

**UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN ANDRÉS
FACULTAD DE MEDICINA, ENFERMERÍA, NUTRICIÓN
Y TECNOLOGÍA MÉDICA
UNIDAD DE POSTGRADO**



**ANÁLISIS ECONÓMICO DE COSTOS DIRECTOS DEL
TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
DURANTE LOS TRES PRIMEROS MESES DE TRATAMIENTO,
EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO PEDIÁTRICO UNIDAD DE
ONCOHEMATOLOGÍA DEL HOSPITAL DEL NIÑO “DR. OVIDIO
ALIAGA URÍA”, LA PAZ, BOLIVIA 2020-2021**

POSTULANTE: Dra. Patricia Indhira Parra Nigañez

TUTOR: Dr.M.SC. Jose Luis Rios Cambeses

**Perfil de Tesis de Grado presentado para optar al título de
Magister Scientiarum en Salud Pública mención Gerencia en
Salud**

La Paz - Bolivia

2023

Agradecimientos

A Dios por su protección e iluminación para lograr mis metas, y darme la oportunidad de conocer gente buena; a mi Madre Irene, mis hermanos, amigos por todo su amor, comprensión, y apoyo; a mi tutor sin su apoyo y su guía esta tesis no hubiera sido posible; y a cada uno de mis pacientitos a los que ganaron la batalla, a los que siguen en la lucha y a los que ya no están, porque me generan esa fuerza de seguir luchando cada día, por cada uno de ellos.

TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	3
2.1.	ANTECEDENTES:	3
2.2.	JUSTIFICACIÓN.....	7
3.	MARCO TEÓRICO	9
3.1.	LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA).....	9
3.1.1.	Definición	9
3.1.2.	Tipos	10
3.1.3.	Causas.....	11
3.1.4.	Epidemiología	11
3.1.5.	Epidemiología en Bolivia.....	13
3.1.6.	Fisiopatología.....	14
3.1.7.	Clasificación	16
3.1.8.	Citogenética.....	18
3.1.9.	Clínica.....	19
3.1.10.	Diagnóstico.....	22
-	Diagnóstico diferencial	24
3.1.11.	Protocolos de tratamiento.....	25
3.1.12.	Tratamiento.....	26
-	Factores pronósticos	27
-	Grupos de riesgo	28
-	Fases del tratamiento:	30
3.1.13.	Eventos adversos	33
3.2.	ECONOMÍA DE LA SALUD	34
3.2.1.	Concepto.....	34
3.2.3.	La planificación sanitaria	36
3.2.4.	Tipos de evaluaciones económicas	37
3.2.5.	Farmacoeconomía.....	40
3.2.6.	Estimación de los Costos: Identificación, medición y valoración..	41
3.2.7.	Direccionalidad Procedimiento Costeo en Salud.....	42
3.3.	MARCO NORMATIVO	44
3.3.1.	Constitución Política del Estado (CPE).....	44
3.3.2.	Ley del cáncer; Ley N° 1223, 5 de septiembre de 2019	45
3.3.3.	Ley del Medicamento, 17 de diciembre de 1996	45
3.3.4.	Ley 1152 Sistema Único de Salud Bolivia (SUS)	45
3.3.5.	Lista Nacional de Medicamentos Esenciales LINAME 2022-2024 ..	45
3.3.6.	Programa nacional de lucha contra el cáncer	46
3.4.	MARCO CONTEXTUAL	46
3.4.1.	Reseña histórica	46
3.4.2.	Misión y visión de la institución.....	49
3.4.3.	Infraestructura y Equipamiento.....	49
3.4.4.	Recursos humanos	50

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	51
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	52
5. OBJETIVOS.....	53
5.1. Objetivo general.....	53
5.2. Objetivos Específicos	53
6. DISEÑO METODOLÓGICO	54
6.1. Tipo de estudio:	54
6.2. Lugar:.....	54
6.4.1. Criterios de inclusión:	54
6.4.2. Criterios de exclusión:.....	54
6.5. Determinación de Variables	54
6.6. Operacionalización de Variables.....	55
6.7. Métodos Técnicas e instrumentos de investigación.....	56
7. RESULTADOS	57
8. DISCUSIÓN	66
9. CONCLUSIONES	69
10. RECOMENDACIONES	70
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71

RESUMEN

Dado que la supervivencia de los niños con leucemia linfocítica aguda (LLA) ha mejorado, se ha puesto más énfasis en sus efectos posteriores y en los costos de la terapia proporcionada (2). Se han realizado algunos análisis de los costos del tratamiento del cáncer (1), pero hasta donde se conoce, no hay estudios disponibles sobre los costos totales del tratamiento de los niños con LLA en Bolivia. Los protocolos para el tratamiento de la LLA en niños, implican una quimioterapia intensiva con múltiples agentes, para lograr y mantener la remisión completa (1). La quimioterapia consiste en inducción, intensificación, consolidación, profilaxis del sistema nervioso central (SNC), y terapia de mantenimiento hasta 2-3 años, dependiendo del grupo de riesgo. Hoy en día, alrededor del 80% de los pacientes están totalmente curados. Sin embargo, la quimioterapia intensiva conlleva la posibilidad de complicaciones graves, como infecciones y hemorragias. (2).

La LLA genera costos directos de diagnóstico y tratamiento e indirectos por pérdida de producción por morbilidad y muerte prematura (10). El objetivo de este estudio es el de realizar un análisis de costo directos de la enfermedad para proponer una reglamentación dirigida hacia el financiamiento del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, durante los tres primeros meses de tratamiento, en el paciente oncológico pediátrico de la Unidad de Oncohematología del Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”, La Paz, Bolivia, 2020-2021.

Dando como resultados costos directos acumulados en los primeros tres meses de tratamiento para la leucemia aguda entre 2020 y 2021 de 1,891,194.7 pesos bolivianos (USD 271,333.5). Los mayores costos totales generaron la quimioterapia con un costo de 646,348.86 pesos bolivianos (SUS 92732.97) en comparación con otros medicamentos requeridos, seguida de los exámenes de laboratorios

En conclusión, los costos anuales de farmacoterapia por paciente para leucemia aguda en los primeros tres meses de tratamiento en el hospital del niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría” fueron en promedio de 47,280 pesos bolivianos (SUS 6,783.4). La quimioterapia fue el rubro con mayor impacto en el costo.

Palabras clave: leucemia linfoblástica aguda, quimioterapia, costos.

ABSTRACT

As the survival of children with acute lymphocytic leukemia (ALL) has improved, more emphasis has been placed on its downstream effects and the costs of the therapy provided (2). Some analyzes of the costs of cancer treatment have been performed (1), but to the best of our knowledge, no studies are available on the total costs of treating children with ALL in Bolivia. Protocols for the treatment of ALL in children involve intensive multi-agent chemotherapy to achieve and maintain complete remission (1). Chemotherapy consists of induction, intensification, consolidation, central nervous system (CNS) prophylaxis, and maintenance therapy for up to 2-3 years, depending on the risk group. Today, about 80% of patients are fully cured. However, intensive chemotherapy carries the possibility of serious complications, such as infections and bleeding. (2).

ALL generates direct costs of diagnosis and treatment and indirect costs due to loss of production due to morbidity and premature death (10). The objective of this study is to carry out an analysis of the direct costs of the disease in order to propose a regulation aimed at financing the treatment of acute lymphoblastic leukemia, during the first three months of treatment, in the pediatric oncology patient of the Unit of Oncohematology of the Children's Hospital "Dr. Ovidio Aliaga Uría", La Paz, Bolivia, 2020-2021.

Giving as results accumulated direct costs in the first three months of treatment for acute leukemia between 2020 and 2021 of 1,891,194.7 Bolivian pesos (USD 271,333.5). The highest total costs were generated by chemotherapy with a cost of 646,348.86 Bolivian pesos (SUS 92,732.97) compared to other required medications, followed by laboratory tests.

In conclusion, the annual costs of pharmacotherapy per patient for acute leukemia in the first three months of treatment at the hospital del niño "Dr. Ovidio Aliaga Uría" were an average of 47,280 Bolivian pesos (SUS 6,783.4). Chemotherapy was the item with the greatest impact on cost.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, chemotherapy, costs

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades malignas, son la primera causa de muerte asociada a enfermedades en los pacientes pediátricos. Las leucemias agudas constituyen un tercio de las mismas, siendo la neoplasia más frecuente en la población de pacientes menores de 15 años. (1) En los países desarrollados, se presentan en forma aproximada 33.000 casos anuales de cáncer en la niñez, en los subdesarrollados 180.000; en los primeros, el 100% de los niños tienen acceso a tratamiento, mientras que, en los segundos, es de tan sólo el 20%. Las proyecciones presentan un triste panorama a 2010, donde las tasas de sobrevivencia fueron del 85 a 90% para países desarrollados y del 40-50% para los subdesarrollados. El 80% de las leucemias agudas son Leucemias Linfoblástica Agudas (LLA) (2); actualmente, el 80% de los niños con esta patología logran curarse con quimioterapia convencional, con mínimas secuelas, El tratamiento de elección para las LLA pediátricas es la quimioterapia, cuya intensidad se determina teniendo en cuenta el riesgo de que los pacientes y la respuesta al tratamiento. A pesar de que aproximadamente el 90% de las LLA de diagnóstico inicial alcanzan la Remisión Completa (RC) luego de la fase de inducción del tratamiento, entre 20-25% de las mismas presentan una reaparición de la enfermedad.

A la fecha, algunos países han desarrollado estudios para determinar los costos de esta patología, cabe señalar que, en Estados Unidos de Norteamérica, el costo promedio hospitalario por paciente, se estimó en 30.000 dólares en 2002, situando a la leucemia en el quinto lugar de las enfermedades más costosas en términos de cuidados hospitalarios por paciente (6).

En países de Sudamérica, como Chile, donde el tratamiento de la leucemia aguda infantil, se encuentra garantizado por un organismo conocido como AUGE (Acceso Universal y Garantías Explícitas), en el año 2009, se publicó 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 dólares (7).

En México, país que presenta similitudes con Bolivia, en cuanto al tratamiento que se realiza, en el año 2011, se realizó un estudio de caso, estimando los costos de la quimioterapia, aplicando los protocolos que fueron utilizados en 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, obteniendo como resultado: 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 (8).

Aunque comparativamente con otras enfermedades, su incidencia es relativamente baja, la complejidad de su tratamiento, los costos involucrados en él, y la morbilidad y mortalidad implicadas, la hacen muy relevante, A pesar de esto, no se conoce con exactitud el precio de tratar esta patología en Bolivia y a la fecha, no se han publicado estudios de costos respecto a la leucemia.

Por lo que, es necesario a través de este documento, caracterizar los costos directos del tratamiento de LLA en niños, niñas y adolescentes comprendidos en edades de 0 a 15 años, al menos durante los tres primeros meses de tratamiento.

2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

2.1. ANTECEDENTES:

Rahiala J, et.al. Cost analysis of the treatment of acute childhood lymphocytic leukemia according to Nordic protocols. Muestra la experiencia de los países nórdicos publicada en el 2000, 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%. (9)

También se publicó un estudio Cost-Effectiveness of Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia with Chemotherapy Only: The Influence of New Medication and Diagnostic Technology. Realizado por el grupo Oncológico Pediátrico de Holanda, 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. (10)

EL artículo Rentabilidad de los enfoques terapéuticos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos de Thais F. y col. Del 2021 en Brasil. Realiza un análisis de coste-efectividad de los protocolos de tratamiento antineoplásico más utilizados de la leucemia aguda en pacientes pediátricos. Donde los resultados de este análisis económico revelaron mejor costo-efectividad para quimioterapia

más radioterapia y peor costo-efectividad para trasplante de medula ósea, en ambos sexos. Este análisis mostró diferentes escenarios según el género del paciente. (11)

En Colombia se detalla un estudio; Costos médicos directos en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda en niños y adolescentes en Colombia. De los costos médicos directos totales para los procedimientos, medicamentos e insumos empleados en pacientes con enfermedad de Leucemia Linfocítica Aguda para los riesgos bajo, intermedio y alto en edades comprendidas de 0 a 18 años en Colombia. Se determinó que independiente del tipo de riesgo en la evaluación económica parcial el evento generador de costo con mayor valor son los procedimientos con un costo \$ 15.836.702,99 pesos colombianos (COP) equivalente a \$ 6.619,42 dólares (USD) (12)

Arnaldi, AP, en Brasil en el 2019 realizó un trabajo de Análisis del costo-efectividad de los protocolos LLA 97 y GBTLI 99 para niños en tratamiento por leucemia linfocítica aguda. Que tuvo como objetivo realizar un análisis de costo-efectividad de los protocolos de tratamiento denominados LLA 97 en comparación con el GBTLI 99 para pacientes pediátricos con Leucemia Linfocítica Aguda. Cuyos resultados con el tratamiento LLA97 es de + 5.333,00 por año de supervivencia ganada, considerando la directriz del Banco Mundial que determina que el costo adicional por año de vida ganada no supere el valor del Producto Interno Bruto per Cápita del país, que fue de R\$ 32.747,00 (fuente IBGE) en 2018, la estrategia GBTLI99 es dominante, más barato y más eficaz en comparación con la estrategia LLA97. (13)

Fung A en el Artículo “Costo y rentabilidad del tratamiento del cáncer infantil en países de bajos y medianos ingresos” realiza una revisión sistemática de múltiples bases de datos desde su inicio hasta marzo de 2019 que incluyeron todos los estudios que informaron los costos o la rentabilidad del tratamiento de cualquier cáncer infantil, comparando el costo/AVAD con el producto interno bruto (PIB) per cápita según las pautas de la OMS para la elección de intervenciones costo-efectivas para determinar la costo-efectividad, donde los costos/AVAD evitados fueron sustancialmente más bajos que el PIB per cápita,

lo que sugiere que, incluso si se incluyen todos los insumos relevantes, el tratamiento del cáncer infantil de PIBM es consistentemente muy rentable.(14)

El Artículo de Bautista H. Costo de utilización de los esquemas de tratamiento de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas, en la Unidad de trasplante de médula ósea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima – 2018 Tuvo como propósito determinar el costo de utilización por el tipo de esquemas de tratamiento además identificar los diagnósticos más frecuentes, clasificar los medicamentos de tratamiento por grupo farmacológico, evaluar el precio en pretrasplante, trasplante y postrasplante, cuyos resultados fueron que el esquema rituximab-carmustina, etoposido, citarabina y melphalan (R-BEAM) resultó ser el de mayor costo con S/.25,176.76, los diagnósticos más frecuentes dentro del trasplante de tipo alogénico fue leucemia linfocítica subaguda con 25,64%. Concluyendo que el valor económico más alto del consumo de antineoplásicos fue por el rituximab, el grupo de mayor costo identificado en el estudio. (15)

El artículo costos y costo efectividad del cáncer de la infancia en el tratamiento en el Salvador del 2018 muestra el costo general y la rentabilidad de operar un centro de tratamiento del cáncer infantil. Donde la operación de la unidad de cáncer pediátrico costó \$5,2 millones en 2016, y atendió a 90 pacientes ambulatorios por día y 1385 hospitalizaciones por año. Las tres cuartas partes (74,7 %) de los costos se atribuyeron a cuatro elementos: personal (21,6 %), diagnóstico patológico (11,5 %), farmacia (quimioterapia, medicamentos de apoyo y nutrición: 31,8 %) y hemoderivados (9,8 %). Las fuentes de financiación incluyeron el gobierno (52,5 %), fundaciones de caridad (44,2 %) y un plan de aportes a la seguridad social (3,4 %). Sobre la base de 181 nuevos pacientes/año y una supervivencia a cinco años del 48,5 %, el coste por año de vida ajustado por discapacidad evitado fue de 1.624 dólares, por debajo del umbral considerado muy rentable, por lo que el tratamiento del cáncer infantil en una unidad especializada en un país de ingresos medianos bajos puede ser rentable. El fuerte apoyo de las fundaciones benéficas ayuda con la asequibilidad. (16)

En México, se realizó un estudio; 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. Estimando los costos de la quimioterapia aplicando los protocolos que utilizados en 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, obteniendo como resultado: 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. (8)

En países como Chile, se publicó Costo directo de la farmacoterapia de la leucemia aguda en el Hospital Clínico Regional de Valdivia. Que muestra 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). Donde el costo acumulado para el tratamiento de un paciente con LLA es de 4,717 USD. (7)

2.2. JUSTIFICACIÓN

La Leucemia Linfoblástica Aguda, constituye el cáncer maligno más frecuente en la población pediátrica y su tratamiento continúa siendo un reto, al igual que su evaluación económica, dado que en Bolivia no se cuenta con información de costos directos para el tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda. En el marco de la ley n° 1223 de 5 de septiembre de 2019, se establece la Ley del cáncer, en cuyo capítulo IV, se enmarca el financiamiento y la fiscalización (Artículo 14°), sin embargo, no existe reglamentación de costo (4) (17).

