

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i1.7705

Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes adultos en el sector salud en México*

Costs of medical care of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adult patients in health sector in Mexico.

Jorge Antonio Guzmán-Caniupan,¹ Fernando Carlos-Rivera,⁴ Therese Aubry de Maraumont,² Laura García-Fernández,⁵ Luis Miguel Camacho-Cordero,² Rosalía Fascinetto-Dorantes,³ Luis Antonio Meillon-García,⁶ Adolfo Gabriel Hernández-Garduño³

Resumen

OBJETIVO: Conocer los costos de atención institucional en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en México.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo en el que se aplicó un cuestionario a ocho expertos en la atención de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída, para determinar los costos de atención médica de rutina, los costos relacionados con el esquema de tratamiento IDA-FLAG (idarubicina, fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias); se incluyeron costos de eventos adversos y los costos de atención en etapa terminal. Todos los costos se reportan en pesos mexicanos.

RESULTADOS: El costo total anual estimado de la atención de un paciente adulto con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída respondedor fue de \$332,381 y no respondedor de \$972,599. Los pacientes respondedores *versus* no respondedores reportaron: gastos de atención de rutina (atención ambulatoria y atención hospitalaria) \$102,844 vs \$727,363; costo del esquema IDA-FLAG \$229,537 y \$175,398. El costo promedio ponderado estimado del cuidado terminal fue de \$69,838.

CONCLUSIONES: Los costos totales de atención en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída se incrementan tres veces más en los no respondedores en comparación con los pacientes respondedores. Sería conveniente considerar intervenciones innovadoras que reduzcan recaídas.

PALABRAS CLAVE: Costos de la atención médica; inducción de la remisión; leucemia linfoblástica aguda; manejo de la enfermedad; México.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the costs of institutional care in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in Mexico.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective study was done applying a questionnaire to eight experts in the care of adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia, to determine the costs of routine medical care, the costs related to the IDA-FLAG treatment scheme (idarubicin, fludarabine, cytarabine, and colony-stimulating factor), which included the costs of adverse events and the costs of end-stage care. Costs were reported in Mexican pesos (MXN).

RESULTS: The estimated total annual cost of care for an adult patient with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia responder was \$332,381, and in non-responder

* El estudio fue financiado por Amgen México, incluidos los servicios de redacción de escritura médica (manuscritos y póster).

¹ Departamento de Acceso.

² Departamento de Farmacoeconomía.

³ Departamento Área Médica.

AHS Health Consulting, SAS de CV, Ciudad de México.

⁴ Departamento de Farmacoeconomía.

⁵ Departamento Área Médica.

Amgen México, SA de CV Ciudad de México, México.

⁶ Hospital Ángeles Mocol, Ciudad de México.

Recibido: abril 2022

Aceptado: junio 2022

Correspondencia

Adolfo G Hernández Garduño
ahernandez@ahs-mex.com

Este artículo debe citarse como: Guzmán-Caniupan JA, Carlos-Rivera F, Aubry de Maraumont T, García-Fernández L, Camacho-Cordero LM, Fascinetto-Dorantes R, Meillon-García LA, Hernández-Garduño AG. Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes adultos en el sector salud en México. Hematol Méx 2022; 23 (1): 36-47.

patients, \$972,599. Responders compared to non-responder patients reported: routine care expenses (outpatient and inpatient care) \$102,844 vs \$727,363; the cost of the IDA-FLAG scheme was \$229,537 vs \$175,398. The estimated weighted average cost of terminal care at the hospital level was \$69,838.

CONCLUSIONS: Total care costs in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia are increased three times in non-responders than in responder patients. Innovative interventions to reduce relapses should be considered.

KEYWORDS: Health care costs; Remission induction; Acute lymphoblastic leukemia; Disease management; Mexico.

ANTECEDENTES

La leucemia linfoblástica aguda representa el 0.3% de todos los cánceres recién diagnosticados en Estados Unidos, con un estimado para el año 2021 de 5690 pacientes y el 22.6% de los pacientes diagnosticados a partir de los 55 años con un 55.2% de las muertes en pacientes mayores de 55 años;¹ esta sorprendente discrepancia entre la incidencia de la leucemia linfoblástica aguda y la mortalidad en el adulto mayor pone de manifiesto el efecto negativo de la edad en la supervivencia de los pacientes.

