

Evaluación económica del trióxido de arsénico para el tratamiento de leucemia promielocítica aguda

Economic evaluation of arsenic trioxide for the treatment of acute promyelocytic leukemia

Autores

- ❖ Paola Andrea Cuestas Grijalba, MD.-Universidad Antonio Nariño-
Correo: andrea2674910@hotmail.com
- ❖ Esneider Johanna Sánchez Torres, MD.-Fundación Universitaria San Martín-Correo: johat122@hotmail.com
- ❖ Rafael Eduardo Murgas Márquez, MD.-Universidad Libre, Barranquilla-
Correo: remurgas@gmail.com
- ❖ Anghie Katherine López Valencia, MD.-Universidad de Caldas-
Correo: akatherinelopez16@gmail.com

Resumen

La terapia para el cáncer se ha considerado como una terapia de alto costo en nuestro país, y eso incluye las terapias para las leucemias agudas, que requieren largas hospitalizaciones y complicaciones asociadas a falla medular, requerimiento transfusional, infecciones severas, requerimiento de cuidados intensivos, así como tratamientos antibióticos de amplio espectro, sin contar con la terapia específica para dicha enfermedad.

Aunque la incidencia de la leucemia promielocítica aguda (LPA) no es tan alta, la mortalidad de los pacientes con esta patología si lo es, con una supervivencia aproximada de menos de un mes en el escenario de no recibir un tratamiento oportuno (13). Teniendo en cuenta los estudios realizados por Lo-Coco, se ha observado que el tratamiento con ATRA mas ATO no es inferior al tratamiento de ATRA más quimioterapia en pacientes de riesgo bajo e intermedio, presentando menores tasas de recaída, evidenciando además que los pacientes tenían menos efectos adversos en términos de menor toxicidad hematológica, menor necesidad de soporte transfusional y menor tasa de infecciones, lo que puede verse traducido en menores costos. Por esta razón, se considera pertinente

realizar un estudio de evaluación económica desde la perspectiva del tercero pagador.

Objetivo: Evaluar el costo efectividad de los esquemas de tratamiento de ATRA+ ANTRACICLICOS y ATRA + ATO basados en el ensayo clínico aleatorizado de Lo-Coco

Método: El análisis de costo efectividad de ATRA +ANTRACICLICOS frente a ATRA + ATO fue evaluado usando un modelo de Márkov, estimando años de vida libre de progresión con base en los datos extrapolados Science direct y el cálculo de costos directos y de eventos adversos sobre un horizonte temporal de 5 años con una cohorte de 300 pacientes.

Resultados: El modelo permite determinar que el manejo de ATRA más antraciclicos genera 8.3 AVC (años de vida en control), con relación a ATRA más ATO que genera 14.33 AVC (años de vida en control). La relación costo-efectividad ATRA + ATO presenta la mayor efectividad con el menor costo, siendo la tecnología dominante.

Aspectos éticos: Este proyecto se acoge a las “Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud” establecida por la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud. La investigación realizada fue de riesgo mínimo.

Conclusiones: El esquema de ATRA + ATO, se considera una opción favorable para el tratamiento de pacientes con Leucemia Promielocita Aguda, para la efectividad mostrada en años de vida libre de progresión especialmente basada en los costos por recaída y eventos adversos asociados a cada terapia.

Palabras clave: Leucemia promielocítica aguda; evaluación económica; trióxido de arsénico; tratamiento.

Abstract

Cancer therapy has been considered as a high-cost therapy in our country, and that includes therapies for acute leukemias, which require long hospitalizations and complications associated with marrow failure, transfusion requirement, severe infections, intensive care requirement, as well as broad-spectrum antibiotic treatments, without having specific therapy for said disease.

Although the incidence of acute promyelocytic leukemia (APL) is not as high, the mortality of patients with this pathology is so, with an approximate survival of less than one month in the scenario of not receiving timely treatment (13). Taking into account the studies carried out by Lo-Coco, it has been observed that treatment with ATRA plus ATO is not inferior to treatment with ATRA plus chemotherapy in low and intermediate risk patients, presenting

lower relapse rates, also showing that the patients had fewer adverse effects in terms of lower hematological toxicity, less need for transfusion support and lower infection rate, which can be translated into lower costs. For this reason, we consider it pertinent to carry out an economic evaluation study from the perspective of the third-party payer.

Objective: To evaluate the cost effectiveness of ATRA + ANTHRACICLICOS and ATRA + ATO treatment schemes based on the randomized clinical trial of Lo-Coco

Method: The cost-effectiveness analysis of ATRA + ANTHRACICLICOS versus ATRA + ATO was evaluated using a markov model estimating years of progression-free life based on the extrapolated sciencedirect data and the calculation of direct costs and adverse events over a horizon 5-year study with a cohort of 300 patients.

Results: The model allows determining that the management of ATRA plus anthracyclins generates 8.3 HCV (years of life in control), in relation to ATRA plus ATO that generates 14.33 HCV (years of life in control). The cost-effectiveness ratio ATRA + ATO presents the highest effectiveness with the lowest cost, being the dominant technology.

Ethical Aspects: This project complies with the "Scientific, technical and administrative standards for health research" established by resolution 8430 of 1993 of the Ministry of Health. The research proposed is of minimal risk.

