

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v24i1.8885

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

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

Adolfo Gabriel Hernández-Garduño,¹ Fernando Carlos-Rivera,² Therese Aubry de Maraumont,⁴ Laura García-Fernández,⁵ Luis Miguel Camacho-Cordero,⁴ Rosalía Fascinetto-Dorantes,¹ Luis Antonio Meillon-García,⁶ Jorge Antonio Guzmán-Caniupan³

Resumen

OBJETIVO: Determinar los costos de atención institucional en pacientes pediátricos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída.

MATERIALES Y MÉTODOS: Cuestionario prediseñado que se aplicó a diez expertos institucionales para conocer los costos de atención médica de rutina: consultas médicas, exámenes de laboratorio y gabinete, atención en urgencias, sala general y terapia intensiva. Los costos relacionados con el esquema de tratamiento IDA-FLAG (idarubicina, fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias), costos de eventos adversos y los costos de atención en etapa terminal.

RESULTADOS: Los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída no respondedores en comparación con el grupo de respondedores reportaron los siguientes costos en pesos mexicanos: costos de rutina \$689,817 *versus* \$172,088; costo del esquema IDA-FLAG \$176,938 *versus* \$208,010; gasto total anual de \$380,099 y de \$941,516, respectivamente. En los pacientes no respondedores el costo de cuidado terminal fue de \$74,760.

CONCLUSIONES: Los costos totales se incrementan tres veces más en el grupo de no respondedores en comparación con los pacientes respondedores. Éste es el primer estudio enfocado en determinar los costos asociados con la atención de pacientes pediátricos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída. Deben considerarse terapias innovadoras para la atención de la leucemia linfoblástica aguda.

PALABRAS CLAVE: Leucemia linfoblástica aguda; niños; manejo de la enfermedad; costos de la atención médica; México; recurrencia; inducción de la remisión.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the costs of public institutional care in Mexican pediatric patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia.

MATERIALS AND METHODS: A pre-designed questionnaire was administered to ten institutional experts to ascertain the costs of routine medical care: medical consultations, laboratory and other tests, emergency care, general ward, and intensive care attention. The costs related to the IDA-FLAG treatment scheme (idarubicin, fludarabine, cytarabine and colony-stimulating factor), costs of adverse events (AEs) and costs related to end-of-life care.

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

¹ Departamento Área Médica.

² Departamento de Farmacoeconomía.

³ Departamento de Acceso.

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

⁴ Departamento de Acceso.

⁵ Departamento Área Médica.

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

⁶ Hospital Ángeles Mocel, Ciudad de México.

Recibido: septiembre 2022

Aceptado: noviembre 2022

Correspondencia

Jorge Antonio Guzmán Caniupan
Jorge.guzman@ahs-mex.com

Este artículo debe citarse como:

Hernández-Garduño AG, Carlos-Rivera F, Aubry de Maraumont T, García-Fernández L, Camacho-Cordero LM, Fascinetto-Dorantes R, Meillon-García LA, Guzmán-Caniupan JA. Costos de atención médica de la leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída en pacientes pediátricos en el sector salud en México. Rev Hematol Mex 2023; 24 (1): 15-26.

RESULTS: Pediatric patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia non-responders compared to the responder group reported the following costs in Mexican pesos: routine costs \$689,817 vs \$172,088; cost of the IDA-FLAG scheme \$176,938 vs \$208,010; total annual expenditure of \$380,099 and \$941,516, respectively. In non-responders patients, the cost of terminal care was \$74,760.

CONCLUSIONS: Total health care costs in pediatric patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia increase three times more in non-responders compared to responders. This is the first study focused on determining the costs associated with the care of Mexican pediatric patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. Innovative therapies should be considered to treat acute lymphoblastic leukemia.

KEYWORDS: Acute lymphoblastic leukemia; Child; Disease management; Health care cost; Mexico; Recurrence; Remission induction.

ANTECEDENTES

La leucemia es el decimoquinto cáncer más comúnmente diagnosticado y la undécima causa principal de muerte por cáncer en todo el mundo.¹ La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más común en la infancia, con prevalencia de hasta el 25% de todos los cánceres en niños menores de 15 años.² La leucemia linfoblástica aguda representa una importante carga para la salud pública debido a los años potenciales de vida perdidos y a su importancia como el cáncer pediátrico más común.³ En la Ciudad de México para los años 2006-2007, se estimó una tasa media anual estandarizada de leucemia linfoblástica aguda de 49.5 por millón de niños.⁴ Aunque la leucemia linfoblástica aguda es curable, en muchas partes del mundo no se tiene acceso a los tratamientos modernos. En los países industrializados, entre 8 y 9 de cada 10 niños que padecen leucemia linfoblástica aguda se consideran supervivientes a largo plazo y se curan,⁵ pero estos resultados difieren notablemente en los países en desarrollo.⁶ Jiménez-Hernández y su grupo⁷ reportan los resultados del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en niños

mexicanos con diagnóstico *de novo*, menores de 16 años entre 2006 y 2010 con el protocolo Dana-Farber Cancer Institute (DFCI) 00-01, atendidos en un hospital de la seguridad social de la Ciudad de México. De los 302 niños estudiados, el 51.7% fueron de alto riesgo, reportando una tasa de supervivencia global del 63.9%, con seguimiento promedio de 3.9 años.