No se identificó información epidemiológica publicada, relacionada con incidencia y prevalencia de la leucemia linfoblástica aguda en adultos en México. En una revisión en la página del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) sobre el número de defunciones reportadas por leucemia linfoblástica aguda (Código de la Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE] edición 10, C910) en 2020, se reportaron 1917 muertes por leucemia linfoblástica aguda con un total de población de 126,014,024, estimando una tasa de mortalidad cruda de 1.52 por 100,000 habitantes y, para la población con edad de 20 años o más, una tasa de mortalidad estimada de 1.41 por 100,000 habitantes.²

Santoyo-Sánchez y colaboradores³ describieron las características de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda atendidos de 2007 a 2014 en dos hospitales públicos de tercer nivel del Valle de México, reportando edad promedio de 32.6 años y el 50.6% varones. Los resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en los adultos mayores han sido desalentadores, con una tasa de supervivencia global a 5 años del 7 al 26%.⁴⁻⁸

En los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda, existe una correlación inversa entre el aumento de la edad y la supervivencia.⁷⁻¹⁰ Los factores de pronóstico de riesgo de recaída en los pacientes con leucemia linfoblástica aguda más jóvenes son, al parecer, también válidos para los pacientes de más edad.¹¹ La respuesta individual al tratamiento evaluada mediante la enfermedad mínima residual presente (EMR+) es el factor pronóstico más importante en la leucemia linfoblástica aguda.¹² Una EMR+ detectable después de la inducción y en la primera consolidación se asoció con una evolución desfavorable de la enfermedad, independientemente de factores de riesgo convencionales preexistentes.¹³ La mediana de la supervivencia libre de recaída, la mediana de la duración de la remisión completa y la mediana de supervivencia global son

relativamente cortas en pacientes con leucemia linfoblástica aguda y EMR+, particularmente en aquéllos con niveles más altos de EMR+.¹⁴

Geyer y colaboradores¹⁰ sugieren, en adultos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en Estados Unidos, una modesta mejoría a lo largo del tiempo en la supervivencia global a 3 años, reportando supervivencia global del 10% en el periodo de 1980 a 1989 y del 16% de 2000 a 2011, diferencia que fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$). Dinmohamed y su grupo,¹⁵ en un registro de pacientes adultos holandeses con leucemia linfoblástica aguda también reportaron mejorías en la supervivencia a lo largo del tiempo, en particular en los pacientes en la séptima década de la vida, mientras que los resultados en mayores de 70 años fueron insatisfactorios.

Rowe y colaboradores¹⁶ comunicaron los resultados de un estudio prospectivo del Reino Unido y Estados Unidos en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda y edad menor o igual a 60 años, reportando un 91% de remisión completa. Alrededor del 60% de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda clasificados al momento del diagnóstico como en riesgo alto tendrán recaída medular.^{17,18} El principal factor relacionado con recaída es la EMR+, posterior a la etapa de consolidación o durante al mantenimiento.^{19,20,21} Kaul y su grupo²² informaron los costos de atención en dólares estadounidenses (USD) en pacientes adultos y adolescentes con leucemia linfoblástica aguda, reportando incrementos en los costos de atención por paciente durante el primer año que variaron de 24,197 a 37,924 USD. En el caso de los pacientes en recaída, los costos se incrementaron más de 3.15 veces, junto con estancias hospitalarias cuatro veces más largas y cuatro veces más ingresos hospitalarios, en comparación con los pacientes que no recayeron.

Hasta el momento en una revisión de la bibliografía no se identificaron estudios que analizaran

los costos relacionados con la atención de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en México.

El objetivo de este estudio fue, mediante la realización de un cuestionario dirigido a hematólogos de instituciones públicas en México, establecer los costos de atención institucional en pacientes adultos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída.

MATERIALES Y MÉTODOS

El costo de la enfermedad es un tipo de estudio económico conocido comúnmente como una evaluación económica parcial que tiene como objetivo principal identificar y cuantificar todos los costos de atención de una enfermedad. En este estudio se utilizó el método de incidencia, que considera el cálculo de costos por ciclos de vida de casos nuevos diagnosticados en un año en particular, proporcionando una línea basal contra las cuales pueden evaluarse nuevas intervenciones. La perspectiva del estudio se enfocó en evaluar exclusivamente los costos directos médicos, durante un horizonte temporal de un año.

Elaboración de cuestionario

Se desarrolló un cuestionario en línea (OnlineEncuesta®)²³ con un experto en el área (LM), enfocado en conocer la práctica clínica habitual institucional relacionada con la atención de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída. Se contactó a ocho expertos institucionales en la atención de pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída. Los criterios de inclusión fueron: ser hematólogos de adultos, tener al menos 5 años de experiencia en la atención en una institución pública del sector salud del país en pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída. Durante los meses de julio y agosto

de 2021, se realizó invitación a cada uno de los médicos, explicándoles la naturaleza del estudio. Posterior a confirmar la participación de los médicos, se les envió, vía correo electrónico, la liga para el acceso a la plataforma electrónica. Las respuestas fueron revisadas para identificar valores faltantes o fuera de rango y se procedió a programar una llamada telefónica para recabar la información faltante o revisar datos específicos. Toda la información de los cuestionarios electrónicos se capturó en un archivo en formato de Excel® prediseñado.

