



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA**



**SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**“Análisis de Costo-Efectividad entre el Trasplante Alogénico de Células Hematopoyéticas de Cordón Umbilical y el de Donador Hermano HLa Compatible”**

**TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**PRESENTA**

**UENDY PÉREZ LOZANO**

**DIRECTORES DE TESIS**

**DR. ELEAZAR LARA PADILLA  
DR. EDGAR ABARCA ROJANO**

**México, D. F.**

**Mayo 2010**



**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**  
*ACTA DE REVISIÓN DE TESIS*

En la Ciudad de México siendo las 14:00 horas del día 12 del mes de Abril del 2010 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis, designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de la E.S.M para examinar la tesis titulada:

**“Análisis de Costo-Efectividad entre el Trasplante Alogénico de Células Hematopoyéticas de Cordón Umbilical y el de Donador Hermano HLA Compatible”**

Presentada por la alumna:

<b>Pérez</b> Apellido paterno	<b>Lozano</b> Apellido materno	<b>Uendy</b> Nombre(s)
		Con registro: <b>A 0 7 0 5 1 3</b>

aspirante de:

**MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **APROBAR LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

Directores de tesis

\_\_\_\_\_  
**Dr. Edgar Abarca Rojano**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Eleazar Lara Padilla**

\_\_\_\_\_  
**Dr. Juan Asbun Bojalil**

\_\_\_\_\_  
**Dra. María Esther Ocharán Hernández**

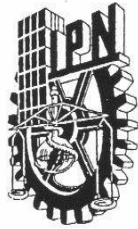
\_\_\_\_\_  
**Dra. Elvia Mera Jiménez**

PRESIDENTE DEL COLEGIO DE PROFESORES

\_\_\_\_\_  
**Dr. Eleazar Lara Padilla**



ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA  
I.P.N.  
SECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION  
CONTROL ESCOLAR




**INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**  
**SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO**

*CARTA CESIÓN DE DERECHOS*

En la Ciudad de México el día 12 del mes de abril del año 2010, el que suscribe Pérez Lozano Uendy alumno del Programa de Maestría en Ciencias en Investigación Clínica con número de registro A070513 adscrito a La Escuela Superior de Medicina, manifiesta que es autora intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de Dr. Edgar Abarca Rojano, Dr. Eleazar Lara Padilla y cede los derechos del trabajo intitulado “Análisis de Costo-Efectividad entre el Trasplante Alogénico de Células Hematopoyéticas de Cordón Umbilical y el de Donador Hermano HLA Compatible” al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso del autor y/o director del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a la siguiente dirección dra\_uendy@yahoo.com.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

  
\_\_\_\_\_  
**UENDY PÉREZ LOZANO**  
**A070513**

## INDICE:

ABREVIATURAS Y SU SIGNIFICADO .....	5
RESUMEN: .....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
ANTECEDENTES: .....	12
GENERALIDADES DEL PROCEDIMIENTO: (SCHWEITZER 1981) .....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:.....	20
HIPOTESIS: .....	21
OBJETIVO: .....	22
MATERIAL Y MÉTODOS: .....	23
VARIABLES:.....	24
MARCO MUESTRAL: .....	26
FLUJOGRAMA DE DECISIONES.....	27
RESULTADOS: .....	28
DISCUSIÓN:.....	34
CONCLUSIONES:.....	36
BIBLIOGRAFIA .....	37

## **ABREVIATURAS Y SU SIGNIFICADO**

ABMTR: American Bone Marrow Transplant Registry

AVISA: Años de Vida Saludables Adquiridos (deriva del sajón QUALY)

C/E: Cociente Costo Efectividad

CI: Complicaciones Infecciosas

CPHCU: Células Progenitoras Hematopoyéticas derivadas del Cordón Umbilical.

CD: Cluster Designation (antígenos de superficie celular que determinan la estirpe celular y su grado de diferenciación)

CD 34+ : Designa un grado extremo de inmadurez celular, se usa para cuantificar células tallo hematopoyéticas.

CD3+: Marcador de inmadurez linfocitario, previo al reto antigénico.

CD95: Antígeno de superficie celular de anclaje iniciador del fenómeno de apoptosis mediado por caspasas.

EBMT: European Group for Bone Marrow Transplantation

EICH: Enfermedad Injerto Contra Hospedero

FEC-G: Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas ( fármaco obtenido por tecnología recombinante que promueven la mitosis celular en las células tallo hematopoyéticas y su diferenciación)

FNT  $\beta$ : Factor de Necrosis Tumoral Beta.

HECMN: Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional (denominación para los hospitales del IMSS con alta especialización)

HLA: Complejo de antígenos de Histocompatibilidad Mayor.

IBMTR: International Bone Marrow Transplant Registry

INT- $\gamma$ : Interferon Gamma

IL: Interleucina

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social (Institución con presupuesto tripartito que da servicio de salud a la población mexicana trabajadora y sus descendientes)

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda.

RC: Remisión Completa (normalización de hematopoyesis con menos de 5% blastos neoplásicos en médula ósea.

SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad

SG: Sobrevida Global

SCU: sangre de cordón umbilical

TCHCU: Trasplante de Células Hematopoyéticas de Cordón Umbilical

TMO: Trasplante de Médula Ósea (primer término acuñado para el procedimiento)

## RESUMEN:

Solo uno de cada cuatro pacientes que requieren trasplante hematopoyético tendrán donador hermano compatible desde el punto de vista del HLA, en estos casos se ha iniciado el recurso de trasplantar sangre de cordón umbilical (SCU). Existen diferencias biológicas probadas en ambos procedimientos; que pueden derivar en diferencias costo-efectividad en cada uno de los grupos.

**OBJETIVO:** Análisis de costo-efectividad entre el trasplante de SCU no emparentado y el trasplante de donador emparentado (TDE) HLA compatible.

**MATERIAL Y METODOS:** Se cuantificaron gastos directos de los pacientes pediátricos con LLA de riesgo alto sometidos a TDE y a trasplante de SCU desde junio 2006 a junio 2008, en un solo centro del IMSS.

La variable independiente fue el tipo de trasplante realizado.

Las variables dependientes: 1.-costo: en pesos mexicanos 2008

2.-efectividad: motivo de egreso de la sala de trasplante (vivo/muerto)

3.- Remisión Completa (RC) a 100 días postrasplante

**RESULTADOS:** Se analizaron 18 pacientes menores de 16 años, 9 en cada rama. La edad en ambos grupos fue similar con una  $p=0.44$ .

El promedio de días de estancia intrahospitalaria fue de 30.77 días en el grupo de TDE (rango de 20 a 49 días) y 48.77 días en el grupo de SCU (rango de 20 a 117 días)  $p=0.084$ .

El costo promedio neto para TDE fue de \$238,957.77 (CI: \$520,747.48 y \$69,485.58). El costo promedio neto para el trasplante de SCU fue de \$424,800.00 (CI: \$936,406.49- \$197,904.47)  $p=0.043$ . La tasa de supervivencia al egreso fue de 77.77% en ambas ramas. La tasa RC al día +100 fue de 88% y 55% respectivamente. El cociente de costo/efectividad fue de \$271,542.04 por vida salvada y \$772,363.63 en cada grupo. En el análisis de AVISA del primer grupo costó \$3,879.00 por año de vida saludable ganado y \$11,178.94 AVISA ganado en el segundo grupo. Se obtuvieron seis escenarios clínicos con diferentes consecuencias biológicas y económicas.