Esta patología, además de ser de alto costo, se presenta como una enfermedad aguda, lo que significa que puede evolucionar de forma fatal en pocos meses, si no recibe el tratamiento adecuado, de acuerdo a la intensidad de la misma. La unión de estos motivos, genera un fuerte impacto en salud, no solamente en los niños y adolescentes que la sufren, sino también en el Sistema de Salud de Bolivia. Si esta enfermedad es desarrollada en un niño y/o adolescente con recursos limitados, el tratamiento se dificulta de manera notable, puesto que las tecnologías que se requieren para tratarla, son de alta calidad y, por lo tanto, elevado costo de tratamiento. En este sentido, se requiere proponer una reglamentación económica a la ley del cáncer N° 1223, el cual busca la equidad en salud y desarrollo humano, con una evaluación de organización y gestión para la atención del cáncer en Bolivia, puesto que, es difícil el control de los costos de atención por la negociación de tarifas, modalidades de contratación y suministro de medicamentos, por lo menos durante los primeros tres meses del tratamiento que involucra la inducción a la remisión, intensificación y consolidación.

Por lo anterior, para proponer una reglamentación de la Ley 1223, con el fin de beneficiar al sector más vulnerable de la sociedad, el paciente oncológico pediátrico, donde la mayoría de los fármacos para el cáncer financiados a través del Ministerio de Salud, se consideran inverosímilmente deficientes, con respecto a lo que necesitan realmente los pacientes, es importante realizar un análisis en el comportamiento de los costos, puesto que, dando a conocer la información de los costos directos asociados al tratamiento de esta patología, se facilitaría la creación de presupuestos, generando de esta manera la optimización de los recursos y posibilitando que estos puedan ser invertidos en

otros campos o tratamientos de la práctica clínica, por lo anterior este estudio representa un estudio de "costo de una enfermedad" (cost of illness) que canónicamente no busca relacionar variables clínicas con variables económicas para luego realizar comparaciones de eficiencia.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. LEUCEMIA LINFOIDE AGUDA (LLA)

3.1.1. Definición

La leucemia definida como una enfermedad neoplásica en incremento en los últimos años, que afecta la sangre ocasionada por la proliferación anormal de la clona linfocitaria, la evidencia emergente demuestra la oligoclonalidad y las consecuencias de la evolución clonal, sucediendo todo en la médula ósea lugar donde se forman las células sanguíneas ocasionando un reemplazo de células sanas por células inmaduras cancerosas llamadas Blastos, el porcentaje mínimo de blastos medulares para establecer un diagnóstico de leucemia aguda varía según el tipo de leucemia y el sistema de clasificación aplicado. Por lo tanto, primero se debe establecer el tipo de leucemia para determinar conducta oncológica (linfoide versus mieloide), sin olvidar que la leucemia puede llevar a proliferación incontrolable de la cantidad de leucocitos. Por lo que se puede decir que es un *“trastorno clonal anormal que produce proliferación del sistema hematopoyético, y que surge de mutaciones en la célula madre que se transmiten a todos sus descendientes”*. (2)

La leucemia, ocasiona un desorden leucocitario, cuya función es combatir cuadros potencialmente infecciosos; las células leucocitarias por lo general, crecen y se dividen de manera organizada, a medida que el cuerpo los necesita. Pero en la leucemia, la médula ósea produce una cantidad exorbitante de leucocitos anormales que no funcionan adecuadamente y no pueden completar su objetivo.

3.1.2. Tipos

Para la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA), el límite de células inmaduras linfoides que se utiliza con más frecuencia es el 25% del reemplazo de la médula ósea por blastos linfoides leucémicos. Si los linfoblastos malignos representan menos de esta cantidad (25%), la enfermedad se clasifica y trata como linfoma Linfoblástico una enfermedad parecida a la Leucemia pero que tiene menor agresividad que esta.

Existen 2 tipos de leucemias de acuerdo al linaje de células las cuales son mieloides y linfoides; y de acuerdo al tiempo de evolución son agudas y crónicas.

- Leucemia linfoblástica aguda: Es la leucemia más común en niños, llegando a ser aproximadamente un 80 %, aunque también puede afectar a los adultos.
- Leucemia mieloide aguda: Es la leucemia más común en adultos mayores, pero también puede afectar a los niños.
- Leucemia linfoblástica crónica: Es la leucemia que ocurre después de la mediana edad y es más común en adultos, pero también puede afectar a niños en un bajo porcentaje.
- Leucemia mieloide crónica: se presenta en adultos y es poco frecuente en niños.

Sin embargo, para confirmar lo anterior, la clasificación moderna de las leucemias requiere la integración del examen morfológico, el análisis inmunofenotípico (citometría de flujo), la citogenética y los hallazgos moleculares, por lo que es necesario siempre un análisis inmunofenotípico para hacer esta distinción. (1)

3.1.3. Causas

La etiología actualmente es desconocida, sin embargo, existen varias características ambientales y demográficas que se han asociado ampliamente con un mayor riesgo de padecer leucemia.

Los Factores de riesgo que contribuyen a identificar las posibles causas en la aparición de LLA son: Factores ambientales, Factores sociales y factores clínicos y entre los factores de riesgos se encuentran la radiación ionizante, productos químicos como los alquilantes, benceno, exposición pre y postnatal a rayos X o dosis altas de radiación, tabaco, contacto con pesticidas e hidrocarburos durante la concepción, el uso de alcohol y/o algunas sustancias psicoactivas en la madre gestante, utilizados solos o en combinación con radioterapia y el uso prolongado de otros fármacos inmunosupresores, factores genéticos, y/o pacientes con anormalidades citogenéticas.(2)

3.1.4. Epidemiología

La incidencia de la Leucemia ha ido en incremento en diferentes regiones del mundo es importante señalar que los cambios a lo largo del tiempo en la práctica diagnóstica y la precisión pueden explicar en parte algunas tendencias epidemiológicas notificadas ya que los países subdesarrollados experimentan al momento el fenómeno de la “transición epidemiológica”, donde el cáncer ocupa una de las primeras causas de muerte.

En los EE.UU., las leucemias agudas representan el 32% de las neoplasias malignas que ocurren en niños menores de 15 años a nivel general y la leucemia linfoblástica aguda constituye el 80% de las leucemias en la edad pediátrica. El pico de incidencia máximo se establece entre los dos y los cinco años de edad. En cuanto al sexo, la LLA predomina más en los varones, sobre todo en la edad puberal. Existe una variación geográfica sustancial en la incidencia de leucemia infantil mientras que, *“en los países subdesarrollados, como África y Oriente Medio, predominan los linfomas y las LLA de linaje T, en los países industrializados la LLA de linaje B es la más frecuente”*, las tasas de incidencia de leucemia además son más altas en los EE. UU. (Entre niños blancos), Australia, Costa Rica y Alemania. Las tasas son intermedias en la mayoría de los países europeos y las más bajas en la India y entre los niños negros. (3)

Lo anterior relacionado con la exposición a agentes leucemógenos en el medioambiente en los países industrializados, ya que los países con poblaciones heterogéneas, es mayor una incidencia de LLA en la raza blanca que en la raza negra.

En los países desarrollados la leucemia se presenta en aproximadamente 33.000 casos anuales de cáncer en la niñez, donde el 100% de los niños tienen acceso a tratamiento, sin embargo, en países en vías de desarrollo este porcentaje disminuye.

3.1.5. Epidemiología en Bolivia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2020 declaró que de 56 millones de fallecimientos que suceden en todo el mundo 6.2 millones (12%) se deben a cáncer y se estima que hasta el año 2030 estas cifras aumenten en un 75% sobre todo en países en vías de desarrollo como América del Sur, África, Caribe y Asia Sudoriental. Si se analiza lo anterior en Bolivia, el promedio de expectativa de vida es de 70.94 años. Por lo que si un niño se diagnostica cáncer a los 15 años, es una pérdida de productividad de alrededor de 58.98 años solo para ese niño; *“En Bolivia, la incidencia de la leucemia en niños (menores de 15 años) es de 4 casos por 100.000 habitantes, lo que demuestra que esta enfermedad va en aumento, afectando cada año más la capacidad productiva del país”*.(5)

En Bolivia la incidencia de leucemias agudas pediátricas cada vez va en incremento, probablemente por la distribución de la pirámide poblacional en Bolivia da mayor frecuencia a niños constituyendo un 64% por lo que se ha ido incrementando programas de lucha contra el cáncer que actualmente están en crecimiento.

“Según la distribución geográfica, la mayoría de los pacientes diagnosticados provienen de La Paz, Cochabamba, Santa Cruz y Oruro, porque constituyen los departamentos con 75% de la población boliviana”. (17)

La OMS y la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) invitan y fomentan a todos los gobiernos, y organismos internacionales a diseñar estrategias de prevención y lucha contra el cáncer y de esta manera ofrecer una mejor calidad de vida a los enfermos con cáncer tanto adultos como niños.

3.1.6. Fisiopatología

La fisiopatología en la leucemia linfoblástica aguda es consecuente a la proliferación maligna de una célula progenitora linfoide inmadura de manera anormal y que tiene la capacidad de expandirse y formar clonas de células progenitoras idénticas bloqueadas en un punto de su diferenciación constituyendo blastos.

La teoría predominante en la patogenia de la leucemia es que una sola célula mutante hematopoyética, es capaz de autorrenovarse indefinidamente, y esto da lugar a precursores hematopoyéticos malignos y poco diferenciados. Aunque la transformación leucémica puede ocurrir en una célula madre, es más probable que surja de una célula más diferenciada que adquiere propiedades similares a las de las células madre. En el caso de la Leucemia Linfoblástica Aguda, esta proliferación anormal clonal se produce en la estirpe linfoide. *“La caracterización molecular de las alteraciones genéticas en las células blásticas leucémicas ha contribuido enormemente a nuestro conocimiento de la patogenia de esta enfermedad”*. Los mecanismos oncogénicos generales siempre incluyen la expresión aberrante de oncoproteínas. (2)

Hoy en día los factores genéticos llegan a ser muy importantes ya que las mutaciones cooperativas son necesarias para inducir leucemia y contribuir al desarrollo de resistencia a los medicamentos como la producida por algunas translocaciones cromosómicas, carga genética familiar importante y varios síndromes monogénicos como la Ataxiatelangiectasia y síndrome de Bloom, síndrome de Down, Klinefelter, neurofibromatosis, Schwachman, Fanconi. asociado a factores medioambientales que pueden facilitar el desarrollo de leucemia, aunque los efectos leucemogénicos de las exposiciones dietéticas, médicas y ambientales son mucho más débiles que los de la quimioterapia contra el cáncer.

El incremento en el mundo de leucemia se ha visto en incremento con la radiación. Donde el 1% de las leucemias en el adulto son secundarias a radiación sufridas en su vida. Existe controversia actualmente sobre si los campos electromagnéticos (teléfonos celulares, torres de alta tensión, etc.) incrementan o no el riesgo de leucemia, sin embargo, aún no han encontrado una clara asociación en los estudios realizados.

La exposición del feto a sustancias que afectan la topoisomerasa II podría ser un evento leucemogénico crucial en aquellos con leucemia con linaje mixto. Una variedad de compuestos naturales y sintéticos, incluidos los antibióticos quinolónicos, los flavonoides en alimentos y bebidas, las catequinas, la resina de podofilina, los metabolitos del benceno e incluso los estrógenos, pueden inhibir la topoisomerasa, esta exposición transplacentaria a fármacos dañan el ADN, incluso un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (dipirona) y mosquitocidas (Baygon) se ha implicado en la aparición de leucemia. (3)

Otro aspecto importante son los denominados Oncovirus esto porque la mayoría de las LLA se producen en un periodo de la vida en el cual el sistema inmune está en desarrollo y podría ser más susceptible a los efectos oncogénicos de determinados agentes virales, esto evidenciado no solamente en las leucemias sino también en tumores sólidos con mayor frecuencia. *Actualmente infecciones asociadas a papovavirus, retrovirus, virus de Epstein-Barr y el ARN nuclear pequeño codificado por el virus de Epstein-Barr ha sido correlacionados con cáncer* (1)

3.1.7. Clasificación

El diagnóstico y la clasificación de la leucemia comienzan con el análisis morfológico de preparaciones de tacto de sangre periférica y médula ósea y / o preparaciones de tacto de biopsia de Romanowsky (Wright, Wright- Giemsa o May-Grünwald-Giemsa).

Para la LLA, el límite arbitrario que se utiliza con más frecuencia es el 25% del reemplazo de la médula ósea por blastos linfoides leucémicos. Si los linfoblastos malignos representan menos del 25%, la enfermedad se clasifica y trata como linfoma linfoblástico que afecta a la médula ósea. Para la leucemia mieloide aguda, la clasificación franco-estadounidense-británica (FAB) requiere al menos un 30% de mieloblastos de médula ósea, mientras que en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se puede establecer un diagnóstico de LMA con 20% de mieloblastos o más.

Por lo que la clasificación a clasificación moderna de las leucemias requiere la integración del examen morfológico, el análisis inmunofenotípico (citometría de flujo), la citogenética y los hallazgos moleculares.