Definiciones

Como definición operativa se consideró *paciente respondedor* al paciente con reducción de la carga tumoral y en quien se alcanzó la remisión completa, definida como: no blastos en sangre periférica ni en líquido cefalorraquídeo y menos del 5% de blastos en médula ósea. La *recaída* se define como, posterior a alcanzar remisión completa, evidencia de recurrencia leucémica, definida como presencia de blastos de más del 5% en médula ósea o sin infiltración a este órgano, pero sí a nivel extramedular, en líquido cefalorraquídeo, gónadas u otra localización. Los *casos resistentes* son los que muestran falla para alcanzar la remisión completa después de dos ciclos de quimioterapia de inducción.²⁴

Categorías de costos

Todos los costos se obtuvieron para pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída respondedores y no respondedores.

Costos de atención médica de rutina. Se consideraron los siguientes rubros: consultas médicas con médico tratante y otros especialistas, exámenes de laboratorio y de gabinete, atención en el servicio de urgencias, costos de atención hospitalaria en sala general y en terapia inten-

siva. La estimación del costo total por año se calculó como el porcentaje de pacientes que reciben la atención de rutina, multiplicado por el número de veces en el año multiplicando por el costo unitario del recurso; los costos unitarios se obtuvieron de los costos publicados por el IMSS en el Diario Oficial de la Federación (DOF), para el año 2021.²⁵ Los costos publicados por el IMSS se consideran representativos del Sector Salud.

Costo del esquema de tratamiento IDA-FLAG. Se estimó el costo del esquema IDA-FLAG (idarubicina, fludarabina, citarabina y factores estimulantes de colonias G-CSF Filgrastim). El costo total por ciclo se obtuvo al multiplicar la dosis por paciente, su administración (infusión), número de días del tratamiento y el costo por miligramos o unidad equivalente de la presentación. Mediante revisión de la bibliografía se obtuvo la dosis de cada medicamento;²⁶ el número de aplicaciones por ciclo se obtuvo mediante las entrevistas realizadas a los médicos y el costo de los medicamentos mediante el Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios y Obra Pública (PAAASOP 2021).²⁷ El costo unitario de infusión por ciclo se obtuvo de los costos operativos sustantivos del IMSS solicitado vía consulta al INAI,²⁸ que reportó la aplicación de quimioterapia, descontando el costo de los medicamentos. Este costo de enero de 2019 se actualizó por inflación al mes de agosto de 2021, mediante el uso de la calculadora de inflación del Instituto Nacional de Estadística y Geografía,²⁹ multiplicado por el número de infusiones por ciclo, con lo que se obtuvo el costo total por concepto de infusión.

Costos de eventos adversos (EAs). Se definieron los costos de los eventos adversos reportados en la bibliografía,²⁶ así como los costos de administración (costos de infusión). A los eventos adversos reportados en la bibliografía: neutropenia, trombocitopenia, sepsis, infecciones oportunistas por hongos, mucositis se les asig-

nó un código del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) obtenido del libro *Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS 2017*,³⁰ permitiendo obtener el peso relativo del mismo, ponderando por el costo médico-técnico de referencia (CMTR), también conocido como costo estándar, actualizado por el factor de inflación entre enero de 2018 y agosto de 2021, mediante la calculadora de inflación del Instituto Nacional de Estadística y Geografía.²⁹ Finalmente, este producto fue ponderado por el porcentaje de pacientes que presentaron el evento adverso grado 3 o más.²⁶

Costos de atención en etapa terminal. En primer lugar, se obtuvieron para los años 2008 a 2017 los egresos hospitalarios por defunción y los días totales de estancia hospitalaria por año, utilizando los Cubos Dinámicos de Egresos Hospitalarios para todo el Sector Salud Público en México.³¹ El promedio de días de hospitalización de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda por año se obtuvo dividiendo los egresos hospitalarios entre el total de días de estancia por defunción. El número de defunciones en el mismo periodo se obtuvo a través de consulta en la página electrónica del INEGI.³² El porcentaje de muertes por leucemia linfoblástica aguda a nivel hospitalario se estimó dividiendo el total de egresos hospitalarios por defunción por año entre el total de defunciones. El costo promedio ponderado del cuidado terminal del periodo se obtuvo multiplicando el costo unitario día cama por el promedio de días de estancia hospitalaria y ponderado por la proporción de defunciones de la enfermedad a nivel hospitalario.

Análisis estadístico

Para cada una de las variables continuas se obtuvieron los valores mínimos y máximos, valores promedios y medianas. Para las variables nominales o categóricas se obtuvieron las frecuencias o proporciones.