Conclusions: the ATRA + ATO scheme is considered a favorable option for the treatment of patients with Acute Promyelocytic Leukemia, for the effectiveness shown in years of progression-free life especially based on the costs for relapse and adverse events associated with each therapy.

Keywords: Acute promyelocytic leukemia; economic evaluation; arsenic trioxide; treatment.

Introducción

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia hematolinfoide definida como una variante de la leucemia mieloide aguda (LMA), potencialmente mortal si no es rápidamente diagnosticada, por su evolución hiperaguda y por la coagulopatía que la caracteriza. Tiene una incidencia constante, aunque en Latinoamérica se ha detectado un incremento de la incidencia en un 20%, con predominio en los adultos jóvenes, con mediana de aparición entre los 36 y 40 años (1,2). En diferentes estudios se ha detectado que la incidencia de LPA puede darse posterior a recibir una terapia citotóxica (3). Esta patología se caracteriza por la proliferación anormal de promielocitos en la médula ósea. En el 98% de pacientes las células leucémicas portan la mutación t(15;17) (q22;q21) lo que provoca que los genes PML y RARalfa, que codifican para el receptor alfa del ácido retinoico, se fusionen (1,2). En cuanto al diagnóstico de esta patología, clínicamente hay presencia de pancitopenia, coagulopatía, fibrinólisis, y signos y síntomas hemorrágicos dados por CID, por

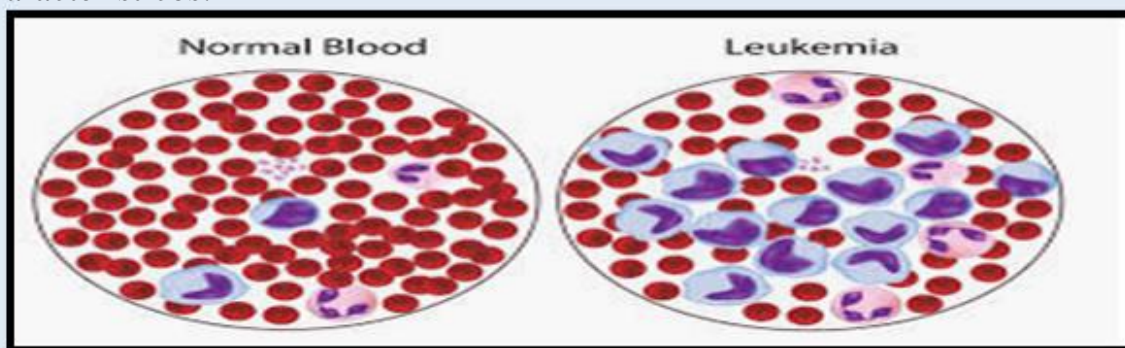
lo cual es importante iniciar un estudio dirigido rápidamente ante la sospecha diagnóstica. Las alteraciones cromosómicas pueden ser detectadas mediante hibridación fluorescente in situ (FISH) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (1).

En cuanto al tratamiento, es indispensable suministrar un adecuado esquema quimioterapéutico a este grupo de pacientes, dado que la supervivencia sin el mismo es de menos de un mes (4). De acuerdo con la estratificación del riesgo del paciente se deberán seleccionar los diferentes regímenes terapéuticos. La terapia de inducción tiene como objetivo reducir las células leucémicas circundantes por debajo de niveles detectables. Como base de este esquema se encuentra la terapia con ácido trans-retinoico (ATRA), con el cual han mejorado notablemente los resultados en este subgrupo agresivo (1). Sin embargo, es necesario combinar este medicamento con otros agentes dado que la remisión inducida por ATRA es corta (5). Se han realizado estudios que sugieren que la combinación de ATRA y trióxido de arsénico (ATO) no es inferior a la de ATRA con quimioterapia de inducción (antraciclinas) en pacientes con riesgo bajo o intermedio (6).

Marco Teórico

Epidemiología y etiología

Figura 1. Representación fisiológica de los cambios hematológicos característicos.



Fuente: Tomada con fines académicos de la Asociación colombiana de Infectología, Vol. 16; 2019.

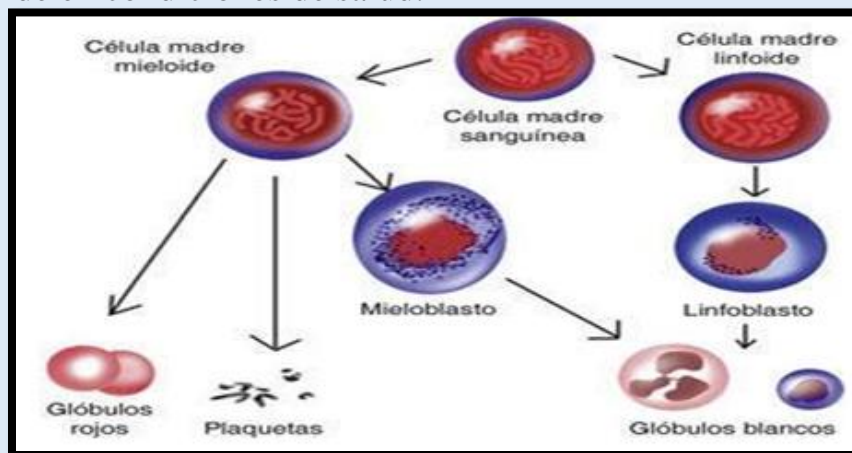
La leucemia promielocítica aguda (LPA) se define como una variante biológica y clínica de la leucemia mieloide aguda (LMA), morfológicamente clasificada como LMA – M3 y se encuentra clasificada en el sistema de