El examen morfológico se ha mantenido como el “estándar de oro” para establecer el diagnóstico por eso se siguen aplicando los criterios morfológicos, combinados con los hallazgos citoquímicos e inmunofenotípicos establecidos por el Grupo Cooperativo FAB

- Morfológica

La clasificación morfológica de las LLA realizada por el grupo de cooperación francés-Americano-Británico (FAB), define tres subtipos de leucemia linfoblástica aguda (L1, L2 y L3) que está asociado al ojo del observador.

Las células blásticas de tipo L1 son predominantemente pequeñas con cromatina nuclear homogénea, finamente dispersa a agrupada, nucleolos discretos o ausentes y escaso citoplasma profundamente basófilo.

Los blastos de tipo L2 son más grandes que el doble del tamaño de los linfocitos pequeños, con una heterogeneidad destacada en el tamaño de los blastos. La cromatina nuclear puede estar finamente dispersa a groseramente condensada, con irregularidades en el contorno nuclear y nucléolos prominentes.

El L3 (subtipo de Burkitt) se define por grandes células blásticas con núcleos regulares ovalados a redondos y cromatina densa pero finamente punteada, uno o más nucleolos vesiculares y moderadamente abundante citoplasma intensamente basófilo con vacuolización prominente.

- Inmunofenotípica

El análisis de las características inmunológicas de las células blásticas leucémicas se introdujo a mediados de la década de 1970 y es la más utilizada en la actualidad y asociada a implicaciones pronósticas y terapéuticas, reconociendo dos subtipos inmunofenotípicos principales de LLA (figura1).

Inmunofenotipo B:

Leucemia Linfoblástica Aguda de precursor B precoz. Con reordenamiento de genes y marcador CD19 como todas las variedades de Inmunofenotipo B, además de ser Tdt positiva y morfológicamente corresponde a la L1 y L2.

Leucemia Linfoblástica Aguda B Común. Tiene el marcador CALLA o CD 10 y corresponde a la variedad de la FAB L1 y L2.

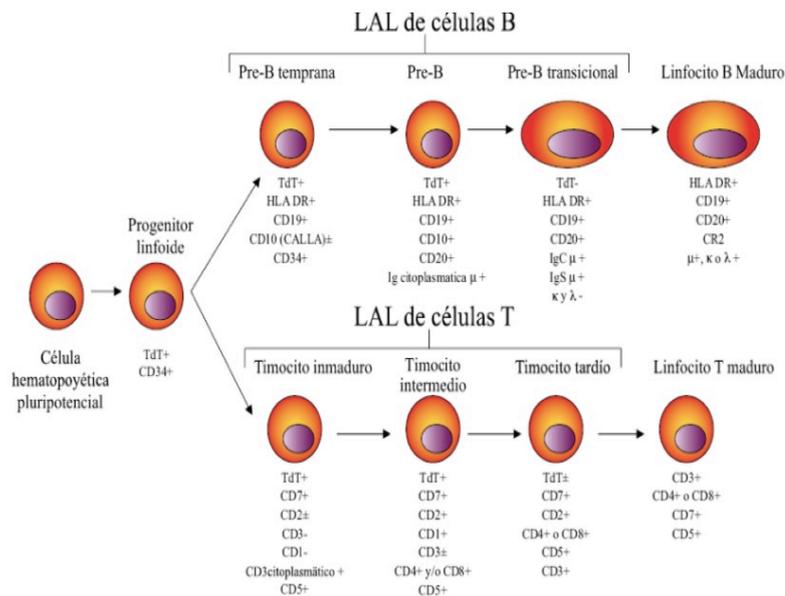
Leucemia Linfoblástica Aguda pre-B: las células blásticas presentan cadenas intracitoplasmáticas y también marcadores CD19, Tdt Y CD10, y morfológicamente corresponde a una L1.

Leucemia Linfoblástica Aguda pro B: los blastos tienen inmunoglobulina superficial, carecen de Tdt a diferencia del resto de variantes de Inmunofenotipo B y corresponden a una L3.

- Inmunofenotipo T: son Tdt positivo y corresponden con la forma L1 y L2, pero es de destacar que no es inusual que los pacientes con LLA-T carezcan de expresión de TdT o CD34,

por lo que tales hallazgos no deberían disuadir un diagnóstico de enfermedad linfoblástica de células T.

Figura N° 1 Modelo de diferenciación linfocitaria en los estados de maduración y desarrollo por la presencia de antígenos en la superficie celular identificados por anticuerpos monoclonales y por la expresión de inmunoglobulinas en el citoplasma o en la superficie.



Fuente: (Lassaletta, 2016).

3.1.8. Citogenética

La citogenética como parte de la biología molecular ha permitido identificar casi el 80% de las anomalías citogenéticas / moleculares, Se ha demostrado que las alteraciones genéticas, detectadas por la citogenética convencional y / o el análisis molecular, identifican subtipos de enfermedad biológica y clínicamente significativos en la LLA , como por ejemplo la hiperdiploidía (aumento del número de cromosomas >51) que llega a ser un factor de buen pronóstico.

Esto, probablemente, debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis (muerte celular programada), porque son capaces de acumular mayor concentración de poliglutamatos y por ello son más sensibles a este fármaco. Por lo que es importante mencionar las translocaciones más frecuentes (Tabla I). (3)

Tabla I. Traslocaciones cromosómicas más frecuentes en LLA

<i>Traslocación</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Genes afectados</i>	<i>Características</i>
t(1:19)(q23;p13)	5-6%	E2A-PBX1	Fenotipo pre-B hiperleucocitosis. Necesario tratamiento intensivo
t(9:22)(q34;p11)	3-5%	BCR-ABL	Cromosoma Philadelphia. Tratamiento imatinib. Hiperleucocitosis
t(4:11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B. Asociada a LLA lactante. Hiperleucocitosis. Pronóstico pobre
t(12:21) (p13;q22)	25% de las LLA B pre	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico. Marcada sensibilidad a la asparraginasa

Fuente: (Lassaletta, 2016).

3.1.9. Clínica

La mayoría de los pacientes tienen un inicio agudo de la enfermedad, mientras que en otros los signos y síntomas iniciales aparecen de forma insidiosa y persisten durante meses, esta sintomatología consecuencia de la infiltración de los blastos en la médula ósea, y la extensión extramedular.

Los síntomas más frecuentes al diagnóstico son aquellos relacionados con la insuficiencia que se produce a nivel medular: la fiebre es el síntoma más común que representa al 60% de los pacientes que se resuelve en las 72 hrs posteriores al tratamiento, neutropenia , y debido a que la fiebre y neutropenia se asocia a infección en primera instancia se debe iniciar antibiótico de amplio espectro, anemia (palidez, astenia) asociada a fatiga y letargo como consecuencia, dolor óseo, artralgias y claudicación en la marcha consecuencia de la infiltración leucémica a periostio, hasta el 25% de los pacientes que debutan con LLA presentan dolores osteoarticulares. trombopenia (equímosis, petequias).

En la tabla II, se detalla los síntomas y los datos de laboratorio más frecuentes en pacientes con LLA. (2)(3).

Tabla II. Manifestaciones clínicas y de laboratorio al diagnóstico de las LLA	
<i>Características clínicas y de laboratorio</i>	<i>% de los pacientes</i>
Síntomas y hallazgos en la exploración	
Fiebre	61
Sangrado (púrpura, petequias...)	48
Dolor óseo	23
Adenopatía	50
Esplenomegalia	63
Hepatoesplenomegalia	68
Hallazgos de laboratorio	
<i>Recuento de leucocitos (mm³)</i>	
<10.000	53
10.000-49.000	30
>50.000	17
<i>Hemoglobina (g/dl)</i>	
<7,0	43
7,1-10,9	45
>11	12
<i>Recuento plaquetas (mm³)</i>	
<20.000	28
20.000-99.000	47
>100.000	25
<i>Morfología linfoblastos</i>	
L1	84
L2	15
L3	1

Fuente: (Lassaletta, 2016).

El hígado, el bazo y los ganglios linfáticos son los sitios más comunes de afectación extramedular y están agrandados en más de la mitad de los pacientes en el momento del diagnóstico. La hepatoesplenomegalia se presenta en el 65% de los pacientes con LLA y suele ser asintomática.

Las LLA se pueden presentar con pancitopenia severa, pero se debe realizar el diagnóstico diferencial con la aplasia de médula ósea, por lo que se debe incluir una biopsia de médula ósea para realizar la diferenciación.

La duración de los síntomas en pacientes con LLA puede durar días, a meses. La afectación ocular puede manifestarse como hemorragia retiniana, infiltración leucémica de la órbita, el nervio óptico, la retina, el iris, la córnea o la conjuntiva o hipopión, definido como capas de glóbulos blancos en la cámara anterior del ojo. El agrandamiento indoloro del escroto puede ser un signo de leucemia testicular o hidrocele, este último como resultado de una obstrucción linfática.

Existe presentación clínica de las LLA de estirpe T (15% del total de LLA) que posee unos rasgos característicos donde generalmente son mayores de edad y presentan recuentos leucocitarios mayores al diagnóstico, además de debutar con masa mediastinal llegando a afectar el SNC al diagnóstico (10).

3.1.10. Diagnóstico

Debido a que hasta el 10% de los pacientes carecen de blastos circulantes en el momento del diagnóstico y debido a que las células de la médula ósea son superiores a las células sanguíneas para los estudios genéticos, es preferible un aspirado de médula ósea a las muestras de sangre para establecer un diagnóstico de LLA.

Por lo anterior el diagnóstico se realiza mediante un estudio morfológico, citogenética, biología molecular del aspirado de médula ósea.

Por lo que, cuando existe sospecha de leucemia, debemos iniciar un abordaje oncológico iniciando con una buena anamnesis del paciente y el examen físico minucioso en busca de signos y síntomas que nos ayuden al diagnóstico de leucemia.

En el examen físico la exploración de la presencia de palidez adenomegalias ,equimosis, petequias, arritmias es muy importante además se debe explorar abdomen en búsqueda de viceromegalias en hígado y bazo, realizar una buena exploración neurológica , retiniana, de marcha y testicular en los varones (2).

Posterior a la realización del examen físico de LLA, se realiza exámenes de laboratorio y gabinete que tratan de confirmar las sospechas de leucemia como un hemograma completo con recuento de plaquetas además de un frotis de sangre periférica. Los estudios hematológicos (hemograma completo, recuento diferencial de glóbulos blancos, índices de glóbulos rojos) y el frotis de sangre periférica, nos permite realizar un recuento de leucocitos que puede disminuir o aumentar de forma variable con predominio de blastos, pues incluso si existe una leucopenia marcada, se puede encontrar una ráfaga circulante de blastos en el frotis periférico. Aunque existen pacientes ocasionales con leucemia aguda que pueden presentar citopenia profunda y ausencia de blastos circulantes. Las leucemias crónicas, por el contrario, se asocian invariablemente con grados variables de leucocitosis. En las neoplasias mieloproliferativas crónicas, la leucocitosis suele ser el resultado de una neutrofilia marcada con un aumento asociado de precursores mieloides inmaduros, incluidos los mieloblastos.

El diagnóstico definitivo de una leucemia aguda siempre es necesario realizar no solo un frotis de sangre periférica si no también aspirado de médula ósea , Inmunofenotipo y biología molecular, para primero establecer después del diagnóstico el linaje blástico de las células encontradas (linfoide versus mieloide) antes de proceder con la evaluación ya que no podemos iniciar un tratamiento sin un diagnóstico específico, a no ser que esté comprometida la vida del paciente, o presente algún dato de urgencia oncológica. (1).

La presencia de linfoblastos malignos en menos del 25%, se clasifica y trata como linfoma linfoblástico que afecta a la médula ósea. Un valor por encima de un 25% de linfoblastos malignos confirmaría diagnóstico de leucemia, aunque para la clasificación franco-estadounidense-británica (FAB) requiere al menos un 30% de mieloblastos de médula ósea, mientras que en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se puede establecer un diagnóstico de Leucemia con 20% de mieloblastos para confirmar el diagnóstico de leucemia aguda. El subtipo de LLA se definirá en el Inmunofenotipo además en los estudios morfológicos para establecer el linaje, como en la biología molecular y citogenéticas del aspirado de médula Ósea.

La punción lumbar se realiza para adquirir el líquido cefalorraquídeo y es importante se realice al diagnóstico para descartar la afectación y/o infiltración inicial del SNC.

Una radiografía de tórax inicial también es muy importante porque nos permitirá descartar la existencia de una masa mediastínica. La realización de otros estudios como: ecografía abdominal, estudio cardiológico (previo al tratamiento, ya que se incluye fármacos cardiotóxicos), bioquímica sanguínea (incluyendo LDH, ácido úrico, calcio, fósforo, transaminasas, etc.), estudio de coagulación, serologías (hepatitis viral, VIH, herpes, CMV, etc.) e inmunoglobulinas, también es muy importante. Si el paciente presenta fiebre, se debe policultivar, hacer un abordaje infectológico y obtener cultivos de sangre, orina y de cualquier lesión sospechosa e iniciar el tratamiento antibiótico adecuado.

En resumen, a menudo se requiere la correlación de los hallazgos en muestras de sangre periférica y médula ósea para establecer un diagnóstico de leucemia, pero recuentos de sangre periférica son anormales de forma variable, según el tipo de leucemia.

- Diagnóstico diferencial

Los desafíos diagnósticos principales son distinguir patología oncológica benigna de la maligna ya que un recuento bajo de blastocitos puede hablarnos de anemia aplásica y otros trastornos no clonales, la clasificación tradicional se ha basado en la morfología pura, pero es necesario considerar una serie de factores adicionales como los cuadros reumatológicos, también el cuadro clínico y morfológico puede simular una variedad de infecciones, como el citomegalovirus una mononucleosis infecciosa, además se ha estimado que los trastornos de la médula ósea no clonales, como infecciones o enfermedades atópicas, representan el 99% de los pacientes o representan cuadros inmunológicos como la púrpura trombocitopénica idiopática. (3).

Otro tipo de diagnóstico diferencial a más de ser benigno involucra otro tipo de patologías oncológicas que puede hablarnos de infiltración de médula ósea como son los tumores sólidos, tumores de células redondas pequeñas como el sarcoma de Ewing, neuroblastoma, linfomas, retinoblastoma o infiltración medular del rhabdomyosarcoma, que por sus localizaciones podrían sugerir infiltración leucémica y confundir el diagnóstico inicial.

3.1.11. **Protocolos de tratamiento**

Si reflejamos la historia diríamos que, a principios de la década de 1960, las tasas de "curación" a 5 años todavía estaban en el rango de 3-5% para la edad pediátrica. El pesimismo prevaleció por mucho tiempo y aquellos que persiguieron cualquier cosa más allá de la paliación fueron recibidos con escepticismo y con desprecio.

Varias instituciones se unieron en grupos cooperativos de pediatría y adultos, para hacer protocolos de tratamiento como el Children's Cáncer Study Group (más tarde el Children's Cáncer Group y ahora en alianza con el Pediatric Oncology Group, para convertirse en Children's Oncology Group) y el Acute Leukemia Group B en la década de 1950 para obtener un número suficiente de pacientes para ensayos clínicos útiles.

