

ARTÍCULO ORIGINAL

Estudio de caso: estimación de los costos de la quimioterapia aplicando el protocolo completo en niños con leucemia linfoblástica aguda o con linfoma de Hodgkin

Estimation of chemotherapy costs applying the full protocol of children with acute lymphoblastic leukemia or Hodgkin's lymphoma: case study

Luis Jasso-Gutiérrez,¹ Elisa Dorantes Acosta,² Evelyne Eugenia Rodríguez Ortega,³ Elvira Mireya Pasillas-Torres,⁴ Onofre Muñoz Hernández⁵

RESUMEN

Introducción. De todos los tipos de cáncer, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye el tipo de cáncer más común en la edad pediátrica; los linfomas ocupan el tercer lugar. El costo de los tratamientos de LLA y de linfomas de Hodgkin (LH) en niños es elevado. El objetivo de este trabajo fue calcular los costos estimados de los protocolos que utiliza el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) y los costos unitarios totales de los medicamentos para LLA en todas sus etapas y tipos de riesgo y para LH en sus diferentes estadios.

Métodos. Los cálculos se realizaron con una metodología específica utilizando los protocolos *in extenso* para LLA y LH, en las diferentes etapas y estadios, para un niño con peso de 20 kg y talla de 115 cm y otro con peso de 30 kg y talla de 135 cm en el HIMFG.

Resultados. El costo total unitario en LLA de riesgo estándar fue de 71,655.00 MXN (~\$5,430 USD) para el niño de 20 kg y de 95,825.90 MXN (~\$7,260 USD) para el de 30 kg. En LH el costo del estadio IB-IIB fue de 39,342.16 MXN (~\$3,000 USD) para el niño de 20 kg y de 52,620.14 MXN (~\$4,000 USD) para el de 30 kg, y en el estadio III-IV correspondió a 41,469.46 MXN (~\$3,150 USD) y 55,465.39 MXN (~\$4,200.00), respectivamente.

Conclusiones. Hubieron diferencias y ventajas del protocolo del HIMFG en LLA con respecto a otro protocolo. La comparación de los costos con otros países mostró resultados parecidos cuando solamente se evaluaron los costos unitarios.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Hodgkin, quimioterapia, costos, fármacos para cáncer.

ABSTRACT

Introduction. Of all types of cancer, acute lymphoblastic leukemia (ALL) constitutes the most common type of cancer during the pediatric age. Lymphomas occupy third place. Treatment costs of ALL and Hodgkin lymphoma (HL) in children are high. The aim of the study was to calculate total unit costs of drugs in cancer children with ALL and HL using the current protocols in the Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG). The costs were estimated by risk stratification for ALL patients and according to tumor stage for HL.

Methods. Calculations were performed using a specific methodology and using the complete protocols of ALL and HL in the different strata for a child weighing 20 kg with a height of 115 cm and 30 kg with a height of 135 cm.

Results. The total unit cost in standard-risk ALL was 71,655.00 MXN (~\$5,430 USD at the time of publication) in the patient weighing 20 kg and 95,825.90 MXN (~\$7,250 USD) for the patient weighing 30 kg. In HL, the cost of stage IB-IIB was 39,342.16 MXN (~\$3,000 USD) in the child weighing 20 kg and 52,620.14 MXN (~\$4,000 USD) in the child weighing 30 kg. Costs for treating patient in stages III-IV corresponded to 41,469.46 MXN (~\$3,150 USD) and 55,465.39 MXN (~\$4,200.00), respectively.

Conclusions. There were both differences and advantages in the HIMFG protocol for ALL. Comparing costs with costs in other countries showed similar results when only the unit costs were evaluated.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, Hodgkin lymphoma, chemotherapy, costs, cancer drugs

¹ Jefe del Departamento de Evaluación y Análisis de Medicamentos,
² Departamento de Oncología,
³ Jefe del Departamento de Investigación en Políticas de Salud,
⁴ Departamento de Investigación en Políticas de Salud,
⁵ Director de Investigación,
 Hospital Infantil de México Federico Gómez,
 México D.F., México

Fecha de recepción: 19-10-11
 Fecha de aceptación: 15-12-11

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las enfermedades de gran impacto en la salud y constituye uno de los mayores problemas en la salud pública a nivel mundial. En México, los diversos tipos de neoplasias ocupan el segundo lugar en las estadísticas de mortalidad infantil en niños de 4 a 14 años de

edad¹ con una incidencia de 122 casos nuevos/millón de habitantes/año en niños menores de 15 años.²

De todos los tipos de cáncer infantil, la leucemia linfoblástica aguda (LLA) constituye el tipo más común de cáncer en la edad pediátrica, con un incremento relevante en las tasas de supervivencia en los últimos 35 años. En EUA, por ejemplo, para 1992 fue de 53.8% y para 1997 de 86.8%.³ En gran medida, estos resultados en la supervivencia y en las tasas de curación se atribuyen a que los tratamientos se protocolizaron en los centros pediátricos oncológicos.⁴

En México, la incidencia de LLA parece ser más alta que en otros países. Esto ha sido documentado con la estimación del promedio de la incidencia de la tasa anual estandarizada en la Ciudad de México, que se ha reportado recientemente de 57.6 por millón de niños con un intervalo de confianza de 46.9 a 68.3.⁵

Los linfomas ocupan el tercer lugar en frecuencia de las neoplasias malignas en pediatría, con tasas de curación mayores a 80%. En estos, además de continuar con el tratamiento actual a base de quimioterapia y radioterapia, se requiere una vigilancia a largo plazo para identificar o prevenir los efectos adversos en los supervivientes.⁶

Está bien documentado que el costo de los tratamientos de LLA y de linfoma de Hodgkin (LH) en niños es elevado; por esta situación ha sido necesario establecer políticas de evaluación y modificación de las estrategias de tratamiento de estas patologías a nivel mundial.^{7,8}

Existen varios procedimientos para estimar los costos directos de la quimioterapia y de los medicamentos de soporte. En los EUA, el costo promedio sólo por la hospitalización para el tratamiento de la LLA por paciente fue de 30,000 USD en 2002, lo que situó a esta enfermedad en el quinto lugar de las enfermedades más costosas en términos de cuidados hospitalarios por paciente. Por esta razón, el impacto económico del cáncer es tan importante como sus efectos sobre la morbilidad y la mortalidad.⁹

En la experiencia de los países nórdicos publicada en el 2001 se encontró que la media del costo total del tratamiento completo de pacientes con LLA fue de 103,250 USD, con un rango de 55,196 a 166,039 USD por paciente. Se estimó que 53% del total correspondió a costos de hospitalización. Del restante 47%, los exámenes de laboratorio representaron 18% del gasto directo, los fármacos citostáticos alrededor de 13% y los productos hemáticos 4% del total. Por otra parte, los gastos para el tratamiento de las infecciones intercurrentes representaron 18%.¹⁰

En mayo del 2011 se publicó un estudio realizado por el grupo Oncológico Pediátrico de Holanda,¹¹ quienes estimaron de manera retrospectiva el costo y la efectividad del tratamiento con quimioterapia de los protocolos de ese país (denominado ALL10). En este se incluyeron medicamentos como la asparaginasa pegilada y también se tomó en cuenta el costo de la enfermedad mínima residual. Los resultados se compararon con el costo del protocolo anterior de ese mismo país (ALL9) y encontraron que la media total del costo del tratamiento por paciente con el protocolo ALL9 fue de 115,858 USD y con el ALL10 de 163,350 USD.