clasificación de la OMS como LPA con t(15;17)(q24.1; q 21.1) (2). Se estima que la LPA corresponde al 5-20% de los casos de LMA y se presentan alrededor de 600 a 800 casos nuevos por año en Estados Unidos. A diferencia de otras formas de LMA, la LPA es única en causar coagulopatía y muerte si no es rápidamente diagnosticada. Se caracteriza por la proliferación neoplásica de células en la médula ósea con fenotipo de promielocito, con la translocación balanceada mencionada, que expresa una proteína de fusión PML-RARA. Se trata de una enfermedad en la que los pacientes pueden vivir largo tiempo si sobrepasan las complicaciones hemorrágicas y alcanzan remisión completa (7,8).

En un estudio de la Universidad Nacional se encontró que la proporción de LPA en relación a LMA era de 12.7%, la edad promedio para LPA fue de 36 años, siendo más común en mujeres con una relación de 1:1,4 (9). En otros estudios se encontró que la LPA incrementa su incidencia en la segunda década de la vida, llegando a una meseta durante la edad adulta; ahí se mantiene constante y luego va disminuyendo hasta los 60 años. Se encontró que la incidencia de LPA no varía según el sexo (10). La LPA puede ocurrir luego de terapia citotóxica, especialmente cuando esta se realiza con inhibidores de la topoisomerasa II, como etopósido y doxorubicin; también se ha encontrado una asociación con la radioterapia (3).

Aspectos clínicos y fisiopatológicos

Figura 2. Imagen que muestra las células que derivan del estirpe linfoide y el estirpe mieloide en condiciones de salud.



Fuente: Tomada con fines académicos de Leucemia aguda linfoblástica Pre-B. Informe de un caso y revisión de la literature. Elsevier; 2019.

Los pacientes con LPA típicamente se presentan con síntomas de pancitopenia (anemia, neutropenia y trombocitopenia), incluyendo astenia, adinamia, infecciones de severidad variable y hallazgos hemorrágicos (gingivorragia, equimosis, epistaxis o menorragia). Lo particular de la LPA es su presentación hemorrágica secundaria a una coagulación intravascular diseminada y no se caracteriza por ser una leucemia aguda altamente proliferativa, que sin embargo, se presenta en la mayoría de los pacientes desde el inicio de la enfermedad. Lo anterior se ha manifestado con coagulopatía dada por trombosis intravascular y fibrinólisis primaria (11).

La coagulopatía que se asocia con la LPA es compleja y puede presentarse con el diagnóstico o luego de iniciar quimioterapia citotóxica (12). Esta complicación es una emergencia médica porque, en caso de no ser tratada, puede producir hemorragia pulmonar y cerebrovascular hasta en el 40% de los pacientes, presentando una incidencia de muerte hemorrágica temprana del 10-20% (11,13) El mecanismo de la coagulopatía es complejo y no está completamente entendido, sin embargo, tener en cuenta los siguientes factores es esencial (12,14):

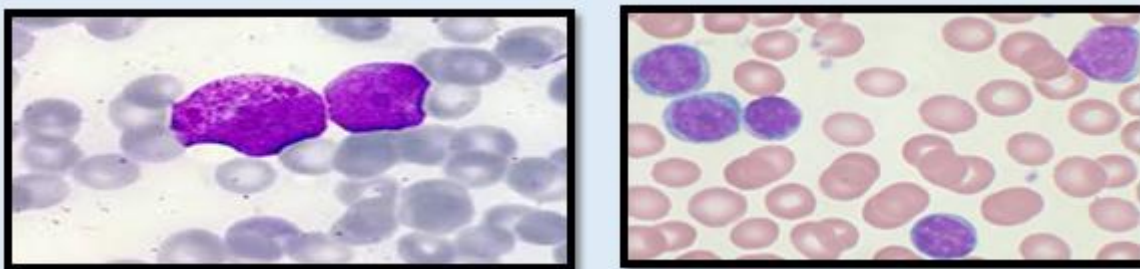
- Factor tisular: forma un complejo con el factor VII para activar los factores X y IX. A su vez el factor tisular aumenta su expresión en las células leucémicas generando un estado procoagulante.
- Muerte de las células LPA por ETosis (mecanismo distinto de apoptosis y necrosis) libera cromatina extracelular y fosfatidilserina, las cuales contribuyen con un estado de hipercoagulabilidad, incrementando la generación de trombina, la formación de fibrina, el daño endotelial y la generación de plasmina (15).
- La hiperfibrinólisis primaria es el resultado de la expresión de anexina II, activador plasminógeno de uroquinasa y de la deficiencia adquirida de alfa-2 antiplasmina. La expresión de anexina II se encuentra incrementada en la superficie de la célula promielocítica y se une con el plasminógeno incrementando la formación de plasmina (16).