Uno de los hospitales más reconocidos es el St. Jude Children's Research Hospital fundada en Memphis, con el fin de encontrar una respuesta a la leucemia infantil. Los investigadores, dirigidos por Donald Pinkel considerado el padre de la Oncología infantil quien decía "Mi motivación fue emocional, no intelectual, aquellos niños sufrían agonías físicas más allá de lo imaginable; pero peor aún, se los consideraba casos perdidos".

Hasta el momento se siguen buscando mejoras de tratamiento ante la cura de la LLA, aunque una terapia "específica" con un porcentaje de sobrevida de 100% ha resultado difícil de alcanzar. (2)

La terapia completa de la LLA no está disponible en muchos países en vías de desarrollo, donde vive una gran mayoría de los niños del mundo, donde los resultados después de la recaída, en particular la recaída de la médula ósea dentro de los 3 años posteriores al diagnóstico, siguen siendo desalentadores a pesar de las frecuentes remisiones secundarias y el uso creciente de Trasplante de células Progenitoras Hematopoyéticas(TCPH) la cual no está disponible en varios países. Una terapia multidisciplinaria es lo ideal con mejores de los efectos a largo plazo trabajando además sobre la función cognitiva y la salud ósea y los problemas de adaptación psicosocial.

3.1.12. Tratamiento

El tratamiento de la leucemia fue dictado por una rigurosa adherencia a un documento escrito, un protocolo experimental. Durante los 100 años transcurridos entre el establecimiento de un tratamiento de la leucemia como una entidad y el advenimiento de los agentes alquilantes, la primera consideración fue consolar al paciente con narcóticos y empatía humana. Hoy en día, muchos pacientes se curan, pero la empatía y la atención a los síntomas siguen siendo cruciales para maximizar las posibilidades de recuperación de un niño, ayudando a una familia angustiada a hacer frente a un diagnóstico aterrador, a formar un equipo con el personal médico y a participar con conocimiento en la práctica dando un tratamiento a veces desafiante del niño adaptándolo al riesgo que presenta al diagnóstico por lo que actualmente el tratamiento comprende cuatro etapas en la mayoría de los protocolos: inducción, intensificación, consolidación y mantenimiento. La duración total del tratamiento es de 2 a 3 años, sin embargo, el tratamiento inicial que dura 3 meses permite la desaparición de toda la leucemia detectable microscópicamente y la recuperación de la hematopoyesis normal por lo que contribuyen de manera predecible a la supervivencia y por ende es el más importante.

La quimioterapia para la leucemia es polimedamentosa usando un conjunto de quimioterapia para aumentar su efectividad. Los quimioterápicos comúnmente utilizados son: Vincristina, Daunorubicina, Doxorubicina, Citarabina, L-Asparaginasa, 6-mercaptopurina, Metotrexato, Ciclofosfamida, Prednisona, Dexametasona.

Por lo que actualmente se realiza un tratamiento adaptado al riesgo en cada paciente recientemente diagnosticado de LLA; lo que quiere decir que se administra un tratamiento más intensivo al paciente que tiene mayor riesgo de recaída al diagnóstico y se trata de no sobretratar al paciente de riesgo estándar. Por lo que, debemos clasificar a los pacientes en grupos de riesgo.

- Factores pronósticos

Una variedad de regímenes aparentemente diferentes produce resultados similares con factores pronósticos similares. Donde la respuesta precoz al tratamiento, llega a ser el de mayor relevancia realizado con la medición de la enfermedad mínima residual (EMR), un indicador de pronóstico sólido, donde esta respuesta precoz al tratamiento refleja las características genéticas de los linfoblastos, las características farmacodinámicas y farmacogenéticas del paciente y el efecto de la quimioterapia sobre las células. (3)

La edad también marca un riesgo importante ya que los pacientes menores a un año continúan teniendo un peor pronóstico que el resto de los pacientes, esto por las traslocaciones cromosómicas que presenta como la t (9:22) o la t (4:11) leucemias de linaje mixto frecuente en este grupo etario y que presenta muy mal pronóstico, también los mayores a 10 años representan un factor pronóstico de riesgo importante debido a las dosis máximas que se debe usar en cada quimioterápico, y que además generalmente se desarrolla LLA con cromosoma Filadelfia positivo en este grupo etario con una edad mayor (> 10 años) y se asocia con un alto recuento inicial de leucocitos, una alta incidencia de leucemia del SNC, morfología de blastos L1, inmunofenotipo de células B precursoras CD10 positivas (el llamado LLA común) y por ende mal pronóstico.

Hoy por hoy los pacientes con LLA Phi+ t (9;22) Cromosoma Philadelphia positivo manejan la posibilidad de tratamiento con inhibidores de la tirosín kinasa, tal como es el imatinib, ya que el pronóstico de los pacientes con LLA Phi+ t (9;22) Cromosoma Philadelphia la mayoría de las veces llega a ser muy malo, y ha dejado de ser una indicación de trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión (3). Los pacientes que no presentan remisión completa terminada la inducción a la remisión que es finalizando los 3 meses de tratamiento, tienen una alta tasa de probabilidad de recaída y una supervivencia libre de enfermedad muy reducida (2), por eso es importante este tiempo de tratamiento, de manera adecuada y completa.

- Grupos de riesgo

De acuerdo a factores pronósticos, se dividen en 4 grupos de riesgo:

- Bajo riesgo: Son pacientes con LLA de estirpe celular B, con una edad entre 1 y 9 años, recuento leucocitario inicial menor de $50 \times 10^9/L$ y presentar la fusión TEL-AML1 y/o hiperdiploidía (trisomías 4, 10 y/o 17). Por lo que su pronóstico es excelente.
- Riesgo estándar: son pacientes con fenotipo de células T y leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras no clasificada como de bajo o alto riesgo con las mismas características del grupo de bajo riesgo, pero sin presencia de las alteraciones citogenéticas (fusión TEL-AML1 o trisomías).
- Alto riesgo: Son el resto de pacientes con LLA de estirpe B y pacientes con LLA de estirpe T precursoras tempranas que presentan fallo de inducción; $\geq 1\%$ explosiones (por citometría de flujo o reacción en cadena de la polimerasa) al final de la inducción de remisión de 6 semanas
- Muy alto riesgo: Son pacientes que no tienen una buena respuesta a la quimioterapia inicial, no alcanzaron la remisión completa tras la inducción o manteniendo cifras de EMR elevadas durante el tratamiento, afortunadamente este grupo de pacientes llega a ser reducido.

- Lactantes: En los lactantes (niños menores de un año) la leucemia linfoblástica aguda es una enfermedad rara y comprende aproximadamente el 3 % de la LLA infantil. Mientras que el resultado de los niños mayores con LLA ha mejorado a un 80-85 % de supervivencia sin complicaciones, los lactantes con LLA tienen un peor pronóstico.

En la LLA infantil existe una participación preferencial del reordenamiento 11q23 /MLL (80%) y la enfermedad es clínicamente agresiva y de mal pronóstico, con una incidencia que disminuye de 6 meses a 1 año, por su peor pronóstico se considera un grupo de riesgo diferente a los anteriores.

En 1999, se inició un gran grupo de estudio colaborativo internacional para desarrollar protocolos de tratamiento comunes para la LLA infantil a fin de tratar de mejorar el resultado para estos niños muy pequeños. El protocolo Interfant-99 fue el primer protocolo de tratamiento de este grupo de colaboración que constaba de todos los principales grupos de estudio europeos y varios grupos de estudio y grandes centros de oncología pediátrica fuera de Europa. Esto condujo al mayor ensayo sobre LLA infantil conocido hasta el momento: el análisis intermedio informado en mayo de 2004 incluyó 331 casos.

En ese análisis, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 2 años y el resultado general del protocolo Interfant-99 fue comparable al de la serie de control histórica más favorable con un número suficiente de pacientes desarrollando una supervivencia libre de enfermedad y una supervivencia global de 46,4% y 53,8% respectivamente, colocando al trasplante de medula ósea como una buena alternativa al manejo asociado al manejo poli medicamentoso. (3)

- Fases del tratamiento:
 - o Inducción a la remisión: El objetivo de la terapia de inducción de remisión es inducir una remisión completa erradicando más del 99% de la carga celular leucémica inicial y restaurando la hematopoyesis normal (recuento absoluto de granulocitos $> 0,5 \times 10^9 /L$ y recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9 /L$) Un paciente está en remisión completa, cuando no existe evidencia de leucemia ni en su exploración física ni en el examen de sangre periférica ni de médula ósea. y un estado de funcionamiento normal. Existen diferentes protocolos de tratamiento pero esta fase del tratamiento normalmente incluye la administración de un glucocorticoide (dexametasona o prednisona), vincristina y al menos un tercer agente (l-asparaginasa o una antraciclina, o ambas). Los valores en la biometría hemática deben ajustarse a los normales para la edad del paciente, y la médula ósea debe tener una celularidad normal, también debe incluir la ausencia de afectación del SNC o de afectación extramedular.
Llegar a la remisión completa es un requisito esencial para una supervivencia óptima y prolongada. Con la quimioterapia moderna y la atención de apoyo, se puede esperar que entre el 97% y el 99% de los niños alcancen una remisión completa. Mientras que aproximadamente el 1% de estos pacientes muere de toxicidad durante la fase de inducción de la terapia y otro 1% no logra la remisión debido a la farmacorresistencia.

Así mismo, en pacientes cromosoma Philadelphia positivo el tratamiento con imatinib (un inhibidor de tirosín kinasas) y los nuevos inhibidores, como el dasatinib o nilotinib, han aumentado la tasa de remisión completa. Iniciando tratamiento con imatinib desde el día +15 de la inducción, e incluso desde el inicio de la inducción a la remisión. (2)

- Intensificación y consolidación: El uso de diferentes regímenes de intensificación en varios ensayos clínicos ha llevado a la identificación de componentes de tratamiento eficaces para ciertos subtipos de leucemia, dando como resultado un tratamiento intensivo inmediatamente tras finalizar la inducción, Con la restauración de la hematopoyesis normal, los pacientes en remisión se convierten en candidatos para la terapia de intensificación (consolidación). La importancia de esta fase de la terapia ya no se discute, pero aún existe una falta de consenso sobre los mejores regímenes y su duración, aunque parte de la inducción es la intensificación, por lo que el objetivo de la misma es erradicar las células leucémicas residuales que han sido resistentes al tratamiento de inducción inicial, contribuyendo con ello a disminuir el riesgo de recaída (1).

- Mantenimiento: Por razones que no se comprenden bien, los niños con leucemia linfoblástica aguda (excepto aquellos con leucemia de células B maduras) requieren un tratamiento continuo a largo plazo. Los intentos anteriores de acortar la duración del tratamiento a 24 meses o menos han dado lugar a un alto riesgo de recaída después de suspender el tratamiento, se ha comprobado que algunos pacientes que están en aparente remisión completa, al análisis de evaluación nos encontramos con enfermedad mínima residual aun presente por ello es necesario que el tratamiento de mantenimiento se mantenga, al menos durante dos años, con reevaluaciones frecuentes para la detección de recaídas (1).
Y durante el tratamiento de mantenimiento, recibir profilaxis antiinfecciosa con cotrimoxazol tres días a la semana al igual que nistatina y los niños pueden acudir a la escuela y realizar una vida prácticamente normal.

- Tratamiento del Sistema nervioso central (SNC): La importancia de la terapia dirigida al sistema nervioso central, fue demostrada por primera vez a mediados de la década de 1960. Un estudio inicial del Grupo de Oncología Pediátrica mostró que el tratamiento de triple intratecal con metotrexato, esteroide y citarabina, junto con tratamientos sistémicos eficaces podría producir resultados comparables a los producidos por la irradiación craneal, ya que antiguamente, se utilizaba la radioterapia craneoespinal como tratamiento profiláctico del SNC pero esta producía toxicidad tardía como segundas neoplasias y deterioro neurocognitivo (2).
- Trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas
Se han realizado muchos avances en el trasplante de células madre, como la prevención de la enfermedad de injerto contra huésped, la expansión del grupo de donantes no emparentados o emparentados adecuados, sin embargo debido a que las mejoras en los protocolos de tratamiento las indicaciones de trasplante ya son menos, la presencia del cromosoma Filadelfia ya no es una indicación clara de trasplante. En la actualidad, los pacientes con leucemia refractaria (especialmente aquellos con LLA de células T), un alto nivel de ERM (> 1%) después de la terapia de inducción de remisión, ERM persistente después del tratamiento de consolidación y recaída hematológica temprana son candidatos para el trasplante alogénico.

Aunque las modificaciones de los protocolos de tratamiento existentes pueden aumentar las tasas de supervivencia sin eventos hasta un 90%, la tendencia hacia una terapia cada vez más agresiva probablemente llegará a un punto de rendimientos decrecientes, donde cualquier beneficio terapéutico se verá superado por el daño a los tejidos vitales normales que produciría, por lo que el tratamiento adecuado de la LLA es complejo y requiere un equipo multidisciplinario, internaciones hospitalarias especializadas, laboratorios

clínicos, hemoderivados, antibióticos y medicamentos específicos, realizados en una infraestructura adecuada con seguimiento estrecho de los pacientes hospitalizado. Por lo que el tratamiento se debe manejar en centros oncológicos pediátricos que cuentan con cirujanos pediátricos, infectólogos, hematólogos, oncólogos pediátricos, urólogos, patólogos, cirujanos ortopédicos, radioncólogos, enfermeras de oncología, trabajadores sociales, farmacéuticos, nutricionistas, y otros.

3.1.13. Eventos adversos

En la actualidad los avances de tratamiento, aumentan el pronóstico de sobrevida a más del 80% en 5 años tras haber terminado el plan.

Sin embargo, los efectos adversos a corto y largo plazo del tratamiento se han hecho evidentes con eventos adversos potencialmente mortales o incapacitantes, principalmente relacionados con complicaciones del tratamiento, como complicaciones infecciosas, hematológicas, abandono del tratamiento y enfermedad resistente, y entre otros, náuseas, vómitos, Caída del cabello, Úlceras en la boca Pérdida del apetito, Diarrea o estreñimiento (1).

3.2. ECONOMÍA DE LA SALUD

3.2.1. **Concepto.**

La mejora en la atención en salud, así como la mayor cobertura ofrecida, han supuesto un fuerte incremento del gasto sanitario donde la leucemia Linfoblástica Aguda es sin duda una de las patologías oncológicas más importantes en pediatría que involucra mayor gasto sanitario con un creciente interés por la economía de la salud en la actualidad.

