

ARTÍCULO ORIGINAL

Costo-efectividad de los tratamientos de consolidación para la leucemia mieloide aguda en niños en riesgo alto en el sistema de salud colombiano

Mario García¹, Liliana Alejandra Chicaíza¹, Hoover Quitián², Adriana Linares³, Óscar Ramírez⁴

¹ Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

² Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

³ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C., Colombia

⁴ Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Centro Médico Imbanaco, Cali, Colombia

Introducción. La leucemia mieloide aguda representa alrededor del 20 % de las leucemias en menores de 18 años. Actualmente, solo existen dos alternativas de tratamiento de consolidación: la quimioterapia y el trasplante con progenitores hematopoyéticos.

Objetivo. Evaluar el costo-efectividad del trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donantes emparentados o no emparentados, en comparación con la quimioterapia de consolidación en niños de alto riesgo con leucemia mieloide aguda.

Materiales y métodos. Se construyó un árbol de decisiones utilizando los años de vida ganados como resultado. Los costos y probabilidades se extrajeron de estudios y reportes que se encuentran en la literatura científica. El umbral de costo-efectividad fue tres veces el producto interno bruto per cápita de 2010. Se hicieron análisis de sensibilidad univariados y probabilísticos, así como una curva de aceptabilidad.

Resultados. Al comparar el trasplante de donante emparentado o no emparentado con los ciclos de quimioterapia, se obtuvieron tasas de costo-efectividad incremental de COP\$ 9'226.421 (USD\$ 4.820) y COP\$ 6'544.116 (USD\$ 3.419), respectivamente, cifras estas inferiores al producto interno bruto per cápita: COP\$ 12'047.418 (USD\$ 6.294). El trasplante resultó ser costo-efectivo en 70 % de las simulaciones y con mayor probabilidad de serlo cuando había disposición a pagar cantidades superiores a COP\$ 7'200.000 (USD\$ 3.762).

Conclusión. El trasplante alogénico (emparentado o no) en Colombia resultó ser costo-efectivo frente al tratamiento de consolidación en niños de alto riesgo con leucemia mieloide aguda.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, análisis de costo-eficiencia, quimioterapia, trasplante.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i4.2563>

Cost-effectiveness of consolidation treatments for acute myeloid leukemia in high-risk pediatric patients within the Colombian healthcare system

Introduction: Acute myeloid leukemia represents about 20% of leukemias in minors under 18 years old. At present, there are only two consolidation treatment alternatives: Chemotherapy and stem-cell transplantation.

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of unrelated and related hematopoietic stem cell transplantations, versus chemotherapy consolidation in pediatric patients with high-risk acute myeloid leukemia.

Materials and methods: A decision tree was constructed with life-years gained as the outcome. Costs and probabilities were extracted from the literature. Probabilistic sensitivity analyses and acceptability curves were computed. The cost-effectiveness threshold was three times the 2010 per capita gross domestic product.

Results: When compared to consolidation chemotherapy cycles, related and unrelated hematopoietic stem-cell transplantation had incremental cost-effectiveness ratios of COP\$ 9,226,421 (USD\$ 4,820) and COP\$ 6,544,116 (USD\$ 3,419) respectively, which are lower than the per capita gross domestic product (COP\$ 12,047,418, USD\$ 6,294). Transplant proved to be cost-effective in 70% of the simulations and had a higher probability of the willingness to pay being over than COP\$ 7,200,000 (USD\$ 3,762).

Contribución de los autores:

Mario García, Liliana Alejandra Chicaíza, Hoover Quitián: redacción, modelado y procesamiento de datos
Todos los autores participaron en el diseño metodológico y la revisión del documento.

Conclusion: In Colombia, related and unrelated hematopoietic stem-cell transplants are cost-effective alternatives to consolidation treatment for high-risk acute myeloid leukemia in pediatric patients.

Key words: Leukemia, myeloid, acute; cost efficiency analysis; chemotherapy; drug therapy, transplantation.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v35i4.2563>

La leucemia mieloide aguda representa alrededor del 20 % de las leucemias en menores de 18 años, y no se ha detectado una incidencia mayor en un grupo étnico o en un sexo en particular (1,2).