En países como Chile, donde el tratamiento de la leucemia aguda infantil se encuentra garantizado por un organismo conocido como AUGE (Acceso Universal y Garantías Explícitas), se publicó recientemente un estudio para estimar el costo total por año y por paciente, tanto de la administración de los medicamentos de la quimioterapia como de los de soporte (antimicrobianos). Encontraron un total de costo acumulado para el tratamiento de un paciente con LLA de 4,717 USD.¹²

Con respecto a la estimación de costos del tratamiento en los niños con LH, existe un estudio retrospectivo (publicado en el 2009 en África) en el que se evaluó el costo del diagnóstico, la estadificación, la quimioterapia y el seguimiento por dos años de 138 niños. Los investigadores observaron que la etapa II fue la más frecuente en su medio y el protocolo más utilizado fue ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina). El costo total y el seguimiento de 2 años correspondió al equivalente de 6,647.27 USD por paciente.¹³

En México son escasos los estudios sobre el costo de los tratamientos de la LLA y del LH.¹⁴⁻¹⁶ La importancia de realizar estudios farmacoeconómicos respecto de los tratamientos de la LLA y del LH en nuestro país queda de manifiesto si consideramos que son patologías incluidas dentro del régimen de gastos catastróficos del Seguro Popular, por lo que las instituciones de salud deben asegurar, a sus respectivos beneficiarios, la cobertura económica de los costos directos de estas.

En nuestro país, la normatividad en materia de gastos catastróficos tiene su sustento legal en el Decreto que reformó la Ley General de Salud (LGS), publicado en el Diario Oficial de la Federación el 15 de mayo de 2003¹⁷ y la expedición de su respectivo Reglamento en materia de Protección Social en Salud (RLGSPSS), publicado en

el Diario Oficial de la Federación el 5 de abril de 2004. Con base en estos ordenamientos, el gobierno federal creó un fondo de reserva sin límites de anualidad presupuestal para garantizar los gastos médicos de las enfermedades de alto costo que se consideran catastróficas, como el cáncer.

La Secretaría de Salud, a partir de la citada reforma y a través de la Comisión Nacional de Protección Social en Salud (CNPSS), ha emitido diversas disposiciones normativas y mecanismos de financiamiento para la atención de enfermedades consideradas como catastróficas por parte de prestadores de servicios acreditados, mismos que se encuentran en operación y entre las que se incluyen niños con leucemias o linfomas que no cuentan con algún sistema de Seguridad Social. Por lo anterior, el Seguro Popular solicitó al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) la realización de un estudio con varios objetivos relacionados con el cáncer en los niños. Uno de esos objetivos fue la evaluación de los costos unitarios de los medicamentos utilizados en los protocolos de tratamiento que utiliza el HIMFG en los niños que padecen LLA o LH. Esto con la finalidad de analizar el impacto que tienen dichos costos en las diferentes etapas del tratamiento de los dos padecimientos.

MÉTODOS

Para el cálculo de los costos del tratamiento de quimioterapia que se utiliza en el HIMFG, en los niños con LLA o con LH, se realizó lo siguiente:

1. Se revisó detalladamente el protocolo de tratamiento en las diferentes etapas de cada padecimiento. Se incluyó el grado de riesgo de la LLA (alto o estándar) y el estadio que se asignó al momento del diagnóstico en el caso del LH (1A-IIA, IB-IIB, y el III-IV). Una vez realizado lo anterior, se revisaron las dosis (por kg de peso y superficie corporal) de cada uno de los medicamentos, durante cuántos días se debían administrar, el número de semanas que tenían que administrarse en las distintas etapas, etcétera (este protocolo no se incluye dada su gran extensión).
2. Simultáneamente, se efectuó un análisis de los precios unitarios de adquisición del año 2010 de cada uno de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento de los dos padecimientos en el HIMFG. Cada medicamento se identificó conforme al Cuadro Básico y al Catálogo de Medicamentos del Sector Salud (CBCMSS):¹⁸ el grupo terapéutico al que pertenece, el número de clave, la descripción completa, así como su presentación. Esta última se utilizó para efectuar el cálculo de los costos de adquisición de cada medicamento. Por ejemplo, si la presentación de un medicamento fue por caja con 30 tabletas o 10 frascos ámpulas, esto se consideró como su precio de adquisición. Posteriormente se calculó el costo que corresponde cada unidad (una tableta, un frasco ámpula, etcétera).
3. Los ítems que se incorporaron para el cálculo de los costos se muestran en los cuadros 1, 2 y 3. En orden de izquierda a derecha son los siguientes rubros:
 - a) Número del grupo terapéutico al que pertenece el medicamento en el CBCMSS.
 - b) Clave que tiene asignada en el mismo CBCMSS.
 - c) Descripción completa de la presentación, que incluye si es ámpula, tableta, gragea, etcétera, la concentración de la sustancia activa y el número de frascos, ámpulas, comprimidos o cápsulas (sólo se muestra en los cuadros el nombre del medicamento).
 - d) El costo unitario por presentación del medicamento para el HIMFG, que correspondió a los precios del año 2010.
 - e) Partiendo del costo unitario de la presentación, se calculó el costo de un miligramo (mg) o de una unidad internacional (UI), dosis que está referida por norma para cada medicamento en los protocolos *in extenso* de los tratamientos para los niños con LLA o con LH del HIMFG. Las unidades se expresaron en mg o UI por metro cuadrado de superficie corporal por día o por dosis (mg o UI/m²SC/día o dosis).
 - f) La dosis consignada para cada medicamento en el protocolo respectivo se multiplicó por 0.8 m²SC (dosis corregida). Este dato se obtuvo utilizando el peso corporal ideal de un niño de 20 kg en el percentil 50, al que le corresponde una talla de 115 cm (tomando como referencia las curvas de crecimiento de peso y talla de los Institutos Nacionales de Salud de EUA). Este mismo cálculo también se realizó para el caso de un niño de 30 kg de peso corporal y con una talla correspondiente a 135 cm (1.07 m²SC). Se calcularon los medicamentos para pacientes de 20 y 30 kg tomando en cuenta los pesos corporales

más frecuentes de los niños que desarrollan LLA o LH al momento del diagnóstico.