A pesar del considerable progreso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda de la infancia, la recaída de la enfermedad es un problema persistente y difícil de resolver.⁸ En la Ciudad de México, Jiménez-Hernández y colaboradores⁷ reportan una tasa de recaída de leucemia linfoblástica aguda en niños del 26.2%, en un periodo de seguimiento promedio de 3.9 años. El principal factor asociado con la recaída fue un recuento de leucocitos $> 100 \times 10^9/L$. La enfermedad mínima residual en la leucemia linfoblástica aguda se refiere a la presencia de células leucémicas residuales tras el logro de la remisión completa, pero por debajo del límite de detección mediante la evaluación morfológica convencional. Hasta dos tercios de los niños pueden mostrar enfermedad mínima

residual detectable después de la terapia de inducción, dependiendo del subtipo biológico y del método de detección. Los pacientes con enfermedad mínima residual detectable tienen mayor probabilidad de recaída. La enfermedad mínima residual se ha revelado como el predictor independiente más fuerte del resultado individual de los pacientes y es decisiva para la estratificación del riesgo. Sin embargo, es un deficiente sustituto del efecto del tratamiento en el resultado a largo plazo a nivel de estudios, con la inminente necesidad de estudios con distribución al azar para probar la eficacia de las intervenciones adaptadas a la enfermedad mínima residual.⁹ Otros factores reportados con el mal pronóstico en pacientes con leucemia linfoblástica aguda son: un mal estado nutricional,¹⁰ bajo nivel socioeconómico¹¹ y factores genéticos.¹²

Existen algunos estudios que reportan los costos de atención médica de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda. Liu y su grupo¹³ reportan en Shanghai un gasto total promedio por niño con leucemia linfoblástica aguda de 3694.58 dólares estadounidenses (USD). El gasto hospitalario total promedio por paciente fue de 7299 USD, de los cuales los costos de los medicamentos y las pruebas de laboratorio representaron el 40.5 y el 21.5%, respectivamente. Kaul y colaboradores¹⁴ reportan que los costos de atención de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda atendidos en el Hospital Infantil de Salt Lake City, Utah, durante el primer año de atención, incrementaron de 24,197 USD en 1998 a 37,924 USD en 2012.

Jaime-Pérez y su grupo¹⁵ reportan los costos de hospitalización por leucemia linfoblástica aguda en la infancia en un grupo de pacientes de bajos ingresos atendidos en un Hospital Universitario del noreste de México. El costo promedio reportado por día fue de 239 USD y el costo promedio por estancia de 2246 USD. El costo total de hospitalización por paciente/año

fue de 3038 USD para los pacientes con riesgo estándar y de 5991 USD para los de alto riesgo.

Hasta el momento en una revisión de la bibliografía no se identificaron estudios que reporten los costos de atención de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o en recaída (R/R).

El objetivo de este estudio fue determinar los costos de atención institucional en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda R/R y comparar los costos de los pacientes respondedores con respecto a los no respondedores al tratamiento.

MATERIALES Y MÉTODOS

El costo de la enfermedad es un tipo de estudio económico conocido comúnmente como una evaluación económica parcial. Su objetivo principal es identificar y cuantificar todos los costos de atención de una enfermedad. En este estudio se utilizó el enfoque 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 la cual pueden evaluarse nuevas intervenciones. Conforme a la perspectiva del estudio, se evaluaron exclusivamente los costos directos médicos con un horizonte temporal de un año.

Se elaboró un protocolo de investigación, que permitió establecer los diferentes segmentos de las etapas de atención, para determinar el costeo de pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda R/R.

