable, que tiene la capacidad de expandirse y formar un clon de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación.

Como en toda enfermedad neoplásica, la secuencia de acontecimientos que derivan en transformación maligna de una célula es multifactorial. En el caso de la LAL, estos eventos se producen durante el desarrollo de la estirpe linfóide. Estos precursores linfóides presentan una alta tasa de proliferación y de reordenamientos genéticos; características que favorecen la aparición de mutaciones espontáneas y de otras alteraciones citogenéticas que facilitan la transformación maligna. Los factores genéticos tienen un papel cada vez más importante en la etiología de las leucemias agudas (LAL)<sup>4</sup>.





**Figura 1. Evolución de una célula sanguínea. Una célula madre sanguínea pasa por varias etapas para convertirse en un glóbulo rojo, una plaqueta o un glóbulo blanco<sup>5</sup>.**

### **2.1.1 Ciclo celular.**

Algunos fármacos sólo pueden ejercer un efecto letal cuando la célula se encuentra en un estadio de actividad y crecimiento particular.

Después de la mitosis y de la división celular, las nuevas células hijas se encuentran en estado de reposo, conocido con el nombre de fase  $G_0$  (G, proviene de "gap" "brecha"). El tiempo transcurrido en  $G_0$  depende del tipo celular y de los factores de autorregulación. En algunos tejidos, como la médula ósea, la mucosa intestinal y la piel,  $G_0$  sólo se prolonga moderadamente durante la maduración y el envejecimiento celular, mientras que en otros tejidos como los nerviosos y el músculo esquelético, se prolonga de manera indefinida a medida que las células envejecen. En los tumores sólidos  $G_0$  es más prolongado cuando la masa celular es importante que cuando es de escasa magnitud, dado que la irrigación vascular no puede mantener el ritmo de la velocidad de crecimiento. En última instancia, la célula inicia una fase de pos reposo denominada  $G_1$ . En esta fase el metabolismo en apariencia es normal, pero la célula ya está dispuesta a dividirse. Después de un periodo de latencia, la célula ingresa en fase S, en la que se activa la fase de síntesis de ADN como preparación para la mitosis, más tarde la célula ingresa en la fase  $G_2$  o pre mitótica, en la cual la síntesis de ADN se encuentra esencialmente en estado de reposo pero hay un aumento de la síntesis de proteínas y otras actividades metabólicas, así como un incremento del volumen celular, por último la célula experimenta un proceso de mitosis (fase M) y fisión celular<sup>5</sup>.

### **2.1.2 Crecimiento y cinética tumorales.**

La diferencia principal entre los tejidos normales y los tumores no radica en la replicación celular sino en la velocidad de proliferación, la cuál en la mayor parte de los tejidos normales no equivale a la velocidad de muerte celular, mientras que en las neoplasias la supera. En los tejidos tumorales la proliferación celular responde a señales complejas que indican la necesidad de proliferación con fines de reparación, regeneración o crecimiento y desarrollo tisulares. En apariencia en el tejido neoplásico esta autorregulación de la proliferación se ha perdido y la velocidad de replicación celular dependerá principalmente de un mecanismo intrínseco regulado por la irrigación vascular<sup>6</sup>.

### **2.1.3 Cuadro clínico.**

Las manifestaciones clínicas dependen, por una parte de la insuficiencia medular provocada por la proliferación blástica, y por otra, de la infiltración de los distintos órganos y tejidos<sup>3</sup>. Casi todos los pacientes con leucemia aguda se presentan con una enfermedad aguda, y han estado enfermos unos días o semanas. Las hemorragias (por lo

general debidas a trombocitopenia) suelen ser en piel y mucosas, y manifestarse por hemorragias gingivales, epistaxis o menorragia. Con menor frecuencia hay una hemorragia grave generalizada en pacientes con coagulación intravascular diseminada.

Las infecciones se deben a neutropenia, y el riesgo de que se presente es alto si la cuenta de neutrófilos disminuye a menos de 500/ $\mu$ L. Los pacientes con cuentas de neutrófilos menores de 100/ $\mu$ L casi de manera invariable se infectan en el transcurso de varios días. Los patógenos más comunes son bacterias Gram negativas. Las presentaciones comunes incluyen celulitis, neumonía e infecciones peri rectales. La septicemia en pacientes con neutropenia grave puede causar la muerte en el transcurso de unas horas si se retrasa el tratamiento con los antibióticos adecuados.

Los pacientes también pueden buscar atención médica por hipertrofia de las encías, dolor óseo y articular. La presentación más espectacular es la hiperleucocitosis, en la que una cifra notable elevada de blastos circulantes (por lo general, mayor de 200 000/ $\mu$ L) origina deterioro de la circulación y se presenta con cefalea, confusión y disnea. Estos pacientes requieren leucoféresis y quimioterapia de urgencia<sup>7</sup>.

En el examen, los enfermos por lo general están pálidos y tienen púrpura, petequias y de diversos signos de infección. Aunque cualquier órgano puede estar infiltrado por linfoblastos, esto ocurre más a menudo en el hígado, el bazo y los ganglios linfáticos. En los niños la frecuencia de infiltración de estos órganos es de 80, 70 y 60% respectivamente, mientras que es algo menor en los adultos. En el 10% de los casos hay ensanchamiento mediastínico, lo que a veces provoca un síndrome de la vena cava superior, en menos del 5% de los enfermos se presenta infiltración del SNC, que se manifiesta en forma de parálisis de pares craneales y/o de síndrome de hipertensión intracraneal<sup>3</sup>.

#### **2.1.4 Fases del tratamiento**

*Inducción de la remisión:* en esta fase se pretende destruir la mayoría de las células leucémicas y recuperar la hematopoyesis normal y el bienestar del paciente. Para ello se utilizan fármacos que no afectan mayormente la síntesis de ADN (Vincristina, prednisona, asparaginasa), no producen daño a la médula ósea normal y actúan rápidamente, pero no son útiles para tratamiento a largo plazo. Se habla de remisión molecular cuando el marcador molecular de la enfermedad desaparece.

*Tratamiento posremisión:* El objetivo es destruir las células residuales que han sobrevivido en la etapa previa: se pueden utilizar medicamentos que afecten la síntesis de ADN e idealmente que puedan destruir células en reposo o fuera de ciclo, en la fase G0 del ciclo celular.

*Tratamiento preventivo:* A esta etapa también se le llama “profilaxis del sistema nervioso central” ya que la quimioterapia intravenosa no alcanza niveles óptimos en éste sistema. Se administran fármacos por vía intratecal (metotrexato, arabinósido de citosina y corticosteroides) para destruir células que se han alojado en éste sitio. También se ha recurrido a radioterapia craneal, práctica que tiende a abandonarse y que se reserva para los pacientes de riesgo alto como aquellos con hiperleucocitosis en el momento del diagnóstico.

*Tratamiento de continuación:* En esta fase, también llamada de mantenimiento a la remisión, el objetivo es destruir los últimos vestigios de leucemia residual, utilizando medicamentos que interfieren en la síntesis de ADN (mercaptopurina y metotrexato), produciendo en consecuencia mielosupresión. Estos fármacos son tolerados adecuadamente y se administran durante dos a tres años consecutivos; además pueden utilizarse otro tipo de quimioterapias intermitentes, como administración de vincristina, prednisona, antraciclinas, citarabina, etopósido, tenipósido, metotrexato<sup>8</sup>.

## **2.2 FÁRMACOS ANTNEOPLÁSICOS.**

### **2.2.1 Generalidades.**

Antes de la década de 1940 el manejo no quirúrgico de las neoplasias se basaba en los estudios radiológicos y en la radioterapia, aunque ya se utilizaban algunos fármacos arsenicales y derivados del uretano. Durante la década de 1940 se desarrollaron tres modalidades terapéuticas principales; los radioisótopos, las mostazas nitrogenadas y los agentes que actúan sobre el ácido fólico. Durante estos años también se avanzó considerablemente en la aplicación de hormonas sexuales, para el tratamiento de algunos tipos de neoplasias, y de los corticoides suprarrenales y la hormona adenocorticotrofina (ACTH), para el tratamiento de la leucemia. Más tarde el uso de estos fármacos debió moderarse, no sólo porque no eran curativos sino también porque el aumento de la supervivencia asociado, era insignificante, dado que estos agentes en esencia eran paliativos<sup>3,5</sup>.

### **2.2.2 Intervención quimioterapéutica<sup>5,7</sup>.**

Posteriormente sobrevino una proliferación muy importante de fármacos anticancerosos y de clases de estos medicamentos, se lograron avances teóricos en los terrenos de la cinética celular y en la caracterización de poblaciones celulares; los progresos de los regímenes antineoplásicos determinaron que en varios pacientes con cáncer, se lograsen remisiones prolongadas libres de enfermedad e incluso, algunas curaciones.

### **2.2.3 Especificidad de fase<sup>3,5,7</sup>.**

Los fármacos antineoplásicos pertenecen a dos categorías generales;

- 1) Las capaces de actuar sobre las células cualquiera que fuere el estadio del ciclo celular en que se encuentran (denominadas inespecíficas de fase).
- 2) Los que actúan de preferencia durante una o más de las fases de no reposo (estos fármacos por lo general son ineficaces si llegan a la célula en un estadio de reposo).

#### **2.2.4 Selectividad y respuesta tumorales<sup>3,5,7</sup>.**

La probabilidad de que un medicamento ejerza un efecto letal sobre la célula tumoral es directamente proporcional al porcentaje de tiempo que la célula transcurre en la fase vulnerable al fármaco todo en el caso de las específicas de fase. En consecuencia, el fármaco más eficaz, es aquel específico para el ciclo celular en el que la célula permanece más tiempo.

De lo anterior se desprende que el porcentaje de tiempo transcurrido en una fase vulnerable es un factor determinante importante de la susceptibilidad de los distintos tipos de células tumorales, los tumores con mayor fracción de células en fase de crecimiento. Algunos ejemplos de tumores con fracciones de crecimiento importantes que responden de modo satisfactorio a la quimioterapia están representados por la leucemia aguda en niños, el linfoma de Burkitt, el coriocarcinoma, en la actualidad estos tipos de tumores se consideran curables.

Dado que las fracciones de crecimiento son mayores en los tumores pequeños de instalación reciente, el tratamiento temprano se asocia con mayores probabilidades de éxito

#### **2.2.5 Determinantes de la selectividad<sup>3,5,7</sup>.**

La demanda de nutrientes varía según el tipo celular, pero también difiere entre las células tumorales y las células normales. Por ejemplo muchos de los tumores requieren una mayor cantidad de asparagina que las células normales, de manera que si se logra destruir en forma sistemática la asparagina presente en el plasma, estas células tumorales morirán selectivamente como consecuencia de "inanición".

Algunos fármacos son metabolizados en las células periféricas además de degradarse en el hígado; los distintos tipos de células poseen diversas capacidades de metabolizar ciertos fármacos. En el caso de la bleomicina, se cuenta con la evidencia que indica que su metabolismo sería de menor magnitud en las células tumorales que en otras células, lo que permite alcanzar una mayor concentración local del agente. Varios

fármacos son convertidos en metabolitos activos por las células efectoras y es posible que las diferencias en estas tasas de conversión contribuyan a determinar la selectividad.

El grado variable de penetración también explica en parte las diferencias de acción entre ciertos compuestos; fármacos antineoplásicos liposolubles son más eficaces que los hidrosolubles para el tratamiento de los tumores del sistema nervioso central. Algunos fármacos se asocian con un mayor grado de transporte activo hacia el interior de las células normales, mientras que en otros las diferencias se relacionan con el transporte de sustancias hacia el exterior de la célula.