- g) En la siguiente columna se calculó, con base en la información consignada en los protocolos correspondientes de LLA y LH (no mostrados), el número total de dosis que deben administrarse para cada etapa del tratamiento, ya sea una vez, dos o tres veces al día y por cuantos días y semanas.
 - h) En la sexta columna se multiplicaron el número total de dosis corregidas o acumuladas por el número total de dosis.
 - i) Concluido lo anterior, se calculó el costo total del medicamento; este se obtuvo de multiplicar su costo por mg o UI, con el total de dosis corregidas.
6. Una vez realizados los cálculos por columnas, se puede apreciar en los cuadros 1, 2 y 3 que los medicamentos están agrupados por etapas de la quimioterapia y, en el caso de las LLA, por el tipo de riesgo (Cuadros 1 y 2) y para los LH (Cuadro 3) por el estadio de evolución del padecimiento.
 7. Por último, se muestran los concentrados de los costos totales por etapa de tratamiento, grado de riesgo o estadio para LLA y LH, respectivamente (Cuadros 4 y 5).

RESULTADOS

En el cuadro 1 se muestran los cálculos de los costos de cada medicamento en las diversas etapas y grados de riesgo de los niños con LLA con peso ideal de 20 kg y estatura de 115 cm. En el cuadro 2 se muestran los cálculos para un niño de 30 kg de peso y talla de 135 cm. Se pueden apreciar los subtotales de cada etapa y grado de riesgo de los niños con LLA. Destaca que la primera etapa del tratamiento, inducción de la remisión, es alrededor de 10 veces más costosa que la etapa de consolidación, y que las etapas más costosas son las etapas de mantenimiento, tanto para las LLA de riesgo alto y muy alto, como para las de riesgo estándar. Este fenómeno sucede en los dos pesos seleccionados, con la diferencia de que en el niño de 30 kg su costo es mayor para cada etapa y grado de riesgo. Respecto de los niños con LH, en el cuadro 3 se conjuntan los cálculos de los niños de 20 y 30 kg. Puede observarse en los subtotales que los estadios IA y IIA son los de menor costo, mientras que los costos de los

estadios IB y IIB son ligeramente menores a los estadios III y IV. Con respecto a la LLA, se puede observar en el cuadro 4 que la etapa de menor costo es la consolidación, con 1,158.80 MXN (~90 USD) para el niño de 20 kg y de 1,549.90 MXN (~120 USD) para el de 30 kg. La etapa de mayor costo corresponde a la de mantenimiento en la que se incluye la terapia profiláctica al SNC, tanto para la LLA de riesgo alto o muy alto para el niño de 20 kg de peso corporal (69,111.70 MXN, ~5,240 USD) como para la de riesgo estándar (60,579.30 MXN, ~4,590 USD); mientras que para el de peso de 30 kg el costo fue de 92,437.00 MXN (~7,000 USD) y 81,024.90 MXN (~6,140 USD) para riesgo alto o muy alto y riesgo estándar, respectivamente. También puede observarse que el costo total de los medicamentos oncológicos, incluyendo la etapa de inducción de la remisión y la de consolidación para el paciente con 20 kg de peso es de 71,645.40 MXN (~5,430 USD) con LLA de riesgo estándar y de 80,177.80 MXN (~6,080 USD) para riesgo alto y muy alto. Para el caso de un paciente con 30 kg de peso promedio, el costo es de 95,825.90 MXN (~7,260 USD) y de 107,238.00 MXN (~8,130 USD) para riesgo estándar y para riesgo alto y muy alto, respectivamente.

El cuadro 5 muestra los resultados del costo de los medicamentos para linfoma de Hodgkin desagregado por estadios de la enfermedad. Se puede observar que los estadios de menor costo fueron el IA y IIA; con 3,190.88 MXN (~250 USD) y 3,988.60 MXN (~300 USD) para el niño de 20 kg y el de 30 kg, respectivamente. Por su parte, el costo para los estadios IB y IIB fue de 39,342.16 MXN (~2,980 USD) para el niño de 20 kg y de 52,620.14 MXN (~3,990 USD) para el de 30 kg. Referente a los estadios III y IV los costos fueron de 41,469.46 MXN (~3,145 USD) y 55,465.39 MXN (~4,200 USD) para el niño de 20 kg y 30 kg, respectivamente.

DISCUSIÓN

En investigaciones previas hemos comparado los costos de adquisición de los precios de los medicamentos adquiridos por el HIMFG en el año 2010, con los de otras instituciones de salud como el ISSSTE (Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado), el IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social) y los de farmacias privadas de descuento (datos no mostrados en este trabajo). La investigación mostró que los precios de

Cuadro 1. Cálculo del costo de los medicamentos de quimioterapia de niños con peso de 20 kg y talla de 115 cm con leucemia linfoblástica aguda, separado por etapas y grado de riesgo (continúa en la siguiente página)