Diseño de cuestionario

Se diseñó un cuestionario en línea (OnlineEncuesta®)¹⁶ con un experto en el área (LM), enfocado en conocer la práctica clínica habitual institucional en la atención de los pacientes con leucemia linfoblástica aguda resistente o

en recaída (LLA R/R). Se contactó a un grupo de 10 expertos institucionales en la indicación terapéutica de interés en pacientes pediátricos con LLA R/R. Los criterios de inclusión fueron: ser hematólogo pediatra, contar con al menos cinco años de experiencia en la atención de pacientes con LLA R/R y trabajar en una institución pública del sector salud. Durante los meses de julio y agosto de 2021, se realizó una invitación a cada uno de los médicos, explicándoles la naturaleza del estudio. Tras la aceptación de los médicos a participar, se envió correo electrónico con la liga que les permitió el acceso a la plataforma electrónica. Posterior a responder el cuestionario, sus respuestas fueron revisadas para identificar valores faltantes o fuera de rango y se programó contacto telefónico para obtener la información faltante o revisar los datos aparentemente fuera de rango. Toda la información de los cuestionarios electrónicos se capturó en un archivo prediseñado en formato de Microsoft Excel®.

Definición de respondedor

Se consideró LLA respondedor al paciente que con el tratamiento muestra la desaparición clínica de enfermedad detectable, recuperación hematológica, disminución de los blastos en médula ósea –a menos del 5%–, ausencia de blastos en el LCR y un nivel de enfermedad mínima residual detectable por prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) o citometría de flujo menor a 10^{-5} .¹⁷

Categorías de costos

Todos los costos reportados en pesos mexicanos (MXN) se obtuvieron para pacientes pediátricos como respondedores y no respondedores LLA R/R.

Costos de atención médica de rutina

Se estimaron estratificando a los pacientes pediátricos con LLA R/R con o sin respuesta al

tratamiento. Se consideraron los siguientes rubros: consultas médicas con el médico tratante y otros especialistas, exámenes de laboratorio, de gabinete y otros exámenes, atención en el servicio de urgencias, costos por atención hospitalaria en sala general y en terapia intensiva. La estimación del costo total por año se calculó como el porcentaje de pacientes que recibe la atención de rutina, multiplicado por el número de veces al año en que ocurre dicha atención, multiplicado por el costo unitario del recurso. Los costos de estos rubros se obtuvieron de los costos unitarios publicados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el Diario Oficial de la Federación (DOF), para el año 2021.¹⁸ Estos costos unitarios se consideran habitualmente en México representativos del Sector Salud.

Costo del esquema de tratamiento IDA-FLAG

Se estimó el costo de tratamiento del esquema IDA-FLAG (idarubicina más fludarabina, Ara-C o citarabina y factores estimulantes de colonias FEC-G filgrastim) reportado como el esquema de tratamiento más prescrito a pacientes con LLA R/R, tanto respondedores como no respondedores. El costo total por ciclo se obtuvo de la multiplicación de la dosis por paciente, por aplicación (infusión), número de días de aplicación y el costo de la presentación (costo por miligramos o unidad equivalente de la presentación). La dosis se obtuvo mediante revisión de la bibliografía,^{19,20} el número de aplicaciones por ciclo se obtuvo de las entrevistas a profundidad y el costo de los medicamentos a través del Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios y Obra Pública (PAAASOP 2021).²¹ El costo unitario de infusión por ciclo se obtuvo de los costos operativos sustantivos del IMSS solicitados a través de INAI,²² el cual desglosa el componente de aplicación “quimioterapia”, descontando el costo de los medicamentos, actualizado por inflación del periodo enero de 2019 y agosto de 2021 multiplicado por el

número de infusiones por ciclo, con lo que se obtiene el costo total por concepto de infusión.

Costos de eventos adversos

Se determinaron los costos de los eventos adversos que, de acuerdo con la revisión de la bibliografía, se han reportado para este esquema en pacientes pediátricos, así como los costos de administración (costos de infusión). A cada evento adverso reportado (neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril, sepsis, infecciones oportunistas por hongos, mucositis)^{19,20} se le asignó un código del Grupo Relacionado con el Diagnóstico (GRD) obtenido del libro *Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS 2017*.²³ Se obtuvo el peso relativo del GRD, ponderado 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, reportado por la calculadora de inflación del Instituto Nacional de Estadística y Geografía.²⁴ Finalmente, dicho producto fue ponderado por el porcentaje de pacientes que padecerán un evento adverso grado 3 o más.^{19,20}

Costos de atención en etapa terminal

Para estimar los costos de atención en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en etapa terminal, se obtuvieron los egresos hospitalarios por defunción y los días totales de estancia hospitalaria por año, para los años 2008 a 2017, mediante los *Cubos Dinámicos de Egresos Hospitalarios para el Sector Salud* (IMSS, ISSSTE, SSA, PEMEX, SEDENA, SEMAR y otros),²⁵ el promedio de días de estancia de los pacientes con LLA por año se obtuvo dividiendo el total de días de estancia por defunción entre los egresos hospitalarios. El total de defunciones en el mismo periodo se obtuvo mediante consulta en la página electrónica del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) para los mismos años.²⁶ Para estimar el porcentaje de

muertes de LLA a nivel hospitalario se dividió el total de egresos hospitalarios por defunción por año entre el total de defunciones. El costo promedio ponderado del cuidado terminal 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 del periodo considerado.