Típicamente, LPA tiene 2 variantes morfológicas, la variante hipergranular o típica (M3 en la clasificación de la FAB) y la variante hipogranular o microgranular (M3v). Ambas formas tienen promielocitos con núcleos anormales bilobulados. La forma hipergranular representa 60 a 70% de los

casos, con bajos conteos de leucocitos y numerosos gránulos citoplasmáticos rojos o púrpura en el citoplasma que son más oscuros y grandes que los gránulos de los neutrófilos. Se identifican células de fagot con numerosos bastones de Auer (17). El variante hipo granular se presenta con leucocitosis, numerosos promielocitos anormales que son identificados en el extendido de sangre periférica, sus núcleos son irregulares, con gránulos dispersos; son menos comunes las células de fagot con los bastones de Auer. A pesar de las diferencias, se pueden encontrar células características de la variante M3 en la forma hipo granular.

Tratamiento

Figuras 3 y 4. Representación fisiológica de los cambios hematológicos característicos antes y después del tratamiento.



Fuente: Tomada con fines académicos de la Asociación colombiana de Infectología, Vol. 16; 2019.

La LPA es la forma más maligna de LMA y sin tratamiento la supervivencia es menos de 1 mes (4), sin embargo, con el tratamiento actual la LPA se asocia con la mayor proporción de pacientes que entran en remisión completa de la enfermedad (más de 80%). El tratamiento de la LPA es distinto comparándolo con otras formas de LMA y se compone de diferentes estadios, que tienen una duración de 1-2 años de tratamiento. Estos estadios son: remisión-inducción, consolidación y mantenimiento (18)

Según la estratificación de riesgo de cada paciente se va a seleccionar el régimen de inducción:

- APL de bajo o riesgo intermedio: recuento de leucocitos iniciales menor o igual a 10.000/microL
- APL de alto riesgo: recuento de leucocitos iniciales mayor de 10.000/microL

El objetivo de la terapia de inducción es reducir las células leucémicas por debajo de niveles detectables. Un componente clave de la terapia es el ácido trans-retinóico (ATRA), que promueve la terminación de la diferenciación de los promielocitos malignos a neutrófilos maduros. Sin embargo, el ATRA debe combinarse con otros agentes porque la remisión inducida con ATRA como monoterapia es corta, alrededor de 3,5 meses únicamente (5). Los mejores resultados se han obtenido con ATRA combinado con quimioterapia tipo antraciclinas.

Se han realizado estudios aleatorizados que sugieren que la combinación de ATRA y trióxido de arsénico (ATO) proporciona resultados equivalentes y probablemente superiores comparándolo con el régimen estándar de ATRA con quimioterapia en los pacientes de riesgo bajo e intermedio. Aún hay información limitada sobre la combinación de ATRA y ATO en pacientes de alto riesgo, además la disponibilidad de ATO es limitada mundialmente.

En los pacientes con LPA con riesgo bajo o intermedio se recomienda, según la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), tratamiento con ATRA a dosis de 45 mg/m² más trióxido de arsénico (ATO) 0.15mg/kg IV hasta alcanzar remisión (1). Otros esquemas pueden ser:

- ATRA más daunorubicin (50 mg/m² x 4 días o 60 mg/m² x 3 días) y citarabina (200 mg/m² x 7 días)
- ATRA más idarubicin (12 mg/m² en los días 2, 4, 6 y 8 de tratamiento)
- ATRA más ATO (0.3 mg/kg IV en los días 1–5 del ciclo 1 y 0,25 mg/kg dos veces por semana en las semanas 2-8 o hasta alcanzar remisión clínica)

En un ensayo multicéntrico aleatorizado fase III realizado por Lo-Coco et al. (6) demostraron que la terapia con ATRA más ATO no es inferior a la de ATRA mas quimioterapia para la terapia de inducción en pacientes con riesgo bajo o intermedio y para la fase de consolidación. La tasa de supervivencia libre de la enfermedad a 5 años fue de 97% (intervalo de confianza 95% [IC], 94-100%) en el grupo en tratamiento con ATRA más ATO y 90% (IC 95%, 0-11%) en el grupo en tratamiento con ATRA más quimioterapia ($p = 0,24$) (6) pero, si deslumbró los costos asociados a cada terapia, en eventos de recaída y complicaciones circundantes.

Tabla 1. Metodología de evaluación de la tecnología.

Componente	Descripción
Problema de decisión	¿Es la combinación del ácido trans-retinóico (ATRA) con trióxido de arsénico una quimioterapia de inducción <u>costo-efectiva</u> para los pacientes con leucemia promielocítica aguda, de riesgo bajo e intermedio como primera línea de tratamiento, en comparación con el ácido tras-retinoico (ATRA) con antracíclicos?
Horizonte temporal	5 años (tasa de supervivencia).
Perspectiva	Se considera pertinente realizar un estudio de evaluación económica desde la perspectiva del tercer pagador.
Tasa de descuento	Utilizar una tasa de descuento del 5 % tanto para los costos como para los desenlaces de efectividad, como lo recomendado en las guías IETS.
Desenlaces y valoración	Usar los AVAC (años de vida ajustados por calidad) ganados como medida de desenlace. Se debe tener en cuenta que siempre serán preferidos los desenlaces finales sobre los intermedios.
Costos	Se comparará la costo-efectividad entre ATRA + antracíclicos VS ATRA + ATO en pacientes con APL de riesgo bajo o intermedio. Se estratificará a los pacientes de acuerdo con los costos según el tipo de tratamiento que estén recibiendo durante la fase de inducción (Fase enfermo- PLA), así como los costos comparativos de los días de hospitalización durante el tratamiento y en caso de presentarse recaída bajo un Micro costeo. <ul style="list-style-type: none"> • Costos totales de cada terapia. • Costos incrementales de cada terapia • Costos futuros de cada terapia. • Costos de recaída, complicaciones y eventos adversos.
Modelamiento	Modelo de <i>Markov</i>
Resultados e interpretación	Se presentarán: Las razones incrementales de costo-utilidad (es decir, la división entre la diferencia en costos de las tecnologías y la diferencia en términos de los AVAC). Costos totales por cada estrategia y por cada estado de salud en particular. Costos asociados a los diferentes estados de salud. Costos de subgrupos si se presentan. Regla de decisión: Establecer comparaciones entre la razón incremental y 1 PIB per cápita y 3 PIB per cápita.
Análisis de sensibilidad	Se propone un análisis determinístico, a través del cual se evalúa la solidez de los resultados, mediante el cálculo de los cambios en los resultados y en las conclusiones que se producen cuando las variables relevantes del análisis varían en un rango fijo de valores, se representaran en un gráfico de tornado.