RESULTADOS

El costo total anual estimado de la atención por paciente adulto con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída respondedor a tratamiento fue de \$332,381 MXN, y en el no respondedor \$972,599 MXN. Los gastos de la atención hospitalaria en pacientes con respuesta al tratamiento fueron \$280,330 MXN (84.3%) en comparación con \$904,405 MXN (93%) en el grupo de no respondedores, mientras que los gastos de atención ambulatoria en ambos grupos de pacientes fueron \$52,051 MXN, 15.7% vs \$68,195 MXN, 7.0%. **Cuadro 1**

Los costos anuales estimados para la atención de rutina (suma de la atención ambulatoria y la atención hospitalaria) en los pacientes no respondedores fueron \$727,363 MXN en comparación con \$102,844 MXN en el grupo de respondedores. **Cuadro 1**

Los costos a nivel ambulatorio incluyeron consultas por médico tratante, consultas médicas con otros especialistas, exámenes de laboratorio y gabinete. En el caso de los pacientes respondedores la proporción representó el 50.6% y 9.4% en los no respondedores. Los costos de atención hospitalaria (atención de urgencia, hospitalización en sala general, terapia intensiva) fueron 49.4 y 90.6%, respectivamente.

La distribución y montos de los costos de rutina estimados en los pacientes con respuesta al tratamiento fueron los siguientes: consulta por médico tratante (\$20,151 MXN, 19.6%), consulta médica con otros especialistas (\$15,739 MXN, 15.3%), exámenes de laboratorio (\$9697 MXN, 9.4%), exámenes de gabinete (\$6464 MXN, 6.3%), atención de urgencias (\$3814 MXN, 3.7%), en sala general (\$22,253 MXN, 21.6%) y terapia intensiva (\$24,726 MXN, 24%). En los pacientes no respondedores los montos y distribución fueron: consulta por médico tra-

Cuadro 1. Costos total anual de atención en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda RR

		Pacientes con respuesta al tratamiento	Pacientes sin respuesta al tratamiento
A. Costo total atención de rutina	Atención ambulatoria	\$52,051 (15.7%)	\$68,195 (7.0%)
	Atención hospitalaria	\$50,793 (15.3%)	\$659,168 (67.8%)
B. Costo esquema IDA-FLAG	Atención hospitalaria	\$229,537 (69.1%)	\$175,398 (18.0%)
C. Costo de atención etapa terminal	Atención hospitalaria	NA	\$69,838 (7.2%)
Costo total anual de atención pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda RR (A + B + C)			
Atención ambulatoria		\$52,051 (15.7%)	\$68,195 (7.0%)
Atención hospitalaria		\$280,330 (84.3%)	\$904,405 (93.0%)
Total		\$332,381	\$972,599

*Esquema IDA-FLAG: **id**arubicina más **fl**udarabina, **ci**tarabina y factores estimulantes de colonias, Filgrastim.

tante (\$27,708 MXN, 3.8%), consulta médica con otros especialistas (\$24,580 MXN, 3.4%), exámenes de laboratorio (\$11,188 MXN, 1.5%), exámenes de gabinete (\$4719 MXN, 0.6%), atención de urgencias (\$21,325 MXN, 2.9%), en sala general (\$629,012 MXN, 86.5%) y terapia intensiva (\$8,831 MXN, 1.2%).

En relación con la administración del esquema IDA-FLAG se consideraron los gastos de medicamentos, costos de administración (infusión) y los eventos adversos asociados con el esquema, obteniendo un costo de \$175,398 MXN en los pacientes no respondedores y \$229,537 MXN en pacientes respondedores. (**Cuadro 2**). El gasto de los medicamentos en pacientes respondedores, con un promedio de 3 ciclos en pacientes respondedores fue de \$71,549 MXN, mientras que los no respondedores con un ciclo de tratamiento fue de \$23,850 MXN. El costo por infusión estimado fue de \$9668 MXN en pacientes respondedores y de \$3219 en los no respondedores. El costo de los EAs asociados alcanzó \$148,329 en ambos grupos de pacientes.

En relación con los costos de atención en etapa terminal a nivel hospitalario, los cuales se calcularon multiplicando el promedio de días de estancia hospitalaria de los pacientes (13.1 días)

para un periodo de 10 años (2008 a 2017), por el costo día/cama en sala general reportada por el IMSS (\$9304 MXN) y ponderado por el porcentaje promedio de muertes a nivel hospitalario (57.3%). El costo promedio ponderado estimado del cuidado terminal a nivel hospitalario fue de \$69,838 MXN. **Cuadro 3**

DISCUSIÓN

Éste es el primer reporte de la bibliografía que describe los costos de atención de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída atendidos en instituciones públicas del Sector Salud.

Se observan diferencias en el costo total estimado de la atención de estos pacientes, siendo casi tres veces más en los pacientes no respondedores en comparación con los pacientes respondedores (972,599 vs 332,381 MXN).