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

Los costos anuales totales estimados para la atención de rutina en los pacientes no respondedores fueron de \$689,817 en comparación con \$172,088 en el grupo de respondedores.

Cuadro 1

Los montos estimados por rubro de gasto y su proporción con respecto al total de costos en los pacientes respondedores en comparación con los no respondedores fueron los siguientes: Consulta por médico tratante ambos grupos (\$27,708; 16.1% vs \$27,708; 4%), consulta médica con otros especialistas (\$21,828; 12.7% vs \$36,657; 5.3%), exámenes de laboratorio (\$10,769; 6.3% vs \$10,982; 1.6%), exámenes de gabinete (\$5976; 3.5% vs \$5208; 0.8%), atención de urgencias (\$3740; 2.2% vs \$19,967; 2.9%), hospitalización en sala general (\$83,579; 48.6% vs \$556,481; 80.7%) y terapia intensiva (\$18,488; 10.7% vs \$32,814; 4.8%).

El costo total de la administración del esquema IDA-FLAG, incluyendo el gasto de los medicamentos, costos de administración (infusión) y los eventos adversos asociados con el esquema

Cuadro 1. Costos de atención de rutina a nivel ambulatorio y hospitalario

| | Porcentaje de pacientes | Núm. de consultas, exámenes, días de hospitalización, visita a urgencias | Costo unitario promedio | Costo total año* (MXN) |
|--|--------------------------------------|--|-------------------------|-------------------------|
| A. Costos de atención ambulatoria-médico tratante | | | | |
| Con respuesta al tratamiento | 100 | 12 | \$2,309 | \$27,708 |
| Sin respuesta al tratamiento | 100 | 12 | | \$27,708 |
| B. Costos de atención ambulatoria-otros médicos especialistas[†] | | | | |
| Con respuesta al tratamiento | 16 | 61.7 | \$2,208 | \$21,828 |
| Sin respuesta al tratamiento | 12.8 | 91.2 | \$1,868 | \$36,657 |
| C. Costos de atención ambulatoria exámenes de laboratorio[‡] | | | | |
| Con respuesta al tratamiento | 33.1 | 171 | \$190 | \$10,769 |
| Sin respuesta al tratamiento | 38.7 | 150 | \$189 | \$10,982 |
| D. Costos de atención ambulatoria-exámenes de gabinete[§] | | | | |
| Con respuesta al tratamiento | 14.3 | 18 | \$2,323 | \$5,976 |
| Sin respuesta al tratamiento | 8.9 | 25 | \$2,339 | \$5,208 |
| E. Costos de atención hospitalaria-atención de urgencia | | | | |
| Con respuesta al tratamiento | 44 | 2.6 | \$3,258 | \$3,740 |
| Sin respuesta al tratamiento | 71.5 | 8.6 | | \$19,967 |
| F. Costos de atención hospitalaria-hospitalización en piso general | | | | |
| Con respuesta al tratamiento | 37.3 | 24.2 | \$9,272 | \$83,579 |
| Sin respuesta al tratamiento | 63 | 95.3 | | \$556,481 |
| G. Costos de atención-hospitalización en terapia intensiva | | | | |
| Con respuesta al tratamiento | 4.9 | 8.6 | \$44,154 | \$18,488 |
| Sin respuesta al tratamiento | 9.1 | 8.2 | | \$32,814 |
| H. Costo total atención de rutina | | | | |
| | Atención ambulatoria (A + B + C + D) | Atención hospitalaria (E + F + G) | | Costo total anual (MXN) |
| Con respuesta al tratamiento | \$66,281 | \$105,807 | | \$172,088 |
| Sin respuesta al tratamiento | \$80,555 | \$609,262 | | \$689,817 |

* 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.

[†] 19/16 especialidades distintas en pacientes respondedores/no respondedores.

[‡] 24/23 exámenes de laboratorio distintos en pacientes respondedores/no respondedores.

[§] 13/15 exámenes de gabinete distintos en pacientes respondedores/no respondedores.

MXN: pesos mexicanos.