### **2.2.6 Quimioterapia multifármaco<sup>3,5,7</sup>.**

Uno de los métodos disponibles para aumentar el porcentaje de destrucción de las células tumorales consiste en combinar dos o más agentes antineoplásicos. En el (Cuadro 1) se muestran los fármacos antineoplásicos utilizados con más frecuencia.

También es posible combinar la quimioterapia con la radioterapia. Hay cuatro requisitos, que permiten maximizar la eficacia de estas combinaciones.

1. Cada componente del régimen debe ser relativamente eficaz por sí solo.
2. Cada uno debe ejercer sus efectos citotóxicos a través de un mecanismo de acción y, preferentemente, con una especificidad de fase distinta.
3. Cada componente del régimen debe tener un espectro de toxicidad diferente del de los fármacos acompañantes, para evitar la acumulación de efectos tóxicos similares.
4. Los mecanismos de resistencia a los distintos componentes del régimen deben ser diferentes.

### **2.2.7 Agentes de alquilación**

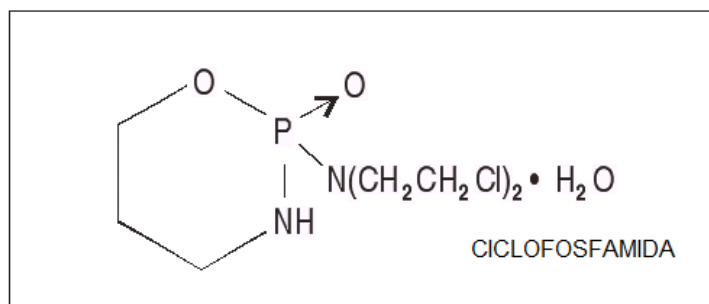
Se han preparado miles de variedades de la estructura química básica de las mostazas nitrogenadas, pero solo unos cuantos agentes han sido más útiles que el compuesto original en circunstancias clínicas específicas. En la actualidad en la terapia antineoplásica se utilizan cinco tipos principales de agentes de alquilación: 1) las mostazas nitrogenadas, 2) las etilenimidas, 3) los alquilsulfonatos, 4) las nitrosoureas y 5) los triazenos.<sup>5</sup>

Los agentes de alquilación tienen en común la propiedad de tornarse en electrófilos potentes, por la formación de intermediarios del ión carbonio o de complejos transicionales con las moléculas "blanco" en las que actúan. Tales reacciones modulan la producción con agentes covalentes, por alquilación de diversas fracciones nucleófilas, como los grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo o imidazol. Los efectos

quimioterapéuticos y citotóxicos guardan relación directa con la alquilación del ácido desoxirribonucleico. El átomo 7 de la guanina es particularmente susceptible a la formación de enlaces covalentes con los agentes de alquilación monofuncionales y bifuncionales.<sup>6</sup>

La **ciclofosfamida** (monohidrato de 2-oxido de N,Nbis(2-cloroetil)-tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina-2-amina). Es un agente alquilante que a diferencia de otros agentes alquilantes (Figura 2) como de la clase de las  $\beta$ -cloroetilaminas, no experimenta una ciclación rápida a la forma etilenoimonio hasta su activación por enzimas hepáticas, el hígado es protegido por su metabolismo ulterior de los metabolitos activados que inactivan los productos terminales. Por lo tanto, la ciclofosfamida es estable en el tracto genito urinario, y bien tolerada para las vías oral y parenteral; no provoca vesiculación, necrosis, flebitis ni dolor local. Ha sido aprobada para el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple, leucemias, micosis fungoide, mieloblastoma, retinoblastoma y cáncer de mama.

En regímenes combinados comparte el estatuto de medicamento alternativo con otros fármacos para el tratamiento de leucemia linfoide aguda. Es un agente inmunosupresor con eficacia demostrada para el tratamiento de la artritis reumatoide, la granulomatosis de Wegener, la hemofilia A con destrucción del factor VIII, la púrpura trombocitopenia idiopática, la aplasia eritroide, el síndrome nefrótico de la infancia.<sup>6</sup>



**Figura 2. Fórmula química de la Ciclofosfamida.**

### 2.2.8 Antimetabolitos

Los antifolatos (Figura 3), es decir los antagonistas del ácido fólico ocupan un sitio especial entre los quimioterapéuticos antineoplásicos, porque produjeron las primeras remisiones notables aunque temporales de la leucemia y también fueron los primeros en curar un tumor sólido como el coriocarcinoma.

El interés por los antagonistas del folato, se intensificó con la introducción de regímenes de dosis altas, con disminución de la toxicidad para el huésped por el folato reducido, leucovorina (ácido folínico).

El **Metotrexato** (Ácido 4-amino-10-metilfólico).<sup>6</sup> Un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, inhibe también directamente las enzimas que dependen de folato en la síntesis de novo de la purina y del timidilato.<sup>5</sup> También ha resultado útil en el tratamiento de la psoriasis, un trastorno no neoplásico de la piel que se caracteriza por proliferación anormalmente rápida de células epidérmicas además es un inhibidor potente de las reacciones inmunitarias mediadas por células y se ha utilizado como agente inmunosupresor, en el tratamiento de dermatomiositis, artritis reumatoide<sup>5</sup>.

La **Citarabina** (1-β-D-arabinofuranosilcitosina-, Ara C) es el antimetabolito más importante, es un análogo de la 2'-desoxicitidina con el 2'-hidroxil en posición trans hasta el 3'-hidroxil del azúcar. El 2'-hidroxil ocasiona "bloqueo" estérico a la rotación de la base pirimidínica alrededor del enlace nucleosídico. Las bases de poliarabinonucleótido no pueden insertarse normalmente como lo hacen los depolidesoxinucleótidos.

Como ocurre con casi todos los antimetabolitos de purina y pirimidina, la citarabina debe ser activada por conversión hasta dar el nucleótido de 5-monofosfato (AraCMP), y en este caso, en una reacción catalizada por la desoxicitidincinasa para reaccionar con la nucleotidocinasa para formar los nucleótidos de difosfato y trifosfato (AraCDP y AraCTP). La acumulación de AraCTP inhibe con potencia la síntesis de DNA polimerasa por parte de AraCTP.

La **Mercaptopurina** (Monohidrato de purina-6-tiol)<sup>6</sup>. La introducción por Eliot y colaboradores constituye un hito en la historia de la terapia antineoplásica inmunosupresora. En la actualidad la mercaptopurina y su derivado azatioprina constituyen algunos de los fármacos más importantes y de mayor utilidad en ésta categoría<sup>5</sup>.

La mercaptopurina se convierte el Ácido 6-tiinosínico, que actúa como un antimetabolito que inhibe la síntesis de adenosina y guanina e impide la conversión de las bases purínicas en nucleótidos. Este agente también simula la acción del ácido inosínico, con una supresión de la síntesis del ácido inosínico por un mecanismo de retroalimentación negativa. Algunas mercaptopurinas también se convierten en tioguanina, que se incorpora al ADN y ARN, y provoca alteraciones de éstos ácidos nucleicos. Por lo tanto, la mercaptopurina interfiere con la síntesis y la función de los ácidos nucleicos mediante mecanismos diversos. Esta droga inhibe la mitosis celular. En combinación con el Metotrexato se utiliza como un régimen de primera línea para la quimioterapia de mantenimiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda.

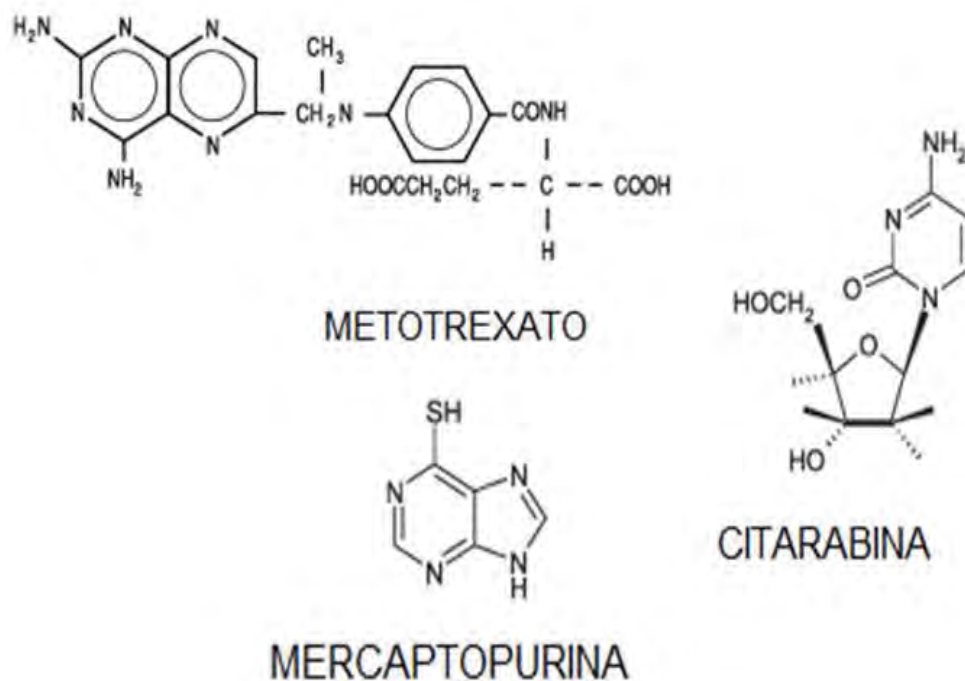


Figura 3. Formulas químicas de los antimetabolitos eficaces en el tratamiento de LAL.

### 2.2.9 Productos naturales (Figura 4).

En la medicina popular de diversas regiones del mundo se han descrito las propiedades beneficiosas de la vinca (*Vinca rosea Linn*), una especie de mirto. Noble y colaboradores, observaron que los extractos de vinca tenían efectos beneficiosos en la diabetes, observaron granulocitopenia y depresión de médula ósea en ratas, datos que condujeron a purificar un alcaloide activo.

El fraccionamiento de los extractos produjo cuatro alcaloides activos; vinblastina, vincristina, vinleurosina y vinrosidina. Las diferencias pequeñas de la estructura ocasionan cambios extraordinarios en la toxicidad y espectro antitumoral en los alcaloides de la vinca (figura 4).

La **Vincristina** (sulfato de 22-oxo-vincoleucoblastina). Este alcaloide interfiere en el montaje de los microtubulos mediante la combinación con la tubulina; este efecto altera diversos procesos celulares, como la formación de huso y la mitosis. También suprime la síntesis de ARN y proteínas. Este alcaloide es el segundo fármaco antineoplásico utilizado con mayor frecuencia y es en particular útil en el tratamiento de procesos malignos hemáticos, es también un componente de 27 regímenes combinados de primera línea para el tratamiento de Leucemia linfoblástica aguda<sup>6</sup>.



La **Vinblastina** (sulfato de vincleucoblastina). Interfiere en el montaje de los microtubulos mediante la combinación con la tubulina; este efecto determina la interrupción de la mitosis en la metafase. También se cuenta con evidencias que indican que ejerce su efecto antineoplásico por interferencia del metabolismo del glutamato y del aspartato<sup>6</sup>.

El **Etopósido** daña el ADN muy probablemente mediante ruptura de la topoisomerasa II, e interrumpe el ciclo celular sobre todo en la fase G<sub>2</sub> aunque ejerce cierta actividad en la fase S tardía y M. ha sido aprobado en el tratamiento de tumores testiculares y en el cáncer de pulmón de células pequeñas y forma parte de diversos regímenes multidroga para el tratamiento de otras neoplasias.