		Niño de 20 kg de peso y talla de 115 cm (percentil 50) = 0.8 m ² SC							
Grupo Tx	Clave SSA Medicamentos	Etapas de inducción de la remisión							
		Costo unitario (\$)	Costo por mg o UI (\$)	Dosis por norma (mg o UI/m ² SC/día)	Dosis corregida a 0.8 m ² SC/día por m ² SC/día	Dosis totales dosis totales	Costo total (\$) por mg o UI x total acumulado		
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	6	4.8	28	134	33.6
17	1768	Vincristina	40.0	40.0	4	3.2	28	90	3,586.7
17	4228	Daurorubicina	92.0	4.6	30	24	2	48	220.9
17	4229	L-asparaginasa	459.7	0.0	10,000	8,000	9	72,000	3,309.5
17	2195	Ondansetron	18.6	2.3	4	3.2	3	10	22.3
8	1234	Ranitidina	7.1	0.1	2	1.6	56	90	12.7
6	1904	Trimetoprima/sulfametoxazol	18.0	0.0	150	120	12	1,440	6.4
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	300	240	3	720	185.2
17	4230	Etoposido (vp-16)	351.4	3.5	300	240	3	720	2,530.1
								Subtotal	9,907.3
17	1760	Metotrexato (riesgo bajo)	30.5	0.6	200	160	3	480	292.8
17	1760	Metotrexato (riesgo alto- muy alto)	30.5	0.6	500	400	3	1,200	732.0
17	2192	Acido folínico	81.5	1.6	15	12	5	60	97.8
17	2195	Ondansetron	18.6	2.3	4	3.2	4	13	29.8
6	1904	Trimetoprima/sulfametoxazol	18.0	0.0	150	120	12	1,440	6.4
								Subtotal	1,158.8
17	1760	Metotrexato	30.5	0.6	50	40	52	2,080	1,268.8
17	1760	Metotrexato (alta dosis)	30.5	0.6	2,000	1,600	10	16,000	9,760.0
17	1761	6-mercaptopurina	420.0	0.4	7	5.6	52	291	122.3
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	300	240	12	2,880	740.6
17	1775	Citarabina (alta dosis)	128.6	0.3	600	480	9	4,320	1,110.9
17	1768	Vincristina	40.0	40.0	2	1.6	35	56	2,241.7
17	4229	L-asparaginasa	459.7	0.5	10,000	8,000	13	104,000	47,803.6
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	6	4.8	210	1,008	252.0
17	1752	Ciclofosfamida	100.0	0.5	300	240	8	1,920	960.0
17	4228	Daurorubicina	92.0	4.6	30	24	9	216	993.9
17	2192	Acido folínico	81.5	1.6	15	12	45	540	880.2
17	4230	Etoposido (vp-16)	351.4	3.5	300	240	3	720	2,530.1
								Subtotal	1,158.8
17	1760	Metotrexato	30.5	0.6	50	40	52	2,080	1,268.8
17	1760	Metotrexato (alta dosis)	30.5	0.6	2,000	1,600	10	16,000	9,760.0
17	1761	6-mercaptopurina	420.0	0.4	7	5.6	52	291	122.3
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	300	240	12	2,880	740.6
17	1775	Citarabina (alta dosis)	128.6	0.3	600	480	9	4,320	1,110.9
17	1768	Vincristina	40.0	40.0	2	1.6	35	56	2,241.7
17	4229	L-asparaginasa	459.7	0.5	10,000	8,000	13	104,000	47,803.6
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	6	4.8	210	1,008	252.0
17	1752	Ciclofosfamida	100.0	0.5	300	240	8	1,920	960.0
17	4228	Daurorubicina	92.0	4.6	30	24	9	216	993.9
17	2192	Acido folínico	81.5	1.6	15	12	45	540	880.2
17	4230	Etoposido (vp-16)	351.4	3.5	300	240	3	720	2,530.1

Cuadro 1. Cálculo del costo de los medicamentos de quimioterapia de niños con peso de 20 kg y talla de 115 cm con leucemia linfoblástica aguda, separado por etapas y grado de riesgo (continuación)

Niño de 20 kg de peso y talla de 115 cm (percentil 50) = 0.8 m ² SC									
Grupo Tx	Clave SSA	Medicamentos	Costo unitario (\$)	Costo por mg o UI (\$)	Dosis por norma (mg o UI/m ² SC/día)	Dosis corregida a 0.8 m ² SC/día	Dosis totales por m ² SC/día	Dosis corregida por dosis totales	Costo total (\$) por mg o UI x total acumulado
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	6	4.8	210	1,008	252.0
								Subtotal	68,916.1
Terapia profiláctica a SNC (via intratecal). Se aplica un total de 12 dosis para el riesgo alto o muy alto									
17	1760	Metotrexato	30.5	0.6	12	9.6	16	154	93.7
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	30	24	16	384	98.7
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	1	0.8	16	13	3.2
								Subtotal	195.6
Etapa de mantenimiento riesgo estándar (40%)									
17	1768	Vincristina	40.0	40.0	2	1.6	27	43	1,729.3
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	6	4.8	210	1,008	252.0
17	1761	6-mercaptopurina	420.0	0.4	75	60	546	32,760	13,759.2
17	1760	Metotrexato	30.5	0.6	50	40	75	3,000	1,830.0
17	1760	Metotrexato (altas dosis)	30.5	0.6	2,000	1,600	6	9,600	5,856.0
17	2192	Acido folínico	81.5	1.6	15	12	40	480	782.4
17	4228	Daunorubicina	92.0	4.6	30	24	2	48	220.9
17	4229	L-asparaginasa	459.7	0.5	10,000	8,000	9	72,000	33,094.8
17	4230	Etoposido (vp-16)	351.4	3.5	300	240	3	720	2,530.1
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	300	240	3	720	185.2
6	1904	Trimetoprima/sulfametoxazol	18.0	0.004	150	120	360	43,200	192.8
								Subtotal	60,432.6
Terapia profiláctica a SNC (via intratecal). Se aplica un total de 12 dosis para el riesgo estándar									
17	1760	Metotrexato	30.5	0.6	12	9.6	12	115	70.3
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	30	24	12	288	74.1
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	1	0.8	12	10	2.4
								Subtotal	146.7

SCN: sistema nervioso central;
Costos en MXN

Cuadro 2. Cálculo del costo de los medicamentos de quimioterapia de niños con peso de 30 kg y talla de 135 cm con leucemia linfoblástica aguda, separado por etapas y grado de riesgo (continúa en la siguiente página)