Fuente: Elaboración propia con datos del panel de expertos y de costos unitarios en tercer nivel de atención en el IMSS 2021.¹⁸

fue de \$176,938 en los pacientes no respondedores y de \$208,010 en los respondedores (**Cuadro 2**). El gasto en medicamentos en pacientes respondedores fue de \$36,950 (tres

ciclos) y en los no respondedores de \$12,317 (un ciclo), con un costo por infusión de \$9668 en los pacientes respondedores y de \$3219 en los no respondedores. El costo de los eventos

Cuadro 2. Costo total esquema IDA-FLAG en pacientes pediátricos

| Medicamentos del esquema (costo de la presentación MXN) ^{19,20,21} | Dosis por paciente ^{19,20} | 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 | 30.9 mg | \$3,987 |
| Fludarabina - 10 mg. Envase con 15 comprimidos (\$6,318.56) | 30 mg/m ² | 4 | 123.6 mg | \$5,206 |
| Citarabina - 500 mg. Envase frasco ampula (\$128.98) | 2 g/m ² | 4 | 8.2 g | \$2,126 |
| G-CSF filgrastim 300 µg. Envase 5 frascos ampula (\$968.13) | 300 µg/m ² | 5 | 1,545 mg | \$997 |
| Costo de medicamentos en respondedores | \$36,950 | Costo de medicamentos en no respondedores | | \$12,317 |
| Costo de infusión en respondedores* | \$9,668 | Costo de infusión en no respondedores* | | \$3,219 |
| Eventos adversos esquema IDA-FLAG ^{19,20} (GRD asociado con el evento adverso [EA]-PR) ²³ | Costo GRD para 2021 [†] (PR x CMTR x inflación ²⁴) | Pacientes con EAs grado 3 o más ^{19,20} | Costo EAs | |
| Neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril (GRD 810, PR:1.869152) | \$102,909 | 94.2% | \$96,940 | |
| Sepsis (GRD 871, PR:3.0030903) | \$165,339 | 11.1% | \$18,353 | |
| Infecciones oportunistas por hongos (GRD 867, PR: 1.4164825) | \$77,986 | 11.1% | \$8,634 | |
| Mucositis (GRD 157, PR: 1.8485319) | \$101,774 | 36.8% | \$37,453 | |
| Costos EAs pacientes respondedores o no respondedores | | | | \$161,402 |
| Costo total pacientes respondedores | \$208,010 | Costo total pacientes no respondedores | | \$176,938 |

* 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. 0064100241120-2,²² el cual desglosa el componente de aplicación “quimioterapia” equivalente a \$7133 MXN descontando \$6558 MXN que corresponden a la adquisición de medicamentos, actualizado por inflación del periodo de enero de 2019 a agosto de 2021, que es igual a 11.9%; el número de infusiones por ciclo fueron cinco, lo que da un costo total por concepto de infusión de \$3219 MXN (5*\$644 MXN).

[†] El costo GRD ajustado a 2021 se obtuvo de la multiplicación del peso relativo (PR), del costo médico-técnico de referencia (CMTR) equivalente a \$46,860.53 y del factor de inflación del periodo comprendido entre enero de 2018 y agosto de 2021, igual a 1.1749.

EAs: eventos adversos; GRD: grupo relacionado con el diagnóstico; MXN: pesos mexicanos.

Fuentes: Mustafa O, et al.¹⁹ Yılmaz Bengoia S, et al.²⁰ PAAASOP 2021,²¹ Consulta INAI,²² GRD IMSS 2017.²³

[‡] INEGI calculadora inflación.²⁴

adversos asociados alcanzó \$161,402 en ambos grupos de pacientes.

Los costos de atención en etapa terminal a nivel hospitalario se calcularon multiplicando el promedio de días de estancia hospitalaria de los pacientes (16.2 días) para el periodo de 10 años (2008 a 2017) por el costo día/cama en sala general reportada por el IMSS (\$9304) y ponderado por porcentaje promedio de muertes a nivel hospitalario (49.6%). El costo promedio

ponderado estimado del cuidado terminal a nivel hospitalario fue de \$74,760. **Cuadro 3**

El gasto total durante un año de los pacientes pediátricos LLA R/R que responden al tratamiento fue de \$380,099, de los cuales el 45.2% está relacionado con los costos de atención de rutina (\$172,089) y el 54.8% (\$208,010) restante se asocia con el costo del uso del esquema IDA-FLAG. En los pacientes no respondedores los costos totales de atención por año alcanzaron

\$941,516, de los cuales el costo de atención de rutina alcanzó \$689,818, que representa el 73.3% del gasto. El costo del esquema IDA-FLAG fue de \$176,938 (18.8%). El costo hospitalario de cuidados terminales representó \$74,760 (7.9%). **Cuadro 4**

DISCUSIÓN

Éste sería el primer reporte de la bibliografía que describe los costos de atención de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída (LLA R/R) atendidos en instituciones públicas del Sector Salud en México.