El **Tenipósido** es una droga relacionada con la podofilotoxina con una actividad antineoplásica similar a la del etopósido. Detiene el ciclo celular en las fases S y G<sub>2</sub> tardías.

La **Daunorobicina** se intercala en el ADN e inhibe la topoisomerasa II. Produce radicales oxigenados e inhibe la síntesis de ADN. Puede impedir la división celular en dosis que no interfieran con la síntesis del ácido nucleído. Fue aprobada para el tratamiento de la LAL en niños y en adultos formando parte de régimen multifármaco ya que se utiliza con citarabina o daunorobicina.

La **Doxorubicina** es un antibiótico derivado de las antraciclinas aislado de cultivos de *Streptomyces peuceticus var caesius* se diferencia de la daunorobicina sólo por la presencia de un grupo hidroxiacetilo en lugar del grupo acetilo en la posición 8.

La **L-Asparaginasa** es una enzima que cataliza la hidrólisis de la L-Asparagina en L-aspartato y amoniaco. Se encuentra presente naturalmente en muchas especies. Esta puede aislarse en forma pura de muchas fuentes, por lo general se obtiene de *E. coli*.

La síntesis de proteínas tanto en células normales como en células malignas, depende principalmente de la presencia de la Asparagina exógena en ciertos tipos de células como los linfoblastos y algunas otras células leucémicas, esta dependencia es virtualmente total.

La destrucción enzimática de la Asparagina por la L-Asparaginasa inyectada en el plasma priva a las células de éste factor esencial, lo que no solo interrumpe su crecimiento sino que también puede conducir a la muerte celular y la regresión del tumor.

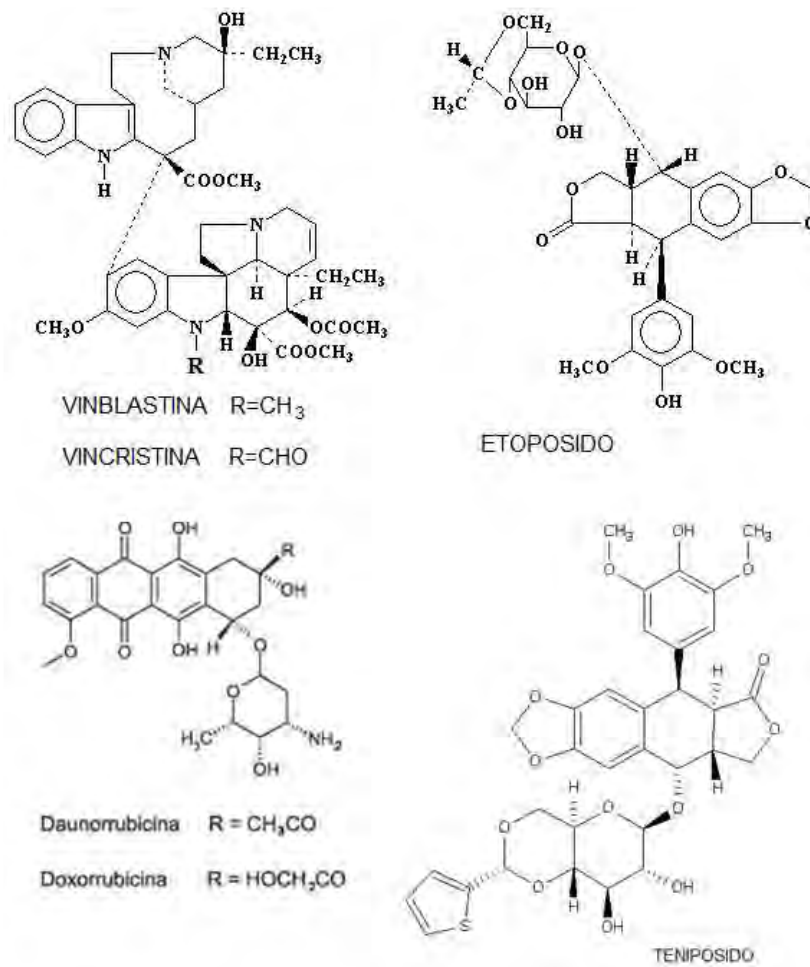


Figura 4. Antineoplásicos derivados de productos naturales útiles en el tratamiento de la LAL.

### 2.2.10 Hormonas y agentes similares

Los esteroides corticosuprarrenales (figura 5), ejercen efectos diversos, que comprenden alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos; el mantenimiento del equilibrio hidroeléctrico y la preservación de la función normal del sistema cardiovascular, el sistema inmune, los riñones, los músculos esqueléticos, el sistema endócrino y el sistema nervioso, el papel más importante de ésta clase de fármacos deriva de sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. El valor máximo de estos esteroides como agentes citotóxicos, por sus efectos linfocíticos y su capacidad de suprimir la mitosis en los linfocitos reside en el tratamiento de la leucemia aguda en niños y del linfoma maligno.

La **Prednisona** (Pregna-1-4-dieno-3,11,20-triona,17,21-dihidroxi). La forma activa del fármaco es un antimetabolito, la prednisona posee una actividad glucocorticoide 3 a 5 veces mayor que la hidrocortisona, pero su efecto mineralocorticoide es algo menor.

La **Hidrocortisona** ((11 $\beta$ )-pregn-4-eno.3,20-diona, 11,17,21-trihidroxi). Es el principal glucocorticoide del ser humano; por lo tanto es prototipo.

La **dexametasona** ((11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-pregna-1,4-dieno-3,20-diona,9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metil). Ejerce actividad glucocorticoide y por este hecho se utiliza en la práctica clínica, sobre todo como un fármaco antiinflamatorio y antialérgico.

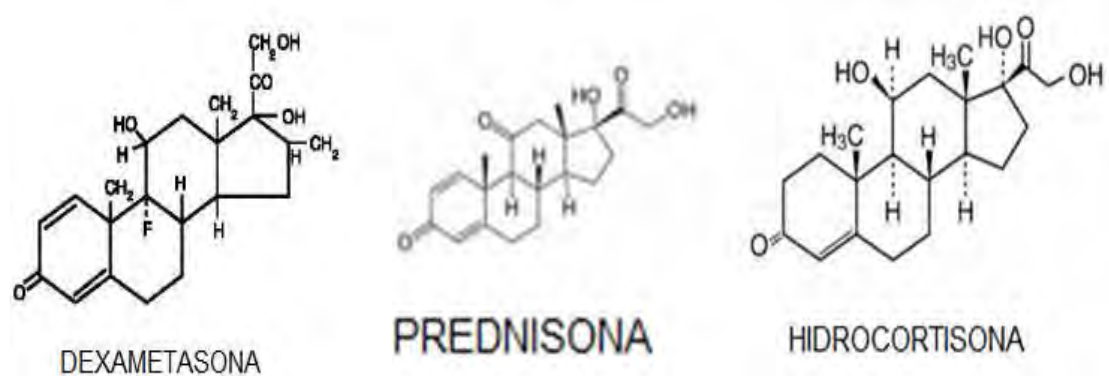


Figura 5. Estructuras químicas de hormonas utilizadas para el tratamiento de LAL.

#### CUADRO 1. FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS ÚTILES EN LAL

	Tipo de agente	Nombres genéricos y otros	Nombres comerciales
Agentes de alquilación	Mostazas nitrogenadas	Ciclofosfamida	Cytoxan, Neosar, Criofolox.
Antimetabolitos	Análogos del ácido fólico	Metotrexato	Medsatrexate, Trixitem.
	Análogos de pirimidina	Citarabina	Cytosar-u, Medsara, Laracit.

Productos naturales	Análogos de purina	Mercaptopurina (6- mercaptopurina; 6-MP)	Purinethol
	Alcaloides de Vinca	Vincristina	Oncovin, Vincasar PFS, Citomid.
		Vinblastina	Velvan, Velsar, Lemblastine.
	EPIPODOFILOTOXINAS	Etopósido	Vepesid, Etonco, Etopos.
		Tenipósido	Vumon, Vee M-26.
	Antibióticos	Daunorrubicina	Cerubidine.
		Doxorrubicina	Adriamycin, Rubrex. Doxorrubicin.
Enzimas	L- asparaginasa	EC2, Elspar, Leunase.	
Hormonas y antagonistas	Corticosteroides suprarrenales	Prednisona	Dacortin, Ednapron, Meticorten.
		Hidrocortisona	Hidrocortif, Flebocortid.
		Dexametasona	Decadran, Corex, Metax.

VCR. Vincristina  
 MTX. Metrotexato  
 Ara C. arabinosido de citosina  
 CFM. Ciclofosfamida

## 2.3 FARMACOECONOMÍA

### 2.3.1 Evaluación económica y estudio farmacoeconómico.

La evaluación económica es el conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad<sup>10</sup>. Su objetivo último es ayudar a elegir racionalmente la mejor opción disponible, es decir, aquella que tenga el mayor impacto sobre el bienestar o sobre la salud. La economía de la salud no trata sólo de costos, sino también de forma más importante de beneficios.

La evaluación económica se centra en la identificación, medida y valoración por los efectos que se suponen tienen una relación directa con el bienestar, constituyendo un instrumento indispensable para mejorar la práctica sanitaria y para conseguir mejores resultados a un costo asumible por las comunidades.

La investigación farmacoeconómica incluye la identificación, medición y comparación de los costos, riesgos y beneficios de los programas, servicios y tratamientos para decidir qué alternativa produce los mejores resultados de salud para los recursos invertidos<sup>11</sup>.

Cuando se evalúan los beneficios de un medicamento deben tenerse en cuenta tres aspectos: eficacia, efectividad y eficiencia. La eficacia refleja los beneficios del fármaco en las condiciones ideales, normalmente presentes en un ensayo clínico. La efectividad es el término correcto para medir los beneficios de un fármaco en la práctica clínica. Normalmente la eficacia es menor que la eficiencia. La eficiencia no solo describe los resultados debidos al uso del fármaco (sus beneficios), sino también sus costos.

La justificación fundamental de la evaluación económica es que los recursos son limitados en relación con sus aplicaciones beneficiosas potenciales.

En toda evaluación económica cabe diferenciar las siguientes fases analíticas.

- Formulación de la cuestión objeto del análisis:

Los estudios farmacoeconómicos deben definir claramente los objetivos de la evaluación.

- Selección y especificación de las opciones a evaluar:

Toda evaluación económica es una comparación entre opciones o cursos de acción que se derivan de elegir dichas opciones. Es preciso comparar todas las opciones técnicamente posibles.

Clasificación de los efectos:

Los efectos de una opción pueden clasificarse atendiendo a diversos criterios: su relación con el bienestar, su naturaleza, su relación con el proceso evaluado y según el sujeto que los recibe.

En cuanto a su relación con el proceso evaluado, suelen distinguirse efectos directos e indirectos. Habitualmente se definen como efectos directos aquellos que forman parte integral del proceso que se evalúa: por ejemplo, los recursos sanitarios utilizados en una terapia o el tratamiento de los efectos adversos de la misma.

Se consideran efectos indirectos aquellos que no están asociados al proceso evaluado, sino a uno de sus efectos. También se denominan efectos indirectos las variaciones en la capacidad productiva derivadas de los cambios que el proceso evaluado produce en la mortalidad y en la morbilidad de los individuos<sup>12</sup>.

#### Cuantificación y medida de los efectos.

La evaluación económica es un ejercicio de cuantificación. Se distinguen diversas etapas: la medición, la valoración y los ajustes temporales y por incertidumbre.