En Cali, esta enfermedad tiene una tasa ajustada de entre 6,7 y 7,9 casos por millón de habitantes en menores de 15 años (3). En Bogotá, la Secretaría de Salud informó en 2013 una proporción de incidencia para leucemia mieloide aguda en menores de 18 años de 14 por 1'000.000. En el informe de vigilancia del comportamiento del cáncer infantil en Bogotá durante 2013, se encontraron 147 casos de leucemias agudas en menores de 18 años, de las cuales 28 (19 %) fueron leucemias mieloides. Existen muy pocas publicaciones sobre los resultados de la leucemia mieloide aguda en niños en Colombia: en una del Instituto Nacional de Cancerología en 2003, se informa una tasa de supervivencia de 22 % y se sugiere la necesidad de mejorar la estrategia de tratamiento de acuerdo con la clasificación del riesgo y utilizando protocolos diferentes y más medidas de apoyo (4).

Actualmente, solo existen dos alternativas de tratamiento de consolidación para la enfermedad: la quimioterapia y el trasplante con progenitores hematopoyéticos (5). En ambos casos, el éxito del tratamiento depende de la clasificación del riesgo basada en la citogenética del paciente. Aquellos que presenten las alteraciones t(6;9), -7/7q-, -5/5q- y +8, se consideran de alto riesgo, pues aunque alcanzan la remisión completa después de la fase de inducción, presentan una mayor probabilidad de recaer y morir (6-9).

El trasplante tiene un costo mayor al de la quimioterapia; sin embargo, dado que esta última pierde efectividad conforme se incrementa el nivel de riesgo (8), el primero se considera como una alternativa terapéutica para pacientes clasificados como de riesgo alto (10).

No existen modelos económicos que comparen el costo-efectividad del trasplante y de la quimioterapia en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda en niños (11). Debido a las diferencias en la efectividad y el costo que las alternativas de tratamiento de consolidación para la leucemia mieloide aguda representan para el sistema de salud, es necesario evaluar su costo-efectividad.

En este estudio se evaluó la relación de costo-efectividad entre el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado y con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles y los ciclos de quimioterapia de consolidación.

Materiales y métodos

La evaluación se hizo desde la perspectiva del sistema de salud de Colombia y se incluyeron solo los costos médicos directos. El umbral de costo-efectividad fue tres veces el producto interno bruto (PIB) per cápita de 2010 recomendado para Colombia (12). Se simuló una cohorte de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de leucemia mieloide aguda, clasificados como de riesgo alto y con remisión completa al final de la quimioterapia de inducción. Los resultados se presentan por cada 100 pacientes sin perder generalidad.

Las alternativas consideradas fueron el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados y la quimioterapia de consolidación. No se hizo la comparación con el trasplante autólogo, debido a que este no ha mostrado mayor efectividad que la quimioterapia (13) y porque es menos efectivo que el trasplante alogénico en los pacientes de riesgo alto (14).

Se empleó un modelo de árbol de decisiones en el cual los pacientes recibían un trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados y compatibles, o un trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado, o ciclos de quimioterapia de consolidación.

El árbol se construyó con ramas de estructura idéntica. Cada alternativa tenía asociada una probabilidad de sobrevivir a la intervención seleccionada; quienes sobrevivían al tratamiento

Correspondencia:

Mario García, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Nacional de Colombia, Carrera 30 N° 45-03, edificio 311, oficina 306, Bogotá, D.C., Colombia
Teléfono: (571) 316 5000, extensión 12394
mgarciamo@unal.edu.co

Recibido: 30/09/14; aceptado: 09/07/15

podían desarrollar complicaciones asociadas o no, y estas podían llevarlos a la muerte; por último, quienes no presentaban complicaciones, o se reponían de ellas, recaían o alcanzaban la expectativa de vida de un niño colombiano sin desarrollar neoplasias (figura 1).

Debido a la ausencia de datos en la literatura científica, se excluyeron las complicaciones a largo plazo. Como complicaciones, se modelaron las infecciones en los pacientes sometidos a quimioterapia de consolidación y la enfermedad injerto contra huésped en aquellos que habían recibido trasplante. Además, se asumió que las complicaciones ocurrían dentro de los 120 días siguientes al tratamiento y que la recaída implicaba la muerte del paciente.