**CONCLUSIONES:** La relación de costo-efectividad entre los trasplantes con progenitores hematopoyéticos de donador emparentado tiene mejores resultados al compararlo con los trasplantados con SCU, sin embargo la realización de éste último procedimiento no es optativa del clínico, pero debe ser considerada en la planeación presupuestal de los centros en los que se realiza dada la tendencia a utilizar cada vez más la SCU como fuente de progenitores hematopoyéticos por carencia de donador histocompatible emparentado.

## INTRODUCCIÓN

### **Epidemiología de la Leucemia Linfoblástica Aguda de la Infancia:**

La Leucemia Linfoblástica Aguda representa el 35% de todas las neoplasias de la infancia y es el cáncer más común en los niños del mundo occidental. Representa el 85% de todas las leucemias, por lo tanto es mucho más frecuente que la Leucemia Mieloide Aguda. La incidencia de la patología en occidente es de 4:100,000 niños menores a 15 años, representa 2000 casos nuevos diagnosticados al año en estados unidos; 380 en Reino Unido y 400 casos nuevos en Francia. La variación en la incidencia podría deberse a factores ambientales, genéticos y de diagnóstico y reporte. La mas baja incidencia que se observa en Africa (1.18-1.61:100 000 hab) y la mas alta está reportada en niños de origen Hispano (Costa Rica y Los Angeles (5.94:100 000 y 5.02:100 000 respectivamente). (1)Parkin DM,Stiller CA. The international incidence of childhood cáncer. Int J Cancer 1988;42:511-520.(2) Pendergrs TW. Epidemiology of acute lymphoblastic leuckemia. Semin Oncol 1985;12:80-91.

La mayor incidencia de Leucemia Linfoblástica Aguda se encuentra en las edades entre 2 y 5 años sobre todo en los países en desarrollo. Podria haber un incremento en la aparición de la patología en países como Estados Unidos y Japón correspondiendo al grado de industrialización, sugiriendo esto un problema de exposición a agentes ambientales leucemogénicos o incremento del reporte del diagnóstico. (3)Miller RW. Ethnic differences in cáncer occurrence: generic and environmental influences with particular reference to neuroblastoma. Genetics in Human Cancer. New York: Raven Press, 1977, pp 1-39.

El sexo es otro de los factores de variación epidemiológico pero en general la distribución hombre: mujer es de 1.5:1 en países desarrollados. Los agentes causales son controversiales en los diferentes estudios incluyendo a factores genéticos y ambientales en donde destacan exposiciones a radiación ionizante, ante la clara evidencia de un incremento exponencial de la incidencia en los casos de Japon durante la Guerra Mundial y del accidente de Chernovyl. El papel de los campos electromagnéticos no se ha dilucidado con



precisión. (4) Campion EW Power lines, cáncer and fear. N Engl. J Med 1997; 337: 44-46.

Para su diagnóstico y clasificación de la Leucemia Linfoblástica Aguda existe un sistema de clasificación publicado por la French-American-British System of Classification, quién la define como una proliferación neoplásica linfoide con infiltración medular mayor al 30% de blastos. Dividiendola en 3 categorías de acuerdo a las características de su citoplasma y realizando tinción de mieloperoxidasa obligadamente para diferenciarla de la Leucemia Mieloide Aguda. De ésta manera se define como LLA L1 cuando se tiene una homogeneidad en la forma de los blastos, que son pequeños con nucléolo raramente visible. LLA L2 al tener heterogeneidad en el tamaño de los blastos, con formas irregulares y nucléolos visibles. LLA L3 al observarse blastos grandes, homogéneos, regulares, con muy abundantes vacuolas en su citoplasma.

Esta clasificación ha sido muy aceptada entre los investigadores durante muchos años, publicándose que la variante L1 corresponde al 85% de los casos de la infancia. (5) Bennet JM, Catovsky D. Proposals of the classification of the acute leukaemias. Br J Haematol 1976; 33: 451-460.

Es mas que evidente al paso de los años que la leucemia deriva de muchas anomalías genéticas partiendo desde los defectos en la superficie celular de receptores específicos reguladores de ciclo celular, así como diversas alteraciones en el núcleo de la célula que disrumpe el equilibrio mitosis-apoptosis evidenciando la característica proliferativa de la enfermedad en específico permitiendo individualizar el seguimiento del tratamiento de cada paciente. (6) Cline MJ. The molecular basis of leukemia. N Engl J Med 1994; 330: 328-336. (7) Campana D, Pui CH. Detection of minimal residual disease in acute leukemias. Methodologic avances and clinical significance. Blood 1995; 85: 1416.

La presentación clínica de la leucemia se determina por el grado de falla medular causada por la infiltración de linfoblastos y de la infiltración orgánica extramedular.

Los factores pronósticos mas significativos de riesgo para recaer en tratamiento o fallar al mismo se han determinado por los grupos cooperativos de tratamiento durante mas de 20 años, en los que destacan: la carga tumoral al diagnóstico manifestada por leucocitosis mayor a 20 000, con un significativo

mal pronóstico cuando ésta cuenta sobrepasa los 100 000. La edad menor a un año y mayor a 9 años ha demostrado notable decrecimiento en la curva de supervivencia a largo plazo. (8) Gaynon PS Improved therapy for setting features: a follow-up report of the Childrens Cancer Group Study CCG-106 J C lin Oncol 1993;11:2234-2242

#### Fármaco-economía Estudio Costo-efectividad

La fármaco-economía es el estudio de los costos y beneficios de los tratamientos y tecnologías médicas, combinando la economía, la epidemiología, el análisis de decisiones y la bioestadística.<sup>(75)</sup>

Son más frecuentes en la literatura, los estudios clínicos que incluyen datos necesarios para el análisis fármaco-económico ; hay más países ahora (Australia, Canadá, Inglaterra, Holanda y Nueva Zelanda) que requieren de dichos análisis económicos para la aprobación de fármacos.<sup>(76)</sup>

Los tipos de costos incluidos en estos estudios pueden ser calculados desde el punto de vista del paciente, del médico, del pagador, del hospital o de la sociedad,<sup>(77)</sup> para evaluarlos se suelen clasificar los costos de la atención de la salud en 4 tipos:

- 1) Costos médicos directos; Se refiere al costo del medicamento, del personal sanitario, gastos hospitalarios, costos de laboratorio etc.
- 2) Costos No médicos directos; Los necesarios para recibir atención médica, ejem. Transporte.
- 3) Costos Indirectos; relacionados a la morbilidad causada por la enfermedad
- 4) Costos intangibles: Que corresponden al dolor y sufrimiento causado por la enfermedad.<sup>(78)</sup>

En fármaco-economía existen 4 tipos diferentes de análisis y estos son:

- 1) Costo- efectividad que compara los costos de una intervención expresada en términos monetarios con su efectividad, medida en términos clínicos y la cual es diferente en los grupos a comparar, ejemplo número de muertes evitadas, además se pueden valorar otras situaciones como serían complicaciones evitadas, días de hospitalización evitados, o tiempo sin síntomas y a esto se le denomina cuantificación de las consecuencias o complicaciones

2) Costo-beneficio en donde se compara el costo de una intervención médica con el beneficio que produce, tanto los costos como los beneficios se miden con las mismas unidades monetarias.