Se observaron diferencias importantes en los costos estimados de atención de rutina entre los pacientes pediátricos con LLA R/R que responden

(\$172,088) en comparación con los pacientes no respondedores (\$689,817), esto representa una diferencia de costos cuatro veces mayor en el grupo de los pacientes no respondedores. Los rubros que mostraron diferencias en ambos grupos fueron la consulta con otros especialistas, atención de urgencias y hospitalización en sala general en terapia intensiva. La variable atención de hospitalización en sala general fue el factor que tuvo mayor contribución de los costos en los pacientes no respondedores (\$556,481; 80.7%) en comparación con los pacientes respondedores (\$83,579; 48.6%) y con contribución de casi el doble, pero en términos de montos 6.6 veces menor en el grupo respondedor.

En relación con los costos de la administración del esquema IDA-FLAG, se observó gran hetero-

Cuadro 3. Costos de atención en etapa terminal de pacientes pediátricos

| 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 | 285 | 4392 | 15.4 | 451 | 63.2 |
| 2009 | 304 | 5094 | 16.8 | 498 | 61 |
| 2010 | 253 | 4152 | 16.4 | 487 | 52 |
| 2011 | 287 | 4650 | 16.2 | 567 | 50.6 |
| 2012 | 214 | 3499 | 16.4 | 591 | 36.2 |
| 2013 | 280 | 4622 | 16.5 | 634 | 44.2 |
| 2014 | 295 | 4722 | 16.0 | 650 | 45.4 |
| 2015 | 278 | 4568 | 16.4 | 627 | 44.3 |
| 2016 | 235 | 3603 | 15.3 | 610 | 38.5 |
| 2017 | 226 | 3781 | 16.7 | 660 | 34.2 |
| (F) Promedio de días de estancia hospitalaria (columna C) periodo 2008-2017 | | | | | 16.2 |
| (G) Costo unitario día/cama‡ | | | | | \$9,304 |
| (H=F*G) Costo total por estancia hospitalaria si el egreso es por defunción | | | | | \$150,724 |
| (I) Promedio de defunciones por leucemia linfoblástica aguda que ocurren en hospitales públicos periodo 2008-2017 (columna E) | | | | | 49.6% |
| (J=H*I) Costo promedio ponderado de los cuidados paliativos a nivel hospitalario | | | | | \$74,760 |

Fuente: Dirección General de Información, Secretaría de Salud, cubos de egresos institucionales.²⁵

† INEGI Mortalidad, defunciones registradas, 2008-2017.²⁶

‡ Costos unitarios IMSS 2021.¹⁸

Cuadro 4. Costo total anual de atención en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda resistentes o en recaída (LLA R/R)

| | | Pacientes con respuesta a tratamiento (MXN) | Pacientes sin respuesta a tratamiento (MXN) |
|--|-----------------------|---|---|
| A. Costo total atención de rutina | Atención ambulatoria | \$66,281 (17.4%) | \$80,555 (8.6%) |
| | Atención hospitalaria | \$105,808 (27.8%) | \$609,263 (64.7%) |
| B. Costo esquema IDA-FLAG* | Atención hospitalaria | \$208,010 (54.8%) | \$176,938 (18.8%) |
| C. Costo de atención etapa terminal | Atención hospitalaria | NA | \$74,760 (7.9%) |
| Costo total anual de atención en pacientes pediátricos con LLA R/R (A + B + C) | | | |
| Atención ambulatoria | | \$66,235 (17.4%) | \$80,555 (8.6%) |
| Atención hospitalaria | | \$313,818 (82.6%) | \$860,961 (91.4%) |
| Total | | \$380,099 | \$941,516 |

* Idarubicina, fludarabina, citarabina y factor estimulante de colonias.
MXN: pesos mexicanos.

geneidad de opciones de tratamiento reportadas por los médicos participantes para el manejo de los pacientes pediátricos 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 de la bibliografía enfocada en las opciones de esquemas o protocolos de tratamiento se identificaron los siguientes esquemas: IDA-FLAG, BFM, Dana-Farber Cancer Institute y St. Jude Children's Research Hospital, pero solo se lograron identificar, para el esquema de IDA-FLAG, reportes de eventos adversos grado 3 o más, por lo que se consultó y confirmó con los médicos participantes el uso del esquema en estos pacientes y, tras consenso, se procedió a costear el tratamiento IDA-FLAG de acuerdo con los lineamientos de manejo institucional reportado por los médicos.

Es importante destacar que la diferencia observada en los costos de administración del esquema IDA-FLAG entre los pacientes no respondedores y respondedores (\$176,938 vs. \$208,010) estuvo relacionada con el número de ciclos de tratamiento administrados que fue, un ciclo en el grupo de pacientes no respondedores, en

comparación con tres ciclos en los pacientes respondedores.