Una vez medidos o cuantificados los efectos en las unidades específicas propias de la naturaleza de cada efecto, es preciso valorarlos en una unidad única, homogénea, que permita su adición o sustracción. Se utilizan para ello las unidades monetarias. El hecho de que los resultados de la evaluación económica se expresen en términos monetarios, no implica que la evaluación económica se ocupe especialmente de los efectos monetarios o financieros de las opciones.

#### Ajustes temporales y por incertidumbre.

Un aspecto muy importante en la cuantificación de los efectos es la determinación del horizonte temporal del análisis, es decir, el periodo del tiempo en el que se van a considerar los efectos de los tratamientos. El horizonte temporal debería cubrir, en teoría, toda la duración potencial de la vida de los individuos o de los colectivos implicados. En la práctica por no existir información relativa a los efectos a largo plazo de los tratamientos, el horizonte temporal se suele reducirse a periodos más cortos.

#### ▪ Presentación de los resultados.

En la presentación de los resultados de un análisis de costo-efectividad (ACE) o de un análisis de costo-utilidad (ACU) es importante incluir tanto los índices sintéticos de eficiencia (costo por año de vida ganado, costo por año de vida ajustado por calidad, costo por infección evitada) para cada opción o supuesto, como los resultados intermedios desagregados de las variables que dan lugar a dichos indicadores sintéticos.

Es conveniente presentar los flujos anuales de costos y beneficios a lo largo del periodo incluido en el horizonte temporal y no solo los valores actualizados. Es importante la presentación por separado de los componentes habituales del gasto, unidades de recursos (estancias, pruebas, analíticas, horas de trabajo) y valores monetarios unitarios (costo medio).

La presentación de los resultados es un aspecto especial de un análisis de evaluación. El principio básico del análisis farmacoeconómico es la elección entre diferentes

alternativas de uso de los recursos y estas decisiones deben considerar tanto los costos como los resultados<sup>12</sup>.

### **2.3.2 Determinación de efectos de la evaluación económica.**

Los efectos de la evaluación económica son de dos tipos: los efectos sobre los recursos o costos y los beneficios. Muchas veces se entiende como beneficios los efectos deseados o que tienen una asociación positiva por el bienestar (años y calidad de vida ganados, recursos ahorrados),

Y como costos los beneficios no deseados o que tienen una asociación negativa con el bienestar (valor de los recursos empleados o empeoramiento de la salud).

#### **2.3.2.1.1 Medida de costos.**

Los costos se clasifican en directos, indirectos e intangibles (Cuadro 2). Los costos directos incluyen los gastos médicos y no médicos que forman parte integral del proceso clínico que se evalúa<sup>13</sup>. Los costos indirectos no se asocian al proceso evaluado sino a uno de sus efectos, como la pérdida de la capacidad productiva; suelen ser difíciles de medir y se incluyen según criterio personal.<sup>14</sup>

Los costos intangibles se asocian a entidades inmateriales difíciles de cuantificar, como el dolor o la salud, y su inclusión en los análisis farmacoeconómicos es excepcional, aunque deben tenerse en cuenta cuando se analiza la calidad de vida. Los costos directos son los que se pueden considerar en los estudios farmacoeconómicos.<sup>15,16</sup>

Todos los análisis deberían especificar los costos de la práctica dependiendo de la perspectiva del análisis<sup>17</sup>.

Un ejemplo sería la perspectiva del hospital donde el análisis sería improbable que se incluyeran costos de morbilidad a largo plazo.

#### **Cuadro 2. Clasificación de los costos**

Costos directos médicos	Hospitalización, consultas, fármacos, tratamiento de efectos adversos, pago a médicos, análisis de laboratorio, pruebas diagnósticas.
Costos directos no médicos	Comida, transporte, alojamiento, ayudas a domicilio, cuidado familiar, fisioterapia.
Costos indirectos	Ausentismo laboral, disminución del rendimiento laboral, pérdida de capacidad productiva.
Costos intangibles	Dolor, sufrimiento.

### **2.3.2.1.2 Medida de beneficios.**

Los efectos sobre la salud suelen ser más difíciles de cuantificar. Se utilizan variables clínicas como aumento de la supervivencia o porcentaje de pacientes curados, pero es más importante medir la calidad de vida.<sup>18</sup>.

En el caso de la terapia antineoplásica, en un estudio de costo-efectividad se mide la mortalidad y el número de ingresos hospitalarios o el porcentaje de pacientes sin recaídas.

En resumen, las estrategias de gestión que reducen el periodo de estancia y proporcionan alternativas de tratamiento menos costosas para mejorar la atención sanitaria<sup>19</sup>.

### **2.3.3 Tipos de análisis farmacoeconómicos.**

Existen cuatro tipos de estudios farmacoeconómicos, que se diferencian entre sí por la forma en que miden los efectos de la salud:

- 1) En términos monetarios: un análisis de costo-beneficio (ACB).
- 2) En unidades clínicas; un análisis de costo-efectividad (ACE).
- 3) Un impacto sobre la calidad de vida: un análisis costo-utilidad (ACU).
- 4) Asumiendo igualdad entre las opciones: un análisis de minimización de costos (AMC)<sup>20</sup>.

El ACE y el ACB son técnicas analíticas similares a los costos de una inversión sanitaria se evalúan de la misma forma, de modo que el ACB las medidas de los resultados clínicos o de la efectividad se suelen convertir también en unidades monetarias<sup>21</sup>.

### **2.3.4 Análisis de costo /efectividad (ACE).**

El análisis de costo-efectividad (ACE) es una forma de evaluación económica en que se comparan los efectos positivos y negativos de dos o más opciones de un mismo programa o intervención sanitaria<sup>22</sup>. Los costos se evalúan en unidades monetarias y los beneficios en unidades naturales de efectividad, que depende de lo que se está evaluando<sup>15</sup>.

Un ACE compara los costos monetarios netos de una inversión de atención sanitaria con algún tipo de medida del resultado clínico o de efectividad, como la mortalidad o los años de vida ganados.

El método de AMC estudia los resultados de procedimientos alternativos que son iguales o similares. Entonces la atención puede centrarse en los costos para identificar la opción menos cara. Sin embargo, en un ACE los resultados no son parecidos. Tanto los costos como las consecuencias de las opciones alternativas deben considerarse<sup>20</sup>.



Si un tratamiento no tiene efectos sobre la supervivencia, su efectividad se ha de medir en términos de su impacto sobre la calidad de vida.

En el marco de la evaluación económica, una medida muy utilizada es el año de vida ajustado por calidad (AVAC), que permite medir los beneficios en una escala de salud unidimensional y expresar la eficiencia en términos de coste por AVAC<sup>2</sup>. Este tipo de análisis se denomina costo-utilidad (ACU) y el tipo de análisis apropiado cuando las opciones comparadas tienen efectos sobre la supervivencia y sobre la calidad de vida<sup>22, 23</sup>.

Durante la última década los estudios que se centran en el análisis de costo-efectividad y costo-beneficio en la atención sanitaria se han vuelto cada vez más relevantes<sup>22</sup>. Ahora son muchos los médicos familiarizados con el uso de métodos económicos en la evaluación de prácticas y tecnologías de la atención sanitaria<sup>23</sup>.

El crecimiento en la literatura sobre costo-efectividad en los años setenta no estaba acompañado de un incremento en cuanto a la calidad de los análisis<sup>10</sup> y la especificación inapropiada de los costos era un problema metodológico frecuente<sup>24</sup>. Estos déficits se han superado con el paso del tiempo.

El hecho de que no haya habido una mejora en el uso de los análisis de los estudios económicos hasta fechas recientes se puede deber a que el análisis de costo-efectividad es un método complejo y es difícil de llevar a cabo correctamente sin un entrenamiento específico en el uso de estas técnicas analíticas. Una falta de escrutinio y de verificación podría ser una de las explicaciones de por qué los métodos de ACE y ACB no se han incorporado mejor a la práctica médica.

### **2.3.5. Expresión de los resultados**

Muchos análisis de costo-efectividad y costo-beneficio son estudios complejos, por lo que la presentación de los resultados deberá hacerse de tal forma que permita una interpretación adecuada. La forma más aceptada de expresión de los resultados propuesta por Drummond y col<sup>10</sup>. Es la siguiente:

- (AMC) Análisis de minimización de los costos.

C1 (costos directos)

C1 + C2 (costos directos + costos indirectos)

- (ACE) Análisis de costo-efectividad.

$(C1 + C2) / E$  (c. directos + c. indirectos) / efectos de la salud.

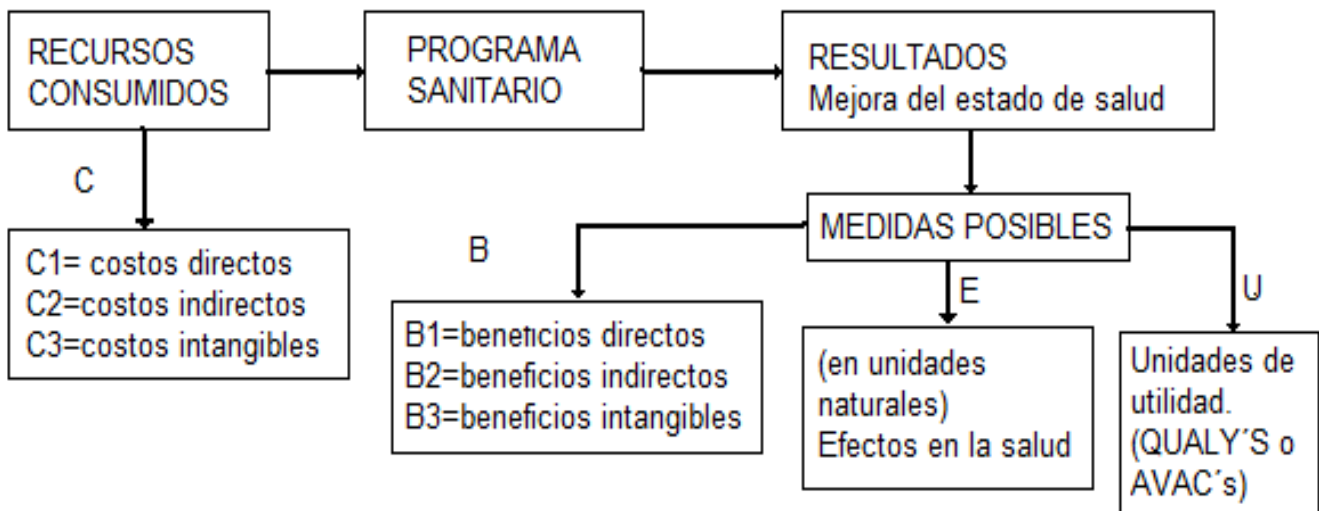
$(C1 + B1) / E$  (c. directos – beneficios directos) / efectos de la salud.  
 $(C1 + C2 - B1 - B2) / E$  (c. directos + c. indirectos – b. directos – b. Indirectos) / e. salud.

- (ACB) Análisis de costo beneficio.

Cociente de beneficio-costo  $(B1 + B2) / (C1 + C2)$   
 Beneficio neto  $B1 + B2 - C1 - C2$   
 A veces se incluye también  $C3$  y  $B3$ .

- (ACU) Análisis de costo-utilidad.

$(C1 + C2) / U$  (c. directos + c. indirectos) / utilidad  
 $(C1 + B1) / U$  (c. directos – beneficios directos) / utilidad  
 $(C1 + C2 - B1 - B2) / U$  (c. directos + c. indirectos – b. directos – b. indirectos) / utilidad.