Los resultados de los tratamientos se midieron en años de vida ganados.

En el cuadro 1 se presentan los valores de efectividad y los costos empleados en el modelo. La información asociada a los resultados relevantes en salud, se extrajo de ensayos clínicos de asignación aleatoria y del reporte de 2010

del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* (15). Las probabilidades de sobrevivir al tratamiento, sobrevivir a las complicaciones y a la recaída, se asumieron como iguales para el trasplante emparentado y el no emparentado, porque estos reportan curvas de supervivencia similares (15-19) y no presentan grandes diferencias en cuanto a la aparición de efectos secundarios (18,20).

El horizonte temporal fue la expectativa de vida, ya que el objetivo del tratamiento de consolidación es mejorar la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. Aunque no existen datos sobre el seguimiento en pacientes que han recibido trasplantes, los modelos de supervivencia reportados en la literatura científica demuestran que, al cabo de los cinco años, el porcentaje de pacientes que sobreviven se estabiliza (6,21). Se asumió que los pacientes que no recaían alcanzaban la esperanza de vida promedio de un niño colombiano, es decir, 71,8 años (22).

En Colombia, el costo de cada intervención se compone del valor de los medicamentos e insumos, más el de los procedimientos médicos,

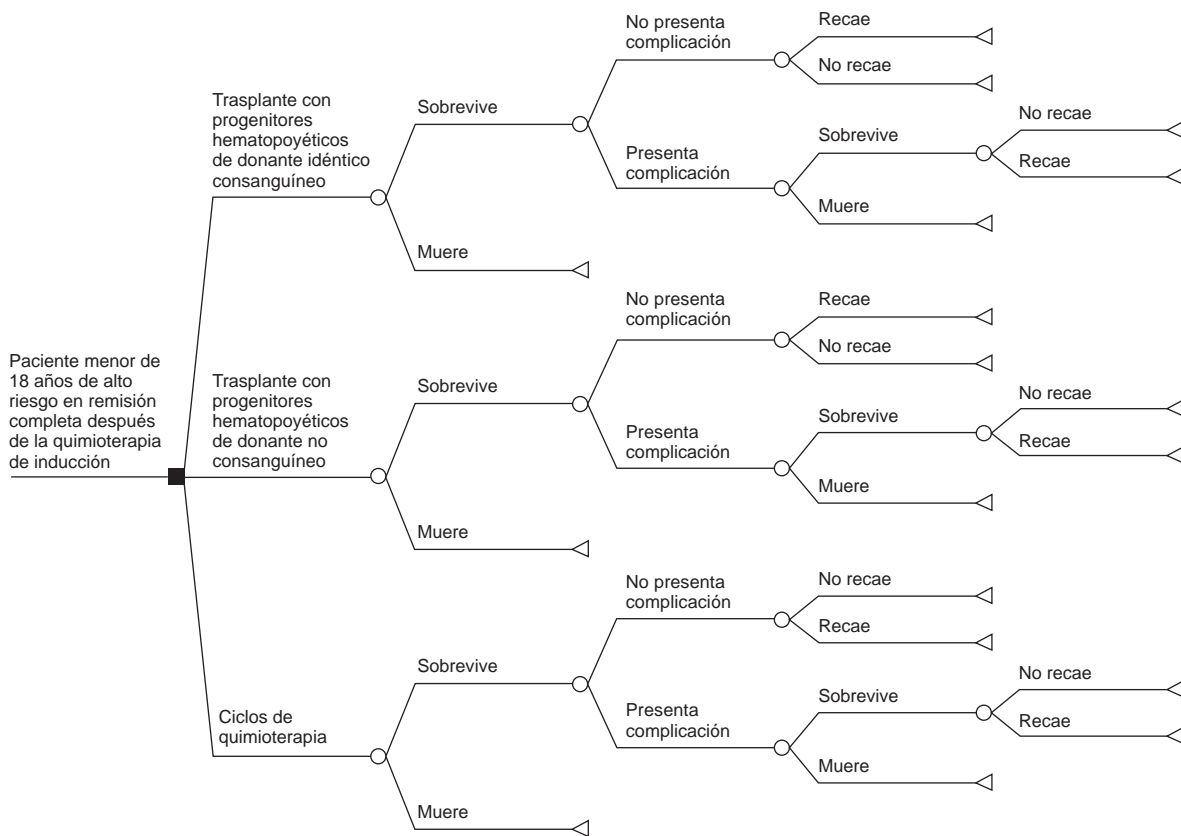


Figura 1. Árbol de decisiones

Cuadro 1. Datos sobre efectividad y costos empleados en el modelo

Descripción	Trasplante			Quimioterapia	Fuente	
	Emparentado	No emparentado	Fuente			
Probabilidades						
Sobrevivir al tratamiento	Valor	0,92	0,92	(15)	0,93	(25)
	Desviación	0,01	0,01		0,01	
	Máximo	0,93	0,93		0,94	
	Mínimo	0,91	0,91		0,92	
	Distribución	Beta	Beta	Supuesto	beta	Supuesto
Recaída	Valor	0,33	0,33	(27)	0,63	(27)
	Desviación	0,06	0,06		0,03	
	Máximo	0,39	0,39		0,66	
	Mínimo	0,27	0,27		0,60	
	Distribución	Beta	Beta	Supuesto	beta	Supuesto
Complicación	Valor	0,59	0,50	(30)	0,99	(4)
	Desviación	0,05	0,05		0,01	