Pregunta de Investigación

¿Es la combinación del ácido trans-retinóico (ATRA) con trióxido de arsénico una quimioterapia de inducción costo-efectiva para los pacientes con leucemia promielocítica aguda, de riesgo bajo e intermedio como primera línea de tratamiento, en comparación con el ácido tras retinoico (ATRA) con antracíclicos en un horizonte temporal de 5 años?

Población objetivo: pacientes mayores de 18 años diagnosticados con leucemia promielocítica aguda, de riesgo bajo e intermedio.

Intervención: ATRA más ATO (0.3 mg/kg IV en los días 1–5 del ciclo 1 y 0,25 mg/kg dos veces por semana.

Comparador: ATRA más ANTRACICLICO (idarubicin); 12 mg/m² en los días 2, 4, 6 y 8 de tratamiento) en las semanas 2-8 o hasta alcanzar remisión clínica.

Desenlaces: costo-efectividad de la terapia.

Para este estudio de costo-efectividad se tomó como desenlace los años de vida en control, teniendo en cuenta que para este estadio de la enfermedad remitente recurrente se considera fundamental la no progresión de la patología.

Objetivos

Objetivo general

Realizar una evaluación económica que permita comparar la costo-efectividad de la quimioterapia de inducción con ATO + ATRA vs ATRA + antracíclicos en el contexto de pacientes con LPA.

Objetivos específicos

- Determinar cuánto cuesta la enfermedad, teniendo en cuenta los diferentes desenlaces de la misma en el contexto de tratamiento con ATO + ATRA vs ATO + antracíclicos.
- Observar si hay diferencia en la costo-efectividad teniendo en cuenta los gastos adicionales por recaída, por eventos adversos y muerte.
- Determinar la efectividad en unidades AVAC de la tecnología, para comparar con el umbral descrito.

Diseño de Estudio

1. Criterios de inclusión

- a. Estudios que incluyan pacientes adultos con diagnóstico de LPA (RSL Y ECA) FULL TEXT.

- b.** Estudios que tengan como intervención quimioterapia de inducción con ATO.
- c.** Estudios que comparen la quimioterapia de inducción con ATRA + ATO vs ATRA + antracíclicos.
- d.** Estudios que midan desenlaces de eficacia y seguridad para el medicamento.
- e.** Literatura disponible de los últimos 5 años.

2. Criterios de exclusión

- a.** Revisiones no sistemáticas de la literatura, estudios de caso, pósteres de congreso, comentarios editoriales.
- b.** Estudios con resultados incompletos.
- c.** Estudios en idiomas diferentes a inglés o español.

3. Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos electrónicas a continuación mencionadas:

- MEDLINE
- EMBASE
- LILACS
- PUBMED

Los términos clave que se utilizaron en la búsqueda fueron definidos a partir de la pregunta PICOT. Los criterios para definir la población de estudio fueron usados como texto libre y vocabulario controlado explotado (Emtree y MeSH): “Acute Promyelocytic Leukemia”, “Leucemia promioloicítica aguda”. Los términos fueron asociados con el operador booleano OR entre cada uno de ellos. Se complementó esta información con las revisiones de las páginas de internet del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), SISMED. Adicionalmente se definieron los términos con respecto a los medicamentos de interés: “trans retinoic acid”, “ácido trans retinoico”, “arsenic trioxide”, “trióxido de arsénico”. A su vez, estos términos fueron asociados por medio de OR entre cada una de las palabras.

Después de lo anterior, los grupos de términos de búsqueda de población e intervención fueron asociados mediante el operador booleano AND. Los términos de búsqueda se ajustaron de acuerdo con cada plataforma de las

bases de datos usadas. Así mismo se pusieron límites en cuanto a la presencia o no de abstract, fecha de publicación, o restricción de búsqueda por idioma y tipo de estudio. Una vez realizada la búsqueda en las diferentes bases de datos electrónicas, se almacenaron los resultados de dichas búsquedas en un reporte electrónico para garantizar así la reproducibilidad y transparencia de estas. Los resultados fueron organizados en el programa de manejo de referencias Mendeley y se eliminaron los resultados duplicados para iniciar la revisión pareada.

Tamización de referencias

Una vez los revisores aclararon los criterios de selección de los estudios, con los cuales se garantizaría la homogeneidad de los criterios a utilizar, se procedió a realizar la tamización de las referencias de manera pareada. En caso de dudas, estas fueron resueltas en consenso entre los revisores, evaluando nuevamente título y resumen.