Se observó un incremento de siete veces en los costos anuales estimados para la atención de rutina en los pacientes no respondedores en comparación con los respondedores (727,363 vs 102,844 MXN) y cuando se analizó cómo están estimados estos costos en ambos grupos, se observó que el 90.6%, fueron costos de atención

Cuadro 2. Costos de atención de rutina a nivel ambulatorio y hospitalario

	Porcentaje de pacientes	Núm. de consultas, exámenes, días de hospitalización, visita a urgencia	Costo unitario promedio	Costo total año*
A. Costos de atención ambulatoria - médico tratante				
Con respuesta al tratamiento	100%	8.7	\$2309	\$20,151
Sin respuesta al tratamiento	100%	12		\$27,708
B. Costos de atención ambulatoria - otros médicos especialistas[†]				
Con respuesta al tratamiento	8.6%	83.8	\$2180.8	\$15,739
Sin respuesta al tratamiento	12.6%	89.3	\$2185.9	\$24,580
C. Costos de atención ambulatoria exámenes de laboratorio[‡]				
Con respuesta al tratamiento	38%	128.4	\$198.6	\$9,697
Sin respuesta al tratamiento	35.6%	168.5	\$186.40	\$11,188
D. Costos de atención ambulatoria – exámenes de gabinete[§]				
Con respuesta al tratamiento	11.6%	32.1	\$1734.3	\$6,464
Sin respuesta al tratamiento	10.2%	21.3	\$2177.6	\$4,719
E. Costos de atención hospitalaria – atención de urgencia				
Con respuesta al tratamiento	50.0%	2.3	\$3258	\$3,814
Sin respuesta al tratamiento	75.0%	8.7		\$21,325
F. Costos de atención hospitalaria – hospitalización en sala general				
Con respuesta al tratamiento	4.0%	60	\$9,272	\$22,253
Sin respuesta al tratamiento	53.0%	128		\$629,012
G. Costos de atención – hospitalización en terapia intensiva				
Con respuesta al tratamiento	2.8%	20	\$44,154	\$24,726
Sin respuesta al tratamiento	4%	5		\$8,831
H. Costo total de atención de rutina				
		Atención ambulatoria (A + B + C + D)	Atención hospitalaria (E + F + G)	Costo total anual
Con respuesta al tratamiento		\$50,666	\$50,793	\$102,844
Sin respuesta al tratamiento		\$68,195	\$659,168	\$727,363

*La estimación del costo total año se calculó como el porcentaje de pacientes que reciben la atención de rutina, multiplicado por el número de veces que lo requieren en el año, multiplicado por el costo unitario del recurso.²⁵

[†] 19 diferentes especialidades mencionadas, en pacientes respondedores y 16 en pacientes no respondedores.

[‡] Un total de 24 exámenes de laboratorio diferentes en pacientes respondedores y 23 en los no respondedores.

[§] Un total de 8 diferentes estudios de gabinete en pacientes respondedores y 6 en no respondedores.

Fuente: IMSS 2021, tercer nivel de atención, costos unitarios por nivel de atención médica actualizados a 2021.²⁵

hospitalaria en pacientes no respondedores, en comparación con el 49.4%, en pacientes respondedores. Kaul y colaboradores²² reportaron incrementos en los costos de atención hospitalaria y estancias hospitalarias prolongadas.

Dombret y su grupo³³ reportaron en adultos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B, cromosoma Filadelfia negativo Ph(-) resistente o en recaída, hospitalizaciones repetidas y prolongadas durante la quimioterapia

Cuadro 3. Costo total esquema IDA-FLAG en pacientes adultos

Medicamentos del esquema (costo de la presentación MXN) ²⁵	Dosis por paciente*	Aplicaciones por ciclo	Dosis total	Costo total por ciclo (MXN)
Idarubicina - 5 mg. Envase con frasco ampula con liofilizado con 5 mL (1 mg/mL) [\$645.22]	10 mg/m ²	3	53.4 mg	\$6890.95
Fludarabina - 10 mg. Envase con 15 comprimidos. (\$6318.56)	30 mg/m ²	5	267.0 mg	\$11,247.04
Citarabina - 500 mg. Envase frasco ampula (\$128.98)	2 g/m ²	5	17.8 g	\$4591.74
G-CSF Filgrastim 300 µg. Envase 5 frascos ampula (\$968.13)	300 µg/m ²	5	1735 mg	\$1120.02
A. Costo de medicamentos de respondedores	\$71,549	C. Costo de medicamentos No Respondedores		\$23,850
B. Costo de infusión de respondedores*	\$9,658	D. Costo de infusión No Respondedores*		\$3219
Eventos adversos esquema IDA FLAG ²⁶ (GRD asociado con el evento adverso – PR) ³⁰	Costo GRD 2021 (PR x CTMC x Inflación) [†]	Pacientes con EA grado 3+) ²⁶		Costo EAs
Neutropenia, trombocitopenia (GRD 810, PR: 1.869152)	\$102,909	100%		\$102,909
Sepsis (GRD 871 PR: 3.0030903)	\$165,339	17.4%		\$28,755
Infecciones oportunistas por hongos (GRD 867 PR: 1.4164825)	\$77,986	4.3%		\$3391
Mucositis (GRD 157 PR: 1.8485319)	\$101,774	13%		\$13,275
E. Costos EAs pacientes respondedores o no respondedores				\$148,329
Costo total pacientes respondedores (A + B + E)	\$229,537	Costo total pacientes no respondedores (C + D + E)		\$175,398