	Máximo	0,64	0,64		1,00	
	Mínimo	0,45	0,45		0,98	
	Distribución	Beta	Beta	Supuesto	beta	Supuesto
Sobrevivir a la complicación	Valor	0,92	0,92	(15,30)	0,97	(4)
	Desviación	0,05	0,05		0,01	
	Máximo	0,97	0,97		0,98	
	Mínimo	0,87	0,87		0,96	
	Distribución	Beta	Beta	Supuesto	beta	Supuesto
Costos						
Costo total del tratamiento	Mínimo	\$156'203.772	\$ 183'021.265	(24)	\$ 2'893.068	(23,24)
	Máximo	\$ 400'000.000	\$ 400'000.000	Consulta a expertos	\$ 3'500.000	Consulta expertos
	Desviación	\$ 100'000.000	\$ 100'000.000	Supuesto	\$ 600.000	Supuesto
	Distribución	Gamma	Gamma	Supuesto	gamma	Supuesto
Costo de complicación asociada al tratamiento	Mínimo	Incluido en costo del tratamiento		(24)	\$ 19'424.377	(23,24)
	Máximo				\$ 25'000.000	Consulta expertos
	Desviación				\$ 6'000.000	Supuesto
	Distribución				Gamma	Supuesto

Valores expresados en pesos colombianos de 2010

que incluye el derecho al uso de la infraestructura hospitalaria y los honorarios de los profesionales de la salud.

El precio de los medicamentos se tomó del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) de 2008 (23), ya que es la versión que incluye la mayor cantidad de referencias; los valores se ajustaron a los precios de 2010 con base en la inflación acumulada.

En Colombia, las entidades prestadoras de servicios de salud establecen sus precios mediante una negociación directa y por separado con cada una de las empresas aseguradoras, partiendo del valor establecido en el manual tarifario del Instituto de Seguro Social (ISS) del 2001 (24) y adicionándole un porcentaje que fluctúa entre 10 y 30 %. El precio de los procedimientos empleado en el modelo fue el de la tarifa ISS 2001 más 20 %. En el análisis de sensibilidad se tomó el precio del ISS 2001 más 10 % como valor mínimo y el precio

del ISS 2001 más 30 % como valor máximo. El precio de los insumos se extrajo de los pliegos de las licitaciones públicas.

Para expresar los valores en dólares estadounidenses, se empleó la tasa representativa del mercado a fines de 2010 (1.913,98 pesos por un dólar).