3) Minimización de Costo es la metodología utilizada para comparar los costos de un nuevo tratamiento y el estándar con similar eficacia clínica y en donde solo se pretende demostrar cual de los dos es más económico

4) análisis Costo-utilidad en donde la intervención se expresa en unidades monetarias y los resultados son medidos como los que los pacientes ganan con el tratamiento médico, no son medidos con variables clínicas objetivas sino con las valoraciones subjetivas que los pacientes hacen del efecto del tratamiento. Ejemplo de estas variables subjetivas son mejoría en la calidad de vida y que se puede medir en años ganados por calidad de vida.<sup>(79)</sup>

Este tipo de estudios de fármaco economía pueden proporcionar datos de eficacia o eficiencia y esto se produce realizando el estudio prospectivo en el primer caso y retrospectivo en el segundo, esto es, ya que en los estudios prospectivos se eliminan sesgos, se puede obtener el resultado óptimo de la terapéutica a emplear (eficacia) pero se tiene el problema que no se apega a las condiciones clínicas reales (eficiencia). Los estudios retrospectivos si bien pueden presentar algún sesgo, también ofrece el apego clínico, haciendo este reporte más real,<sup>(80)</sup> Los estudios de efectividad (retrospectivos) son designados para evaluar las consecuencias del tratamiento en las condiciones médicas cotidianas.<sup>(81)</sup>

## **ANTECEDENTES:**

El trasplante hematopoyético es la modalidad de tratamiento de la recaída leucémica que se emplea desde hace 40 años con el fin de otorgar sobrevida libre de enfermedad en niños y adultos. Implica una alta tasa de mortalidad del 38% aproximadamente, sin que exista comparación en efectividad con otro procedimiento.(Rocha, Labopin et al. 2004)

En 1968 se realizó el primer trasplante en Norteamérica utilizando la médula ósea como fuente de progenitores hematopoyéticos. El trasplante medular se ha usado para tratar pacientes con leucemia, anemia aplásica, linfomas, mieloma múltiple, desórdenes de inmunodeficiencia.(Stern, Passweg et al. 2006)

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas precursoras o de médula ósea (TMO), ha sido uno de los mayores logros terapéuticos en la medicina durante los últimos 40 años; actualmente, la lista de padecimientos en los que se emplea el TMO se ha ampliado en forma importante y se realizan más de 9,000 trasplantes por año. Sin embargo, estaba limitado por la accesibilidad a donadores HLA idénticos con el paciente. Un hermano compatible es la mejor elección, no sólo por la identidad HLA, sino porque la probabilidad de que lo sea para otros sistemas heredados es mucho mayor, lo que reduce la posibilidad de EICH (Flomenberg, Baxter-Lowe et al. 2004)

Pero las probabilidades de encontrar un hermano idéntico son sólo de 30-35%, por lo que en los últimos 5 años ha sido notable la expansión de métodos alternativos para buscar donadores adecuadamente compatibles.(Laughlin, Barker et al. 2001)

Estos métodos incluyen la formación de Registros internacionales de donadores no relacionados que se tipifican para HLA y el desarrollo de procedimientos para tipificar y almacenar células progenitoras hematopoyéticas de sangre de cordón umbilical.(Novelo-Garza, Limon-Flores et al. 2008)

El primer trasplante de cordón umbilical se hizo en 1988 en París en un paciente con anemia de Fanconi. El primer trasplante de células de cordón umbilical no relacionado se realizó en la Universidad de Duke en 1993. Se han

realizado varios reportes de tasas de supervivencia postrasplante que oscilan entre 30 a 80% en población pediátrica con fuente no relacionada. (Ballen, Kurtzberg et al. 2004)

Al comparar las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, o las células progenitoras hematopoyéticas aisladas de la sangre periférica, después de la movilización con Factor Estimulante de Colonias Granulocíticas (FEC-G), con las células progenitoras hematopoyéticas de la sangre de cordón umbilical, éstas presentan diferencias notables que les dan ventajas selectivas de desarrollo. (Rocha, Labopin et al. 2004)

Ventajas:

- La sangre de cordón contiene más células progenitoras hematopoyéticas CD34+. Estas células dan nacimiento a colonias más grandes, con niveles de expansión más importantes y más prolongados en los cultivos a largo plazo en presencia de factores de crecimiento hematopoyético; una vez inyectadas en el ratón, los porcentajes de injerto y el número de células trasplantadas son más grandes aun en ausencia de adición de factores de crecimiento hematopoyéticos.
- Estas células tienen telómeros más largos y la capacidad de autorenovación de las células progenitoras hematopoyéticas es mayor, esto también es una ventaja para el injerto del trasplante a largo plazo. Estas propiedades compensan el número poco elevado de células contenidas en una única sangre de cordón umbilical, permitiendo una expansión rápida y reconstitución de la hematopoyesis suficiente después del trasplante. Como comparación el volumen promedio de médula ósea recolectada para un trasplante es de 800 mL, ésta contiene alrededor de  $2-4 \times 10^6$  células nucleadas por kilogramo del receptor y de  $4 \times 10^6$  células CD34+/Kg. del receptor. El volumen promedio de una recolección de sangre placentaria es de 80 mL y permite obtener en promedio  $3 \times 10^7$  células nucleadas por kilogramo y  $2 \times 10^5$  CD34+/Kg. del receptor, lo que equivale a unas 10 veces menos que en la médula. (

En el plan inmunitario, los linfocitos son inmaduros, con inmunofenotipo CD3+, CD8-, CD4- que producen menos citocinas de tipo inflamatorio como INF- $\gamma$ , IL-2 y FNT- $\beta$ , y más IL-4 e IL-10, que tienen capacidades supresoras, y tienen un repertorio T totalmente de constitución policlonal. Estas células estarían protegidas contra la apoptosis ya que expresan en baja proporción el CD95. La

mayoría de las funciones de proliferación y de citotoxicidad están disminuidas pero pueden ser inducidas después de la activación *in vivo* e *in vitro*. En el ratón, se ha podido demostrar que las células de la sangre del cordón umbilical desarrollan menos la reacción de injerto contra hospedero que las células adultas, siempre preservando su efecto antitumoral. (Szabolcs and Niedzwiecki 2007; J. Apperley 2008)

El conjunto de estas propiedades permitió establecer la hipótesis en los trasplantes alogénicos que las células de la sangre del cordón pueden lograr y mantener un buen injerto, con menor reacción injerto contra hospedero, siempre manteniendo una buena actividad antitumoral. Por lo tanto, estas características permiten vislumbrar un aumento de la cantidad de reservas a través del aumento de donadores a pesar de ciertas diferencias en el sistema HLA que pueden ser aceptables.

#### VENTAJAS ASOCIADAS AL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDON UMBILICAL COMPARADAS CON LAS DE TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA.

- 1.-Disponibilidad rápida
- 2.-Sin riesgo de rechazo del donador
- 3.-Gran número de donadores potenciales
- 4.-Reducción del riesgo de reacción injerto contra hospedero, que representa mejoría de la calidad de vida postrasplante
- 5.-Posibilidad de donadores no HLA idéntico
- 6.-Colecta fácil, sin peligro, sin los riesgos de la anestesia general o de la administración de factores de crecimiento hematopoyético

#### DESVENTAJAS TEÓRICAS RELACIONADAS CON EL TRASPLANTE DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL COMPARADOS CON EL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA (Laughlin, Eapen et al. 2004)

- 1.-Injerto del trasplante tardío, con aumento de riesgo de infección temprana.
- 2.-Sólo puede ser utilizada si la cantidad contenida de células es mayor de  $2 \times 10^7$  células nucleadas por kilogramo del receptor.
- 3.-Defecto en la transferencia de células de memoria T y B
- 4.-Riesgo teórico de transferir al receptor una enfermedad hereditaria no detectada al nacimiento del donador.
- 5.-Imposibilidad de elección del niño en caso de un segundo trasplante

## RESULTADOS DE LOS TRASPLANTES DE SANGRE DE CORDÓN UMBILICAL:

El registro de Eurocord es un registro internacional, organizado del grupo europeo de trasplantes de médula ósea (EBMT), cuyo objetivo es el de reunir y analizar los resultados de los trasplantes de sangre de cordón umbilical y de compararlos con aquellos trasplantes realizados con otras fuentes de células hematopoyéticas

Esta modalidad de trasplante involucra esencialmente a los niños. En la experiencia de Eurocord, la probabilidad de supervivencia a 2 años es de  $46 \pm 8\%$  en las enfermedades malignas, de  $76 \pm 5\%$  en aplasias medulares, de  $79 \pm 4\%$  en los déficits inmunitarios y las enfermedades metabólicas hereditarias y del  $100 \pm 16\%$  en las hemoglobinopatías. El cuadro 1 resume la evolución en los niños con historia de leucemia aguda. . (J. Apperley 2008)

Resultados clínicos.