* El costo de infusión igual a \$644 MXN se obtuvo de los costos operativos sustantivos solicitados a través de INAI, Anexo a la Solicitud núm. 0064100241120-2,²⁸ el cual desglosa el componente de aplicación “quimioterapia” equivalente a \$7133 MXN descontando \$6558 MXN que corresponde a la aplicación de medicamentos, actualizado por inflación del periodo enero de 2019 a agosto de 2021, que es igual al 11.9%; el número de infusiones por ciclo fueron 5, lo cual da un costo total por concepto de infusión de \$3,219 MXN (5*\$644 MXN).

[†] El costo de los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD) a 2021 se obtuvo de la multiplicación del peso relativo (PR), del costo médico-técnico de referencia (CMTR) equivalente a \$46,860.53 obtenido del GRD 2017³⁰ y del factor de inflación del periodo comprendido entre enero de 2018 y agosto de 2021, obtenido mediante la calculadora de inflación del INEGI²⁹ igual a 1.1749.

Fuentes: Specchia G, et al.,²⁶ PAAASOP 2021,²⁷ Consulta INAI,²⁸ * INEGI calculadora inflación,²⁹ GRD IMSS 2017.³⁰

de rescate y aproximadamente la mitad del periodo de seguimiento –de 12 meses– los pacientes reportaron atención en el hospital y este tiempo se asoció con una alta carga económica en Francia. Newton y su grupo³⁴ comunicaron los resultados de un estudio de los costos de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en adultos en alto riesgo desde una perspectiva canadiense. El costo total medio del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en régimen de hospitalización (fase de inducción) fue de

31,694 dólares canadienses (CAD); el costo de la terapia de consolidación fue de 29,244 CAD y el costo de la terapia de mantenimiento fue de 7288 CAD, mientras que la terapia de alto riesgo tras la recaída fue de 17,100 CAD.

Cuando se desglosan los costos de atención de rutina a nivel ambulatorio, los pacientes no respondedores vs respondedores reportan los siguientes gastos: \$68,195 vs \$52,051 MXN. Del total del gasto ambulatorio en

atención de rutina, se observa en los pacientes respondedores que el 68.9% corresponde a la atención médica (médico tratante y otros especialistas) y el 76.7% en pacientes no respondedores.

En relación con los costos de la administración del esquema IDA-FLAG, se observó gran heterogeneidad de opciones de tratamiento reportadas por los médicos participantes para el manejo de los pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda en recaída o resistentes, lo que dificultó en su momento el análisis de costos relacionados con el tratamiento en este grupo de pacientes. Posterior a una revisión sistemática enfocada en las opciones de esquemas o protocolos de tratamiento se identificó solo el esquema IDA-FLAG con reporte de eventos adversos grado 3

o más, por lo que se consultó y confirmó con los médicos participantes su uso en estos pacientes y se procedió a costear el esquema de tratamiento, de acuerdo con los lineamientos de manejo institucional reportado por los médicos participantes.

Es importante destacar que las diferencias observadas en los costos del esquema IDA-FLAG entre los pacientes no respondedores y respondedores fueron \$175,398 vs \$229,537 MXN. El principal factor relacionado con la diferencia fueron los ciclos de tratamiento administrados, tres ciclos en el grupo de pacientes no respondedores, en comparación con un ciclo en los pacientes respondedores. Se consideró un evento adverso durante la administración del esquema en ambos grupos de pacientes.

Cuadro 4. Costos de atención en etapa terminal en pacientes adultos

Año	(A)* Egresos hospitalarios por defunción	(B)* Total de días de estancia por defunción	(C = B/A) Promedio de días de estancia	(D) Total de defunciones [†]	(E = A/D) Porcentaje de muertes en hospital
2008	407	5939	14.6	560	72.7
2009	443	5853	13.2	657	67.4
2010	379	4796	12.7	663	57.2
2011	423	5267	12.5	769	55
2012	467	5821	12.5	857	54.5
2013	443	5949	13.4	864	51.3
2014	492	6772	13.8	979	50.3
2015	475	5869	12.4	944	50.3
2016	480	5796	12.1	934	51.4
2017	457	6445	14.1	979	46.7
(F) Promedio de días de estancia hospitalaria (columna C) periodo 2008-2017					13.1
(G) Costo unitario día cama [‡]					\$9304
(H = F*G) Costo total por estancia hospitalaria si el egreso es por defunción					\$121,882
(I) Promedio de defunciones por leucemia linfoblástica aguda que ocurren en hospitales públicos periodo 2008-2017 (columna E)					57.3%
(J = H*I) Costo promedio ponderado de los cuidados terminal a nivel hospitalario					\$69,838

Fuente: * Dirección General de información Secretaría de Salud, cubos de egresos institucionales.³¹

[†] INEGI Mortalidad, defunciones registradas, 2008-2017.³²

[‡] Costos unitarios IMSS 2021.²⁵

En relación con el costo de la etapa terminal, el costo estimado ponderado fue de \$69,838 MXN, que solo fue válido para los pacientes no respondedores.