**Figura6. Componentes de la evaluación económica.**  
**2.3.6 MEDIDAS DE EFECTIVIDAD**

Para llevar a cabo un análisis de costo-efectividad es necesario tener medidas de efectividad adecuadas, dependiendo de los objetivos de las intervenciones. Las medidas más comunes utilizadas han sido “vidas salvadas” y “años de vida ganados”. Así el equipo de Boyle, en un estudio sobre cuidados intensivos neonatales, midió la efectividad en

términos de mortalidad en el momento de alta del recién nacido y la razón de costo-efectividad en términos de costos adicionales por vida salvadas<sup>25</sup>.

Tanto Ludbrook como Churchill han investigado tratamientos alternativos para la etapa final de la enfermedad renal. Midieron la efectividad en términos de años de vida salvados para medir la efectividad<sup>25, 26</sup>.

Culyer y Maynard en un estudio acerca de costo-efectividad relativo a la cirugía frente al tratamiento farmacológico con cimetadina para la úlcera duodenal llegaron a la conclusión que la terapia no quirúrgica era más costo-efectiva que la cirugía.

En el caso de la efectividad del tratamiento antineoplásico, se podría expresar la efectividad en número de ingresos hospitalarios o número de fallecimientos de pacientes LAL en el hospital.

Los indicadores de efectividad más utilizados son:

- La reducción de la incidencia de una enfermedad.
- La reducción de los factores de riesgo.
- La reducción de cualquier variable relacionada negativamente con la salud.
- La reducción de la mortalidad general por una causa específica.
- Los años de vida ganados, es decir, el aumento de la supervivencia, o de la esperanza de vida.
- Los años de vida ganados libres de la enfermedad o de la incapacidad (mejor calidad de vida).

A veces el término de costo-efectividad se utiliza ambiguamente para referirse a todas las formas de evaluación económica.

La medida de los beneficios puede realizarse de distintas maneras, tanto prospectiva (ensayo clínico) como retrospectivamente apoyándose en datos de la literatura médica ya existente y en la opinión de expertos<sup>27</sup>.

Deben medirse todos los costos considerados relevantes dependiendo de la perspectiva del estudio. Como en el caso de los beneficios, los costos pueden medirse de forma prospectiva. Los costos deben actualizarse y reflejar los costos actuales del mercado. El valor de la moneda actual es mayor que el valor que tendrá en el futuro, de modo que los costos y beneficios futuros deben actualizarse.

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Leucemia Linfoblástica Aguda corresponde al 80% de las Leucemias Agudas en la niñez, se presenta de 3 a 5 casos por cada 100 000 niños, y su incidencia se da en niños de 3-5 años de edad. En los últimos 25 años se ha registrado un incremento del 10% en la incidencia de LAL, que es superior en los niños que en las niñas, en proporción 2:1. En el Instituto Nacional de Pediatría se atienden eficientemente, a pacientes con esta patología y con el trabajo en equipo de diferentes especialistas en hematología y oncología y de otras disciplinas se pretende disminuir el índice de mortandad de esta.

Pero ¿por qué hacer el análisis farmacoeconómico? . Con este estudio se pretende evaluar la relación del costo efectividad en el tratamiento de los pacientes pediátricos del INP, cuya terapéutica incluye la quimioterapia como estrategia antineoplásica para facilitar la elección del tratamiento fármaco terapéutico que conlleve a mejorar la calidad de vida del paciente y su familia. Dado que el bienestar no se puede medir directamente, la evaluación económica en este estudio se centra en la identificación, medida y valoración de los efectos que tienen una relación directa con el bienestar.

#### **4. OBJETIVOS**

- Estimar mediante un análisis de costo-efectividad los beneficios aportados por la terapia antineoplásica a una población pediátrica de nivel medio bajo diagnosticada con Leucemia Linfoblástica Aguda.
- Evaluar los costos del tratamiento antineoplásico en los pacientes con leucemia Linfoblástica Aguda.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con Leucemia Linfoblástica aguda, hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría de nivel medio y bajo, atendidos en el periodo de Febrero – Agosto 2008.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se tomaran en cuenta aquellos pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda hospitalizados en el servicio de Hematología, de nivel medio y bajo, atendidos en el periodo de Febrero-Agosto del 2008.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Aquellos pacientes ambulatorios y niños con neoplasias diferentes a Leucemia Linfoblástica Aguda.

### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Aquellos pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda atendidos en otro hospital diferente al Instituto Nacional de Pediatría.

### VARIABLE

Costo de hospitalización por día de estancia.  
Costo de los fármacos antineoplásicos.  
Costo de las pruebas de laboratorio

### DISEÑO ESTADÍSTICO

Se realizó el cálculo de medias descriptivas para la obtención de frecuencias, porcentajes y medias para las variables descriptivas.

El diseño del estudio fue transversal, la muestra se integró utilizando un registro de pacientes diagnosticados con Leucemia Linfoblástica Aguda de 0-18 años hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría entre el periodo comprendido entre Febrero y Agosto del 2008 en el servicio de hematología, que recibieron tratamiento antineoplásico.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron dos: en primer lugar ser pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Pediatría; y segundo lugar ser atendidos en el servicio de hematología y recibir por parte de los especialistas tratamiento antineoplásico. Sólo cumpliendo éstas dos premisas se considera el paciente hospitalizado incluido en el análisis.

La muestra de estudio incluyó una población total de 161 pacientes hospitalizados atendidos en el servicio de hematología, de esta población se tomaron en cuenta 113 pacientes que recibieron tratamiento, a los que se les dio seguimiento durante su periodo de estancia en el hospital mediante la revisión del historial clínico.

#### **5.1. Recursos utilizados en el cálculo de los costos:**

Atención global de los pacientes hospitalizados incluyen las pruebas de laboratorio y diagnóstico, medicación para pacientes hospitalizados.

Se utilizaron los registros de medicación a pacientes hospitalizados proporcionados por el servicio de enfermería y se emplearon además datos proporcionados por la Dirección de Planeación del INP, con el fin de registrar costos por ingreso hospitalario, costo de las pruebas de laboratorio y de diagnóstico en base al tabulador de cuotas de recuperación 2008.

Se analizaron los registros de los días de atención sanitaria y las pruebas de laboratorio solicitadas por el médico mediante una base de datos computarizada. Los costos fueron examinados bajo una perspectiva social pero que se considera que refleja solo el gasto de los recursos de atención sanitaria, es decir gastos directos y no indirectos como son los salarios y la productividad perdida por enfermedad o muerte. Se calculó el costo de la atención sanitaria añadiendo los costos por día de hospitalización, costos de las pruebas de laboratorio y el costo de la medicación antineoplásica.

No se tomaron en cuenta los días de medicación en el hogar, ni los costos de atención de cuidado a largo plazo. El costo de atención de pacientes hospitalizados se estimó en función de los días que permanecieron hospitalizados en el servicio de hematología en el Instituto, multiplicado por el costo total medio de la estancia hospitalaria.

## 6. RESULTADOS

### 6.1 Estudio de los pacientes hospitalizados medidas de efectividad: ingresos hospitalarios y fallecimientos.

Siguiendo una selección de pacientes hospitalizados en el Servicio de hematología en los siete meses del estudio, se registró un total de 161 ingresos hospitalarios de los cuáles 113 recibieron tratamiento antineoplásico, en el periodo de estudio se registraron 3 defunciones, una defunción en los pacientes con tratamiento, y dos defunciones en el resto de los pacientes que no recibieron tratamiento.

**Cuadro 3. Sexo de la población de estudio de los pacientes hospitalizados.**

	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
<b>Sexo masculino</b>	66.66% (20)	68.42% (13)	69.56% (16)	63.63% (14)	66.66% (16)	70% (14)	78.26% (18)
<b>Sexo femenino</b>	33.33% (10)	31.57% (6)	30.43% (7)	36.36% (8)	33.33% (8)	30% (6)	21.73% (3)

En la (Cuadro 3), se muestra la prevalencia en cuanto al sexo de la población de estudio, los resultados son acordes con lo que se reporta en la literatura. La mayoría de los pacientes pertenecían al sexo masculino en proporción 2:1 y predominó el grupo de 0-7 años de edad, lo cual se asemeja a los resultados obtenidos por Berino<sup>28</sup>.

Con relación a su lugar de residencia 53.1% de los pacientes residían en el Estado de México. El 62% de los pacientes eran foráneos respecto del sitio donde se ubica en Instituto Nacional de Pediatría (ciudad de México).

En el caso del primer mes el número total de ingresos en el servicio de Hematología fue de 30, pero solo 20 cumplieron con los criterios de estudio. Durante el segundo periodo el total de ingresos fue de 19 pero sólo 10 fueron incluidos en el estudio y en este periodo también fue registrada una defunción de un paciente que recibía tratamiento. En el tercer periodo se registraron 23 pacientes pero sólo 14 cumplieron con las especificaciones establecidas, sin embargo, lamentablemente se registraron 3 defunciones 2 de los pacientes que fallecieron no recibían tratamiento y el tercer paciente que falleció estaba recibiendo tratamiento, en el cuarto periodo se registraron 24 ingresos pero sólo 15 cumplieron con los criterios establecidos, en el quinto periodo se registraron 22 ingresos, en el sexto periodo se registraron 20 ingresos pero sólo 16 cumplieron con los resultados establecidos, en el séptimo periodo se registraron 23 pacientes y se observó un incremento de los pacientes que recibieron tratamiento.

En este estudio, de acuerdo con los criterios de inclusión la muestra de estudio equivale a 113 (86.93%) del total de pacientes atendidos en el servicio de Hematología en el INP.



## 6.2 Causas de ingreso de pacientes con LAL incluidos en el estudio según criterio.

Durante el periodo comprendido en el estudio se registraron las siguientes causas de ingreso hospitalario:

- Nivel sistémico; 60% de los pacientes presentaron síndrome febril, 50% presentaron un malestar general y 40% presentaron palidez.
- De los efectos hematológicos por invasión medular destacaron el síndrome anémico en un 45% de los casos, presentándose así, anemia, taquicardia, fatiga, palidez y disnea.
- El 61% de los pacientes presentaron síndrome infeccioso con síntomas como neutropenia y fiebre, destacando así, infecciones causadas por bacterias Gram negativas. En un 60.9% de los casos se encontraron microorganismos como, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*. Entre las infecciones causadas por bacterias Gram positivas destacó el *Staphilococcus epidermidis* y *Staphilococcus hominis*.
- 48% de los pacientes presentó síndrome hemorrágico, destacando anomalías como trombocitopenía, petequias, equimosis y sangrado a cualquier nivel.

## 6.3. Estudio de costos mensuales como paciente ingresado.

Se tomaron como referencia las tablas 4,5 y 6 en donde se resumen los costos del tratamiento antineoplásico para LAL habitual, obteniendo así el costo total de todas las fases de tratamiento; inducción a la remisión, consolidación y mantenimiento obteniéndose un costo total de \$ 13,951.27 por paciente basado en los costos de compra del INP.