			Niño de de 30 kg de peso y talla de 135 cm (percentil 50) = 1.07 m ² SC						
			Costo unitario (\$)	Costo por mg o UI (\$)	Dosis por norma (mg o UI/m ² SC/día)	Dosis corregida a 1.07 m ² SC/día	Dosis totales por m ² SC/día	Dosis corregida por dosis totales	Costo total (\$) por mg o UI x total acumulado
Etapa de inducción de la remisión									
Grupo Tx	Clave SSA	Medicamentos							
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	6	6.42	28	180	44.9
17	1768	Vincristina	40.0	40.0	4	4.28	28	120	4,797.2
17	4228	Daunorubicina	92.0	4.6	30	32.1	2	64	295.4
17	4229	L-asparaginasa	459.7	0.0	10,000	10,700	9	96,300	4,426.4
17	2195	Ondansetron	18.6	2.3	4	4.28	3	13	29.9
8	1234	Ranitidina	7.1	0.1	2	2.14	56	120	17.0
6	1904	Trimetoprima/sulfametoxazol	18.0	0.0	150	160.5	12	1,926	8.6
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	300	321	3	963	247.6
17	4230	Etoposido (vp-16)	351.4	3.5	300	321	3	963	3,384.0
								Subtotal	13,251.1
Etapa de consolidación									
17	1760	Metotrexato (riesgo bajo)	30.5	0.6	200	214	3	642	391.6
17	1760	Metotrexato(riesgo alto o muy alto)	30.5	0.6	500	535	3	1,605	979.1
17	2192	Acido folínico	81.5	1.6	15	16.05	5	80	130.8
17	2195	Ondansetron	18.6	2.3	4	4.28	4	17	39.8
6	1904	Trimetoprima/sulfametoxazol	18.0	0.0	150	160.5	12	1,926	8.6
								Subtotal	1,549.9
Etapa de mantenimiento riesgo alto o muy alto (60% de los casos)									
17	1760	Metotrexato	30.5	0.6	50	53.5	52	2,782	1,697.0
17	1760	Metotrexato (altas dosis)	30.5	0.6	2,000	2140	10	21,400	13,054.0
17	1761	6-mercaptopurina	420.0	0.4	7	7.49	52	389	163.6
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	300	321	12	3,852	990.6
17	1775	Citarabina (doble dosis)	128.6	0.3	600	642	9	5,778	1,485.9
17	1768	Vincristina	40.0	40.0	2	2.14	35	75	2,998.2
17	4229	L-asparaginasa	459.7	0.5	10,000	10,700	13	139,100	63,937.3
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	6	6.42	210	1,348	337.1
17	1752	Ciclofosfamida	100.0	0.5	300	321	8	2,568	1,284.0
17	4228	Daunorubicina	92.0	4.6	30	32.1	9	289	1,329.4
17	2192	Acido folínico.	81.5	1.6	15	16.05	45	722	1,177.3
17	4230	Etoposido (vp-16)	351.4	3.5	300	321	3	963	3,384.0
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	6	6.42	210	1,348	337.1
								Subtotal	92,175.3
Terapia profiláctica a SNC (via intratecal). Se aplica un total de 12 dosis para el riesgo alto o muy alto									
17	1760	Metotrexato	30.5	0.6	12	12.84	16	205	125.3
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	30	32.1	16	514	132.1
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	1	1.07	16	17	4.3
								Subtotal	261.7

Cuadro 2. Cálculo del costo de los medicamentos de quimioterapia de niños con peso de 30 kg y talla de 135 cm con leucemia linfoblástica aguda, separado por etapas y grado de riesgo (continuación)

			Niño de de 30 kg de peso y talla de 135 cm (percentil 50) = 1.07 m ² SC						
Grupo Tx	Clave SSA	Medicamentos	Costo unitario (\$)	Costo por mg o UI (\$)	Dosis por norma (mg o UI/m ² SC/día)	Dosis corregida a 1.07 m ² SC/día	Dosis totales por m ² SC/día	Dosis corregida por dosis totales	Costo total (\$) por mg o UI x total acumulado
Etapa de mantenimiento riesgo estándar (40%)									
17	1768	Vincristina	40.0	40.0	2	2.14	27	58	2,312.9
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	6	6.42	210	1,348	337.1
17	1761	6-mercaptopurina	420.0	0.4	75	80.25	546	43,817	18,402.9
17	1760	Metotrexato	30.5	0.6	50	53.5	75	4,013	2,447.6
17	1760	Metotrexato (altas dosis)	30.5	0.6	2,000	2,140	6	12,840	7,832.4
17	2192	Acido folinico	81.5	1.6	15	16.05	40	642	1,046.5
17	4228	Daunorubicina	92.0	4.6	30	32.1	2	64	295.4
17	4229	L-asparaginasa	459.7	0.5	10,000	10,700	9	96,300	44,264.3
17	4230	Etoposido (vp-16)	351.4	3.5	300	321	3	963	3,384.0
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	300	321	3	963	247.6
6	1904	Trimetoprima/sulfametoxazol	18.0	0.004	150	160.5	360	57,780	257.9
Subtotal									80,828.6
Terapia profiláctica a SNC (via intratecal). Se aplica un total de 12 dosis para el riesgo estándar									
17	1760	Metotrexato	30.5	0.6	12	12.84	12	154	94.0
17	1775	Citarabina	128.6	0.3	30	32.1	12	385	99.1
10	4241	Dexametasona	1.0	0.3	1	1.07	12	13	3.2
Subtotal									196.3

SNC: sistema nervioso central ;

Costos en MXN

venta en las farmacias privadas eran, en todos los casos, superiores a los del HIMFG y, con respecto a los del ISSSTE e IMSS, solo en algunos casos resultaron inferiores. Lo anterior no resulta sorprendente ya que, como se demostró en una investigación previa,¹⁹ al comparar los precios de los medicamentos por grupos terapéuticos entre el IMSS y el HIMFG para el año 2007, se encontró que el precio promedio ponderado de adquisición fue superior en el IMSS, a pesar de que los volúmenes de compra entre una y otra institución no tienen comparación. Es cierto que al contrastarlos por el precio de adquisición de cada tipo de medicamento, las diferencias fueron mínimas. Cabe destacar que, en ese mismo estudio, el costo total de la adquisición de los medicamentos oncológicos en el HIMFG representó, para ese año, el cuarto lugar en la erogación, precedido solamente por los grupos terapéuti-

cos de enfermedades infecciosas y parasitarias, anestesia y el de soluciones electrolíticas y substitutos del plasma, mientras que en el IMSS fue el tercer lugar.¹⁹ Por lo anterior, se puede considerar que los costos con los que se calcularon los medicamentos adquiridos en el 2010 en el HIMFG son bastante confiables.

Como segundo punto a comentar respecto del protocolo de tratamiento de los agentes quimioterápicos que se utilizan en el HIMFG para los niños con LLA y con LH debe mencionarse que el correspondiente a la LLA tiene algunas diferencias con respecto al aprobado por el Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia (PTCSG).²⁰ En el del HIMFG se estratifica solamente en dos grupos de pacientes (alto riesgo y riesgo estándar), en vez de los cuatro que se mencionan en el PTCSG (LLA de muy bajo

Cuadro 3. Cálculo del costo de los medicamentos de quimioterapia en niños con peso de 20 kg y talla de 115 cm y de 30 kg y talla de 135 cm con linfoma de Hodgkin, separado por estadios