La economía de la salud es definida por la disciplina encargada del uso óptimo de los recursos en el área de la salud la cual integra las teorías económicas, sociales, clínicas y epidemiológicas a fin de estudiar los mecanismos y factores que determinan y condicionan la producción, distribución, consumo y financiamiento de los servicios de salud. (18)

El bienestar de una sociedad en su conjunto, no solo depende de la salud exclusivamente también depende de una estabilidad política y un crecimiento económico que permita coberturas de salud y oportunidades sociales igualitarias para todos, por ello nuestra constitución política del estado en su artículo 35 , indica que *el Estado, en todos sus niveles, protegerá el derecho a la salud, promoviendo políticas públicas orientadas a mejorar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso gratuito de la población a los servicios públicos.*(19)

3.2.2. Concepto de Evaluación Económica

La introducción del análisis económico del sector salud desde un punto de vista gerencial permite incorporar los conceptos de eficiencia y eficacia de los recursos, analizar los costos de proceso y producción, y evaluar los resultados obtenidos en términos de costos de manera eficiente. En cuanto a su impacto no solo en la morbimortalidad, sino también en la calidad de vida.

La evaluación económica en salud compara los costos y beneficios para la salud de dos o más tecnologías, incluidos los productos farmacéuticos, los dispositivos médicos, los diagnósticos, los reactivos, los suministros médicos y quirúrgicos, los procedimientos o los sistemas de apoyo que se utilizan, organizan y administran. Promover, prevenir, diagnosticar, tratar o rehabilitar la salud; indica que se puede abordar un problema de salud específico (20).

La evaluación económica en salud es una herramienta de toma de decisiones para los actores del sistema de salud.

Las evaluaciones económicas miden la diferencia en la eficacia clínica proporcionada por las alternativas de atención médica para una enfermedad frente a otra y comparan los cambios en esta eficacia con la diferencia de costo entre las alternativas disponibles para usted.

Se puede aplicar en diferentes etapas de la historia natural de una enfermedad (prevención, diagnóstico, tratamiento) así como en el manejo integrado de una enfermedad. Por lo tanto, se puede decir: "La evaluación económica es una herramienta para orientar las decisiones de asignación de recursos. Es una herramienta analítica diseñada para responder: ¿Cómo se puede lograr el mayor impacto o beneficio en la salud utilizando los recursos disponibles en condiciones equitativas?" (21)

La evaluación económica de los medicamentos no resuelve todos los problemas que enfrentan diariamente los profesionales de la salud, pero puede reducir la arbitrariedad de las decisiones sobre el uso de los recursos disponibles y, por lo tanto, ser una medida importante para mejorar la práctica. costo para la sociedad y son efectivos en el tratamiento de enfermedades.

Solo una medicación eficaz puede desempeñar un papel terapéutico efectivo, especialmente para enfermedades que han ido en aumento en los últimos años, como la leucemia linfoblástica aguda..

3.2.3. La planificación sanitaria

La importancia de la planificación sanitaria se hace evidente en el ámbito de la toma de decisiones económicas. Esto se demuestra a través de la implementación de un plan bien organizado por parte de los profesionales de la salud, con el objetivo de alcanzar objetivos específicos que rindan beneficios óptimos.

Al desarrollar planes para la atención de la salud, es importante tener en cuenta las necesidades de salud de la población, así como su estado de salud actual. Es crucial reconocer que la salud se ve afectada por varios factores, incluidos los determinantes socioeconómicos, los factores biológicos relacionados con el medio ambiente, las opciones de estilo de vida y la organización de los servicios de salud. Además, es necesario considerar factores externos como los recursos financieros, las necesidades y desafíos sociales y el nivel de avance tecnológico que pueden afectar la planificación de la salud. (24)

En relación con los costos, la planificación requiere un concepto más allá de la cantidad de dinero que el sector de la salud gasta en bienes y servicios. Dado que la variabilidad en los costos unitarios dependen en parte de la combinación de casos de los pacientes, las características sociodemográficas, incluida la privación social, la edad, la ubicación y sofisticación técnica de las instalaciones de los proveedores, y ubicación geográfica diferencias (regionales) en los costos, incluidos los costos de mano de obra, la selección cuidadosa del sitio donde realizara el paciente el tratamiento.

3.2.4. Tipos de evaluaciones económicas

Para tomar decisiones en intervenciones sanitarias se debe tener en cuenta dos dimensiones importantes, para concluir con una decisión, las cuales son la efectividad de los tratamientos y los costos asociados a estas.

Hay varias formas de calcular los costos unitarios, donde la mayoría de los métodos siguen los principios del costo total, un sistema de clasificación útil puede depender de la naturaleza del problema de decisión, así como el tipo de métodos y técnicas de costeo utilizados para calcular los costos correspondientes. El costo total de un servicio comprende los costos directos y los costos indirectos, es así que se conoce como costos directos a los que están directamente relacionados con el uso de determinados recursos u objetos de costo y son proporcionales a los recursos propios de los sistemas de salud consumidos para la provisión de una intervención sobre la salud, donde idealmente, los costos deben rastrearse directamente si es posible de una manera económicamente viable. A diferencia de los costos indirectos (gastos generales) relacionados con el valor del tiempo que tiene que invertir el paciente en una intervención (traslado, espera, recuperación, etc. Y deben asignarse a las áreas de servicio según la utilización real o las bases de causa y efecto. (24)

Lo anterior hace referencia a aspectos como reducción de mortalidad, aumento de sobrevida, mejora de los síntomas, reducción de efectos adversos, mejora de la calidad de vida, o cualquier otro aspecto que incurra en la duración o la calidad de vida de un individuo o grupo de individuos. Tabla III (12)

TABLA III. Tipos de costos en Evaluaciones Económicas

TIPOS DE COSTOS			
COSTOS DIRECTOS	Los relacionados directamente con la implementación de determinado programa o la administración de determinado medicamento.	COSTOS DIRECTOS DEL SISTEMA DE SALUD	<ul style="list-style-type: none"> • Consultas Médicas, de enfermería. • Medicamentos y otras tecnologías. • Equipamiento • Uso de espacio
		COSTOS DIRECTOS DEL PACIENTE Y LA FAMILIA	<ul style="list-style-type: none"> • Gasto de bolsillo por transporte para contratar ayuda informal. • Copagos
		COSTOS DIRECTOS DE OTRAS AGENCIAS O SECTORES	Programa de prevención de adicciones (se incurre en menos delitos y esto reduce los costos del sistema penal y penitenciario)
COSTOS INDIRECTOS	Costos de productividad perdida. Valoración del tiempo en el que el paciente o algún miembro de la familia deben dejar de trabajar debido a la intervención considerada.		

Fuente: (Cogollo, 2015).

Los costos determinan la valoración en términos monetarios de todos los recursos relevantes implicados.

Las evaluaciones económicas en salud son un tipo de análisis cuantitativo. Buscando comparar sistemáticamente los costos relativos y los efectos de las diferentes intervenciones en salud. Ofrecen un marco conceptual que permite comparar los costos y los beneficios de diferentes intervenciones en salud. Esto permite establecer si los beneficios generados hacen que valga la pena invertir en ellas los recursos que cuestan.

Existen diferentes tipos de evaluaciones económicas. Estos se diferencian entre sí por la forma en la cual se cuantifican los beneficios obtenidos por una intervención.

- Evaluaciones de costo-efectividad

Las evaluaciones de costo-efectividad se utilizan para comparar intervenciones o tecnologías en salud que tienen un desenlace clínico en común.

- **Análisis de costo-utilidad**
Análisis del costo utilidad, que compara diferentes tratamientos en función de los índices de utilidad, midiendo el impacto en la supervivencia o en la calidad de vida, cuyo propósito es medir los beneficios de acuerdo con las preferencias de las personas por diferentes estados de salud.
- **Evaluaciones de costo-beneficio**
Las evaluaciones de costo-beneficio se caracterizan porque tanto los costos como los beneficios se miden en términos monetarios, por lo que se permite la comparación de proyectos de diferente naturaleza. Tratando de convertir los beneficios producidos por una intervención en salud a términos monetarios.
- **Evaluaciones de costo-minimización**
Se comparan los costos de 2 o más alternativas que presenten idénticos resultados clínicos, eligiendo al final aquella que presente un menor coste global. Se consideran solo los costos de las alternativas a evaluar y se asume que los beneficios de las diferentes alternativas son equivalentes.

Para definir las prioridades en el uso de los recursos en salud, un análisis sistemático primario es primordial. Sin él es difícil identificar claramente las alternativas relevantes para una evaluación. Por otra parte, sin algún intento de cuantificación, la evaluación informal de los costos y los beneficios puede ser engañosa.

3.2.5. Farmacoeconomía

En la actualidad, el marcado aumento de los costos de las tecnologías sanitarias y la creciente presión por disminuir los presupuestos destinados a la salud en la mayoría de los países han llevado a la necesidad de evaluar el empleo de los medicamentos no solamente en términos farmacoterapéuticos, sino de su impacto económico y social, sin dejar de lado los aspectos técnicos y científicos relacionados con su eficacia, inocuidad y calidad. Definiéndose a la farmacoeconomía como la *“aplicación del análisis económico al campo de los medicamentos”* (26) o, como la *vinculación de la teoría económica con el campo de la farmacoterapia*, considerando a la evaluación económica de los medicamentos como el *proceso de determinar la eficiencia (la relación entre los costos y los efectos logrados) de un tratamiento farmacológico y compararla con la de otras opciones, a fin de seleccionar la opción que presente una relación de costos a efectos más favorable* (27).

La aplicación de los conocimientos y técnicas de la evaluación económica al campo de los medicamentos permite centrar el análisis en el tratamiento de los problemas que plantea una adecuada prescripción, tanto desde el punto de vista de la efectividad terapéutica, como de la eficiencia; es decir, la obtención de un beneficio social a un costo razonable. La farmacoeconomía es, por lo tanto, una herramienta útil para medir los efectos que tienen las decisiones sobre los recursos disponibles y también las posibilidades de cuantificar su impacto sobre la salud y los costos de una intervención sanitaria determinada (28).

3.2.6. Estimación de los Costos: Identificación, medición y valoración

Un aspecto crucial en las evaluaciones económicas es la identificación y medición de los costos unitarios de las alternativas u opciones clínicas consideradas.

La precisión con que se miden los costos es uno de los principales determinantes de la calidad de una evaluación económica. Se distinguen tres etapas principales en la estimación de costos en las alternativas que se evalúan: identificación, medición y valoración (25)

- Identificación de los eventos generadores de costo: Previo a la medición o valoración de los costos es necesario que se identifique con precisión los costos que se van a estimar. Se identifica cómo la intervención será utilizada y cómo afectará la enfermedad en su tratamiento y los estados de salud de los pacientes que la están recibiendo, incluyendo los efectos colaterales de dicha intervención.
- Medición eventos generadores de costo en salud: Se debe medir cada recurso individual luego de haber identificado los recursos para posteriormente valorarlos. Informando sobre el uso de recursos de las alternativas a comparar en unidades físicas, previamente a su transformación en unidad monetaria para que el estudio sea más transparente.
- Medición de los costos: se encuentran planteadas el proxy (tomar los precios de mercado de los servicios como si fueran los costos), y el Micro-costeo, Costo anual equivalente y costos obtenidos de ensayos aleatorios.
- Valoración de los eventos generadores de costos: Que consiste en atribuir un precio a los eventos generadores de costos identificados y medidos.

Todo lo anterior constituye un instrumento de trabajo útil para aprovechar al máximo los recursos humanos, materiales y financieros que se destinan a los servicios de salud. (27)

3.2.7. Direccionalidad Procedimiento Costeo en Salud

En el caso de los costos en el campo de la salud, no solo se miden los ingresos, sino también los beneficios, el bienestar y la calidad de vida.

- Costeo “arriba hacia abajo” o Top Down: Donde se realiza un resumen global del sistema, sin especificar detalles, luego cada parte del sistema se va revisando y especificado hasta que se obtiene uno más estructurado. Cada parte se va redefiniendo específicamente, hasta que la especificación completa es lo suficientemente detallada para validar el modelo. Una de las ventajas de este tipo de costeo es que debido a la falta de datos detallados (nivel de paciente), es a veces la única opción viable. Además, el enfoque de “arriba hacia abajo” es más barato y más rápido que un enfoque de “abajo hacia arriba”. Sin embargo, un enfoque de arriba hacia abajo es menos detallado. (29)

- Costeo “abajo hacia arriba” o Bottom up: Cada parte de los recursos se diseña con detalle y luego se enlazan para formar componentes más grandes, que a su vez se enlazan hasta que el sistema queda completamente estructurado.

El enfoque de “abajo hacia arriba” es diseñado para identificar el tipo de recursos utilizados y para medir la utilización de recursos con el fin de calcular los costos de los servicios específicos. Este método se puede implementar retrospectivo y prospectivo utilizando registros médicos, encuestas, cuestionarios u otras bases de datos confiables. (29)

Lo anterior muy útil ya que no solo sirve para indicar la cantidad de fondos necesaria para llevar a cabo los programas, sino también para determinar el uso dado a los recursos humanos, materiales y financieros en la prestación de servicios a la población. Los recursos a disposición de los servicios de salud son limitados; de ahí la importancia de aprovecharlos mejor, cosa que puede lograrse mediante la información sobre los costos y su análisis.

3.3. MARCO NORMATIVO

3.3.1. Constitución Política del Estado (CPE)

Parágrafos I y II del Artículo 18 de la Constitución Política del Estado, determinan que todas las personas tienen derecho a la salud; y el Estado garantiza la inclusión y el acceso a la salud de todas las personas, sin exclusión ni discriminación alguna.

Artículo 35 I. El Estado, en todos sus niveles, protegerá el derecho a la salud, promoviendo políticas públicas orientadas a mejorar la calidad de vida, el bienestar colectivo y el acceso gratuito de la población a los servicios públicos.

Artículo 37. El Estado tiene la obligación indeclinable de garantizar y sostener el derecho a la salud, que se constituye en una función suprema y primera responsabilidad financiera. Se priorizará la promoción de la salud y la prevención de las enfermedades.

Artículo 41 I. El Estado garantizará el acceso de la población a los medicamentos. II. El Estado priorizará los medicamentos genéricos a través del fomento de su producción interna y, en su caso, determinará su importación. III. El derecho a acceder a los medicamentos no podrá ser restringido por los derechos de propiedad intelectual y comercialización, y contemplará estándares de calidad y primera generación. (19)

3.3.2. Ley del cáncer; Ley N° 1223, 5 de septiembre de 2019

Artículo 14° (Financiamiento) Los recursos económicos destinados a implementar la inclusión gradual y progresiva de los servicios de vigilancia epidemiológica, promoción, prevención, detección temprana, tratamiento y cuidados paliativos del cáncer, de acuerdo al perfil epidemiológico, serán cubiertos y garantizados permanentemente por el nivel central del Estado a través del Tesoro General de la Nación y las Entidades Territoriales Autónomas, en el marco del Sistema Único de Salud. (4)

3.3.3. Ley 1737 del Medicamento, 17 de diciembre de 1996

Artículo 3, inciso b) Establecer un universo racional de medicamentos de costo beneficio favorable para la comunidad, acorde con las necesidades de patologías prevalentes en el país. (30)

3.3.4. Ley 1152 Sistema Único de Salud Bolivia (SUS)

Artículo 3, inciso 13 Acceso Universal a Medicamentos y Tecnologías en Salud. Es prioridad del Estado asegurar la disponibilidad de medicamentos esenciales y tecnologías sanitarias adecuadas, eficaces, seguras y de calidad, prescritos, dispensados y utilizados correcta y racionalmente, contemplando la medicina tradicional ancestral boliviana. (31)

3.3.5. Lista Nacional de Medicamentos Esenciales LINAME 2022-2024

La Lista Nacional de Medicamentos Esenciales (LINAME) es elaborada bajo el liderazgo de la Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnología en Salud - AGEMED, dependiente del Ministerio de Salud y Deportes, y regulada por el CEASS (central de abastecimiento y suministros de salud) con asesoramiento de la Comisión Farmacológica Nacional y la acción participativa de representantes de diferentes entes gestores de la seguridad social de corto plazo, instituciones de salud de gobiernos autónomos departamentales y municipales, sociedades científicas de especialidades médicas, asociaciones de profesionales, cámara de industria farmacéutica boliviana y el Ministerio de Salud y Deportes.