Un estudio comparativo realizado entre el registro internacional de trasplante de médula ósea (IBMTR), comparó un grupo de 113 niños trasplantados con un cordón HLA geno-idéntico con un grupo de 2052 niños trasplantados con uno de médula ósea geno-idéntico. Este estudio mostró que los receptores de una sangre de cordón tuvieron un retraso en el injerto (26 días versus 18 días para lograr neutrófilos absolutos  $> 500/\text{mm}^3$ ,  $p=0.001$ ), una incidencia menor de EICH aguda  $>$  grado II (14 versus 24%  $p=0.02$ ).

La mortalidad ligada al trasplante y la supervivencia a 3 años fueron idénticas en los dos grupos, independientemente de las categorías diagnósticas. (Barker 2007)

Estos resultados justifican plenamente los programas de congelación sistemática mediante criopreservación de sangre de cordón umbilical en las familias en donde un niño está afectado por una enfermedad potencialmente curable mediante un trasplante de médula ósea, por otra parte la creación de bancos de sangre de cordón umbilical para utilización autóloga no está justificada en las prácticas actuales.

Cuadro 1. Resultados de los trasplantes de sangre de cordón umbilical no relacionados.

Variables	LLA (n=44)	LMA (n=18)	Total (n=62)
Injerto mieloide al día +60	87%	94%	89%
Injerto plaquetario al día +180	92%	72%	88%
EICH aguda al día +100	28%	35%	30%
EICH crónica a 2 años	4%	8%	6%
Recaída a 2 años	48%	40%	43%
Sobrevida a 2 años	46%	50%	47%
Sobrevida sin recaída a 2 años	36%	39%	37%

### GENERALIDADES DEL PROCEDIMIENTO: (SCHWEITZER 1981)

En el trasplante de progenitores hematopoyéticos obtenida de cualquier fuente existen características comunes. Entendiendo que la médula ósea es el sitio en el que se producen todas las líneas celulares hematopoyéticas, el procedimiento se puede dividir en tres fases:

Primera fase: el acondicionamiento:

El paciente se prepara para recibir el injerto. Se aplica terapia citotóxica e inmunosupresores de naturaleza diversa, de acuerdo al protocolo utilizado, puede incluir quimioterapia o radioterapia con el fin de eliminar la leucemia residual y permitir que el paciente acepte el injerto. El periodo transcurrido antes del trasplante de 5 a 14 días previos.

Segunda fase: La infusión del injerto que se ha procurado, ya sea de un donador HLA compatible emparentado (hermano consanguíneo) o de sangre de cordón umbilical. La condicionante es mantener la histocompatibilidad sobre todo en el HLA –A. La infusión celular se hace de forma intravenosa, sea por catéter central o por un acceso venoso periférico en un periodo que va de 20 minutos hasta una hora.

Tercera fase: Es el periodo de aplasia, que consiste en el tiempo de espera para el implante, en esta fase el paciente es susceptible de infecciones, sangrados y EICH.

Esta última entidad se define como el ataque de los linfocitos del donador reactivos contra el receptor. La manifestación clínica habitual es un ataque inmune contra piel, hígado e intestino de grado variable que puede llegar a ser



mortal en el 20% de los casos. Se le llama EICH aguda cuando se presenta en los primeros 100 días después de la infusión celular y crónica cuando se presenta después del citado periodo. Cuando el paciente desarrolla EICH es tributario de recibir tratamiento inmunosupresor inmediato y de forma prolongada, en ocasiones durante meses, incluso años.

Los protocolos de tratamiento varían de un centro a otro, sin embargo el trasplante de progenitores hematopoyéticos al convertirse en tratamiento convencional para la LLA de riesgo alto de recaída, ha evolucionado en sus resultados y en sus costos por ameritar mejor tecnología para conseguirlos, de tal manera que se ha propuesto como una de las terapias con costo unitario más elevado en todos los lugares del mundo, incluso cuando instancias gubernamentales absorben el costo monetario.

Características de los estudios farmacoeconómicos de Costo efectividad.

El cociente costo-efectividad del trasplante de médula ósea se calcula como sigue:

Por vida salvada:

$$C/E = \text{COSTO NETO} / \text{TASA DE SOBREVIVENCIA}$$

El resultado se expresa en \$ por vida salvada.

Para Año de Vida Saludable Adquirido:

$$C/E = \text{COSTO NETO} / \text{TASA DE SOBREVIVENCIA} \times (\text{expectativa de vida en años})$$

El resultado se expresa en \$ por año. (SCHWEITZER 1981; Michael F. Drummond 1991)

Una gran parte de la población que requiere trasplante medular es muy joven, por lo que el alto costo del tratamiento es amortizado durante un periodo mayor de tiempo que si se extendiera la expectativa de vida a pacientes mayores. Las implicaciones de costo-efectividad se vuelven cada vez más importantes de analizar, por lo que se han hecho análisis de costos en diferentes hospitales.

En Duke Clinical Research Institute N.C USA en 1991 se realizó un estudio descriptivo para analizar el impacto del costo inicial del trasplante de médula ósea alogénico analizando la base de datos del hospital. En donde la media y mediana de costo pagado por procedimiento fue \$83,027 y \$76,826 dólares de 1991, respectivamente (IC 95: 72,520, 93,534). El costo global fue significativamente más alto en pacientes con leucemia (\$94,473) que con otro

tipo de cánceres (\$72,535)(95% para la diferencia \$1,639-\$42,498). En éste análisis no se tomó en consideración si la fuente del injerto fue relacionada o no relacionada, tampoco se tomaron en cuenta rehospitalizaciones ni tratamiento de EICH, por lo que la estimación presentada podría ser menor a la anteriormente estimada \$193,000 reportada por Westerman y Bennett en 1996.(Westerman and Bennett 1996)

Westerman y cols describen al trasplante medular como uno de los procedimientos antineoplásicos más caros en los Estados Unidos, remarcan que sus hallazgos no son necesariamente extrapolables al resto del mundo, además que éstas enfermedades no son estáticas y es difícil encontrar un escenario estándar, así como los protocolos utilizados pudieran tener variaciones pequeñas y esto incrementar o decrementar importantemente los resultados en cuanto a costo-efectividad. Ellos encuentran a los días de estancia hospitalaria en Unidad de cuidados intensivos como una variable que modificó de forma importante los resultados, de la misma manera el tratamiento para los pacientes que desarrollaron EICH. Encontrando entonces que el costo inicial del procedimiento era de \$193 000, si el paciente sobrevivía, asumiendo una edad promedio al trasplante de 30 años, entonces el procedimiento costaría tan solo \$10,000 por año de vida ganado. Estos resultados comparados con el tratamiento solamente con quimioterapia resultaron a favor del trasplante medular. En el análisis de los costos directos estándares encuentran que los laboratorios y los rayos x constituyen los elementos más caros. Cuando analizan los pacientes complicados, el uso de hemoderivados es el rubro más costoso. El mayor obstáculo reportado por éste análisis fue la recolección de datos del paciente ambulatorio por lo que consideran que podrían haber subestimado el costo del tratamiento médico.(Westerman and Bennett 1996)