Un supuesto de este estudio es el hecho de que los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída al menos tienen supervivencia de un año y por este motivo se consideró el horizonte temporal de un año. Con base en los comentarios de los médicos participantes, las posibilidades de un trasplante de médula ósea son reducidas en este grupo de pacientes.

Algo muy relevante de estos resultados es haber podido contrastarlos con reportes previos, pero como se comentó, no existen en la bibliografía estudios de costos de la atención en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída y la bibliografía solo reporta estudios de costo-efectividad asociados con la comparación de medicamentos prescritos en este grupo de pacientes.

Es importante comentar que haber realizado este estudio de costos mediante la aplicación de cuestionarios para conocer la práctica clínica institucional en la atención de este grupo de pacientes con un tipo específico de cáncer en la edad adulta nos permitió estimar los costos de atención en estos pacientes, pero una estrategia más conveniente hubiera sido realizar un análisis de revisión de expedientes de pacientes con esta condición clínica o un análisis prospectivo de estos pacientes. Otro aspecto relevante para considerar fue que se dejó de lado la estimación de costos indirectos, un aspecto que tendría que ser abordado en futuras investigaciones.

Por último, esperamos que esta estimación de los costos de atención en los pacientes adultos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída sea de utilidad para tener

un acercamiento de los costos que representa este grupo de pacientes.

Desde una perspectiva de atención médica enfocada en reducir las recaídas o casos resistentes, deberían considerarse terapias innovadoras que reduzcan este riesgo, así como el riesgo de EMR+ que permitan proporcionar tratamientos más personalizados que finalmente aumenten la probabilidad de supervivencia libre de recaída, remisión completa y mayor supervivencia global; en otras palabras, que permitan la curación de la leucemia linfoblástica aguda.

REFERENCIAS

1. National Cancer Institute: Cancer Stat Facts: Leukemia: Acute lymphocytic leukemia (ALL). Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/alyl.html>. [Acceso noviembre 3, 2021].
2. INEGI. Estadísticas de mortalidad y población 2020. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/temas/mortalidad/>. [Acceso febrero 22, 2022].
3. Santoyo-Sánchez A, Ramos-Peñañiel CO, Saavedra-González A, González-Almanza L, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, et al. Frecuencias de edad y género de pacientes con leucemia observada en dos centros de referencia del Valle de México. *Gac Med Mex* 2016; 152: 208-12.
4. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Medical Research Council of the United Kingdom Adult ALL Working Party; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109 (3): 944-50. doi: 10.1182/blood-2006-05-018192.
5. O'Brien S, Thomas DA, Ravandi F, Faderl S, Pierce S, Kantarjian H. Results of the hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone regimen in elderly patients with acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 2008; 113 (8): 2097-101. doi: 10.1002/cncr.23819.
6. Sive JI, Buck G, Fielding A, Lazarus HM, Litzow MR, Luger S, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol* 2012; 157 (4): 463-71. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09095.x.
7. Gökbüget N, Beck J, Brüggemann M, Burmesister T, Buss EC, Frickhofen N, et al. Moderate intensive chemotherapy including CNS-prophylaxis with liposomal cytarabine is feasible and effective in older patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia (ALL): Results of a prospective trial from the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Blood* 2012; 120: 2012 (abstr 1493a).