La LINAME es de uso obligatorio para los profesionales y personal de salud que desarrollan sus actividades en los diferentes Subsectores: Público, Seguridad Social a Corto plazo y Privado, entidades con y sin fines de lucro, (iglesias, Organizaciones No Gubernamentales), de acuerdo con la capacidad resolutive y nivel de atención de cada establecimiento de salud. (32)

3.3.6. Programa nacional de lucha contra el cáncer

El Gobierno de Bolivia lanzó un programa integral gratuito de lucha contra el cáncer enmarcados en la Ley del cáncer fue fundada en 2019 velando la atención del cáncer, su financiación y su infraestructura. (33)

3.4. MARCO CONTEXTUAL

3.4.1. Reseña histórica

La reseña Histórica del hospital del niño inicia desde el gobierno de Hertzog en 1948, cuando el Dr. Juan Manuel Balcázar; Director General de Sanidad, el Dr. Néstor Salinas Aramayo (Proyectos del Servicio Corporativo Interamericano de la Salud Pública (SCISP)), el Dr. Carlos Ferrufino Burgoa; dio curso a Ley de 20 de mayo 1947 por la cual a partir de los beneficios otorgados por la Lotería Nacional y con el asesoramiento y cooperación del SCISP se inician trabajos de infraestructura sanitaria, cuyo principal labor es la construcción del Hospital del Niño y al pabellón bronco pulmonar de La Paz. Por lo que en ayuda de la Sociedad Boliviana de Pediatría fundada el 7 de abril de 1943, inicia sus actividades propugnando la creación de un Hospital del Niño, la idea inicial con el apoyo del “Rotary Club de La Paz”.

Durante el periodo de gobierno de Mamerto Urriola Goitia, se creó la junta de directores del Hospital del Niño de La Paz con la finalidad de supervisar y ayudar a la construcción, equipamiento y funcionamiento. En 1950 inicia la organización y funcionamiento del Comité Médico Técnico del Hospital del Niño, conformado por el Dr. Néstor Salinas Arauco, en representación del gobierno; el señor Félix Lamela, representante de organismos internacionales; y por tres pediatras: Dres. Carlos Ferrufino, Cecilio Abela Dehesa y Luis V. Sotelo por la Sociedad de Pediatría.

La OPS/OMS contribuyó con la adjudicación de becas en el área de enseñanza para la preparación de médicos y enfermeras, y para la capacitación del personal administrativo.

En el año 1953 se había terminado con la obra gruesa del Hospital, proyectada con una capacidad de 212 camas, pero a consecuencia de la revolución de 1952, las obras quedaron paralizadas hasta el año 1971. Posteriormente se iniciaron los trabajos de obra fina pero nuevamente fue interrumpido debido al golpe de estado militar de ese año.

Recién en el año de 1972 se terminó la obra durante la gestión del Dr. Carlos Valverde Barbero en el Ministerio de Salud, abriendo sus puertas para atención de pacientes el 10 de agosto, con una disponibilidad de 50 camas internándose durante su primer día de trabajo, 12 pacientes.

El hospital del niño inicio los servicios a pacientes con: Pediatría General, Ortopedia, Traumatología, Cirugía General y Quemados, estando a cargo los Drs. Eduardo Vela, Aníbal Rivero Delfín, Franz Prudencio, Víctor Hugo Chávez y Armando Barrios. El primer director del Hospital del Niño fue el Dr. Alfredo Negrón.

Desde su construcción y fundación el hospital ha desarrollado una labor académica meritoria en la enseñanza de médicos en el área de Pediatría iniciado con el Dr. Néstor Salinas Arauco en el pabellón de Pediatría del Hospital de Miraflores. Posteriormente el Programa de Residencia Médica fue en crecimiento hasta llegar a consolidar el post grado en pediatría, bajo la modalidad de Residencia Médica; impulsada por los Dres. Aníbal Rivero, Gover León y Eduardo Aranda Torrelio, con la participación de especialistas y profesores de pediatría. *“El Hospital del Niño ha tomado el nombre del Dr. Ovidio Aliaga Uría como justo reconocimiento al trabajo incansable y especial dedicación de este digno representante de la pediatría boliviana, quien logró que el Hospital del Niño bajo su dirección sea nombrado el mejor Hospital de Bolivia en el año 1988”.* (34)

Actualmente el programa de residencia medica cuenta con formación en subespecialidad asociada a la formación pediátrica, las cuales son: Oncología Pediátrica, Cardiología pediátrica, infectología pediátrica, ortopedia, terapia intensiva pediátrica.

3.4.2. Misión y visión de la institución

Misión: Somos un hospital comprometido con nuestra sociedad, que brinda atención especializada de excelencia en salud infantil, reconoce sus derechos en un ambiente de respeto mutuo y fuente de enseñanza e investigación con el fin de mejorar la calidad de vida de nuestros niños, sus familias y la comunidad.

Visión: Ser un instituto pediátrico autónomo, de referencia nacional, generador de conocimientos, con excelencia profesional, reconocido por la población y la comunidad científica. (34)

3.4.3. Infraestructura y Equipamiento

El Hospital del Niño de La Paz «Ovidio Aliaga Uría» tiene 68 años de vida. Su construcción de inició durante el gobierno de Mamerto Urriola Goitea, en 1949.

Actualmente cuenta con 22 subespecialidades pediátricas, lo que lo convierte en un centro médico de tercer nivel en pediatría. Cuenta con 150 camas

En el 2016 El Ministerio de Salud en acto oficial celebró el Día del Niño con la entrega del Bloque Oncohematológico Pediátrico en el Hospital del Niño Dr. Ovidio Aliaga Uría de La Paz, “Dr. Eduardo Aranda”, para la atención asistencial del tratamiento y cura de la enfermedad de cáncer infantil.

Esta infraestructura cuenta con equipamiento y tecnología para minimizar las toxicidades del tratamiento y reducir la mortalidad asociada con las complicaciones terapéuticas.

La construcción consta de 4 niveles, además de salas de quimioterapia sistémica, unidad de trasplante de médula ósea, asesoramiento y acompañamiento permanente al niño y familiar, terapias recreativas, terapias complementarias, salas de internación, unidades de apoyo, diagnóstico (laboratorio), aféresis, unidades de apoyo logístico (salas de juego, salas de espera, sala de reuniones, sala de estudios y de computación). (34)

3.4.4. Recursos humanos

El Hospital del Niño de La Paz «Ovidio Aliaga Uría» tiene 104 médicos, 20 Bioquímicos, 14 Farmacéuticos, 137 Licenciadas de enfermería, 134 Auxiliares de enfermería, 76 administrativos, 7 nutricionistas, 7 trabajadoras sociales, 2 psicólogos y 26 residentes.

De los cuales el Bloque Oncohematológico Pediátrico “Dr. Eduardo Aranda” cuenta con 4 Oncólogas Peditras, 1 Transplantologa, 2 hematólogos, 15 licenciadas de enfermería y 13 auxiliares de enfermería.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es la segunda causa de muerte en menores de 15 años, donde la leucemia es la más frecuente. La leucemia linfoblástica aguda (LLA) representa alrededor del 80% de todas las leucemias, predomina en los varones (54.3%) y en el grupo de 10 a 15 años de edad. Su tratamiento es muy costoso, y es considerado como un problema de salud pública, en América latina y el Caribe se diagnostican 17500 nuevos casos cada año, y se registran más de 8000 muertes a causa de esta enfermedad (1)

Esta patología es considerada un problema de salud pública, por varios factores, como lo son: la alta probabilidad de muerte a edades tempranas, está catalogada como una enfermedad ruinosa y catastrófica, de alto costo (2).

Si se analiza la situación de Bolivia, existen tres centros de oncohematología: el hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga” en La Paz, el hospital “Manuel Ascencio Villarroel” en Cochabamba y el Instituto Oncológico del Oriente Boliviano en Santa Cruz, que atienden a menores hasta 15 años que no cuentan con ningún seguro. La expectativa de vida en promedio actual es de 70.94 años. Si se diagnostica cáncer a los 15 años, es una pérdida de productividad de alrededor de 58.98 años, para un solo niño; En Bolivia, la incidencia de la leucemia en niños (menores de 15 años) es de cuatro casos por 100.000 habitantes, lo que demuestra que esta enfermedad va en aumento, afectando cada año más la capacidad productiva del país (5)

En el marco de la ley N° 1223 de 5 de septiembre de 2019, se promulga la ley del cáncer en cuyo capítulo IV financiamiento y fiscalización Artículo 14°.- (Financiamiento) indica que *“los recursos económicos destinados a implementar la inclusión gradual y progresiva de los servicios de vigilancia epidemiológica, promoción, prevención, detección temprana, tratamiento y cuidados paliativos del cáncer, de acuerdo al perfil epidemiológico, serán cubiertos y garantizados permanentemente por el nivel central del Estado a través del Tesoro General de la Nación y las Entidades Territoriales Autónomas, en el marco del Sistema Único de Salud”*;(4). Sin embargo, en la actualidad, en Bolivia se desconocen los costos

médicos directos para el tratamiento de la Leucemia Linfoide Aguda para niños y adolescentes entre 0-15 años, además se advierte que los financiamientos otorgados, no se encuentran respaldados en ningún proceso específico debidamente formalizado, por lo que, el monto no cubre la totalidad del tratamiento, lo que evidenciaría una práctica ajena a una gestión orientada a resultados, la mayoría donaciones, ante la imposibilidad de identificar un servicio de calidad que impacte positivamente en el población objetivo y a partir de las cuales, se pueda contar con procesos automatizados que garanticen que el financiamiento satisfaga la necesidad de la población objetivo, brindando condiciones mínimas para la continuidad del financiamiento como parte de una mejora en la salud pública nacional.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Tomando en cuenta todo lo mencionado, se plantea la siguiente **Pregunta de investigación:**

¿Cuál será el costo directo del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda durante los tres primeros meses de tratamiento, en el paciente oncológico pediátrico, unidad de oncohematología del hospital del niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”?

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

- Determinar los costos directos por medio de un análisis económico del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda durante los tres primeros meses de tratamiento, en el paciente oncológico pediátrico de la Unidad de Oncohematología del Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”, La Paz, Bolivia, 2021.

5.2. Objetivos Específicos

- Evaluar el costo directo del uso de medicamentos quimioterápicos, antibióticos, soluciones, hemoderivados y otros en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda en el paciente Oncológico pediátrico unidad de oncohematología del hospital del niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”, La Paz, Bolivia 2020- 2021
- Especificar la farmacoterapia de la leucemia en el paciente Oncológico pediátrico de la unidad de oncohematología del hospital del niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”, La Paz, Bolivia 2020-2021
- Identificar las características demográficas del tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en el paciente Oncológico pediátrico unidad de oncohematología del hospital del niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría”, La Paz, Bolivia 2020- 2021

6. DISEÑO METODOLÓGICO

6.1. Tipo de estudio:

El presente estudio tiene un enfoque cuantitativo de tipo descriptivo, observacional, correlacional, retrospectivo, transversal.

6.2. Lugar: Hospital del niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría” Bloque Oncohematología, La Paz – Bolivia 2020-2021

6.3. **Población:** 40 expedientes clínicos

6.4. **Criterios de inclusión y exclusión:**

6.4.1. **Criterios de inclusión:**

- Pacientes internados con edad comprendida entre 0 y 14 años de edad
- Pacientes de nuevo diagnóstico con inicio de quimioterapia de enero 2020 a diciembre 2021.
- Pacientes con Diagnóstico de Leucemia Linfoblástica aguda

6.4.2. **Criterios de exclusión:**

- Expedientes incompletos
- Pacientes con inicio de tratamiento extra institucional
- Pacientes antiguos que no iniciaron quimioterapia durante la gestión 2020 y 2021

6.5. Determinación de Variables

Objetivo específico	Variable
Identificar las características demográficas	Edad, sexo
Identificar la farmacoterapia de la leucemia	Quimioterapia empleada Tiempo de tratamiento Efectos Adversos
Determinar los costos directos en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda	Costos Directos

6.6. Operacionalización de Variables

OBJETIVOS ESPECÍFICOS	VARIABLE	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	ESCALA EVALUATIVA	INDICADOR	INSTRUMENTO
Identificar las características demográficas	Edad	Años de vida	Cuantitativa discreta	0-5 años; 5-10 años; 10-15 años	Fecha de nacimiento	Ficha de registro
Identificar las características demográficas	Sexo	Genero	Cualitativa nominal dicotómica	Femenino , masculino	Genero	Ficha de registro
Identificar la farmacoterapia	Quimioterapia empleada	Farmacos utilizados en el tratamiento	Cualitativo nominal Politémica	vincristina; daunorrubicina ; asparaginasa; Etoposido;ciclofosfamida;citarabina	Tipo de medicamento	Ficha de registro
	Tiempo de tratamiento	Cantidad de Dias, meses con el tratamiento	Cualitativo ordinal Politémica	Dias; semanas; Meses	Fecha de inicio de tratamiento	Ficha de registro
	Egreso	Condición de egreso	Cualitativo Nominal Politémica	Abandono Recaída Fallecimiento	Fecha del evento	Ficha de registro
Determinar los costos directos	Costos	Cantidad de dinero	Cuantitativa continua	Costo (bolivianos)	Monto económico	Ficha de registro

6.7. Métodos Técnicas e instrumentos de investigación

Se aplicó para el análisis estadística descriptiva, empleando frecuencias, porcentajes, medias, medianas y rangos. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 25, y Excel.

- Método empírico: observacional: ficha de registro y de medición: Revisión documental de expedientes clínicos
- Técnica de recolección de datos: método de análisis documental
- Instrumento de investigación: a través de un instrumento de colección de datos, fabricado por 6 preguntas basado en la operacionalización de variables, poniendo énfasis en el costo de cada quimioterapia, la cantidad de quimioterapia usada por cada niño, además de los procedimientos y eventos adversos producidos durante los primeros tres meses de tratamiento, inducción a la remisión, intensificación y consolidación.

7. RESULTADOS

El costo total de la quimioterapia además de procedimientos e intervenciones utilizados en las diferentes fases del tratamiento son independientes de la estratificación del riesgo, lo que significa que se utilizan la misma cantidad de intervenciones y/o procedimientos por cada fase para todos los pacientes tratados.