El trasplante de progenitores hematopoyéticos, en sus diferentes fuentes; es un procedimiento cada vez más utilizado al tratar pacientes con cánceres, sobre todo hematológicos. En este rubro, la Leucemia Linfoblástica Aguda es el padecimiento de mayor frecuencia en la infancia con una incidencia de 1:100,000 niños en países occidentales, incluido México.(Novelo-Garza, Limon-Flores et al. 2008)

Nuestro hospital es un hospital de referencia del sureste del país con una incidencia de 20 nuevos casos anuales promedio en los últimos cinco años de

Leucemia Linfoblástica del niño. Aunque la recaída neoplásica no es el común denominador en ésta edad, se espera que el 25% de los pacientes tengan una eventual recaída ensombreciendo su pronóstico de sobrevivida a largo plazo, por lo que la evidencia indica que solo el 20 % de los pacientes que no reciben trasplante después de una recaída sobrevivirán a cinco años. Es por tanto una prioridad consolidar un tratamiento con alta efectividad, pese a la importante toxicidad conocida en múltiples ensayos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

La LLA del niño es un cáncer muy agresivo, en el cual un 30% de los pacientes requieren de un trasplante de células hematopoyéticas para lograr curación, la fuente de estas células suele ser la de un hermano consanguíneo HLA compatible. Por cada hermano que se tiene existe un 25% de posibilidades de tener dicha compatibilidad. Con la tendencia actual de reducción en el número de hijos por familia, las posibilidades de obtener un donador consanguíneo compatible se reducen drásticamente.

Recientemente se tiene la posibilidad del uso de células hematopoyéticas provenientes de la sangre del cordón umbilical, esta estrategia de tratamiento ha demostrado ser efectiva, pero tiene diferencias terapéuticas en relación al trasplante de donador emparentado HLA compatible, como son los periodos de implante y de reconstitución inmune, lo que deriva en estancias hospitalarias mayores, aumento en el índice de infecciones y de su severidad, así como mayor requerimiento de hemoderivados, por lo que se presume un aumento en los costos de la atención.

Desde el año 2006 en el IMSS de Puebla se ha recurrido con mayor frecuencia a la sangre de cordón umbilical como fuente de células hematopoyéticas pero aún se desconocen los costos derivados de este procedimiento. .

### **PREGUNTA:**

¿Cuál es la relación costo-efectividad generalizada por AVISA para trasplante de células hematopoyéticas de cordón umbilical no emparentado vs trasplante de células hematopoyéticas de donador hermano HLA compatible en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica de riesgo alto de recaída?

## **HIPOTESIS:**

Hi: El cociente costo/efectividad del trasplante medular emparentado es diferente al obtenido por el trasplante de sangre de cordón umbilical en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica en el HECMN Puebla. IMSS.

Ho. El cociente costo/efectividad del trasplante medular emparentado es igual al obtenido por el trasplante de sangre de cordón umbilical en niños con Leucemia Aguda Linfoblástica en el HECMN Puebla. IMSS.

## **OBJETIVO:**

Realizar un análisis costo-efectividad generalizada para el trasplante de células hematopoyéticas de cordón umbilical no emparentado vs trasplante de donador hermano HLA compatible en pacientes con Leucemia Aguda Linfoblástica de riesgo alto de recaída en el HECMN Puebla .IMSS.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

**DISEÑO:** Análisis farmacoeconómico de costo/efectividad, Retrospectivo, longitudinal, comparativo,

### **CRITERIOS DE INCLUSION:**

- 1.- Los expedientes de pacientes con edades entre 0-16 años de edad.
- 2.- Con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda de riesgo alto de recaída (leucocitosis mayor a 50,000 al diagnóstico; haber sufrido alguna recaída leucémica)
- 3.- Haber recibido alotrasplante medular de cordón umbilical o de hermano HLA idéntico en el HECMN Puebla en el periodo comprendido entre junio 2006 y junio 2008.
- 4.- con expediente clínico completo.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:**

- 1.- Expediente incompleto.

## **VARIABLES:**

### **INDEPENDIENTES:**

1.-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE CELULAS HEMATOPOYETICAS DE CORDON UMBILICAL NO EMPARENTADO

2.-TRASPLANTE ALOGÉNICO DE DONANTE EMPARENTADO HLA COMPATIBLE

### **DEPENDIENTE:**

1.- COSTO RESULTANTE DE CADA UNO DE LOS PROCEDIMIENTOS

-COCIENTE COSTO/EFFECTIVIDAD

-AVISA

2.-EFFECTIVIDAD:

-MOTIVO DE EGRESO DE LA SALA DE TRASPLANTE (VIVO/MUERTO)

-ESTADO DE LA ENFERMEDAD A LOS 100 DIAS POSTRASPLANTE: (EN REMISION COMPLETA/NO REMISION COMPLETA)



NOMBRE Y TIPO DE LA VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION
<p>INDEPENDIENTE</p> <p>TIPO DE TRASPLANTE:</p> <p>1.-Trasplante de Celulas Hematopoyéticas de Cordón Umbilical no relacionado familiarmente</p> <p>2.-Trasplante de médula osea de donador HLA compatible, relacionado</p>	<p>1.-CELULAS HEMATOPÓYETICAS CD34 + CON POTENCIAL CLONOGENICO OBTENIDAS DE LA SANGRE DEL CORDON UMBILICAL DE DONADOR ALTRUISTA DEL “BANCO DE SANGRE DE LA RAZA “ Y “CENTRO NACIONAL DE LA TRANSFUSION SANGUINEA”</p> <p>2.-CELULAS HEMATOPOYETICAS CD 34+ OBTENIDAS DE LA MEDULA OSEA O MOVILIZADAS A LA SANGRE PERIFERICA DE HERMANO HLA COMPATIBLE.</p>	<p>1.-Trasplante Alogénico obtenido de la sangre de cordón umbilical de un donador no familiar</p> <p>2.- Trasplante Alogénico obtenido de células hematopoyéticas movilizadas a la sangre perif</p>	<p>CUALITATIVA</p> <p>NOMINAL (SI –NO)</p>
<p>DEPENDIENTE:</p> <p>COSTO DIRECTO.</p> <p>EFFECTIVIDAD</p> <p>1.-motivo de egreso de la sala de trasplante (vivo/muerto)</p> <p>2...- Estatus de la enfermedad a 100 días pos trasplante RC/ no RC</p>	<p>-SUMA DE LOS COSTOS RELACIONADOS AL PROCEDIMIENTO</p> <p>-VIVO O MUERTO</p> <p>-RC NO RC</p>	<p>COSTO EN MONEDA NACIONAL/US DOLAR</p> <p>-VIVO O MUERTO</p> <p>-BH NORMAL</p> <p>AMO NORMAL</p> <p>SIN EVIDENCIA DE ENFERMEDAD EXTRAMEDULAR</p>	<p>PARAMETRICA CONTINUA</p> <p>-CUALITATIVA NOMINAL</p> <p>-CUALITATIVA NOMINAL</p>

### **MARCO MUESTRAL:**

Los expedientes de los pacientes menores de 16 años trasplantados de forma alogénica por leucemia linfoblástica aguda desde 2006 hasta 2008 en el Hospital de Especialidades del IMSS en Puebla.