Los costos de la quimioterapia correspondieron a los del tratamiento de consolidación con el esquema del grupo Berlin-Frankfurt-Münster 93 (BFM), que consiste en seis semanas de tratamiento con siete medicamentos: 60 mg/m² de tioguanina por vía oral durante los primeros 43 días; 40 mg/m² de prednisona por vía oral del día 1 al 28; 1,5 mg/m² de vincristina en los días 1, 8, 15 y 22; 30 mg/m² de doxorubicina en los días 1, 8, 15 y 22; 75 mg/m² de ara-C en ciclos de tres días con intervalos de cuatro días; 40 mg de ara-C intratecal en los días 1, 15, 29 y 43, y 500 mg/m² de ciclofosfamida en los días 29 y 43 (25).

También, se incluyeron los costos de los insumos y procedimientos involucrados en la administración de los medicamentos y el seguimiento del esquema de quimioterapia.

De acuerdo con el manual tarifario del ISS, el procedimiento de trasplante también incluye los medicamentos e insumos necesarios para efectuar el tratamiento y atender las posibles complicaciones.

El importe de las células del trasplante no se encontró en ninguna fuente oficial, por lo que se asumió un valor promedio de COP\$ 30'000.000 para los progenitores hematopoyéticos no consanguíneos provenientes de cordón umbilical, que son los de mayor disponibilidad en Colombia (cuadro 1), con base en la apreciación del coordinador de uno de los centros que realizan este tipo de trasplantes en el país.

Por otra parte, debe anotarse que los costos de cada una de las alternativas pueden variar debido a que no existe un precio único para cada medicamento.

En cuanto al trasplante no emparentado, la variabilidad es incluso más amplia, ya que el procedimiento contemplado en el manual tarifario del ISS corresponde al trasplante alogénico consanguíneo. Cuando las células no provienen de un donante emparentado, la probabilidad de presentar complicaciones es mayor y el paciente requiere un seguimiento más prolongado. Por esta razón, en cada caso se establece un contrato particular entre el prestador y el asegurador, de tal forma que se cobran todos los costos en lugar de aplicar el valor indicado en el manual.

Para dar cuenta de la variabilidad en el costo y la efectividad de las alternativas, y determinar su efecto en la razón de costo-efectividad de los tratamientos evaluados, se efectuaron análisis de sensibilidad univariados, lo que permitió incluir en las variables de efectividad los valores extremos reportados en los estudios consultados y, en los costos, el mínimo reportado en el SISMED y el ISS como máximo obtenido al construir casos atípicos con base en la consulta con expertos, con el fin de considerar situaciones como el uso de diferentes protocolos de quimioterapia o el tratamiento de las complicaciones más costosas que pueden presentarse.

De igual forma, se hizo un análisis de sensibilidad probabilístico con diez mil simulaciones, asignando a cada variable la distribución de probabilidad

teórica que se reporta en el cuadro 1. Se trabajó con las distribuciones que se suelen emplear para los resultados clínicos y los precios, y se constató que los resultados se mantuvieron incluso en los valores extremos.

Debido a que la diferencia en los parámetros del trasplante emparentado y el no emparentado es muy pequeña, en los análisis de sensibilidad se comparó el trasplante con la quimioterapia de consolidación sin diferenciar la procedencia de las células trasplantadas.

Por tratarse de una evaluación realizada mediante el análisis de datos secundarios, no se requirió la aprobación de un comité de ética.

Resultados

Con el trasplante alogénico de donante idéntico emparentado y el de donante compatible no emparentado, se reportaron, por persona, 18,1 y 18,5 años más de supervivencia que con la quimioterapia, respectivamente, pero el costo del primero superó en COP\$ 167'883.633 (USD\$ 87.714) y el del segundo en COP\$ 121'066.141 (USD\$ 63.254) el de la quimioterapia. En consecuencia, en comparación con la quimioterapia, cada año de vida adicional logrado con el trasplante emparentado le costaría al sistema COP\$ 6'544.116 (USD\$ 3.419), y COP\$ 9'226.421 (USD\$ 4.820) con el trasplante de donante no emparentado.

De haberse comparado los dos tipos de trasplante, el no emparentado sería más costoso que el emparentado. Sin embargo, en caso de no contactarse con un donante emparentado, el trasplante seguiría siendo costo-efectivo comparado con la quimioterapia, ya que en los dos casos la razón de costo-efectividad incremental fue tres veces inferior al producto interno bruto per cápita del año 2010 (COP\$ 36'142.254), por lo que se concluyó que en la población de estudio el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos (emparentados o no) era una alternativa de tratamiento de consolidación costo-efectiva en la leucemia mieloide aguda (cuadro 2).