El cuadro 6 muestra el promedio del costo de la quimioterapia , procedimientos e intervenciones usados en el tratamiento de LLA de la población oncológica pediátrica del Hospital del Niño “Dr. Ovidio Aliaga Uría” durante la gestión 2020-2021, la cual fue de 47280 Bs, el 50 % de la población oncológica pediátrica con Diagnostico de leucemia tuvo un costo menor o igual a 47,280 Bs y el restante 50% una edad superior a esta; el costo más frecuente fue de 6,877 Bs, en promedio los datos que estuvieron dispersos de la media fueron de 26,553 Bs, lo que quiere decir que la dispersión hacia arriba y hacia abajo de 47,280 Bs fue 26,553 Bs.

CUADRO 1. Costo de la quimioterapia, procedimientos e intervenciones usados en el tratamiento de LLA. del H. del Niño, 2020-2021

ESTADISTICOS	VALOR
Media	47,280
Mediana	42,234.5
Moda	6877 ^a
Desviación estándar	26,553.2
Varianza	705,074,219
Asimetría	1.08
Cúrtosis	1.13
Rango	109,454.6
Mínimo	6,877.07
Máximo	116,331.64
Percentiles 25	27,243.53
Percentiles 50	42,234.48
Percentiles 75	58,216.08

Fuente. Registros clínicos, H. del Niño 2020-2021

Los datos tuvieron una distribución asimétrica positiva o derecha, con una distribución Leptocúrtica, y la diferencia entre el valor máximo que es de 116,332 Bs en relación con el mínimo de 6,877.07 Bs.

El 25% de la población tuvo un costo igual o menor a 27,244 Bs y el restante 75% un costo superior, en cuanto al percentil 75, el 75 % de la población tuvo un costo igual o menor a 58,216.08 Bs y el restante 25% un costo superior.

FIGURA 1: Costo del tratamiento durante el protocolo de quimioterapia de LLA del H. del Niño, 2020-2021



Fuente. Registros clínicos, H. del Niño 2020-2021

La figura 1 ofrece la frecuencia de costo de la variable Costo total agrupados en grupos de quimioterapia, antibióticos, soluciones, hemoderivados, Gabinete, Laboratorio, B. Molecular, CVC, CP. Considerando el grupo de quimioterapia la de más alta frecuencia en costo seguida de Laboratorios, con una menor frecuencias en C. Puerto.

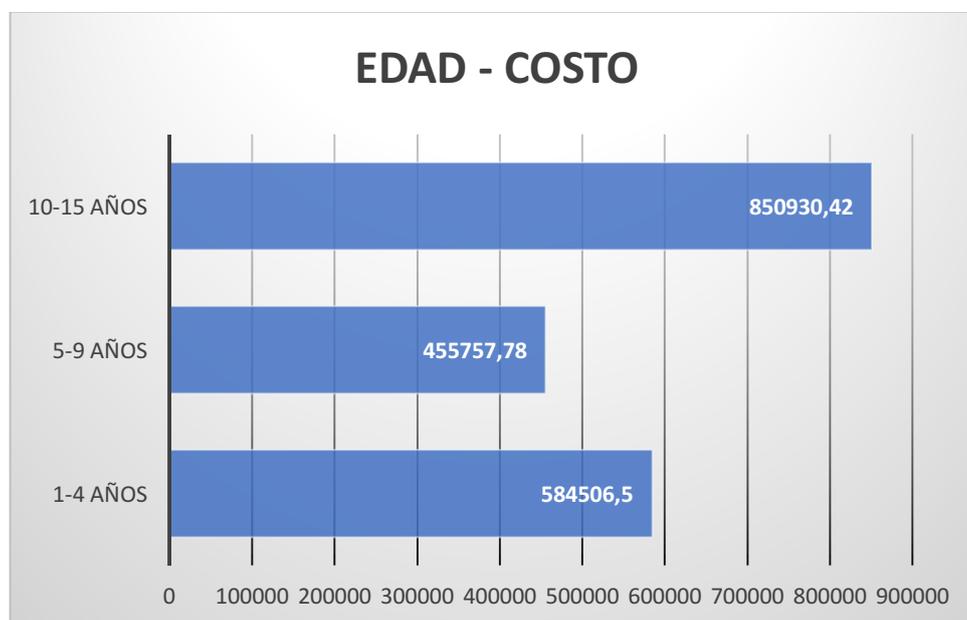
La edad de los pacientes en el estudio fue de 1- 4 años en 16 pacientes haciendo un porcentaje de 40%, de la población seguida de 10-15 años con 15 pacientes (38%) cuadro 2.

CUADRO 2. Edad en el tratamiento de LLA. del H. del Niño, 2020-2021

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1-4 AÑOS	16	40
5-9 AÑOS	9	22
10-15 AÑOS	15	38
TOTAL	40	100%

Fuente. Registros clínicos, H. del Niño 2020-2021

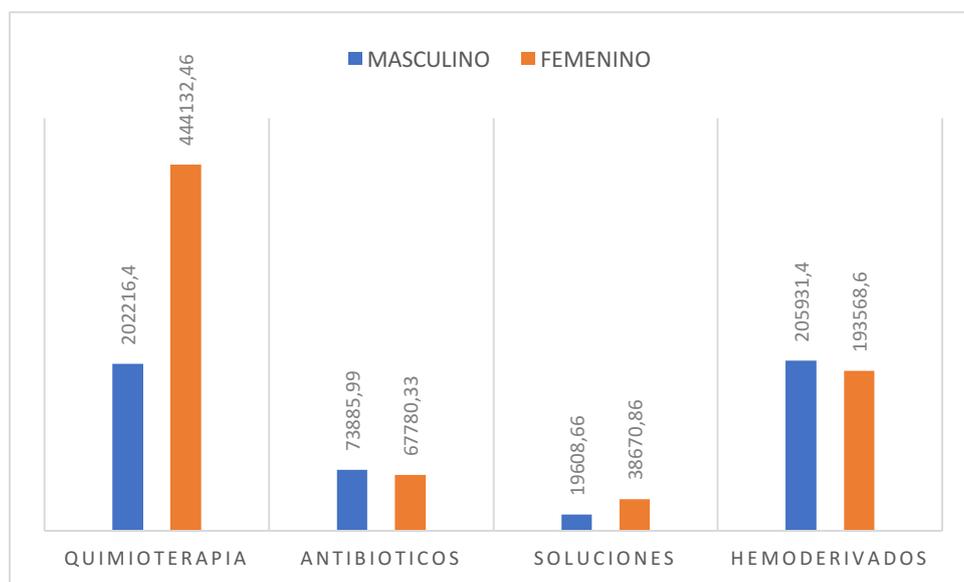
FIGURA 2: Edad - Costo del tratamiento durante el protocolo de quimioterapia de LLA del H. del Niño, 2020-2021



Fuente. Registros clínicos, H. del Niño 2020-2021

La figura 2 muestra el costo de acuerdo a la edad en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda siendo predominante en niños de 10-15 años con un costo de 850,930.42 BS.

FIGURA 3: Costo del tratamiento durante el protocolo de quimioterapia de LLA asociada al sexo del H. del Niño, 2020-2021



Fuente. Registros clínicos, H. del Niño 2020-2021

La figura 3 muestra la frecuencia de la variable costo asociada al género, donde la Quimioterapia muestra mayor frecuencia en costos en el sexo femenino en relación a Hemoderivados que muestra mayor frecuencia en costos en el sexo masculino.

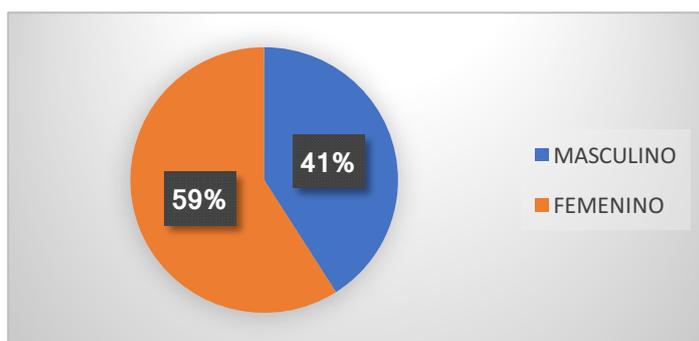
De generar la comparación del impacto en costos con el género de los niños, se muestra un gran porcentaje de niñas que involucraría un costo total de 1094986 de bolivianos, considerándose un 56%, como muestra el Cuadro 3, Figura 4 evidenciándose los diferentes impactos generados por el uso de medicamentos para el tratamiento de Leucemia Linfocítica Aguda.

Cuadro 3: Costos en relación al sexo en Pacientes con LLA del H. del Niño, 2020-2021

	Costos	Total, de Pacientes
MASCULINO	760,397.45	15
FEMENINO	1,094,986.49	25

Fuente. Registros clínicos, H. del Niño 2020-2021

FIGURA 4: Porcentaje de acuerdo a sexo en Pacientes con LLA del H. del Niño, 2020-2021



Fuente. Registros clínicos, H. del Niño 2020-2021

El cuadro 4 muestra la cantidad de abandonos recaídas y fallecimiento haciendo un total de 8,1 y 6 respectivamente en relación a los 40 pacientes del estudio.

Cuadro 4: Cantidad de abandonos, recaídas y fallecimientos en relación al sexo en Pacientes con LLA del H. del Niño, 2020-2021

	MASCULINO	FEMENINO	Total
Abandono	5	3	8
Recaída	0	1	1
Fallecimientos	1 (Choque séptico)	5 (3choque séptico 2 FMO)	6

Fuente. Registros clínicos, H. del Niño 2020-2021

Para la cuantificación de los eventos generadores de costos en los primeros tres meses de tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda, se hizo necesario establecer las características de dosificación de cada quimioterápico, calculando el costo mínimo, promedio y máximo obtenidos de la extracción de la información de la base de datos LINAME para medicamentos; obteniéndose un costo total.

La Cuadro 5. Muestra los costos por concentración de cada medicamento utilizado en el tratamiento para la LLA. En estos se evidencia que la L-Asparaginasa utilizada en las fases de inducción y re inducción intensiva representa el medicamento con el costo mayor en todo el tratamiento.

Cuadro 5: Costos de los medicamentos usados en el protocolo de tratamiento de LLA

Medicamento	Forma Farmacéutica	Concentración	Precio Referencial Junio 2022
Vincristina	Inyectable	1 mg/ml	64.93
Daunorrubicina	Inyectable	20 mg	351.00
Asparaginasa	Inyectable	10.000 UI	1,626.25
Ciclofosfamida	Inyectable	1 g	216.90
Etopósido	Inyectable	100 mg/5 ml	61.94
Citarabina	Inyectable	100 mg	56.58
Metotrexato	Inyectable	50 mg	61.20
Metotrexato	Inyectable	500 mg	132.72
Mercaptopurina	Comprimido ranurado	50 mg	7.80

Fuente. Registros LINAME 2022-2024

De igual manera se tuvo en cuenta el horizonte de costeo de los antibióticos usados en Oncología Pediátrica además de hemoderivados, y el uso de soluciones además de estudios complementarios tal cual muestra la Cuadro 6,7,8 y 9

Cuadro 6: Costos de antibióticos usados con frecuencia en Pacientes con LLA

Medicamento	Forma Farmacéutica	Concentración	Precio Referencial junio 2022
Cefotaxima	Inyectable	1 g	7.35
Amikacina	Inyectable	500mg /2 ml	6.17

Imipenem + Cilastatina	Inyectable	500 mg + 500 mg	68.30
Vancomicina	Inyectable	500 mg	25.89
Meropenem	Inyectable	500 mg	106.51
Fluconazol	Inyectable	200 mg	28.56
Amfotericina B	Inyectable	50 mg	135.97
Cotrimoxazol (Sulfametoxazol + Trimetoprima)	Inyectable	400 mg + 80 mg/5 ml	17.50
Nistatina	Suspensión	500.000 UI/5 ml	19.00
Aciclovir	Inyectable	500 mg	47.50
Ciprofloxacina	Inyectable	200 mg	11.64
Clindamicina	Inyectable	600 mg	17.20
Cloxacilina	Inyectable	500 mg	6.88
Ceftazidima	Inyectable	1 g	20.87
Metronidazol	Inyectable	500 mg	12.68

Fuente. Registros LINAME 2022-2024

Cuadro 7: Costos de Hemoderivados usados con frecuencia en Pacientes con LLA

Hemoderivado	Concentración	Precio SUS
Paquete globular	81 - 180 ml	253.00
Concentrados Plaquetarios	por unidad	170.00
Aferesis	por unidad	4,000.00
Plasma fresco congelado	350ml	170.00
Crioprecipitados	por unidad	170.00
Irradiación de Sangre y hemocomponentes		250.00

Filtración de Sangre y hemocomponentes		300.00
---	--	--------

Fuente. Registros HEMOCENTRO BSRDLP- SEDES

Cuadro 8: Costos de Soluciones usados con frecuencia en Pacientes con LLA

Medicamento	Forma Farmacéutica	Concentración	Precio Referencial Junio 2022
Solución de glucosa	Solución parenteral de gran volumen	5% (1.000 ml)	13.44
Solución Fisiológica	Solución parenteral de gran volumen	0,9% (1.000 ml)	10.71
Solución glucosada clorurada	Solución parenteral de gran volumen	1.000 ml	10.54
Bicarbonato de sodio	Inyectable	8%	8.06
Cloruro de potasio	Inyectable	20%	3.55
Cloruro de sodio	Inyectable	20%	3.53
Solución Ringer lactato	Solución parenteral de gran volumen	1.000 ml	11.00

Fuente. Registros LINAME 2022-2024

Cuadro 9: Costos de exámenes de laboratorio y gabinete usados con frecuencia en Pacientes con LLA

ESTUDIO DE LABORATORIO Y GABINETE	Precio Referencial 2022
HEMOGRAMA	65.00
PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA	105.00
PRUEBAS DE FUNCIÓN RENAL	75.00
QUÍMICA SANGUÍNEA	225.00
RX	160.00
USG	70.00
TAC (TRES SEGMENTOS)	3,730.00
EKG	180.00

Fuente. Registros Serv. complementarios/ subdirección administrativa y financiera H. del Niño

Cuadro 10: Costos de exámenes de medicina nuclear usados con frecuencia en Pacientes con LLA

ESTUDIO	Precio Referencial 2022
INMUNOFENOTIPO	600.00
EMR	400.00
ESTUDIO CITOGENÉTICO	1,500.00
EKG	180.00

Fuente. Regis. Adm. Medicina nuclear

Cuadro 11: Costos de catéteres usados con frecuencia en Pacientes con LLA

CATETER	Precio Referencial 2022
CVC	520.00
C.PUERTO	2,200.00

Fuente. Registro precios/ B-BRAUN

Cuadro 9, 10 y 11 muestra los costos de exámenes complementarios y de medicina nuclear como de catéter usados en pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda, estos dos últimos no proporcionados por el hospital.