En la rama de sangre de cordón umbilical 9 pacientes.

En la rama de donador emparentado 9 pacientes evaluables.

### **DESCRIPCIÓN OPERATIVA:**

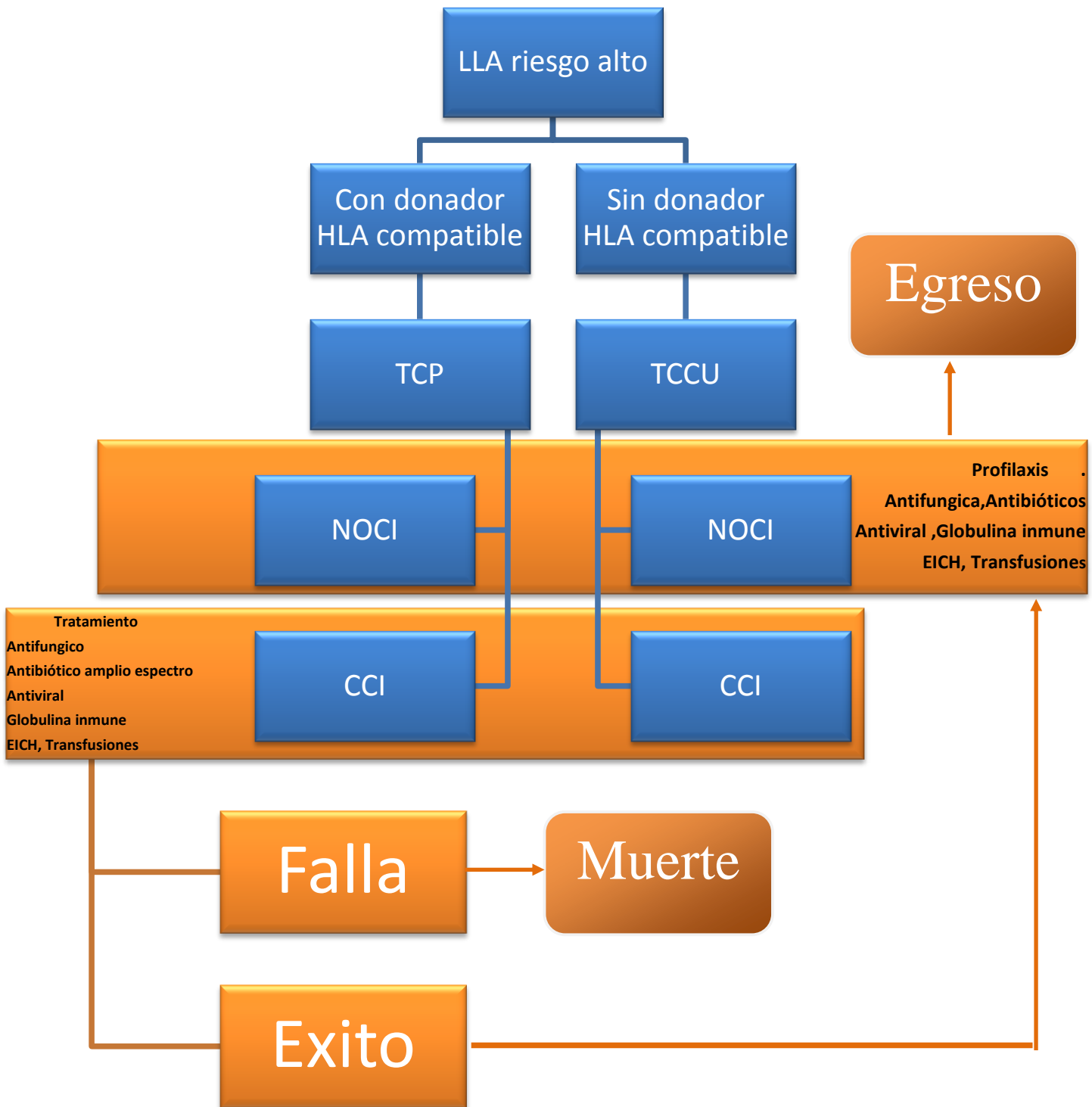
Se analizaron los expedientes cautivos en el archivo de trasplante de médula ósea del servicio de hematología del Hospital de Especialidades Manuel Ávila Camacho en Puebla.

Cada uno de los expedientes ha sido archivado con las hojas de enfermería con el formato de terapia intensiva las que han sido llenadas por enfermeras especialistas en pediatría. Los expedientes cuentan con los laboratorios solicitados durante el pre trasplante y durante toda su estancia hospitalaria, ya que son cautivos.

La información médica contenida en estos expedientes ha sido llenada por el mismo médico durante el tiempo a evaluar 2006-2008.

Se cuantificaron los fármacos utilizados día a día, laboratorios, días de estancia hospitalaria, hemoderivados, catéteres, procedimientos especiales, interconsultas, rayos X , ingreso a terapia intensiva, sesiones de radioterapia. Cada uno de los costos se cotizará al momento en moneda nacional ( peso octubre 2008) y en dólares estadounidenses de acuerdo al tipo de cambio publicado por el Banco de Mexico para “Saldo de deuda contraída en US dólares” de 13.2 pesos mexicanos por dólar americano. Asumimos un índice inflacionario general anual del 6.04% (INPC índice general Banco de Mexico).

# FLUJOGRAMA DE DECISIONES



### **RESULTADOS:**

En el periodo de tiempo comprendido entre junio 2006 y junio 2008 se realizaron 60 trasplantes alogénicos de médula ósea, de éstos 31 fueron a causa de Leucemia Linfoblástica con por lo menos una recaída medular; de ellos 18 pacientes fueron menores de 16 años. En 9 de éstos casos los pacientes contaron con donador compatible desde el punto de vista HLA, por lo tanto los nueve pacientes restantes se sometieron a trasplante de progenitores hematopoyéticos obtenidos de la sangre de cordón umbilical no emparentado. Se analizaron los costos directos registrados en los expedientes

Se obtuvieron seis escenarios clínicos resultantes del procedimiento:(TABLA I)

- 1.- Que el paciente conservara la remisión completa a los 100 días; que egresara con vida de la sala de trasplante; que no presentara complicaciones infecciosas durante los primeros 100 días postrasplante.
- 2.- Que conservara remisión completa, que egresara vivo, que hubiera presentado complicaciones infecciosas antes de su egreso hospitalario.
- 3.-Que presentara recaída leucémica durante los primeros 100 días; que egresara con vida de la sala; que no presentara complicaciones infecciosas.
- 4.- Que presentara recaída leucémica durante los primeros 100 días; que egresara con vida de la sala; que presentara complicaciones infecciosas.
- 5.- Con recaída leucémica, que la causa de alta fuera por defunción, que hubiera presentado complicaciones infecciosas.
- 6.-Que mantuviera la remisión completa, que la causa de alta fuera por defunción, sin complicaciones infecciosas.