Grupo Tx	Clave Medicamentos SSA	Niño de 20 kg de peso y talla de 115 cm (percentil 50) = 0.8 m ² SC										Niño de 30 kg de peso y talla de 135 cm (percentil 50) = 1.07 m ² SC									
		Costo unitario (\$)	Costo o UI (\$)	Dosis por día	Dosis por norma	Dosis corregida a 0.8 m ² SC/día	Dosis totales	Costo total UI x total	Costo total acumulado	Dosis por m ² SC/día	Dosis corregida a 1.07 m ² SC/día	Dosis totales	Costo total por mg o UI x total	Costo total acumulado							
Estadios IA y IIA. Esquema de ABVD. Su administración se inicia en las semanas 1, 5 y 10 de tratamiento (son tres ciclos)																					
17	1765	370.2	7.4	25.0	20.0	6.0	120.0	888.5	7.3	25.0	6.0	150.0	1,110.6								
17	1767	170.0	11.3	10.0	8.0	6.0	48.0	544.1	10.1	10.0	6.0	60.0	680.1								
17	1770	90.7	9.1	6.0	4.8	6.0	28.8	261.3	6.6	6.0	6.0	36.0	326.6								
17	3003	160.1	0.8	375.0	300.0	6.0	1,800.0	1,441.3	0.6	375.0	6.0	2,250.0	1,801.6								
17	2195	18.6	2.3	5.0	4.0	6.0	24.0	55.8	11.3	5.0	6.0	30.0	69.8								
							TOTAL	3,190.9				Subtotal	3,988.6								
Estadios IB, IIB. Esquema de ABVD. Se inicia en las semanas 1 y 15 (son dos ciclos)																					
17	1765	370.2	7.4	25.0	20.0	4.0	80.0	592.3	25.0	26.8	4.0	107.0	792.2								
17	1767	170.0	11.3	10.0	8.0	4.0	32.0	362.7	10.0	10.7	4.0	42.8	485.1								
17	1770	90.7	9.1	6.0	4.8	4.0	19.2	174.2	6.0	6.4	4.0	25.7	233.0								
17	3003	160.1	0.8	375.0	300.0	4.0	1,200.0	960.8	375.0	401.3	4.0	1,605.0	1,285.1								
17	2195	18.6	2.3	5.0	4.0	4.0	16.0	37.2	5.0	5.4	4.0	21.4	49.8								
							TOTAL	2,127.3				Subtotal	2,845.2								
Esquema de COPP. Se inicia en las semanas 5 y 20 de tratamiento (son dos ciclos)																					
17	1752	100.0	0.5	600.0	480.0	4.0	1,920.0	960.0	600.0	642.0	4.0	2,568.0	1,284.0								
17	1768	40.0	40.0	1.5	1.2	4.0	4.8	192.1	1.5	1.6	4.0	6.4	257.0								
5	472	20.0	0.2	40.0	32.0	28.0	896.0	179.2	40.0	42.8	28.0	1,198.4	239.7								
17	1771	800.0	16.0	100.0	80.0	28.0	2,240.0	35,840.0	100.0	107.0	28.0	2,996.0	47,936.0								
17	2195	18.6	2.3	5.0	4.0	4.0	16.0	37.2	5.0	5.4	4.0	21.4	49.8								
8	1234	7.1	0.1	2.0	1.6	28.0	44.8	6.4	2.0	2.1	28.0	59.9	8.5								
							TOTAL	37,214.9				Subtotal	49,774.9								
Estadio III y IV. Esquema de ABVD. Semanas 1, 10, 20, 30																					
17	1765	370.2	7.4	25.0	20.0	8.0	160.0	1,184.6	25.0	26.8	8.0	214.0	1,584.5								
17	1767	170.0	11.3	10.0	8.0	8.0	64.0	725.5	10.0	10.7	8.0	85.6	970.3								
17	1770	90.7	9.1	6.0	4.8	8.0	38.4	348.4	6.0	6.4	8.0	51.4	465.9								
17	3003	160.1	0.8	375.0	300.0	8.0	2,400.0	1,921.7	375.0	401.3	8.0	3,210.0	2,570.2								
17	2195	18.6	2.3	5.0	4.0	6.0	24.0	55.8	5.0	5.4	6.0	32.1	74.6								
							TOTAL	4,235.9				Subtotal	5,665.6								
Esquema de COPP. Semanas 5 y 25																					
17	1752	100.0	0.5	600.0	480.0	4.0	1,920.0	960.0	600.0	642.0	4.0	2,568.0	1,284.0								
17	1768	40.0	40.0	1.5	1.2	4.0	4.8	192.1	1.5	1.6	4.0	6.4	257.0								
5	472	20.0	0.2	40.0	32.0	28.0	896.0	179.2	40.0	42.8	28.0	1,198.4	239.7								
17	1771	800.0	16.0	100.0	80.0	28.0	2,240.0	35,840.0	100.0	107.0	28.0	2,996.0	47,936.0								
17	2195	18.6	2.3	5.0	4.0	6.0	24.0	55.8	5.0	5.4	6.0	32.1	74.6								
8	1234	7.1	0.1	2.0	1.6	28.0	44.8	6.4	2.0	2.1	28.0	59.9	8.5								
							TOTAL	37,233.5				Subtotal	49,799.8								

ABVD: adriamicina (doxorubicina), bleomicina, vinblastina, dacarbacina; COPP: ciclofosfamida, Oncovin, prednisona, procarbazona; Costos en MXN

Cuadro 4. Costo total por etapas de tratamiento y grupo de riesgo de la quimioterapia en niños con leucemia linfoblástica aguda (calculados en dos grupos de peso y talla obtenidos del percentil 50 de las curvas de crecimiento de los Institutos Nacionales de Salud de EUA)

	<i>Niño de 20 kg de peso y talla de 115 cm (percentil 50) = 0.8 m² SC</i>	<i>Niño de 30 kg de peso y talla de 135 cm (percentil 50) =1.07 m² SC</i>
Etapa de inducción de la remisión	\$9,907.30	\$13,251.10
Etapa de consolidación	\$1,158.80	\$1,549.90
Etapa de mantenimiento riesgo alto o muy alto (60% de los casos)	\$68,916.10	\$92,175.30
Terapia profiláctica a SNC (vía intratecal) Se aplica un total de 12 dosis para riesgo alto o muy alto	\$195.60	\$261.70
Subtotal (sumatoria de etapa de mantenimiento riesgo alto o muy alto, más terapia profiláctica)	\$69,111.70	\$92,437.00
Etapa de mantenimiento riesgo estándar (40% de los casos)	\$60,432.60	\$80,828.60
Terapia profiláctica a SNC (vía intratecal) Se aplica un total de 12 dosis para el riesgo estándar	\$146.70	\$196.30
Subtotal (sumatoria de la etapa de mantenimiento de riesgo estándar, más terapia profiláctica)	\$60,579.30	\$81,024.90
Total de riesgo estándar (sumatoria de inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento y profilaxis a SNC)	\$71,645.40	\$95,825.90
Total de riesgo alto o muy alto (sumatoria de inducción a la remisión, consolidación, mantenimiento y profilaxis a SNC)	\$80,177.80	\$107,238.00

SNC: sistema nervioso central. Costos en MXN

Cuadro 5. Costo total por etapas de tratamiento en niños con linfoma de Hodgkin (dos grupos de peso y talla obtenidos del percentil 50 de las curvas de crecimiento de los Institutos Nacionales de Salud de EUA)