**Cuadro 4. Costo de los fármacos utilizados para el tratamiento antineoplásico de acuerdo al protocolo de tratamiento de la fase inducción a la remisión para LAL habitual, la fuente es el contrato de licitación para la compra de antineoplásicos.**

Días de tratamiento	Fármaco	Dosis mg	Costo por mg	Costo total por dosis
<b>INDUCCIÓN A LA REMISIÓN</b>				
5	VCR	2	\$ 59.00	\$ 590.00
2	Doxorrubicina	30	\$ 7.00	\$ 420.00
29	Dexametasona	6	\$ 1.23	\$ 214.02
6	L-Asparagnasa	10 000 UI	\$ 0.09	\$ 5,400.00
3	MTX	12	\$ 0.61	\$ 21.96

3 Hidrocortisona                      24 \$                      0.17 \$                      12.24

**Cuadro 5. Costo de los fármacos antineoplásicos utilizados en la fase de consolidación en el tratamiento de LAL.**

<b>CONSOLIDACIÓN</b>					
1	VCR	2	\$	59.00	\$ 118.00
<b>1er ciclo de Metrotexate</b>					
1	MTX	2000	\$	0.61	\$ 1,220.00
1	Ác. Folinico	15	\$	3.35	\$ 50.25
1	MTX	15	\$	0.61	\$ 9.15
1	Hidrocortisona	15	\$	0.17	\$ 2.55
1	Ara C	30	\$	0.46	\$ 13.80
4	Etoposido	150	\$	0.60	\$ 360.00
4	Ara C	300	\$	0.46	\$ 552.00
1	VCR	2	\$	59.00	\$ 118.00
<b>Segundo ciclo de Metrotexate</b>					
1	MTX	2000	\$	0.61	\$ 1,220.00
1	Ac. Folinico	15	\$	3.35	\$ 50.25
1	MTX	15	\$	0.61	\$ 9.15
1	Hidrocortisona	15	\$	0.17	\$ 2.55
1	Ara C	30	\$	0.46	\$ 13.80
1	CFM	1000	\$	0.18	\$ 180.00
8	Ara C	80	\$	0.46	\$ 294.40
21	Dexametasona	10	\$	1.23	\$ 258.30
1	VCR	2	\$	59.00	\$ 118.00
1	VCR	2	\$	59.00	\$ 118.00
<b>Tercer ciclo de Metrotexate</b>					
1	MTX	2000	\$	0.61	\$ 1,220.00
1	Ac. Folinico	15	\$	3.35	\$ 50.25
1	MTX	15	\$	0.61	\$ 9.15
1	Hidrocortisona	15	\$	0.17	\$ 2.55
1	Ara C	30	\$	0.46	\$ 13.80
1	CFM	1000	\$	0.18	\$ 180.00
8	Ara C	80	\$	0.46	\$ 294.40
21	Dexametasona	10	\$	1.23	\$ 258.30
1	VCR	2	\$	59.00	\$ 118.00
5	Dexametasona	6	\$	0.18	\$ 5.40
1	Ara C	120	\$	0.46	\$ 55.20
1	Doxorrubicina	30	\$	7.00	\$ 210.00
5	Dexametasona	6	\$	0.18	\$ 5.40

VCR. Vincristina

MTX. Metrotexato

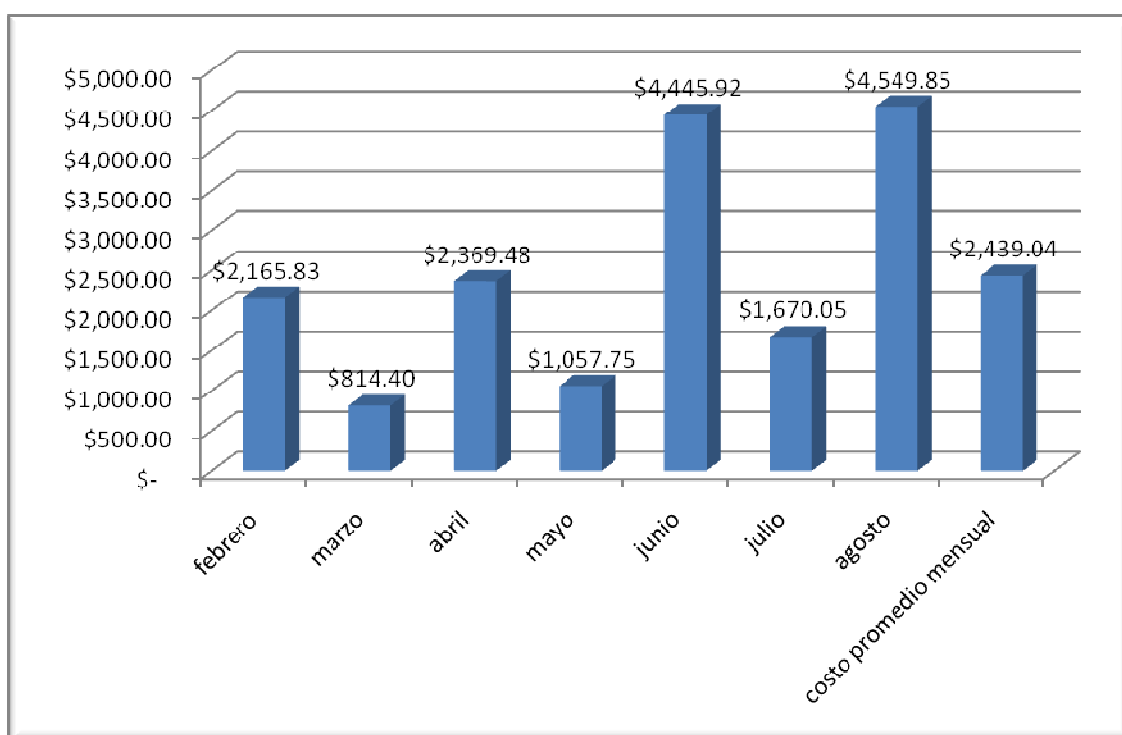
Ara C. arabinosido de citosina  
CFM. Ciclofosfamida

**Cuadro 6. Costo de los fármacos utilizados en la etapa de mantenimiento para el tratamiento de LAL.**

Mantenimiento					
60	Dexametasona	6	\$	0.18	\$ 64.80
8	MTX	20	\$	0.61	\$ 97.60
Costo total					\$ 13,951.27

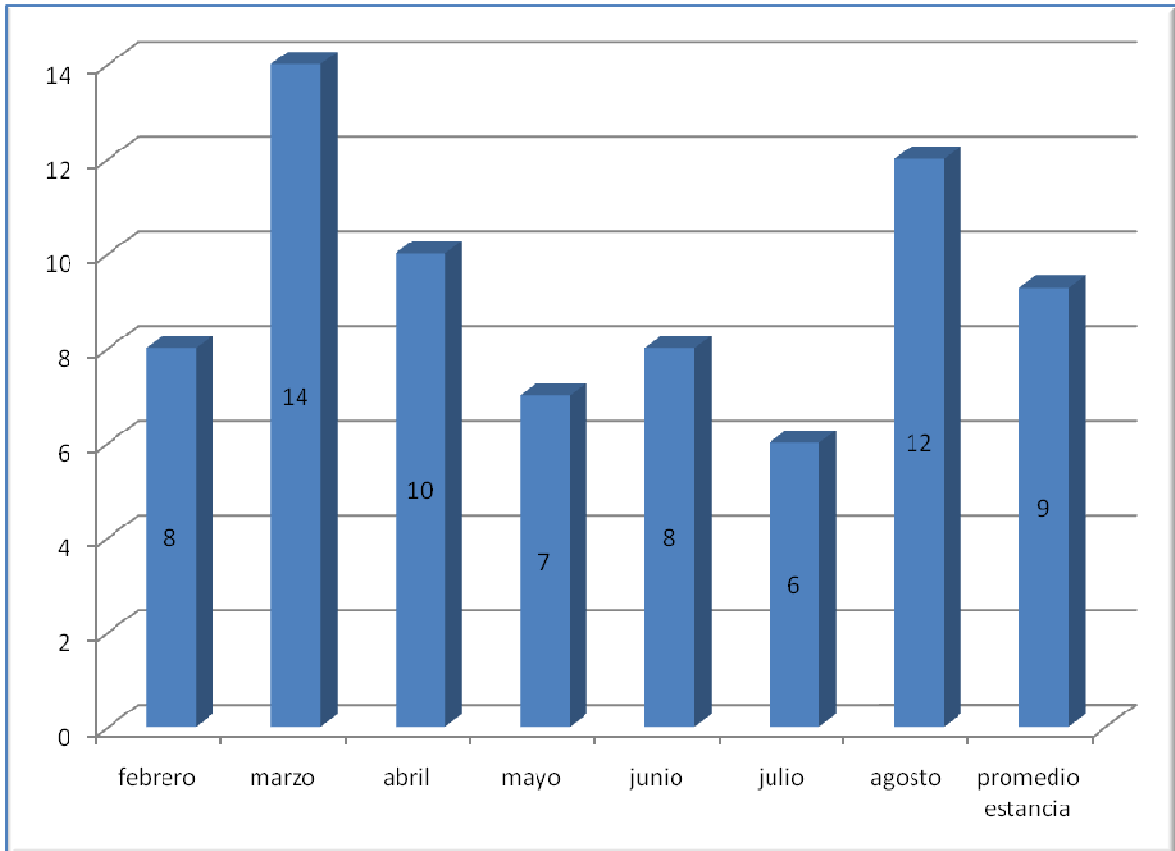
**Costo de hospitalización del paciente ingresado en el periodo comprendido de Febrero a Agosto del 2008.**

Los costos de hospitalización de los pacientes ingresados fueron calculados en \$493.33 por día y \$ 4440.04 por estancia hospitalaria; éste cálculo corresponde al producto de la estancia media (9 días), considerando que un día de hospitalización para el Nivel 2 asciende a \$ 30.00 multiplicado por el costo de las pruebas de laboratorio, y finalmente por el promedio del costo del tratamiento antineoplásico, por estancia (\$ 2439.04).



**Figura 7. Costo promedio mensual del tratamiento de LAL habitual.**

La estancia hospitalaria varió entre 4 y 34 días con un promedio de 9 días (Figura 8).



**Figura 8. Estancia media mensual por paciente.**

- **Costo anual de la atención sanitaria por paciente.**

Considerando que el gasto de la atención sanitaria es equivalente cada mes ya que se requiere de un seguimiento constante y riguroso del estado general del paciente, para continuar con cada una de las fases del tratamiento incluidas la inducción, intensificación, y mantenimiento. Así como el uso de cada uno de los recursos disponibles para su control y seguimiento, se estima que el costo anual para el tratamiento asciende a \$ 53 280.48.

- **Costos de laboratorio del paciente ingresado de Nivel 2 en el INP.**

Los datos de las pruebas de laboratorio fueron obtenidos gracias a una base de datos computarizada de uso exclusivo del área médica en el INP.

**Cuadro 7. Costos de los estudios de laboratorio de acuerdo al nivel de cobro, con base o al Tabulador de cuotas de recuperación 2008 INP.**

Estudios pruebas iniciales	Costo nivel 2	Nivel K
Biometría hemática completa	\$21.00	\$103.00
Pruebas de función hepática	\$55.00	\$888.00
Pruebas de función renal	\$61.00	\$787.00
LDH	\$23.00	\$369.00
Glucemia	\$5.00	\$75.00
Proteínas	\$12.00	\$99.00
Triglicéridos	\$11.00	\$178.00
Grupo sanguíneo RH	\$8.00	\$130.00
Estudio básico de hemostasia	\$26.00	\$435.00
Serologías víricas HIV, HB, CMV, VEB.	\$89.00	\$1447.00
Cultivos bacterianos, fúngicos.	\$62.00	\$1272.00
Fosfatasa ácida	\$5.00	\$75.00
Fosfatasa alcalina	\$5.00	\$75.00
<b>Total</b>	<b>\$383.00</b>	<b>\$5,933.00</b>

Estudios pruebas diagnósticas	Costo nivel 2	Costo nivel K
Examen cito morfológico	\$19.00	\$304.00
Estudio de marcadores inmunológicos	\$241.00	\$3022.00
Subpoblación de linfocitos	\$136.00	\$2206.00
Cariotipo de médula ósea	\$123.00	\$2005.00
Estudios de FISH o PCR	\$144.00	\$2340.00
Estudio citoquímico de LCR	\$11.00	\$178.00
Metotrexate	\$12.00	\$316.00
<b>Total</b>	<b>\$ 686.00</b>	<b>\$ 10.371</b>

Otras pruebas	Costo nivel 2	Costo nivel K
---------------	---------------	---------------

<b>Radiografía de torax</b>	\$22.00	<b>\$359.00</b>
<b>Ecografía abdominal</b>	\$22.00	<b>\$359.00</b>
<b>TC craneal</b>	\$28.00	<b>\$455.00</b>
<b>Ecocardiogramas</b>	\$280.00	<b>\$4555.00</b>
<b>Total</b>	<b>\$332.00</b>	<b>\$5728.00</b>

En el INP los costos de laboratorio están determinados por el estado socioeconómico del paciente, el nivel 2 corresponde a los pacientes de escasos recursos, aproximadamente el 80% de los pacientes atendidos en este Instituto pertenecen a este nivel, el nivel K corresponde a los pacientes con recursos económicos altos, en el Cuadro 7. se muestra una comparación de las cuotas de recuperación para cada nivel.