En relación con los costos de cuidado terminal, éstos solamente se estimaron en los pacientes no respondedores alcanzando un total de \$74,760.

Cuando se comparan los costos totales anuales estimados entre los dos grupos de tratamiento, se observan diferencias entre los pacientes respondedores comparados con los no respondedores (\$380,099 vs \$941,516); en otras palabras, los costos totales se incrementan tres veces más en el grupo de pacientes no respondedores en comparación con los respondedores. Asimismo, se observan diferencias en las distribuciones de los costos: mientras que en el grupo de pacientes respondedores el 54.8% (\$208,010) estuvo relacionado con los costos del tratamiento del esquema IDA-FLAG, en el caso de los pacientes no respondedores el 73.3% (\$689,818) fueron costos del manejo de rutina.

Un supuesto de este estudio es el hecho de que los pacientes con LLA R/R al menos tienen supervivencia de un año y por este motivo se consideró el horizonte temporal de un año. La

supervivencia de estos pacientes depende de la realización de un trasplante de médula ósea, procedimiento que por diversos motivos tiene importantes limitaciones para su realización.

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 pediátricos con LLA R/R, ya que la bibliografía reporta estudios de costo-efectividad asociados con comparación de medicamentos prescritos en pacientes pediátricos con LLA R/R^{27,28} o estudios de costos realizados en pacientes pediátricos y adultos.^{29,30}

Consideramos conveniente 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 pediátrica nos permitió estimar los costos de atención en ellos, pero una estrategia más conveniente hubiera sido realizar un análisis retrospectivo de expedientes de los pacientes con esta condición clínica o realizar un análisis prospectivo de seguimiento. Cualquiera de estas dos estrategias de abordaje permite definir los costos relacionados con la atención de los pacientes. Otro aspecto relevante que no se consideró entre los objetivos de esta investigación es la estimación de costos indirectos, un aspecto que tendría que abordarse en futuras investigaciones. No podemos dejar de mencionar que los médicos reportaron un abordaje de manejo multidisciplinario de tipo integral en el que se incluye la atención de cuidados paliativos en estos pacientes. Consideramos que una forma parcial de abordar el tema en este estudio fue mediante la estimación de los costos de atención en la etapa terminal, pero otros aspectos relacionados con la atención y medicamentos que se manejan desde la perspectiva de los cuidados paliativos y su atención institucional también deberían considerarse en investigaciones futuras.

Para mejorar los resultados de los pacientes con LLA R/R es necesario mejorar la comprensión biológica de los mecanismos de recaída y resistencia a los fármacos, la identificación de objetivos moleculares, mediante el estudio de la genética de las células leucémicas y del huésped, la estratificación precisa del riesgo, con la medición de la enfermedad mínima residual y el desarrollo de nuevos fármacos y enfoques terapéuticos.³¹

CONCLUSIONES

Esperamos que este primer estudio de la estimación de los costos de atención en los pacientes pediátricos mexicanos con LLA R/R sea de utilidad para tener un conocimiento de los costos que representan en este grupo importante de pacientes, los cuales, en caso de tener un diagnóstico y tratamiento oportuno, tienen alta probabilidad de curación de esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Lyengar V, Shimanovsky A. Leukemia. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment [PDQ(R)]: Health Professional Version, in PDQ Cancer Information Summaries. Updated on February 6, 2020: Bethesda (MD).
3. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015; 26 (11): 1627-42. doi: 10.1007/s10552-015-0657-6.
4. Pérez-Saldivar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, Martínez-Avalos A, Medina-Sanson A, Espinosa-Hernández L, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011; 11: 355. doi: 10.1186/1471-2407-11-355.
5. Rivera GK, Ribeiro RC. Improving treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in developing countries through technology sharing, collaboration and partnerships. *Expert Rev Hematol* 2014; 7 (5): 649-657. doi:10.1586/17474086.2014.949233.
6. Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. *J Pediatr (Rio J)* 2020; 96 (1): 108-116. doi: 10.1016/j.jpmed.2018.07.013.

7. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, Dueñas-González MT, et al. Survival of Mexican children with acute lymphoblastic leukaemia under treatment with the protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 576950. doi: 10.1155/2015/576950.
8. Jaime-Pérez, JC. El problema de la recaída en la leucemia linfoblástica aguda de la infancia. *Rev Hematol Mex* 2017; 18 (1): 1-3.
9. Contreras Yametti GP, Ostrow TH, Jasinski S, Raetz EA, Carroll WL, Evensen NA. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia: Current practice and future directions. *Cancers (Basel)* 2021; 13 (8): 1847. doi:10.3390/cancers13081847.
10. Lobato-Mendizábal E, Ruiz-Argüelles GJ, Marín-López A. Leukaemia and nutrition. I: Malnutrition is an adverse prognostic factor in the outcome of treatment of patients with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 1989; 13 (10): 899-906. doi: 10.1016/0145-2126(89)90043-x.
11. Gómez-Almaguer D, Ruiz-Argüelles GJ, Ponce-de-León S. Nutritional status and socio-economic conditions as prognostic factors in the outcome of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl* 1998; 11: 52-5. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(1998)78:11+<52::aid-ijc15>3.0.co;2-3.
12. Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control* 2015; 26 (11): 1627-42. doi: 10.1007/s10552-015-0657-6.
13. Liu Y, Chen J, Tang J, Ni S, Xue H, Pan C. Cost of childhood acute lymphoblastic leukemia care in Shanghai, China. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (4): 557-62. doi: 10.1002/pbc.22127.
14. 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.
15. Jaime-Pérez JC, Fernández LT, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, Padilla-Medina JR, Mancías-Guerra C, et al. Hospitalization rate and costs in acute lymphoblastic leukemia of childhood in a low-income group: Financial impact in Northeast Mexico. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12). doi: 10.1002/pbc.26673.
16. Enuvo GmbH, Seefeldstrasse 25, 8008 Zurich, Switzerland. <https://www.onlineencuesta.com/>.
17. Protocolo de manejo para pacientes pediátricos con leucemia aguda linfoblástica no tratados previamente. Hospital Infantil de México, Federico Gómez. <http://www.himfg.edu.mx/descargas/documentos/planeacion/guiasclincasHIM/LeuAguLinfoblástica.pdf>.
18. Instituto Mexicano del Seguro Social. Secretaría del Honorable Consejo Técnico. ACUERDO número ACDO.AS3. HCT.301120/310.PDF 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. https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5608945&fecha=28/12/2020.
19. Mustafa O, Abdalla K, AlAzmi AA, Elimam N, Abrar MB, Jastaniah W. FLAG/FLAG-IDA regimen for children with relapsed/refractory acute leukemia in the era of targeted novel therapies. *J Oncol Pharm Pract* 2019; 25 (8): 1831-1838. doi: 10.1177/1078155218817816.
20. Yılmaz Bengo S, Ataseven E, Kızmaçoğlu D, Demir Yenigürbüz F, Erdem M, Ören H. FLAG Regimen with or without idarubicin in children with relapsed/refractory acute leukemia: Experience from a Turkish pediatric hematology center. *Turk J Haematol* 2017; 34 (1): 46-51. doi: 10.4274/Tjh.2015.0411.
21. Secretaría de Hacienda. Programa Anual de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios y Obra Pública (PAAASOP 2021). <https://procura-compranet.hacienda.gob.mx/paasopdashboard/->.
22. Instituto Nacional de Transparencia Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI). Solicitud de consulta pública, No. 0064100241120-2. <https://home.inai.org.mx/>.
23. Arroyave LMG, Ramírez NRF, Amador VL. Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS 2017. Instituto Mexicano del Seguro Social. <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/profesionalesSalud/economia/Libro-GRD2017.pdf>.
24. INEGI. Calculadora de Inflación. <https://www.inegi.org.mx/app/indicesdeprecios/calculadorainflacion.aspx>.
25. 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. http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/std_egresoshospitalarios.html.
26. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI). Mortalidad, defunciones registradas, 2008-2017. <https://www.inegi.org.mx/programas/mortalidad/>.
27. Sarkar RR, Gloude NJ, Schiff D, Murphy JD. Cost-effectiveness of chimeric antigen receptor T-cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111 (7): 719-726. doi: 10.1093/jnci/djy193.
28. Wakase S, Teshima T, Zhang J, Ma Q, Watanabe Y, Yang H, et al. Cost-Effectiveness analysis of tisagenlecleucel for the treatment of pediatric and young adult patients with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia in Japan. *Transplant Cell Ther* 2021; 27 (3): 241.e1-241.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2020.12.023.
29. Walton M, Sharif S, Simmonds M, Claxton L, Hodgson R. Tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years: An evidence review group perspective of a NICE

- single technology appraisal. *Pharmacoeconomics* 2019; 37 (10): 1209-1217. doi: 10.1007/s40273-019-00799-0.
30. Furzer J, Gupta S, Nathan PC, Schechter T, Pole JD, Krueger J, et al. Cost-effectiveness of tisagenlecleucel vs standard care in high-risk relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia in Canada. *JAMA Oncol* 2020; 6 (3): 393-401. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.5909.
31. Bhojwani D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2013; 14 (6): e205-17. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70580-6.