8. DISCUSIÓN

El presente trabajo permitió conocer el costo directo de la farmacoterapia de la leucemia, y la distribución de dicho costo considerando los distintos grupos de productos farmacéuticos y no farmacéuticos utilizados en el Hospital del Niño Dr. Ovidio Aliaga Uría para los pacientes tratados durante los primeros 3 meses por leucemia linfoblástica aguda en el período 2020 a 2021. De este modo este estudio se constituye como el primero en informar la distribución de costos directos originados por la leucemia linfoblástica aguda en un escenario real y representativo de Bolivia.

En el presente estudio sólo se calcularon costos directos asociados al tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda durante los 3 primeros meses de tratamiento, sin embargo, los estudios de costo de una enfermedad propiamente, suelen abarcar costos directos e indirectos asociados a ella. Por lo que el estudio corresponde a un estudio descriptivo denominado "costo de una enfermedad" (cost of illness) que canónicamente no busca relacionar variables clínicas con variables económicas para luego realizar comparaciones de eficiencia.

Es así que los expedientes de pacientes de leucemia aguda revisados fueron un total de 40 pacientes con diagnóstico nuevo de leucemia linfoblástica aguda durante la gestión 2020 y 2021 mostrando una predominancia de género del sexo femenino con 25 pacientes, frente a 15 pacientes del sexo masculino a diferencia de otros estudios donde el sexo masculino es predominante en la enfermedad, con un total de abandono del tratamiento de 8 pacientes; 5 niños 3 niñas , y un total de 6 niños fallecidos con una tasa de letalidad durante los tres primeros meses de tratamiento de 15%.

Se pudo evidenciar 4 tipos de protocolos utilizados para el tratamiento del niño con leucemia linfoblástica aguda, St. Jude, Mexicano, BFM y el POLA. Considerando que todos los anteriores utilizan los mismos quimioterápicos en los primeros tres meses de tratamiento con dosis similares, los costos son comparables entre todas.

Respecto al análisis de costos distribuidos en función del tiempo, cabe señalar que estudios realizados en otros países han utilizado diversos criterios,

incluyendo las fases de tratamiento. Por lo general, las publicaciones sobre el tema estipulan 3 a 4 fases de tratamiento, y los protocolos de tratamiento y los criterios de división en fases son distintos, lo que dificulta su comparación. En el presente estudio se utilizó a los meses como unidad de tiempo mostrando los primeros tres meses de tratamiento, ya que intercurrentes con más gastos que en el resto de su tratamiento.

El trabajo muestra además como base los costos obtenidos de la lista nacional de medicamentos esenciales (LINAME) de donde se basa el presupuesto para medicamentos tanto del sector público como de la seguridad social en nuestro país de acuerdo a la central de abastecimiento y suministro de medicamentos de nuestro país (CEASS).

Por lo que se consiguió el costo de 9 grupos de costos directos asociados a: quimioterapia, Antibióticos, laboratorios, exámenes de gabinete, soluciones, hemoderivados, Catéter venoso central, Biología Molecular, catéter puerto, estos dos últimos no ingresan dentro del presupuesto dado por el Gobierno, y corre por cuenta propia de cada familia.

Dentro de los múltiples factores se pudo evidenciar que el mayor costo de la quimioterapia lo da la L Asparaginasa con 1,626.25 Bs por unidad equivalente a 233.3 SUS muy distinto a lo expresado en los otros estudios donde la L Asparaginasa es la más barata en costo por unidad. El costo elevado en la L-Asparaginasa para la farmacoterapia se caracteriza debido a una baja participación en el mercado por parte de los oferentes. Debe tenerse en cuenta que estos medicamentos no cuentan con regulación de precios por lo tanto ocasiona un elevado precio en el mercado.

Por otra parte, si bien la quimioterapia es la que más cuesta llegando a un costo de 646,348.86 Bs, las segundas que llegan a representar un gran costo son los exámenes de laboratorios solicitados con un total de 402.140 Bs, seguidos de los hemoderivados que si bien el costo es mas en las niñas por su frecuencia obtenida en el grupo de hemoderivados el costo aumenta en niños probablemente debido al peso de cada niño que es más que en las niñas.

Además, cabe mencionar que los Costos mínimos de 6,877.07 Bs en los dos años de estudio son reflejadas a los pacientes que abandonaron tratamiento o fallecieron.

Los estudios de medicina molecular tales como los estudios de inmunofenotipos, estudios de citogenética, EMR equivalen a 98,100 Bs y la colocación de catéter puerto a 6,600 Bs son costos que no reflejan los costos originales, esto porque la subvención económica corre por cuenta de la familia (gasto de bolsillo), por lo que en muchos niños no se realiza el mismo.

9. CONCLUSIONES

En conclusión, el presente trabajo genera la identificación y cuantificación de los eventos generadores de costos médicos directos en el tratamiento de Leucemia Linfoide Aguda teniendo en cuenta los primeros tres meses de tratamiento.

Se caracterizaron los costos médicos directos totales para quimioterapia, antibióticos, hemoderivados, laboratorios, exámenes de gabinete, estudios de Biología molecular además de Catéteres venosos centrales y catéter puerto, estos últimos insumos empleados en pacientes con enfermedad de Leucemia Linfoide Aguda.

Se determinó en la evaluación económica que el evento generador de costo con mayor valor son las quimioterapias con un costo de 646,348.86 pesos bolivianos (BS) equivalente a 92,732.97 dólares (SUS), seguida de los exámenes de laboratorio con un total de 402,140 BS equivalente a 57,695 SUS.

Se estableció 40 pacientes de nuevo diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda en las gestiones 2020-2021, lo que equivale a 20 pacientes nuevos anuales, el monto total que se utiliza en dos años fue de 1,891,194.7 BS lo que equivale a 271,333.5 SUS.

Con un gasto anual de 945,597.4 BS equivalente a 13,566.76 SUS por año, lo que quiere decir un gasto promedio de 47,280 Bs equivalente a 6,783.4 SUS por paciente cada año solo en los primeros tres meses de tratamiento de la Leucemia Linfoblástica aguda.

10.RECOMENDACIONES

Se sugiere en base a este trabajo una cuantificación de costo total de todo el tratamiento de los 3 años de la leucemia linfoblástica aguda, no solo de los tres primeros meses de tratamiento, además de la incorporación de las diferentes patologías oncológicas para determinar costos exactos.

Se determinaron costos directos en esta evaluación económica por lo que se sugiere como paso a seguir sean realizados estudios de costos indirectos, y costos directos no médicos los cuales determinan pérdida de productividad e intervenciones que realiza el paciente para cumplir con la terapia respectivamente.

Este estudio entrega el sustrato para investigaciones futuras, cuyo parte del objetivo estará dirigidos a evaluar la eficiencia de una intervención clínica, así establecer la relación entre costos y variables clínicas y hacer las respectivas comparaciones de los diferentes protocolos utilizados.

Realizar una propuesta de reglamentación financiera del paciente oncológico pediátrico ante instancias ministeriales, así solventar la totalidad de costos del paciente oncológico pediátrico.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, Blaney SM, Helman LJ. Principles and Practice of Pediatric Oncology 2011;519-67
2. Ching-Hong Pui. Childhood Leukemias 2012; 1-848
3. Leucemias Linfoblásticas Agudas
<https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2016-07/leucemias-leucemia-linfoblastica-aguda-2016-07/>
4. Bolivia: Ley N° 1223, 5 de septiembre de 2019
<https://www.lexivox.org/norms/BO-L-N1223.xhtml>
5. Amaru R, Torres G, Peñaloza R, Miguez H, Velarde J, Cuevas H. Epidemiología de las leucemias en Bolivia: 1473 casos enero 1999 a mayo de 2012. Rev Med La Paz, 2012; 18(1): 9-19
6. Pickard A., Topfer L., Feeny D. A Structured Review of Studies on Health-Related Quality of Life and Economic Evaluation in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of the National Cancer Institute Monographs No. 33, 2004
7. Molina F., Schramm C., Ruiz G. Costo directo de la farmacoterapia de la leucemia aguda en el Hospital Clínico Regional de Valdivia, Chile: análisis del período 2003 a 2006. Rev Méd Chile 2009; 137: 1553-1560
8. Jasso-Gutiérrez L., Dorantes E., Rodríguez E., Pasillas-Torres E., Muñoz O. 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. Bol Med Hosp Infant Mex 2012;69(1):11-23
9. Rahiala J, Riihonen P, Keka'la'inen L, Perkkio M. Cost analysis of the treatment of acute childhood lymphocytic leukaemia according to Nordic protocols. Acta Pædiatr 2000; 89: 482–7.
10. Raphaele R.L., van L., Carin A., Hein R., Gertjan J.L., Reinoud J.B.J. 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
11. Thais F., Navarro T., Maracaja P., Vieira P. Rentabilidad de los enfoques terapéuticos de la leucemia linfocítica aguda en pacientes pediátricos.

Investigación ciencia y desarrollo. DOI: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.22056>

12. Cogollo C., Concha DE, Costos médicos directos en el tratamiento de leucemia linfocítica aguda en niños y adolescentes en Colombia. Universidad de ciencias aplicadas y ambientales (U.D.C.A) facultad de ciencias. programa de química farmacéutica. Bogotá D.C.
13. Arnaldi AP. Dissertação Análise do custo e efetividade dos protocolos LLA 97 and GBTLI 99 para crianças em tratamento de leucemia linfocítica aguda. Universidade de São Paulo. 2019. Doi: <https://doi.org/10.11606/D.5.2019.tde-08112019-130307>
14. Fung, A., Horton, S., Zabih, V., Denburg, A. y Gupta, S. Costo y rentabilidad del tratamiento del cáncer infantil en países de bajos y medianos ingresos: una revisión sistemática. *Salud global BMJ*, 2019 4(5), 1-13.
15. Bautista H. Costo de utilización de los esquemas de tratamiento de trasplante de células madres progenitoras y hematopoyéticas, en la Unidad de trasplante de médula ósea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima - 2018. Doi: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/3369>
16. Fuentes S., Bhakta N., Vasquez R., Gupta S., Horton S. The Cost and Cost-Effectiveness of Childhood Cancer Treatment in El Salvador, Central America: A Report from the Childhood Cancer 2030 Network. *Cancer* 2018; 124(2): 391–397. doi:10.1002/cncr.31022.
17. Informe de la defensoría. Resultados de las verificaciones defensoriales en las unidades de oncología pediátrica a nivel nacional 2015 Disponible en <https://www.defensoria.gob.bo/uploads/files/informe-de-las-verificaciones-defensoriales-en-las-unidades-de-oncologia-pediatrica.pdf>
18. 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.
19. Constitución Política del Estado (CPE); Disponible en: https://www.oas.org/dil/esp/constitucion_bolivia.pdf
20. Molina M., Chicaiza L., Quitian H., Linares A. Costo efectividad de las pruebas para estratificar riesgo en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (LMA) en población pediátrica. *Rev. Salud Pública*. 2017; 19 (5): 657-663

- 21.A. Pichon; F. Augustovski. Curso de evaluaciones económicas 04 Introducción a las evaluaciones económicas en ETS. Buenos Aires. Argentina.
- 22.Jonson V, Hansen MM, Ljungman P, Kaasa S. Pharmacoeconomic considerations in treating patients with acute leukaemia. *Pharmacoeconomics* 1999;15:167-178.
- 23.García M, Chicaíza L, Quitian H, Linares A, Ramírez O. Costo efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia mieloide aguda en pacientes pediátricos, estratificados en riesgo alto, dentro del sistema de salud colombiano. *Biomédica*. 2015;35(4).
- 24.Zsolt Mogyorosy, Peter Smith. University of York. York UK. The main methodological issues in costing health care services a literature review. *CHE Research Paper 7*. 2005. P. 77- 79
- 25.Ramiro C., Guevara E. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica. Bogotá D.C.: PROESA, 2014:1-127
- 26.SOIKOS. Glosario de términos y conceptos de uso frecuente en la evaluación económica de medicamentos y programas sanitarios. Barcelona: Química Farmacéutica Bayer; 1996.
- 27.Sacristán J, Badia X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Madrid : Editores Médicos; 1995.
- 28.Organización Panamericana de la Salud. Alcance y aplicación de la economía de la salud. 2001 pg 124.
- 29.Diez J, Gutierrez R, Pazzi A. ¿De arriba hacia abajo o de abajo hacia arriba? Un análisis crítico de la planificación del desarrollo en América Latina. *Geopolítica(s)* 2013;4(2): 199-235
- 30.Ley del Medicamento, 17 de diciembre de 1996 Disponible en: <https://www.lexivox.org/norms/BO-L-1737.html>
- 31.Ley 1152 Sistema Único de Salud Bolivia (SUS) Disponible en: <https://cenda.org/documentos-y-leyes/item/821-ley-1152-sistema-unico-de-salud-bolivia#:~:text=La%20Ley%201152%20establece%20un,seguridad%20social%20de%20corto%20plazo.>

- 32.** Ministerio de salud; LINAME. Disponibel en:
<https://www.minsalud.gob.bo/contactos/8-institucional/3670-lista-nacional-de-medicamentos-esenciales-liname-2022-2024>
- 33.** Programa nacional de lucha contra el cáncer, Disponible en:
<https://mundo.sputniknews.com/20190905/bolivia-lanza-programa-integral-gratuito-contra-el-cancer-1088597744.html>
- 34.** Zamora A. Memorias de la residencia Medica del Hospital del niño Dr. Ovidio Aliaga Uria 2019;1: 2-10.

ANEXOS



INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN
Instrumento de Recolectión de Datos

Historia clínica: _____
 Edad al diagnóstico: _____
 Fecha de diagnóstico: _____
 Sexo: _____ Peso: _____
 Protocolo de tratamiento: _____

Tiempo de tratamiento	Inducción a la remisión Intensificación Consolidación Mantenimiento	
Quimioterapia empleada (dosis totales)	Vincristina Daunorrubicina Asparaginasa Etoposido Ciclofosfamida Citarabina Metotrexate	
Numero de Frascos Usados de cada quimioterápico	Vincristina Daunorrubicina Asparaginasa Etoposido Ciclofosfamida Citarabina Metotrexate	
Quimioterapia intratecal empleada (dosis totales)	Metotrexate Citarabina Dexametasona	
Complicaciones	Infecciosas Hemorrágicas Farmacológicas	



Antibióticos utilizados dosis totales y frascos usados	Cefotaxima Amikacina Vancomicina Imipenem Meropenem Fluconazol Otro.....cual.....
Soluciones usadas dosis total y numero de frascos	Solución fisiológica Solución dextrosa Solución Glucosalino Bicarbonato KCL NACL Solución Ringer
Hemoderivados total	Concentrados plaquetarios Aféresis Paquete Globular Crioprecipitados Plasma fresco congelado
Catéteres totales	Cateter puerto Cateter venoso central
EMR total realizados Inmunofenotipo Citogenética	
Radioterapia usada	Radioterapia dosis Anestesia
Ex. Laboratorio Ex de Gabinete	BH PFR PFH QS RX USG TAC ECC
Abandono	
Recaída	
Fallecimiento durante el tratamiento	
Causa de muerte	
Edad de muerte	