#### 6.4. ESTUDIO DE COSTO EFECTIVIDAD.

Basándose en la esperanza de vida proyectada con tratamiento antineoplásico se calculó la efectividad en éste estudio.

La efectividad se midió en términos de esperanza de vida, es decir en años estimados de supervivencia en dicho periodo de estudio en referencia y otras investigaciones. Pui y colaboradores determinaron que correspondía a 10 años después del tratamiento, en un estudio realizado en un total de 856 pacientes en el periodo de 1962-1992 en trece clínicas diferentes<sup>29</sup>.

Aplicando la fórmula propuesta por Drumond<sup>10</sup> en el análisis de costo efectividad:  $(C1+C2)/E$  y dado que en éste caso solo existían los costos directos se llegó a un valor en el numerador de \$53 280.48 que correspondió al costo anual de atención sanitaria por paciente de LAL.

#### Cuadro 8. Relación costo-efectividad de la atención integral del paciente.

	<b>Año 2008-2009</b>
<b>C1: numerador</b>	\$ 53 280.48
<b>E: años de vida</b>	10 años
<b>Proporción C/E</b>	\$ 5 328.048

## 6. DISCUSIÓN

La farmacoeconomía es la aplicación del análisis económico en el campo de los medicamentos, habitualmente se utiliza como sinónimo de evaluación económica de insumos para la salud. Otras veces se utiliza en sentido más amplio, que incluye otras formas de análisis de medicamentos y su estructura, organización y regulación, la farmacoeconomía se encuentra inmersa dentro de una disciplina más amplia evaluación de tecnología sanitaria. La OMS considera tecnología sanitaria a aquellos equipos, medicamentos, técnicas y procedimientos que intervienen en el campo de salud. Por lo tanto la evaluación económica se define como el análisis comparativo de las acciones alternativas tanto en términos de costos y efectos sobre los recursos como los efectos sobre la salud.

La formulación de un análisis costo efectividad (ACE), lleva directamente a la construcción de la formulación de costo efectividad, en la que el gasto neto de recursos en atención sanitaria (una medida monetaria), va en el numerador y la mejora neta en términos de salud (una medida no monetaria) va en el denominador<sup>30</sup>.

El ACE se ha convertido en una herramienta básica en la evaluación de prácticas sanitarias, donde a partir de recomendaciones se pretende mejorar la calidad y la accesibilidad de los recursos sanitarios<sup>30</sup>.

La LAL representa 80% del total de las leucemias infantiles, y ha sido ésta, afortunadamente, la que mejor ha evolucionado con relación a la moderna terapia<sup>2</sup>. Antes de la época de los tratamientos quimioterapéuticos, las leucemias agudas en cualquiera de sus formas eran enfermedades de evolución rápidamente fatal. Desde el descubrimiento por Sidney Farber de la acción anti leucémica de un antifolato, la aminopterina, se inicia un lento pero constante avance en la lucha contra esta enfermedad mediante la elaboración de protocolos de tratamiento combinado de forma científica y evaluando los resultados en estudios cooperativos a nivel nacional e internacional.

Los grandes avances en la terapia multifármaco han permitido que en la LAL se obtengan remisiones completas en el casi 100% de los casos y que la supervivencia libre de enfermedad a los treinta meses sea del 86%. Si comparamos estos resultados con los obtenidos hace no más de 20 años, solo el 34% de los pacientes alcanzaba remisiones libres de enfermedad de larga duración<sup>28</sup>.

La terapia multifármaco surgió por el interés en investigar la posibilidad de sincronizar las células tumorales, de manera que todas se encuentren en la misma fase del ciclo, si esto se lograra mientras las células normales permanecieran asincrónicas, sería

posible aumentar la vulnerabilidad a ciertos fármacos administradas en el momento adecuado y, en consecuencia, el índice terapéutico de estos.

En este estudio se realizó una revisión de los registros médicos de 113 pacientes con LAL, registros obtenidos, de paciente hospitalizados y atendidos en el periodo Febrero- Agosto 2008 en el servicio de Hematología INP, y que recibieron tratamiento antineoplásico, mediante una terapia multifármaco basada en el protocolo de tratamiento para LAL convencional. De estos registros se obtuvo que la prevalencia respecto al sexo en esta patología, se presenta en mayor proporción en el sexo masculino que en el femenino proporción 2:1, predominó además el grupo de 0-7 años de edad. Respecto al sitio de residencia el 62% de los pacientes eran foráneos.

Las causas más frecuentes de ingreso hospitalario fueron síndrome febril en un 50%, síndrome infeccioso en un 61%, tanto el síndrome febril como el síndrome infeccioso son consecuencias de la proliferación de blastos en sangre periférica.

En este estudio también se analizó el costo mensual como paciente hospitalizado, tomando en cuenta los días promedio de estancia hospitalaria los cuales fueron de 4 y 34 días con un promedio de 9 días, de este modo se obtuvo un costo de \$4 440.04, por estancia hospitalaria.

Las pruebas de laboratorio más importantes para el diagnóstico y tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda son el aspirado de medula ósea el cual debe ser evaluado por un Médico especialista en Hematología, este estudio es el definitivo para el diagnóstico, además de este estudio se requiere la constante evaluación de la biometría hemática completa para evaluar las cantidades de Leucocitos presentes en sangre periférica, así como el análisis del frotis sanguíneo para la evaluación de los diferentes tipos de células o estirpes celulares presentes en sangre periférica, el costo de los estudios de las pruebas iniciales equivale a \$ 383.00. Pruebas de diagnóstico \$686.00, otras pruebas \$ 332.00, según el Cuadro 6.

En nuestro estudio el costo promedio por hospitalización durante un año equivale a \$ 53 280.48 en pacientes no trasplantados y de nivel económico 2, el cual predomina en todos los pacientes en el instituto y equivale a más del 80% de los pacientes tratados en esta institución.

Los resultados sugieren que las expectativas de costo para el tratamiento de LAL, varían sustancialmente basados en lo siguiente: la clasificación según riesgo si se requiere de trasplante de médula ósea, la presencia de episodios infecciosos, y las recaídas o recaídas y gracias a los actuales programas como EL Sistema de Protección en Seguridad Social (SPSS) es posible proveer ayuda financiera a pacientes pediátricos que no cuentan con seguro social.



La estimación del costo promedio de estudios anteriores para LAL se calcula en aproximadamente \$360, 974. 3 y en \$632.89 en pacientes transplantados<sup>31</sup>. Y gracias a la presión para que el sistema público de atención medica asegure el acceso de atención primaria y a servicio de hospitalización de alta calidad, en el 2003, una importante reforma en salud creó el sistema de protección social en salud (SPSS), que generó nuevas reglas de financiamiento tanto para intervenciones de salud pública, como para la atención Medica, esta última financiada a través de un componente de aseguramiento, denominado seguro popular,<sup>32,33</sup> y será en 2010 cuando se espera la cobertura total<sup>33,34</sup>. Sin embargo este financiamiento cubre solamente los costos directos que incluyen tratamiento, hospitalización, pruebas de laboratorio, los cuales conforman la atención medica hospitalaria, y no cubre los costos indirectos asociados con el uso del tiempo como: las pérdidas de ingreso de uno o ambos padres por ausencia en el trabajo, ni los gastos por ayuda doméstica debido a la ausencia de los padres en el hogar<sup>35,36</sup>.

Dentro de los principales problemas para obtener una remisión de la LAL completa se encuentran la capacidad de las células tumorales para activar mecanismos de defensa eficaz contra los agentes cito tóxicos, tanto física como química, es un grave obstáculo para el éxito de la quimioterapia.

Durante los últimos 50 años el tratamiento antineoplásico en niños ha tenido avances significativos, se estima una supervivencia de 78% al 83%, gracias a los diferentes protocolos de tratamiento que han sido evaluados constantemente y gracias a esto se han determinado los efectos adversos aunados a este tipo de terapia y las posibles modificaciones en los diferentes protocolos de tratamiento que disminuyan la incidencia de recaídas y logren un mayor efecto terapéutico, con una disminución de los efectos adversos<sup>28</sup>.

El costo del tratamiento en este estudio por año asciende a \$ 53, 280.48. La Leucemia en menores de 15 años de edad, cuando es tratada adecuada y oportunamente, puede remitir clínicamente. Diversos estudios hechos en países como Estados Unidos de América, han señalado que en 80% de los casos los pacientes bien nutridos sobreviven los primeros cinco años posteriores a su diagnóstico<sup>37</sup>. Por lo tanto el estado nutricional es un factor primordial para la eficacia del tratamiento multifármaco, lamentablemente un alto porcentaje de pacientes presentan desnutrición, principalmente los pacientes que viven en el Interior de la República Mexicana, aunado a que son de bajos recursos es probable que el tiempo para un diagnóstico oportuno sea mayor debido a que los servicios de salud de alta especialidad no están a su alcance.

En México; los estudios de gasto de los hogares han estimado que el bolsillo representa aproximadamente 49% del gasto total en la salud<sup>32</sup>. Se calcula que entre 2 y 3 millones de hogares destina una tercera parte de sus ingresos para la atención de su salud y que este porcentaje tiende a ser mayor en las familias más pobres.

El impacto económico de la atención de la salud al aunar todos los gastos asociados con la atención y la pérdida del ingreso, pueden resultar muy elevados respecto al ingreso de los hogares y construir una barrera económica que obstaculice la búsqueda, aceptación y continuidad de la atención, lo que resulta determinante en términos de oportunidad y manejo de los pacientes.

Las condiciones de salud en México han mejorado en forma drástica en los últimos 50 años, entre 1955 y 2005 la esperanza de vida al nacer aumentó 45% para alcanzar una edad de 75.4 años y las tasas de mortalidad infantil descendieron 83%<sup>29,30</sup>. Sin embargo este constante aumento en el nivel promedio de salud de la población se ha acompañado de desigualdad persistente, en diferentes segmentos de la misma. La mortalidad infantil en el próspero estado de Nuevo León es la mitad de la observada en el estado menos desarrollado de Chiapas<sup>31</sup>. La transición epidemiológica de México presenta nuevos desafíos a un sistema de salud que tradicionalmente ha priorizado los programas dirigidos a enfermedades transmisibles y a la salud reproductiva.

Cuando el gasto de los bolsillos medidos excedió 30% del ingreso total disponible, se clasificaron como gastos catastróficos. Y en este estudio el gasto para el tratamiento de LAL excedió el 30% del ingreso total de las familias de los pacientes estudiados, considerando así que la LAL es una de las enfermedades con mayor gasto catastrófico y empobrecedor entre las familias afectadas, en este sentido, la implementación de programas en salud como el denominado seguro popular, ha contribuido con aumentar el acceso de familias pobres a una atención en salud de alta especialidad favoreciendo así el diagnóstico oportuno, y por ende el tratamiento adecuado para que la leucemia pueda remitir clínicamente, resulta entonces de especial importancia. El seguimiento terapéutico de los pacientes, además de una asistencia oportuna en los siguientes dos años posteriores.