Extracción de datos y síntesis de la evidencia

Se tuvieron en cuenta los estudios seleccionados. La extracción de datos fue realizada teniendo en cuenta los criterios mencionados para la estrategia de búsqueda. Los datos se organizaron en una tabla de Excel para todos los estudios.

Consenso de expertos

Mediante la metodología Delphi se realizó un consenso de expertos para determinar los lineamientos con los que diferentes hematólogos tratan la enfermedad y los tiempos que tienen en cuenta para ello.

Validación de la calidad científica

Se aplicó escala de GREIT, GRACE, CHEERS; obteniendo una puntuación final de 10, confirmando una calidad alta de las RSL Y ECA incluidas.

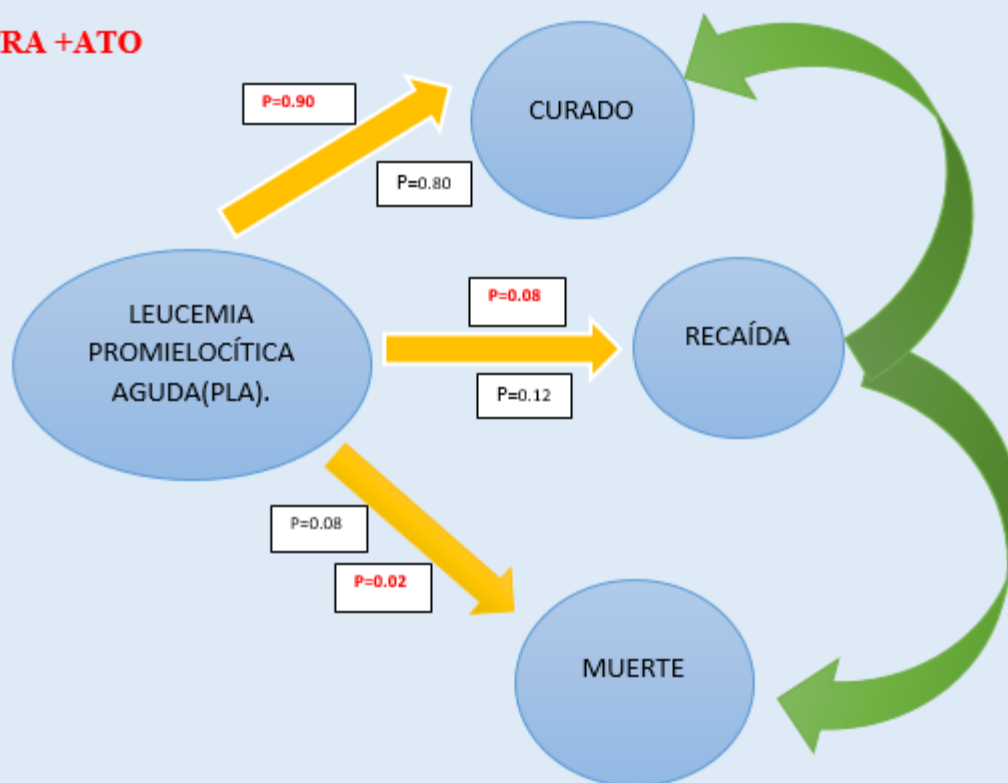
4. Modelo de *Markov*

Se realizó un modelo de *Markov* para modelar el proceso de enfermedad de LPA y tener en cuenta los posibles desenlaces de esta, que se evaluará mediante ciclos mensuales durante 5 años.

Figura 5. Modelo de Markov.

ATRA+ANTRACICLICOS

ATRA +ATO



El modelo Márkov cuenta con los siguientes estados:

- PLA: paciente Diagnosticado de PLA y con recuento actual de glóbulos blancos en $[WBC] \leq 10,000$ / Mcl.
- RECAIDA: que la enfermedad ha regresado después del tratamiento.
- CURADO: no se vuelve a enfermar pasados 3 años del tratamiento.
- MUERTE: no sobrevive, al tratamiento.

Nota: Cada ciclo de tratamiento es de 1 mes y se revalora las 2 siguientes semanas. (Ciclos son 6 semanas entre fase).

5. Evaluación de costos

Se comparó la costó-efectividad entre ATRA + antracíclicos VS ATRA + ATO en pacientes con APL de riesgo bajo o intermedio. Se estratificó a los pacientes de acuerdo con los costos por día según el tipo de tratamiento que estén recibiendo durante la fase de inducción (Fase enfermo- PLA), así como los costos comparativos de los días de hospitalización durante el tratamiento y en caso de presentarse recaída bajo un **Microcosteo**.

- Costos totales de cada terapia.
- Costos incrementales de cada terapia
- Costos futuros de cada terapia.
- Costos de recaída, complicaciones y eventos adversos.
- Costo anual equivalente de cada terapia

Resultados

Probabilidades

Figura 6. Probabilidades con las que transita un paciente con PLA en cada estadio.

Estadio	n	N	%
ATRA + ANTRACÍCLICOS			
Recaída	18	150	12%
Curado	120	150	80%
Muerte	12	150	8%
ATRA + ATO			
Recaída	12	150	8%
Curado	135	150	90%
Muerte	3	150	2%

Efectividad

Figura 7. AVAC estimados en cada terapia descrita.