TABLA I: NUMERO DE PACIENTES POR ESCENARIO POSIBLE

	RC/VIVO SIN CCI	.RC/VIVO CON CCI	NO RC/VIVO SIN CCI	NO RC/VIVO CON CCI	NO RC/MUERTO CON CCI	RC/MUERTO SIN CCI
<b>Emparen tado</b>	3	4	0	0	1	1
<b>Cordón</b>	1	4	2	1	1	0
<b>Total</b>	4	8	2	1	2	1

<b>TMO EMPARENTADO</b>				
Paciente	Causa de egreso	Estado de la enfermedad al día +100	Días de estancia	Costo neto
1E	VIVO	RC	20	169,690.26
2E	VIVO	RC	31	255,095.55
3E	VIVO	RC	29	206,641.44
4E	MUERTO	NORC	58	520,747.48
5E	VIVO	RC	22	170,830.9
6E	VIVO	RC	23	196,368.8
7E	MUERTO	RC	43	366,674.06
8E	VIVO	RC	30	195,128.05
9E	VIVO	RC	21	69,485.58

TABLA II: COSTO POR PACIENTE CON DONANTE EMPARENTADO EN PESOS MEXICANOS 2008.

<b>TCHCU NO EMPARENTADO</b>				
<b>Paciente</b>	<b>Causa de egreso</b>	<b>Estado de la enfermedad al día +100</b>	<b>Días de estancia</b>	<b>Costo neto</b>
1C	VIVO	RC	49	440,352.41
2C	VIVO	RC	20	197,904.47
3C	VIVO	RC	117	936406.49
4C	VIVO	NORC	42	452,978.44
5C	MUERTO	NORC	43	423,384.36
6C	VIVO	RC	52	361,126.97
7C	MUERTO	NORC	39	423332.61
8C	VIVO	NORC	35	296,991.4
9C	VIVO	RC	42	478,733.95

TABLA III: COSTO POR PACIENTE CON TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYÉTICAS DE CORDON UMBILICAL NO EMPARENTADO EN PESOS MEXICANOS 2008

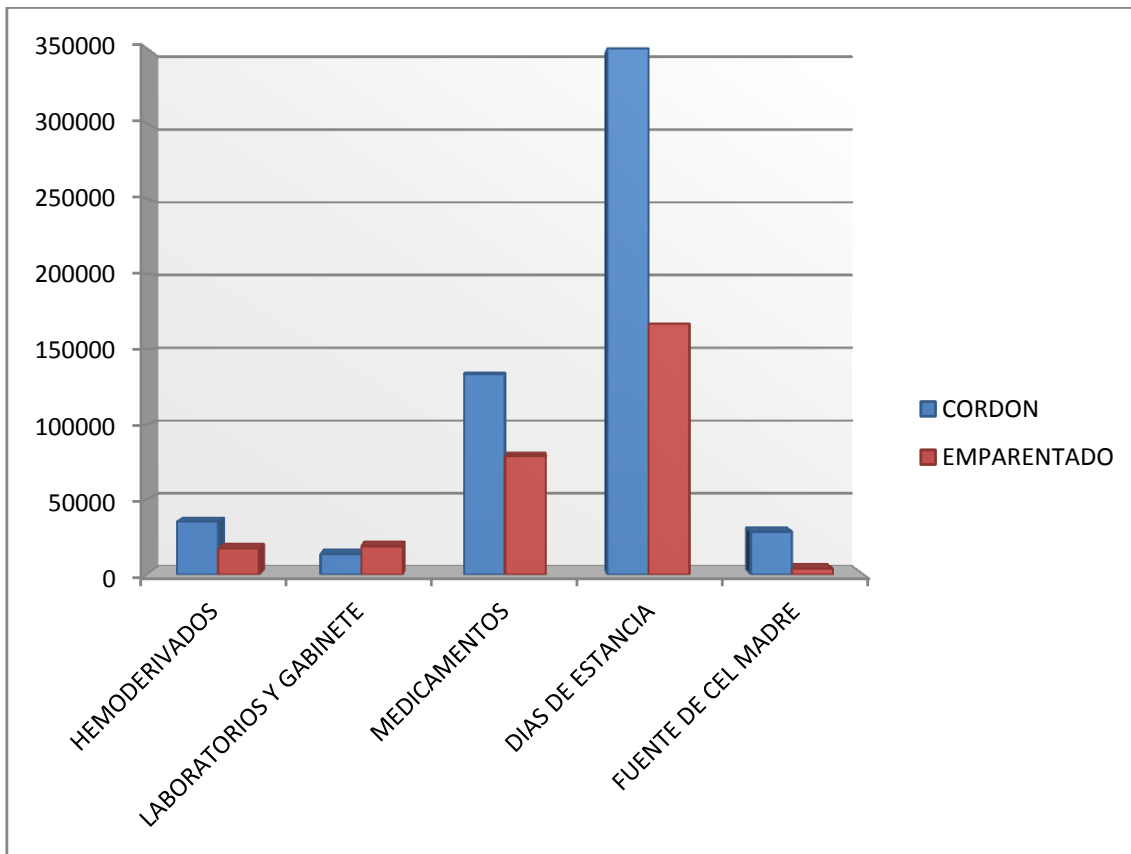


TABLA IV: COSTO POR INSUMO UTILIZADO EN CADA RAMA.

- El costo promedio neto para el trasplante de donador emparentado fue de \$238,957.77 MN (con rango de \$520,747.48 - \$69,485.58) . \$22,932.6USD (\$50,839.49-6,668.48)
- El costo promedio neto para el trasplante de cordón umbilical fue de \$424,800.00 MN (con un rango de \$936,406.49- \$197,904.47) con una  $p= 0.043$ . \$41,647.05 USD (\$89,886.26-18,992.79 USD)
- La tasa de sobrevivencia al alta hospitalaria inicial fue de 77.77% en ambas ramas.
- La tasa de remisión completa al día +100 después del trasplante fue de 88% y 55% respectivamente.
- El promedio de días de estancia intrahospitalaria inicial fue de 30.77 días en el grupo de trasplante emparentado (rango de 20 a 49 días) y 48.77 días en el grupo de cordón umbilical (rango de 20 a 117 días) con una  $p=0.084$ .

La edad en ambos grupos fue similar con una  $p=0.44$ .

El cociente de costo/efectividad fue de \$271,542.04 (\$26,059.69USD) por vida salvada en trasplante relacionado y \$772,363.63MN (74,123.18USD) en el grupo de cordón umbilical.

En el análisis de AVISA el primer grupo costó \$3,879.00MN y \$ 372.6USD por año de vida saludable ganado y \$11,178.94MN y \$ 1072.83 USD por AVISA ganado en el segundo grupo. Se calcularon 75 años como expectativa de vida del mexicano promedio (INEGI 2002).



TABLA V. COSTOS CON INDICE INFLACIONARIO GENERAL ANUAL  
2008 ADICIONADO

RESULTADOS	MN 2008	USD
COSTO PROMEDIO TCHCU	\$450,457.92	\$44,162.53
COSTO PROMEDIO TRASPLANTE EMPARENTADO	\$253,390.82	\$24,317.73
COSTO /EFECTIVIDAD POR VIDA TCHCU	\$287,943.18	\$27,633.70
COSTO /EFFECTIVIDAD POR VIDA TRASPLANTE EMPARENTADO	\$819,014.39	\$78,600.22
COSTO DE AÑO VIDA SALUDABLE ADQUIRIDO TCHCU	\$11,854.15	\$1,137.63
COSTO DE AÑO DE VIDA SALUDABLE ADQUIRIDO TRASPLANTE EMPARENTADO	\$4,113.29	\$395.11

## **DISCUSIÓN:**

En una era de reformas sanitarias, derivadas de resultados basados en evidencias, los costos y la relación costo/efectividad adquieren un papel cada vez mas importante en la toma de decisiones para consolidar presupuestos al integrar nuevas terapéuticas en los hospitales, ya sea con subsidio gubernamental como en donde un “tercer pagador”, requieren datos sólidos tanto financieros como clínicos.