Hoy en día la evaluación económica como insumo para la planeación política de la salud ha sido reconocida ampliamente. El uso de la información del costo efectividad de diferentes intervenciones se mantiene limitado en la mayoría de los países en desarrollo; esto se debe, a la existencia de impedimentos técnicos importantes, como la preocupación válida de extrapolación, de estimaciones internacionales las cuales puedan guiar incorrectamente la asignación de recursos.

Actualmente los análisis de costo-efectividad han sido utilizados para ponderar los beneficios potenciales a nivel poblacional de las diferentes intervenciones contra sus costos económicos. El gasto de salud en los hogares incluye el pago de bienes y servicios para la prevención, detección, tratamiento y rehabilitación es decir, los componentes que contribuyen al costo directo de la atención<sup>29-31</sup>. Aunque la necesidad de la evaluación económica como insumos para la salud es un escenario de restricciones presupuestarias ha sido reconocido ampliamente.

En el ámbito nacional, un análisis de costo-efectividad requiere de información amplia y confiable para evitar la extrapolación de varios supuestos sobre insumos para la evaluación económica provenientes de otros países y regiones, además de una capacidad analítica alta.

Los avances en análisis, costo – efectividad, a nivel internacional más notables son el proyecto WHO – CHOICE de la OMS la actualización del proyecto de control de enfermedades prioritarias (DCP2 por sus siglas en inglés). Han provisto herramientas técnicas para la contextualización de los resultados. Para este proyecto, se ha diseñado un software para modelar enfermedades estandarizadas que se han aplicado a diferentes intervenciones, como diabetes, el tratamiento del cáncer cervicouterino, insuficiencia renal crónica terminal, recién nacidos prematuros, accidentes de tráfico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma.

Algunas de las desventajas en el análisis costo-efectividad son las restricciones relacionadas con la provisión de la atención médica, estas son resueltas mediante la aplicación de un proceso de acreditación acelerado de las unidades proveedoras de servicios. El objetivo de la acreditación acelerada es permitir la provisión condicionada de servicios en las unidades de salud por un año, durante el cual se realizan las mejoras necesarias en tanto se solicita la acreditación normal.

La acreditación (acto por el cual una entidad reconoce: competencia técnica y confiabilidad), tanto normal como acelerada, implica que habrá un retraso en el inicio de operaciones mientras todas las unidades cumplen con los estándares requeridos. La escasez de especialistas en ciertas áreas está siendo atendida a través de certificaciones condicionadas al personal médico en el corto plazo, y mediante cambios en el programa nacional de residencia en el largo plazo. Para algunas intervenciones donde la certificación condicionada no es posible o la escasez de instalaciones médicas implica un fuerte compromiso financiero de inversión de capital en el mediano y largo plazo se puede posponer la inclusión de la intervención indefinidamente<sup>33</sup>.

El tratamiento para la LAL fue la primera intervención incluida en el paquete de alta especialidad, ya que es una de las mayores fuentes de gasto catastrófico y empobrecedor de las familias afectadas. La ampliación del financiamiento podría mejorar significativamente los resultados del tratamiento, al reducir el abandono o interrupción del mismo. Así mismo la decisión de cubrir el tratamiento de la LAL coadyuvado a promover y ejemplificar el concepto de protección financiera que condujo, el proceso de reforma del SPSS.

Los médicos, farmacéuticos, etc., jugamos un papel clave en el uso de estos escasos recursos, constituimos un porcentaje muy pequeño de la población y por las decisiones que tomamos en el cuidado de los pacientes movemos un porcentaje importante del producto nacional bruto. Por lo tanto tenemos una tarea doble y difícil,

asegurar un buen cuidado de los pacientes y a su vez la responsabilidad social del correcto uso de los recursos sanitarios.

La evaluación económica debe servir para que el médico farmacéutico reflexione y tomen conciencia de las consecuencias clínicas y económicas de sus decisiones y para que actúen con una libertad responsable sin perder su capacidad de decisión.

Cuando en la farmacoeconomía se habla de costos se habla de costo de oportunidad, el costo real de adoptar una determinada actividad es el beneficio perdido por no utilizar esos recursos, en la mejor alternativa en que podían haber sido utilizados, maximizar los beneficios del uso de los recursos comunes.

Es importante compatibilizar los principios éticos de beneficencia y de justicia distributiva: tratar a cada paciente con los máximos recursos posibles que la sociedad pueda gastar en él.

Actualmente nos enfrentamos con varios desafíos para asegurar el financiamiento justo entre familias y contribuir a la implementación de un sistema de salud que busca reducir inequidades tanto en la distribución de las ganancias de salud como los niveles de atención entre diferentes grupos poblacionales. Para que estos puedan tener acceso a la atención médica de alta especialidad y facilitar el acceso al tratamiento de enfermedades como la leucemia linfoblástica aguda.

## CONCLUSIONES

En este estudio se lograron cumplir con los objetivos planteados; se evaluó mediante un análisis de costo-efectividad los beneficios aportados por la terapia antineoplásica a una población pediátrica de nivel medio bajo diagnosticada con Leucemia Linfoblástica aguda, obteniendo así un costo anual por atención integral del paciente tomando en cuenta solo costos directos de \$53, 280.48 y considerando que los años de vida ganados son 10 años se obtuvo una proporción costo-efectividad de \$ 5, 328.048.

Finalmente el mejor conocimiento de todas las características positivas y negativas de los insumos para la salud contribuirá a su utilización más racional, para seleccionar adecuadamente es necesario considerar todas las consecuencias de cada elección, incluyendo costos eficacia, seguridad. Y en ello nos puede ayudar mucho la farmacoeconomía, para utilizar bien es necesario el seguimiento, la monitorización, la nueva información al usuario, por lo tanto la farmacoeconomía es una herramienta útil dentro del uso racional de los medicamentos.

**REFERENCIAS**

1. Rivera L. Primer consenso de leucemia aguda linfoblástica pediátrica en México. *Rev. Inv. Clín.* 1997; 49:309-316.
2. Berino F, Esteve J, Coleman MP. Basic issues in estimating and comparing the survival of cancer patients. Lyon: IARC Scientific Publication, 1995: 1-14.
3. García Conde Javier. *Hematología*. Madrid: Aran, 2003: 1029-1041.
4. Margolin J, Steuber C, Poplack D. *Acute Lymphoblastic Leukemia*. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers; 2001: 489-544.
5. Terese Winslow. *Stem cells: Scientific progress and future research directions*. U.S. department of health and human services. 2007.
6. Joel Griffith Hardman, Lee E. Limbird, Alfred G. Wildman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. México: Interamericana; 199;. 1207-1208.
7. Remington Genaro A. *The science and practice of pharmacy*. 20<sup>th</sup> ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2003: 1755-1770.
8. Lawrence Tierney, Stephen J, Maxine A. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. 41ª edición. México: El Manual Moderno; 2006: 457-469.
9. Ruíz Arguelles G. J. *fundamentos de Hematología*. 3ª Edición. México: Panamericana; 2003: 237-239.
10. Martindale G, Sean C, Sweetman B. *Guía completa de consulta farmacoterapéutica*. 1ª Edición. España: Pharma Editores; 2003: 1720-1810.
11. Drummond M. Survey of cost-effectiveness and cost-benefit analyses in industrialized countries. *World Health Stat Q*. 1985; 38: 383-401.
12. Badia X. La medida de la calidad de vida relacionada con la salud en los ensayos clínicos. En *farmacoeconomía: Evaluación económica de medicamentos*. Madrid. Editores Médicos, SA. 1995. 51-76.
13. Freund D, Ditus R. Principles of pharmacoeconomic analysis of drug therapy. *Pharmacoeconomics*; 1992: 1:20-32.
14. Sacristán J, Badia X, Rovira J. *Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia*. Barcelona: Med Clin; 1994; 103: 143-9.
15. Sacristán J, Badia X, Rovira J. *Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos*. España: Editores Médicos; 1995. 8-10.
16. Cano P, Cainzos MD. *Farmacoeconomía: ¿son los medicamentos una inversión en la salud rentable?* 1ª parte. *Farm Clin* 1990; 7:192-8.
17. Rose D. AIDS drug regimens that are worth their cost. *JAMA* 1998; 279: 160-1.
18. Willems J, Sanders C, Riddiough M, Bell J. Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med*: 1980; 303:553-9.
19. Bayomi A, Redelmeier D. Economics methods for measuring the quality-of-life associated with HIV infection. *Qual Life Res* 1999; 8: 471-80.
20. Rose D. AIDS drug regimens that are worth their cost. *JAMA* 1998; 279: 160-1.

21. Robinson R. Economic evaluation and health care. Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 1993; 307: 793-5.
22. Udvarhelyi S, Colditz G, Ray A, Epstein A. Cost – effectiveness analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly?. *Ann Intern Med* 1992; 116: 238-44.
23. Doubilet P, Weinstein M, McNeil B. Use and misuse of the term „cost effective“ in medicine. *N Engl J Med* 1986; 314: 153-5.
24. Eisenber J. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989; 262: 1879-86.
25. Gagnon J, Osterhaus J. Proposed drug-drug cost effectiveness methodology. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 211-6.
26. Udvarhelyi S, Colditz G, Ray A, Epstein A. Cost – effectiveness analyses in the medical literature. Are the methods being used correctly? *Ann Intern Med* 1992; 116: 238-44.
27. Willems J, Sanders C, Riddiough M, Bell J. Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 1980; 303:553-9.
28. Young YL, Miller RW: Incidence of malignant tumours in U.S. children. *J Pediatr* 1975; 86: 254-258.
29. Pui CH, Cheng C, Leung W, Ray SN, Rivera GK. Extended follow-up long-term survivors of childhood acute lymphoblastic Leukemia. *N Engl. Med* 2003; 349 (13); 1294.
30. Weinstein M, Siegel J, Gold M, Kamlet M, Russell L. Recommendations of the panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA* 1996; 276: 1253-8.
31. Arnoldo Rocha-García, Patricia Hernández-Peña, Dra en Econ, Silvia Ruíz Velazco, et al. Gasto de hogares durante la hospitalización de menores derechohabientes, con diagnóstico de Leucemia, en dos hospitales de México. *Salud pública de México*, vol 45, no. 4, Julio-Agosto, 2003. 285-292.
32. Secretaria de Salud. Sistema de protección social en salud. Elementos conceptuales, financieros y operativos. México D.F: Secretaria de Salud; 2005.
33. Frenk J, González – Pier E, Gómez – Dantés O, Ibezana MA, Knauth FM. Reforma integral para mejorar el desempeño del sistema de salud en México. *Salud Publica México* 2007; 49 (supl - 1); 521 -534.
34. Secretaria de Salud. Boletín de información estadística. México; 2004: Secretaria de Salud.
35. Eduardo González – Pier, Cristina Gutiérrez – Delgado, Gretchen Stevens MSC. Definición de prioridad para las intervenciones de salud en el sistema de protección social en salud de México. *Salud Pública México*; 2007: 37-52.
36. Siegel J, Weinstein M, Russell L, Gold M. Recommendations for reporting cost-effectiveness analyses. *JAMA* 1996; 276: 1339-41.
37. Lobato- Mendizabal E, Ruíz Arguëlles G, Marín-López A. Leukemia and nutrition. Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 1989; 13(10):899-906.