Estadio	Calidad de vida
ATRA + ATO	
Curado	14,33
ATRA + ANTRACÍCLICOS	
Curado	8,3

El modelo permite determinar que el manejo de ATRA + Antraciclicos genera 8.3 AVC (años de vida en control), con relación a ATRA + ATO que genera 14.33 AVC (años de vida en control). La relación costo-efectividad ATRA + ATO presenta la mayor efectividad con el menor costo siendo la tecnología dominante, teniendo en cuenta las complicaciones que suman a la tecnología ATRA + Antraciclicos (Figura 7).

Una vez aplicado el umbral de referencia se estima que la terapia de ATRA + ANTRACICLICOS es menos costo efectiva en relación a la terapia de ATRA+ATO.


CATEGORIA UMBRAL (PIB).	ATRA +ANTRACICLICOS	ATRA+ATO
<1 = Muy Costo efectiva		X
2-3 = Costoefectiva	X	
>3= No Costoefectiva		

PIB Actual Colombia: \$6.642

Costos

Figura 8. Costo inicial y costo anual equivalente en cada terapia.

Costos Iniciales				
Estrategia	Mínimo	Máximo	Valor en el caso base	Fuente
ATRA + ANTRACÍCLICOS	\$7.955.257	\$9.955.258	\$8.955.257	SISMED
ATRA +ATO	\$23.587.300	\$25.902.160	\$24.744.730	SISMED
	ATRA + ANTRACÍCLICOS	ATRA + ATO		
	Costo Anual Equivalente	Costo Anual Equivalente		
	\$2.068.439	\$5.715.409		




$$E = \frac{K}{r \cdot (1+r)^t}$$

El costo anual equivalente de cada terapia con las características descritas de tasa de descuento al 5%; es para ATRA +Antraciclicos de \$2.068.439 y para ATRA +ATO de \$5.715.409, siendo este el costo anual de mantenerla en uso, inclinando la elección hacia el uso de ATRA + Antraciclicos. Vale recordar que los costos asociados a esta terapia conllevan al uso de ATRA + ATO (Figura 8).

Figura 9. Costo futuro (valor presente).

Valor Presente ATRA + ANTRACICLICOS	\$81.754.898		
Valor Presente ATRA + ATO	\$212.743.588		



$$\text{Valor presente} = \sum_{t=0}^n \frac{E_t}{(1+r)^t}$$

El costo total del tratamiento incluyendo costos futuros y valor presente a una tasa de descuento del 5% son para ATRA + Antraciclicos de \$81.754.898 y para

ATRA + ATO de \$212.743.588, lo que demuestra una vez más la favorabilidad de usar la terapia de la intervención (Figura 9).

Figura 10. Costo incremental anual de ambas terapias.

VALOR INCREMENTAL ATRA + ANTRACICLICOS	\$10.342.193
ATRA + ATO	\$28.577.045

Nótese que el costo incremental a una tasa de descuento del 5% es mayor que el costo anual equivalente (Figura 10).

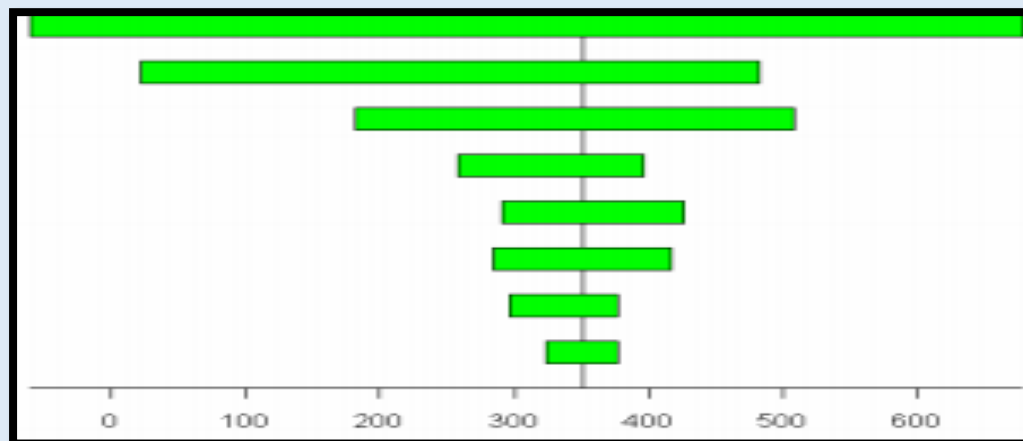
Después de realizado el microcosteo e identificado los subgrupos dependientes de costos adicionales por estancias hospitalarias prolongadas, medicamentos adicionales, nuevas intervenciones y complicaciones asociados, se concluye la significancia positiva a nivel económico de tratar a los pacientes con leucemia promielocítica aguda, de riesgo bajo e intermedio como primera línea de tratamiento con ATRA +ATO.

Figura 11. Costos totales y microcosteo de cada terapia.