El análisis de sensibilidad univariado mostró que, incluso con los valores extremos reportados en los estudios, en ningún caso la razón de costo-efectividad del trasplante (emparentado o no) sería superior al umbral de costo-efectividad.

De acuerdo con el análisis de sensibilidad probabilístico, el trasplante resultó costo efectivo en 70 % de los casos simulados. La curva de aceptabilidad

Cuadro 2. Resultados del análisis de costo-efectividad por cada cien casos

Análisis de costo-efectividad						
Tratamiento	Costo promedio anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón promedio de costo-efectividad	Razón de costo-efectividad incremental
Quimioterapia	\$ 35'137.631	-	23,9	-	1'470.194	-
Trasplante emparentado	\$ 156'203.772	\$121'066.141	42,4	18,5	3'710.303	6'544.116
Quimioterapia	\$ 35'137.631	-	23,9	-	1'470.194	-
Trasplante no emparentado	\$ 203'021.265	\$167'883.634	42,1	18,2	4'822.358	9'224.375

Valores expresados en pesos colombianos de 2010

permitió concluir que, para una disposición a pagar igual o superior a COP\$ 7'200.000 (USD\$ 3.762) por año de vida ganado, el trasplante (emparentado o no) tenía mayor probabilidad de ser costo-efectivo que la quimioterapia.

Discusión

El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos no emparentados o de donante idéntico emparentado, superó la efectividad de la quimioterapia en los pacientes de riesgo alto, y la razón de costo-efectividad incremental sugiere que la costo-efectividad del trasplante sería suficiente para incluirlo en el Plan Obligatorio de Salud (POS). No obstante, se requieren estudios adicionales sobre el impacto presupuestal y otros elementos relevantes para quienes toman las decisiones.

Los resultados no contradicen los de otros estudios de costo-efectividad en los que se ha evaluado el trasplante en la consolidación de leucemias agudas en población adulta (11,26,27) mediante árboles de decisión con condiciones agudas como resultado y las mismas distribuciones de probabilidad teóricas.

Entre las limitaciones del estudio debe mencionarse la dificultad para determinar los costos del manejo clínico de los efectos secundarios asociados a las estrategias sujetas a comparación. Sin embargo, el análisis de sensibilidad reveló que un refinamiento de estos costos difícilmente modificaría las conclusiones.

En la estimación de los costos del trasplante no se incluyeron los generados por estancias hospitalarias mayores de 45 días (tiempo máximo contemplado por el manual tarifario), debido a que se trata de una condición de carácter agudo.

Otra limitación fue la falta de información clínica de calidad que reportara los parámetros requeridos por el modelo. Debido a que en ningún metaanálisis

o ensayo clínico aleatorio se comparaban las estrategias de tratamiento contempladas en esta evaluación ni se reportaban todas las probabilidades requeridas, fue necesario emplear varios artículos y acudir a las estadísticas del *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* para extraer la información necesaria. Además, con base en la información que indica que no existe una gran variación entre los diferentes grupos etarios en cuanto a los resultados de los trasplantes en la consolidación de la leucemia mieloide aguda(14), las probabilidades de sobrevivir a los trasplantes y presentar complicaciones asociadas a ellos contempladas en el modelo se tomaron de estudios en la población adulta. No obstante, según las consideraciones de los expertos consultados, las probabilidades utilizadas en este estudio respondían a los resultados observados en la práctica clínica en el país.

Otra limitación se refiere a los diversos protocolos de quimioterapia empleados actualmente para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda. En cuanto a los resultados clínicos, las conclusiones de esta evaluación serían válidas incluso con un esquema diferente al BFM, pues la razón por la que no hay consenso sobre cuál de los protocolos de quimioterapia debe emplearse es, precisamente, que en los ensayos clínicos aleatorios no se reporta superioridad significativa de ninguno frente a los demás en términos de la supervivencia libre de enfermedad o en la global (25,28,29). El principal elemento diferenciador de los esquemas de quimioterapia es su costo, factor que quedó cubierto con el análisis de sensibilidad, lo que permitió concluir que la razón de costo-efectividad del trasplante no era sensible al costo de la quimioterapia, por lo que los resultados se mantendrían para cualquiera de los esquemas de quimioterapia actualmente empleados en la consolidación de la leucemia mieloide aguda. Los

resultados en años de vida ganados en el modelo fueron producto de la interacción de las diversas probabilidades usadas en los estudios consultados y las que se emplearon en este.