8. Roberts KG, Gu Z, Payne-Turner D, McCastlain K, Harvey RC, Chen IM, et al. High frequency and poor outcome of Philadelphia chromosome-like acute lymphoblastic leukemia in adults. *J Clin Oncol* 2017; 35: 394-401. doi: 10.1200/JCO.2016.69.0073.
9. Kozłowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Karbach H, et al. Swedish Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Group (SVALL). Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *Eur J Haematol* 2017; 99 (2): 141-149. doi: 10.1111/ejh.12896.
10. Geyer MB, Hsu M, Devlin SM, Tallman MS, Douer D, Park JH. Overall survival among older US adults with ALL remains low despite modest improvement since 1980: SEER analysis. *Blood* 2017; 129 (13): 1878-1881. doi: 10.1182/blood-2016-11-749507.
11. Bassan R, Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29 (5): 532-543. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1382.
12. van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015; 125 (26): 3996-4009. doi: 10.1182/blood-2015-03-580027.
13. Gökbüget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012; 120 (9): 1868-76. doi: 10.1182/blood-2011-09-377713.
14. Gökbüget N, Dombret H, Giebel S, Brüggemann M, Döbbeck M, Foà R, et al. Minimal residual disease level predicts outcome in adults with Ph-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*. 2019; 24 (1): 337-348. doi: 10.1080/16078454.2019.1567654.
15. Dinmohamed AG, Szabó A, van der Mark M, Visser O, Sonneveld P, Cornelissen JJ, et al. Improved survival in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in the Netherlands: a population-based study on treatment, trial participation and survival. *Leukemia* 2016; 30 (2): 310-7. doi: 10.1038/leu.2015.230.
16. Rowe JM, Buck G, Burnett AK, Chopra R, Wiernik PH, Richards SM, et al. ECOG/MRC/NCRI Adult Leukemia Working Party. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood* 2005; 106 (12): 3760-7. doi: 10.1182/blood-2005-04-1623.
17. Gökbüget N, Hoelzer D, Arnold R, Böhme A, Bartram CR, Freund M, et al. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL). *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14 (6): 1307-25. doi: 10.1016/s0889-8588(05)70188-x.
18. Thomas X, Boiron JM, Hugué F, Dombret H, Bradstock K, Vey N, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22 (20): 4075-86. doi: 10.1200/JCO.2004.10.050.
19. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, Interemesoli T, Tosi M, Peruta B, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood* 2009; 113 (18): 4153-62. doi: 10.1182/blood-2008-11-185132.
20. Pullarkat V, Slovak ML, Kopecky KJ, Forman SJ, Appelbaum FR. Impact of cytogenetics on the outcome of adult acute lymphoblastic leukemia: results of Southwest Oncology Group 9400 study. *Blood* 2008; 111 (5): 2563-72. doi: 10.1182/blood-2007-10-116186.
21. Ramos-Peñaflora CO, Martínez-Tovar A, Olarte-Carrillo I, Castellanos-Sinco H, Martínez-Murillo C, y col. Experiencia del tratamiento de la leucemia linfocítica aguda en recaída en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp Gen Mex* 2010; 73 (4): 263-267.
22. Kaul S, Korgenski EK, Ying J, Ng CF, Smits-Seemann RR, Nelson RE, et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 2016; 5 (2): 221-9. doi: 10.1002/cam4.583.
23. Enuvo GmbH, Seefeldstrasse 25, 8008 Zurich, Switzerland. Disponible en: <https://www.onlineencuesta.com/> [junio, 2021].
24. Diagnóstico y Tratamiento Leucemia Linfoblástica Aguda en el Adulto. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. México, Instituto Mexicano del Seguro Social, 2018.
25. Instituto Mexicano del Seguro Social.- Secretaría del Honorable Consejo Técnico. ACUERDO número ACDO.AS3. HCT.301120/310.P.DF dictado por el H. Consejo Técnico, en sesión ordinaria de 30 de noviembre de 2020, relativo a la Aprobación de los Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica actualizados al año 2021. Diario Oficial de la Federación 28/12/2020. Disponible en: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5608945&fecha=28/12/2020 [acceso agosto 30, 2021].
26. Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol* 2005; 84 (12): 792-5. doi: 10.1007/s00277-005-1090-9.
27. Secretaría de Hacienda. Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios y Obra Pública (PAAASOP 2021). Disponible en: <https://procura-compranet.hacienda.gob.mx/paaasopdashboard/>. [acceso agosto 30, 2021].
28. Instituto Nacional de Transparencia Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI). Solicitud de consulta pública, No. 0064100241120-2. Disponible en: <https://home.inai.org.mx/> [acceso agosto 30, 2021].
29. INEGI. Calculadora de Inflación. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/app/indicesdeprecios/calculadorainflacion.aspx>. [acceso agosto 30, 2021].

30. Arroyave LMG, Ramírez NRF, Amador VL. Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS 2017. Instituto Mexicano del Seguro Social. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/economia/Libro-GRD2017.pdf>. [acceso agosto 30, 2021].
31. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Cubos dinámicos de Egresos Hospitalarios. Sector Salud (SSa, IMSS, IMSS-Oportunidades, ISSSTE, PEMEX, SEDENA, SEMAR, Otros). Instituciones Públicas morbilidad. 2008 a 2017. Disponible en http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_egresoshospitalarios.html. [acceso agosto, 2021].
32. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Mortalidad, defunciones registradas, 2008-2017. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>. [acceso agosto 30, 2021].
33. Dombret H, Thomas X, Chevallier P, Nivot E, Reitan J, Barber B, et al. Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review. *J Med Econ* 2016; 19 (11): 1034-1039. doi: 10.1080/13696998.2016.1192549.
34. Newton N, McCann J, Welner SA, El Ougari K. High risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adults and children. *Blood* 2008; 112 (11): 4659.