	<i>Niño de 20 kg de peso y talla de 115 cm (percentil 50) = 0.8 m²SC</i>	<i>Niño de 30 kg de peso y talla de 135 cm (percentil 50) = 1.07 m²SC</i>
Estadios IA y IIA. Esquema de ABVD. Su administración se inicia en las semanas 1, 5 y 10 de tratamiento (son tres ciclos)	\$3,190.88	\$3,988.60
Total de estadios IA y IIA		
Estadios IB, IIB. Esquema de ABVD. Se inicia en las semanas 1 y 15 (son dos ciclos)	\$2,127.25	\$2,845.20
Esquema de COPP. Se inicia en las semanas 5 y 20 de tratamiento (son dos ciclos)	\$37,214.91	\$49,774.94
Total de estadios IB, IIB (incluye los costos de los esquemas ABVD y COPP)	\$39,342.16	\$52,620.14
Estadios III y IV. Esquema de ABVD. Semanas 1, 10, 20, 30	\$4,235.95	\$5,665.58
Esquema de COPP. Semanas 5 y 25	\$37,233.51	\$49,799.81
Total de estadios III y IV (incluye los costos de los esquemas ABVD y COPP)	\$41,469.46	\$55,465.39

ABVD: adriamicina (doxorubicina), bleomicina, vinblastina, dacarbacina; COPP: ciclofosfamida, Oncovín (vincristina), prednisona, pro-carbazina;

Costos en MXN

riesgo, de riesgo habitual, de alto riesgo y de muy alto riesgo). La razón de lo anterior se debe a que el beneficio del tratamiento “intenso” (término utilizado por oncólogos en vez de “agresivo”) para los pacientes requiere de contar con las técnicas completas de biología molecular para poder estadificar los cuatro grupos. Actualmente, no es factible realizarlas en las unidades médicas acreditadas por la Secretaría de Salud para atender a los niños con LLA y LH. Por ésta razón, para diferenciar los dos grupos de riesgo se utilizan los siguientes aspectos: determinación de la traslocación (9:22), también denominada como cromosoma Philadelphia, la edad del niño, la cuenta de leucocitos al momento del diagnóstico, la respuesta a la ventana esteroidea, la respuesta de la médula ósea a la inducción a la remisión, la celularidad T o B y la infiltración a órganos santuario (sistema nervioso central y testículos).

Asegurar un buen diagnóstico sería efectivo en cuanto al costo ya que permitiría no solamente contar con un diagnóstico correcto sino tratar a los pacientes que así lo ameriten como de menor riesgo. De esta manera, el gasto efectuado para el diagnóstico preciso se amortizaría con el menor gasto en el tratamiento.

Otra diferencia entre los protocolos del HIMFG y los del PTCSG es que, en el HIMFG, en vez de prednisona se utiliza dexametasona; se ha demostrado, en estudios clínicos aleatorizados, que dicha sustitución disminuye significativamente el riesgo de recaídas del sistema nervioso central (SNC). Esto porque, debido a que se logran mayores concentraciones plasmáticas libres del fármaco, se logra una mayor penetración del medicamento al SNC a través de la barrera hematoencefálica.^{21,22} Otra diferencia son las antraciclinas: en vez de utilizar doxorubicina se aplica la daunorrubina, en concordancia con el protocolo del *St. Jude Children's Research Hospital* en EUA. Allí se han observado, a la fecha, las más altas tasas de supervivencia.²³

Respecto a la L-asparaginasa, su uso en la reinducción ha demostrado mejorar la supervivencia y los resultados en la salud de los pacientes con LLA. Por ello se utiliza en el HIMFG para la inducción a la remisión y en las reinducciones, tres veces a la semana durante tres semanas.²⁴ En el PTCSG no se incluye la administración profiláctica de trimetoprima/sulfametoxazol; sin embargo, está demostrado que, a dosis de 150 mg/m²SC/3 veces por semana en pacientes con LLA, disminuye la mortalidad y la morbili-

dad de neumonía por *Pneumocystis*.²⁵ La utilización de la ranitidina en el protocolo del HIMFG, no administrada en el PTCSG, evita o disminuye sustantivamente la gastritis provocada por el uso crónico de esteroides.^{26,27} Finalmente, la última diferencia es la 6-mercaptopurina (6-MP); en vez de utilizarla a dosis de 50 mg/m²SC conforme al protocolo del Consejo, en el HIMFG se indica a 75 mg/m²SC. Esto también en concordancia con los protocolos del *St. Jude Children's Research Hospital*.²³ Cabe destacar que las diferencias del protocolo del HIMFG están justificadas y han contribuido a mejorar la supervivencia de los niños con LLA. Otra diferencia adicional es que en este solamente se toma como peso promedio estándar en los niños 30 kg y se equipara a 1 m²SC para fines del cálculo de los costos.

En cuanto a la precisión de los cálculos de los medicamentos debe notarse que en el HIMFG se cuenta con los servicios de un centro de mezclas para los medicamentos oncológicos. Esto significa que se envían las dosis exactas para cada niño de acuerdo con su peso, es decir, no se incluye en los costos la merma que se produce cuando no se cuenta con un centro de mezclas. Al disponer de un centro de mezclas, se logra una reducción del gasto ya que se pueden alicuotar los medicamentos y se evita el desperdicio de una gran cantidad de los fármacos en cada ciclo de quimioterapia.

Aunque la ranitidina y la trimetoprima/sulfametoxazol no son fármacos quimioterápicos, se consideró necesario incorporarlos en la cuantificación de los costos ya que, como se mencionó, disminuyen las complicaciones. Una mínima imprecisión en el cálculo de los costos lo representa el ondansetrón, que se indica antes de la administración de daunorrubicina y etopósido y durante la infusión de altas dosis de metotrexate, cuyos requerimientos son variables.

En cuanto al costo total estimado, es importante destacar que la trimeprotima/sulfametoxazol, que no corresponde al grupo de medicamentos oncológicos sino al de enfermedades infecciosas y parasitarias, se incorporó en los cálculos dado el costo que representa en las diferentes etapas del tratamiento de la LLA. Sin embargo, la repercusión en el total es igual o menor al 0.3%, mientras que su impacto en la prevención de las infecciones recurrentes por el *Pneumocystis carinii* es muy importante.