Además, es necesario tener en cuenta que, según la opinión de expertos en leucemia mieloide aguda, en Colombia los resultados del trasplante no con-sanguíneo aún se encuentran por debajo de los reportados en la literatura científica. Pese a esto, el análisis de sensibilidad reveló que los valores de las probabilidades de recaída y de supervivencia al tratamiento y a sus complicaciones con los cuales el trasplante no sería costo-efectivo, se encontraban lejos de los observados en los ensayos clínicos aleatorios, así como de los que se presentan en Colombia, por lo que las conclusiones alcanzadas son válidas para el caso colombiano.

Por último, aunque es usual que en las evaluaciones de costo-efectividad se empleen los años de vida ajustados por calidad como resultado, la presente evaluación solo contempló los años de vida ganados debido a que la población tratada correspondía a niños y no existen cálculos sobre el primer indicador para Colombia. No obstante, los resultados fueron bastante sólidos, lo cual respalda la idea de que el ajuste por calidad no afectaría la costo-efectividad del trasplante.

Conflictos de intereses

Los autores declaramos no tener conflictos de intereses, no estar involucrados como investigadores en ensayos clínicos en curso sobre el tema, no haber recibido donaciones o beneficios por parte de los grupos interesados y no hacer parte de grupos profesionales con conflictos de intereses.

Financiación

El estudio fue financiado por el Ministerio de la Protección Social y el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias, en el marco de la elaboración de la guía de práctica clínica basada en la evidencia para la “Detección temprana, diagnóstico, atención integral y seguimiento de leucemias y linfomas en niños, niñas y adolescentes”, apartado correspondiente al “Diagnóstico y manejo de LMA en población pediátrica”.

Referencias

1. **American Cancer Society.** Childhood leukemia- 2011. Fecha de consulta: 21 de noviembre de 2011. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003095-pdf.pdf>.

2. **Lehrnbecher T, Varwig D, Kaiser J, Reinhardt D, Klingebiel T, Creutzig U.** Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: Analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93. *Leukemia.* 2003;18:72-7. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2403188>
3. **Bravo L, García L, Collazos P, Ramírez O.** Descriptive epidemiology of childhood cancer in Cali, Colombia, 1977-2011. *Colomb Med (Cali).* 2013;44:155-64.
4. **Vizcaíno M, Martínez T.** Evaluación del protocolo BFM 36 (modificado para MISPHO sept 97) en niños menores de 15 años con leucemia mieloide aguda. *Rev Col Cancerología.* 2003;7:11-22.
5. **Bleakley M, Lau L, Shaw PJ, Kaufman A.** Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: A systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2002;29:843-52. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bmt.1703528>
6. **Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al.** Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: Systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA.* 2009;301:2349-61. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2009.813>
7. **Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T.** Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: A meta-analysis. *Cancer.* 2005;103:1652-8. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.20945>
8. **Schlenk RF, Benner A, Hartmann F, del Valle F, Weber C, Pralle H, et al.** Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: Results of the German multicenter AML HD93 treatment trial. *Leukemia.* 2003;17:1521-8. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2403009>
9. **Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al.** Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood.* 2000;96:4075-83.
10. **Gupta V, Tallman MS, He W, Logan BR, Copelan E, Gale RP, et al.** Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood.* 2010;116:1839-48. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-04-278317>
11. **Ashfaq K, Yahaya I, Hyde C, Andronis L, Barton P, Bayliss S, et al.** Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: A systematic review. *Health Technol Assess.* 2010;14:1-141. <http://dx.doi.org/10.3310/hta14540>
12. **Ministerio de la Protección Social.** Guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá, D.C., Ministerio de la Protección Social; 2010.
13. **Usuki K, Kurosawa S, Uchida N, Yakushiji K, Waki F, Matsuishi E, et al.** Comparison of autologous hematopoietic cell transplantation and chemotherapy as postremission treatment in non-M3 acute myeloid leukemia in first complete remission. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2012;12:444-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2012.07.004>