COSTO	ENFERMOLPA	CURADO	RECAIDA	COMPLICACIONES NEUTROPENIA +LINFOPENIA
COSTO ESTANDAR POR PACIENTE ATRA + ANTRACICLICOS	\$23.955.257	\$83.865.948	\$64.910.514	\$73.500.000
COSTO ESTANDAR POR PACIENTE ATRA + ATO	\$39.744.730	\$106.936.380	\$80.489.460	
TIEMPO PERSONAL DE SALUD	\$4.000.000	\$12.000.000	\$8.000.000	\$18.000.000
MEDICAMENTOS ATRA	\$8.322.730	\$24.968.190	\$16.645.460	-
MEDICAMENTOS ANTRACICLICOS	\$632.527	\$1.897.581	\$1.265.054	-
MEDICAMENTOS ATO	\$16.422.000	\$25.266.000	\$16.844.000	-
HOSPITALARIOS	\$6.000.000	\$18.000.000	\$12.000.000	\$15.000.000
OTROS MEDICAMENTOS	-	-	-	\$14.000.000
EQUIPOS E INSUMOS	\$1.000.000	\$3.000.000	\$2.000.000	\$6.500.000
PRUEBAS DE LABORATORIO Y EXAMENES DIAGNOSTICOS.	\$4.000.000	\$24.000.000	\$25.000.000	\$20.000.000
CAMBIOS EN LA PRODUCTIVIDAD	-	-	-	-
COSTOS CUIDADOR	-	-	-	-

En la terapia de ATRA + Antraciclicos se incurre evidentemente en mayores costos restándole costo efectividad en comparación con ATRA +ATO (Figura 11).

Figura 12. Gráfico de tornado, análisis influyente de sensibilidad de cada terapia.



Las suposiciones en el gráfico tornado ilustran que la primera suposición (variable terapéutica 1, tiene la clasificación de sensibilidad más alta y es la más importante. Por tanto, si se ejecutara este modelo investigaría esta suposición más detalladamente con el objeto de reducir su incertidumbre y, por lo tanto, su efecto en la previsión objetivo de costo efectividad estimado, mientras que las siguientes suposiciones (variables terapéuticas dos y subgrupos) son menos influyentes, pudiendo ignorar su incertidumbre o eliminarlas de la hoja de cálculo.

Análisis de sensibilidad propuesto para el modelo

Se propuso un análisis determinístico, a través del cual se evaluó la solidez de los resultados, mediante el cálculo de los cambios en los resultados y en las conclusiones que se producen cuando las variables relevantes del análisis se varían en un rango fijo de valores.

Tabla 2. Análisis de sensibilidad propuesto para el modelo.

Categorías	Incertidumbre	Enfoque adicional
Variabilidad	Determinar las diferencias entre los patrones de tratamiento a través de diferentes regiones Geográficas.	Análisis sensibilidad determinístico multivalente (TORNADO).
	Heterogeneidad en la población objetivo del	

	estudio. Para establecer los subgrupos a evaluar.	Subgrupos
Incertidumbre	Incertidumbre del modelo: • Estructura del modelo MARKOV, incluyendo supuestos farmacológicos, poblacionales y fuentes de datos.	Análisis de sensibilidad determinísticos de una sola vía, análisis de umbral y métodos de validación explícitos.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: Las autoras declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento, se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes

Confidencialidad de datos: Las autoras declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Las autoras declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial conflicto de interés(es): Las autoras manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.



Referencias

1. NCCN. [Guideline] National comprehensive cancer network. Acute myeloid leukemia. 2018;1.
2. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016;127(20):2391–

405.

3. Beaumont M, Sanz M, Carli PM, Maloysel F, Thomas X, Detourmignies L, et al. Therapy-related acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2123–37.
4. Hillestad LK. Acute promyelocytic leukemia. *Acta Med Scand*. 1957;159(3):189–94.
5. Wang ZY, Chen Z. Differentiation and apoptosis induction therapy in acute promyelocytic leukaemia. *Lancet Oncol*. 2000;1:101–6.
6. Lo-Coco F, Avvisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013;369(2):111–21.
7. Yamamoto JF, Goodman MT. Patterns of leukemia incidence in the United States by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Causes Control*. 2008;19(4):379–90.
8. Dores GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34–43.
9. Martinez O. Epidemiología de la leucemia promielocítica aguda en el adulto. *Acta Med Colomb*. 2004;29(3):108–11.
10. Vickers M, Jackson G, Taylor P. The incidence of acute promyelocytic leukemia appears constant over most of a human lifespan, implying only one rate limiting mutation. *Leukemia*. 2000;14(4):722–6.
11. Warrell RPJ, de The H, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1993;329(3):177–89.
12. Mantha S, Tallman MS, Soff GA. What's new in the pathogenesis of the coagulopathy in acute promyelocytic leukemia? *Curr Opin Hematol*. 2016;23(2):121–6.
13. Rodeghiero F, Avvisati G, Castaman G, Barbui T, Mandelli F. Early deaths and anti-hemorrhagic treatments in acute promyelocytic leukemia. A GIMEMA retrospective study in 268 consecutive patients. *Blood*. 1990;75(11):2112–7.
14. Barbui T, Finazzi G, Falanga A. The impact of all-trans-retinoic acid on the coagulopathy of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1998;91(9):3093–102.

15. Cao M, Li T, He Z, Wang L, Yang X, Kou Y, et al. Promyelocytic extracellular chromatin exacerbates coagulation and fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 2017;129(13):1855–64.
16. Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, McLaughlin MA, Lev EA, Hajjar KA. Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1999;340(13):994–1004.
17. Adams J, Nassiri M. Acute Promyelocytic Leukemia: A Review and Discussion of Variant Translocations. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1308–13.
18. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood*. 2002;99(3):759–67.