Los resultados de los costos totales en el presente estudio, sin incluir las hospitalizaciones por eventos intercurrentes de tipo infeccioso o metabólico, representan,

en otros estudios,¹⁰ alrededor de 13% de los gastos totales de los pacientes no hospitalizados con LLA. Sin embargo, al compararlos con otros países de grado de desarrollo equivalente, la estimación de los costos directos de la quimioterapia resultan similares.¹² Los resultados del presente estudio en comparación con los de países nórdicos muestran costos menores, muy probablemente por las diferencias en los protocolos utilizados y por el uso de medicamentos de mayor costo, como los medicamentos pegilados que ellos utilizan.^{10,11}

Resulta importante realizar estudios farmacoeconómicos para patologías oncológicas ya que, cada vez, se incorporan nuevos medicamentos en los tratamientos, lo que eleva los costos. Esto obliga a tener fundamentos muy precisos antes de seleccionar un determinado protocolo y, cuando sea el caso, debe proponerse una estrategia para el acceso a este tipo de fármacos.

En la República Mexicana se han realizado algunos esfuerzos para evaluar la economía de los familiares de pacientes con leucemia, calculando los gastos de bolsillo de las familias y comparando los gastos del trasplante contra la quimioterapia en algunas enfermedades oncológicas.¹⁴⁻¹⁶ Los resultados no aplican directamente con la estimación de los costos realizados en el presente trabajo.

Para finalizar, debe destacarse que, en nuestro país, la información sobre los costos unitarios de los protocolos de atención en niños con LLA o LH es mínima; por esto, la información aquí reportada puede ser útil para otros grupos interesados en este campo. Por otra parte, aunado a los otros trabajos solicitados de cáncer en niños (LLA y LH), los datos de este estudio permiten que las autoridades del Seguro Popular tomen las decisiones más pertinentes.

Autor de correspondencia: Dr Luis Jasso Gutiérrez
Correo electrónico: ljasso@himfg.edu.mx

REFERENCIAS

1. INEGI. Estadísticas de mortalidad. Consulta interactiva de datos. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/espanol/proyectos/continuas/vitales/bd/mortalidad/Mortalidad-General.asp>
2. Rivera-Luna R. El Niño con Cáncer. Los Padecimientos más Comunes para el Médico no Especialista. México: Editores de Textos Mexicanos; 2007.
3. Surveillance, Epidemiology and End Results. SEER Cancer Statistics Review 1973–1998. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1998. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1973_1998/
4. Bleyer WA. The U.S. pediatric cancer clinical trials programmes: international implications and the way forward. *Eur J Cancer* 1997;33:1439-1447.
5. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Ávalos A, Medina-Sansón A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355.
6. Krasin MJ, Rai SN, Kun LE, Merchant TE, Metzger ML, Kaste SC, et al. Patterns of treatment failure in pediatric and young adult patients with Hodgkin's disease: local disease control with combined-modality therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:8406-8413.
7. Jønsson V, Hansen MM, Ljungman P, Kaasa S. Pharmacoeconomic considerations in treating patients with acute leukaemia. *Pharmacoeconomics* 1999;15:167-178.
8. Pickard AS, Topfer LA, Feeny DH. A structured review of studies on health-related quality of life and economic evaluation in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;33:102-125.
9. Kasteng F, Sobocki P, Svedman C, Lundkvist J. Economic evaluations of leukemia: a review of the literature. *Int J Technol Assess Health Care* 2007;23:43-53.
10. Gaynon PS, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, Steinherz PG, et al. Duration of hospitalization as a measure of cost on Children's Cancer Group acute lymphoblastic leukemia studies. *J Clin Oncol* 2001;19:1916-1925.
11. Van Litsenburg RR, Uyl-de Groot CA, Raat H, Kaspers GJ, Gemke RJ. 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.
12. Molina F, Schramm C, Ruiz G. Direct costs of pharmacotherapy for acute leukemia at a Regional Hospital in Chile. *Rev Med Chil* 2009;137:1553-1560.
13. Stefan DC, Stones D. How much does it cost to treat children with Hodgkin lymphoma in Africa? *Leuk Lymphoma* 2009;50:196-199.
14. Ruiz-Argüelles GJ, Tarin-Arzaga LC, González-Carrillo ML, Gutiérrez-Riveroll KI, Rangel-Malo R, Gutiérrez-Aguirre CH, et al. Therapeutic choices in patients with Ph-positive CML living in Mexico in the tyrosine kinase inhibitor era: SCT or TKIs? *Bone Marrow Transplant* 2008;42:23-28.
15. Rocha-García A, Hernández-Peña P, Ruiz-Velazco S, Ávila-Burgos L, Marín-Palomares T, Lazcano-Ponce E. Out-of-pocket expenditures during hospitalization of young leukemia patients with state medical insurance in two Mexican hospitals. *Salud Publica Mex* 2003;45:285-292.
16. Knaul F, Arreola-Ornelas H, Méndez O, Martínez A. Fair health financing and catastrophic health expenditures: potential impact of the coverage extension of the popular health insurance in Mexico. *Salud Publica Mex* 2005;47(suppl 1):S54-S65.
17. Diario Oficial de la Federación. Decreto por el que se reforma y adiciona la Ley General de Salud. 15 de mayo de 2003. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_to_imagen_fs.php?codnota=695626&fecha=15/05/2003&cod_diario=28260
18. Consejo de Salubridad General. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. Cuadro básico y catálogo de medicamentos; 2010. Disponible en:

- http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/medicamentos/medicamentos_ed2010.pdf
19. Jasso-Gutiérrez L, Santos-Preciado JI. Perfil comparativo de medicamentos en el Hospital Infantil de México y el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Gac Med Mex* 2010;146:304-310.
 20. Consejo Nacional para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y Adolescencia. *Protocolos Técnicos Cáncer en Niños*. México: Editores de Textos Mexicanos; 2010.
 21. Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, et al. 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.
 22. Mitchell CD, Richards SM, Kinsey SE, Lilleyman J, Vora A, Eden TO, et al. Benefit of dexamethasone compared with prednisolone for childhood acute lymphoblastic leukaemia: results of the UK Medical Research Council ALL97 randomized trial. *Br J Haematol* 2005;129:734-745.
 23. Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Raimondi SC, et al. Long-term results of St Jude Total Therapy Studies 11, 12, 13A, 13B, and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;24:371-382.
 24. Pession A, Valsecchi MG, Masera G, Kamps WA, Magyarosy E, Rizzari C, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:7161-7167.
 25. Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005590.
 26. Harrison AM, Lugo RA, Vernon DD. Gastric pH control in critically ill children receiving intravenous ranitidine. *Crit Care Med* 1998;26:1433-1436.
 27. Lopez-Herce Cid J, Albajara Velasco L, Codoceo R, Delgado-Domínguez MA, Jiménez E, Ruza Tarrío F. Ranitidine prophylaxis in acute gastric mucosal damage in critically ill pediatric patients. *Crit Care Med* 1988;16:591-593.