En esta serie, la carencia de donante compatible HLA emparentado, en pacientes que ameritaban ser trasplantados, condicionó al uso de la sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores de células hematopoyéticas para lograr eventualmente curación de un padecimiento oncológico por sí mismo altamente letal.

Las características clínicas evolutivas de los pacientes que fueron a trasplante no emparentado de sangre de cordón umbilical tuvieron como resultado estancias hospitalarias más prolongadas, condicionadas por fases aplásicas más profundas, que obligaron a un soporte vital especializado e intensivo y por consecuencia más costoso. Los pacientes de la rama de cordón umbilical presentaron además con más frecuencia complicaciones infecciosas. Por lo antes dicho, se obtuvieron costos netos más elevados en la rama de sangre de cordón umbilical; esta diferencia se observa más claramente en el análisis por AVISA obtenido en cada grupo.

En el año 2007 los pacientes trasplantados con sangre de cordón umbilical fueron más que los trasplantados con donador compatible a causa de leucemia linfoblástica aguda en este grupo de edad, en éste centro hospitalario (6 vs 4 pacientes).

Los resultados derivados del presente estudio denotan una diferencia en costos significativamente mayor por el trasplante de progenitores hematopoyéticos de cordón umbilical. Se obtuvieron Años de Vida Saludable

(AVISA) más costosos derivados de pacientes sobrevivientes en remisión completa por TCHCU que su contraparte obtenida de hermano histocompatible. La edad en ésta serie retrospectiva no fue diferente en cada rama. El parámetro de edad es especialmente importante en el análisis de costo-efectividad asumiendo que los pacientes jóvenes que logran sobrevivir aspiran a reintegrarse a su vida previa al diagnóstico oncológico, y a la vida económicamente productiva.

Es importante precisar que todos los sobrevivientes a trasplante hematopoyético son sujetos de vigilancia médica durante la mayor parte de su vida productiva, se estima que el 15% tengan complicaciones crónicas con secuelas médicas, descritas como EICH crónica, fibrosis pulmonar, algún grado de insuficiencia cardíaca, segundas neoplasias, alteraciones inmunitarias incapacitantes, es indispensable hacer énfasis en que no se han reportado diferencias significativas en la literatura, en ambas modalidades de trasplante.

Los cuidados postrasplante mediatos ambulatorios, son también asumidos por la institución de salud, de manera que los reingresos por cualquier causa generan costos muy elevados al tratar complicaciones habitualmente serias. Al respecto Westerman reporta que un paciente con EICH agudo incrementa el costo de su atención en un 274%, pese a que el costo para US no es transportable al resto del mundo, de acuerdo con su política económica de salud.

El costo neto resultante en nuestra investigación resultó ser cercana al 10% del costo neto reportado en los análisis (\$193,000 dolares estadounidenses Westerman 1995) y el 25% del costo neto reportado en análisis europeos (£43,372 L Akehurst 2004) atribuible a la diferencia en el costo de los insumos, los salarios del personal, las tarifas de internamiento y al grado de equipamiento tecnológico de los laboratorios clínicos de cada uno de los países

Por otro lado el presente estudio se realizó en una Institución de salud que recibe subsidio gubernamental por lo que los costos reportados podrían ser menores a los realmente pagados.

### **CONCLUSIONES:**

Los resultados del análisis de costo-efectividad entre los trasplantes hematopoyéticos de donador emparentado tiene mejores resultados tanto económicos como clínicos, al compararlo con los trasplantados de sangre de cordón umbilical.

Las principales diferencias de costos netos son debidas estancia hospitalaria más prolongada por causa de un injerto neutrofílico mas tardió en el caso de sangre de cordón umbilical, consecuentemente la necesidad de utilizar hemoderivados de manera continua durante el periodo aplásico del procedimiento se incrementa en dicho grupo. Con el conocimiento que la decisión de la variedad de trasplante no es optativa del clínico que la realiza es de vital importancia la cuantificación monetaria de cada una de las modalidades para ser considerado en la planeación presupuestal de los centros en los que se realizan trasplantes de progenitores hematopoyéticos que observan incremento en la tendencia a utilizar cada vez más la sangre de cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos por carencia de donador medular histocompatible.

## BIBLIOGRAFIA

75. Murray CH, Evans DB, Arnab A and Baltusen MP. Development of WHO guidelines on generalizad cost-effectiveness analysis. *Healt econ* 9:235-251
76. C Richard Talley. *Pharmacoeconomics principles edit.* Am J. Healt Syst Pharm. vol52 sept 1 1995 pag 1871-72.
77. Miller Paul. Role de Pharmacoeconomic análisis in R&D decisión making When, Where,How? *Pharmacoecon* .2005,
78. Messori A, Trópolis. Pharmacoeconomics as scientific discipline: Metodology and practical examples. *Giornale di fármacoeconomía.* 1998;2:171-5.
79. Doubilet P. et al. The use and misuse of the term "cost-effective" en medicine. *N. eng J med.* 1986;314:253-6.
80. Jonhson JA; FriesenE. Reassessing the relevante of pharmacoeconomic analices in formulary decisions. *Pharmacoeconomics* 1998;13:479-485.
81. Revicki DA, Frank L. Pharmacoeconomic evaluation in the real world. Effectiveness vs efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 1999;15(5):423-434.
82. Holloway K. Green T. Carandang E. Comités de Farmacoterapia Guía practica. Organización Mundial de la Salud. Departamento de medicamentos esenciales y política farmacéutica Ginebra Suiza y Managements Sciences for Health. 2003.
- Ballen, K. K., J. Kurtzberg, et al. (2004). "Racial diversity with high nucleated cell counts and CD34 counts achieved in a national network of cord blood banks." Biol Blood Marrow Transplant 10(4): 269-75.**
- Barker, J. N. (2007). "Umbilical Cord Blood (UCB) Transplantation: An Alternative to the Use of Unrelated Volunteer Donors?" Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 55-61.**
- Flomenberg, N., L. A. Baxter-Lowe, et al. (2004). "Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome." Blood 104(7): 1923-30.**
- J. Apperley, E. C., E. Gluckman, A. Gratwohl, T. Masszi (2008). ESH-EBMT Handbook on Haemopoietic Stem Cell Transplantation.**
- Laughlin, M. J., J. Barker, et al. (2001). "Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors." N Engl J Med 344(24): 1815-22.**

- Laughlin, M. J., M. Eapen, et al. (2004). "Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia." N Engl J Med 351(22): 2265-75.
- Michael F. Drummond, G. L. S., George W. Torrance (1991). Metodos Para la Evaluacion Economica de los programas de atencion de la salud.
- Novelo-Garza, B., A. Limon-Flores, et al. (2008). "Establishing a cord blood banking and transplantation program in Mexico: a single institution experience." Transfusion 48(2): 228-36.
- Rocha, V., M. Labopin, et al. (2004). "Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia." N Engl J Med 351(22): 2276-85.
- SCHWEITZER, S. O. (1981). Case Study #6 The Cost Effectiveness of Bone Marrow Transplant Therapy and Its Policy Implications. The implications of cost-effectiveness análisis of Medical Technology J. H. GIBBONS. WASHINGTON D.C.: 3-15.
- Stern, M., J. R. Passweg, et al. (2006). "Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia." Transplantation 82(2): 218-26.
- Szabolcs, P. and D. Niedzwiecki (2007). "Immune reconstitution after unrelated cord blood transplantation." Cytotherapy 9(2): 111-22.
- Westerman, I. L. and C. L. Bennett (1996). "A review of the costs, cost-effectiveness and third-party charges of bone marrow transplantation." Stem Cells 14(3): 312-9.