14. **Suciu S.** Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): An intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood.* 2003;102:1232-40. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2002-12-3714>
15. **Pasquini MC, Wang Z.** Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR. Summary slides. Fecha de consulta: 15 de enero del 2012. Disponible en: http://www.cibmtr.org/ReferenceCenter/SlidesReports/SummarySlides/Documents/SummarySlides_2012-S.pptx.
16. **Basara N, Schulze A, Wedding U, Mohren M, Gerhardt A, Junghanss C, et al.** Early related or unrelated haematopoietic cell transplantation results in higher overall survival and leukaemia-free survival compared with conventional chemotherapy in high-risk acute myeloid leukaemia patients in first complete remission. *Leukemia.* 2009;23:635-40. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2008.352>
17. **Schlenk RF, Pasquini MC, Pérez WS, Zhang M-J, Krauter J, Antin JH, et al.** HLA-identical sibling allogeneic transplants versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: Collaborative study between the German AML Intergroup and CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:187-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.10.006>
18. **Nelson RP Jr, Yu M, Schwartz JE, Robertson MJ, Hromas R, Fausel CA, et al.** Long-term disease-free survival after non myeloablative cyclophosphamide/fludarabine conditioning and related/unrelated allotransplantation for acute myeloid leukemia/myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45:1300-8. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2009.348>
19. **Horowitz MM.** Does matched unrelated donor transplantation have the same outcome as matched sibling transplantation in unselected patients? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2012;25:483-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beha.2012.10.012>
20. **Ringdén O, Pavletic SZ, Anasetti C, Barrett AJ, Wang T, Wang D, et al.** The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2009;113:3110-8. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-07-163212>
21. **Creutzig U, Zimmermann M, Reinhardt D, Dworzak M, Stary J, Lehrnbecher T.** Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: Analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol.* 2004;22:4384-93. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2004.01.191>
22. **Departamento Administrativo Nacional de Estadística.** Estadísticas Vitales-2012. Fecha de consulta: 9 de febrero de 2012. Disponible en: http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=119.
23. **Ministerio de Salud y Protección Social– SISPRO.** Sistema Integral de Información de la Protección Social-2013. Fecha de consulta: 15 de marzo de 2013. Disponible en: <http://www.sispro.gov.co/>
24. **Instituto de Seguro Social.** Manual de tarifas. Instituto del Seguro Social Colombiano- 2001. Fecha de consulta: 13 de mayo de año 2012. Disponible en: <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>.
25. **Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, Reinhardt D, Hermann J, Berthold F, et al.** Improved treatment results in high-risk pediatric acute myeloid leukemia patients after intensification with high-dose cytarabine and mitoxantrone: Results of Study Acute Myeloid Leukemia-Berlin-Frankfurt-Münster 93. *J Clin Oncol.* 2001;19:2705-13.
26. **Costa V, McGregor M, Laneuville P, Brophy JM.** The cost-effectiveness of stem cell transplantations from unrelated donors in adult patients with acute leukemia. *Value Health.* 2007;10:247-55. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00180.x>
27. **García-Molina M, Chicaíza-Becerra L, Quitián H, Linares A, Ramírez O.** Costo-efectividad consolidación de LMA pediátrica de riesgo intermedio en Colombia. Vol. XLIII. Bogotá D.C.: Coyuntura Económica: Investigación Económica y Social; 2013. p. 153-65.
28. **Alonzo TA, Wells RJ, Woods WG, Lange B, Gerbing RB, Buxton AB, et al.** Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: The children's cancer group experience in the transplant era. *Leukemia.* 2005;19:965-70. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.leu.2403763>
29. **Lange BJ, Smith FO, Feusner J, Barnard DR, Dinndorf P, Feig S, et al.** Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: A report from the children's oncology group. *Blood.* 2008;111:1044-53. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2007-04-084293>
30. **Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al.** Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2007;13:601-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.01.073>