

Costo-efectividad consolidación de LMA pediátrica de riesgo intermedio en Colombia

Mario García-Molina | Liliana Alejandra Chicaíza-Becerra
Hoover Quitian-Reyes | Adriana Linares | Oscar Ramirez*

Abstract

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

Materials and methods: A decision tree was built with live-years gained as outcome. Costs and probabilities were extracted from literature. Univariate and probabilistic sensitivity analysis and acceptability curve were performed. The cost-effectiveness threshold was three times the 2010 per-capita GDP.

Outcomes: When compared to consolidation chemotherapy cycles, related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation have incremental cost-effectiveness ratios of COP\$6.240.522 and COP\$8.882.731 respectively; amounts lower than the 2010 per capita GDP (COP \$12.047.418). Transplant was cost-effective in 70% of the simulations and with higher probability of being so for a willingness-to-pay higher than COP\$7.200.000.

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

Resumen

Objetivo: evaluar la costo-efectividad del trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos, comparado con quimioterapia de consolidación, en pacientes menores de edad diagnosticados con Leucemia mieloide aguda (LMA) y estratificados en riesgo intermedio.

Métodos: se empleó un árbol de decisión con desenlace años de vida ganados. Las probabilidades provienen de la literatura y los costos de manuales tarifarios. Se tomó como umbral de costo-efectividad tres veces el PIB per cápita de 2010. La robustez del modelo se evaluó mediante análisis de sensibilidad univariados, probabilísticos y la curva de aceptabilidad.

* PhD. Profesor Titular, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia; PhD. Profesora Titular, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia; MSc, Universidad Nacional de Colombia, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia; MD Profesor Asociado, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia; MD, MPhil. Unidad de trasplante de médula ósea. Centro Médico Imbanaco de Cali, respectivamente.

Resultados: los trasplantes emparentado y no emparentado reportan ICERs de COP\$6.240.522 y COP\$8.882.731; que resultan inferiores al PIB per cápita (COP\$12.047.418). El trasplante fue costo-efectivo en el 70% de las simulaciones y tiene mayor probabilidad de serlo para disponibilidades de pago superiores a COP\$7.200.000.

Conclusión: en Colombia el trasplante alogénico (emparentado o no) es costo-efectivo para la consolidación de la LMA de riesgo intermedio en pacientes menores de edad.

Fuente de financiación: el desarrollo de la presente guía ha sido financiado por el Ministerio de la protección social y el departamento administrativo de ciencia, tecnología e innovación COLCIENCIAS, mediante Proyecto Código: 110150026644 Contrato No. 160 de 2010 suscrito con la Universidad Nacional de Colombia, institución seleccionada entre quienes se presentaron a la convocatoria 500 de 2009 para la elaboración de Guías de Atención Integral GAI en el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Declaración de conflictos de interés: los responsables y participantes declaramos no tener conflictos de interés frente a las mismas, 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 en las recomendaciones y no hacer parte de grupos profesionales con conflictos de interés.

Keywords: Cost-Benefit Analysis; Leukemia, Myeloid, Acute; Drug Therapy, Transplantation

Palabras clave: Análisis Costo-Beneficio; Leucemia Mieloide Aguda; Quimioterapia, Transplante

Clasificación JEL: I12; I18; I38

Primera versión recibida el 28 de noviembre de 2013; versión final aceptada el 15 de diciembre de 2013

Coyuntura Económica, Vol. XLIII, No. 2, diciembre de 2013, pp. 153-165. Fedesarrollo, Bogotá - Colombia

I. Introduction

Aproximadamente el 20% de las leucemias en menores de 18 años corresponden a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y no existen evidencia que señale mayor incidencia en un género o grupo étnico en particular. (American Cancer Society, 2011; Lehrnbecher *et al.*, 2003).

En la actualidad, luego de alcanzar remisión en LMA mediante quimioterapia, solo existen dos alternativas para el tratamiento de consolidación: continuar con la administración de ciclos de quimioterapia o realizar el trasplante con progenitores hematopoyéticos (Bleakley, Lau, Shaw, & Kaufman, 2002).

En cualquier caso, la estratificación del riesgo, definida según la citogenética del paciente, determina la probabilidad de éxito del tratamiento. Se estratifican en nivel de riesgo medio de recaer y morir a causa de la enfermedad quienes presenten las alteraciones t(9;11), +21, 11q23, hiperdiploide, hipodiploide, normal y pseudodiploide. (Koreth *et al.*, 2009; R F Schlenk *et al.*, 2003; Slovak *et al.*, 2000; Yanada, Matsuo, Emi, & Naoe, 2005).

La quimioterapia pierde efectividad al incrementarse el nivel de riesgo (R F Schlenk *et al.*, 2003) y es por eso que el trasplante, aunque representa un consumo de recursos más elevado, comienza a ser considerado como alternativa de tratamiento para pacientes estratificados en riesgo medio (Gupta *et al.*, 2010).

No existen evaluaciones de costo-efectividad del trasplante frente a la quimioterapia en la consolidación de LMA pediátrica de riesgo medio (Ashfaq *et al.*, 2010). Las diferencias en efectividad y costo para el sistema de salud colombiano de las alternativas de tratamiento de consolidación para la LMA, hacen necesaria la evaluación de costo efectividad.

Esta evaluación estima la relación entre el costo y efectividad incrementales, en el sistema de salud colombiano, del trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles, y del trasplante con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado, comparados con la administración de ciclos de quimioterapia de consolidación.

El trasplante autólogo no fue incluido en la evaluación debido a que al no contar con mayor efectividad que la quimioterapia (Usuki *et al.*, 2012) o el trasplante alogénico (Suciu, 2003) y tener costos similares a éste último, resultaría ser una estrategia dominada por las demás.

II. Materiales y Métodos

Se planteó la siguiente pregunta en formato PECO-R: *Población*, pacientes entre los 0 y los 18 años de edad con diagnóstico de LMA de novo estratificados en riesgo intermedio; *Estrategia*, trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos; *Comparador*, consolidación con ciclos de quimioterapia;

Resultado, años de vida ganados; *Tiempo*, esperanza de vida promedio de la población colombiana en el grupo etario de interés; *Recursos*, medicamentos, procedimientos e insumos desde la perspectiva del sistema de salud de Colombia.

Mediante un árbol de decisión en el que los pacientes son sometidos a trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos no emparentados compatibles, a trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos de donante idéntico emparentado, o a ciclos de quimioterapia de consolidación, se simuló una cohorte de cien pacientes con LMA de riesgo medio, menores de 18 años y en remisión completa luego de la quimioterapia de inducción.

Las ramas del árbol contaron con estructura idéntica: los pacientes podían o no sobrevivir a la intervención seleccionada, quienes sobrevivían tenían un probabilidad de desarrollar complicaciones, y morir a causa de estas o superarlas; finalmente, quienes se reponían a las complicaciones o no las desarrollaban, recaían o alcanzaban la expectativa de vida de un niño en Colombia.

Las complicaciones incluidas en el modelo fueron la enfermedad injerto contra hospedero, para quienes se practicaba el trasplante, y las infecciones, en los pacientes consolidados con quimioterapia. Adicionalmente, en el modelo se supuso que la recaída implicaba la muerte, y que las complicaciones se presentaban dentro de los primeros 120

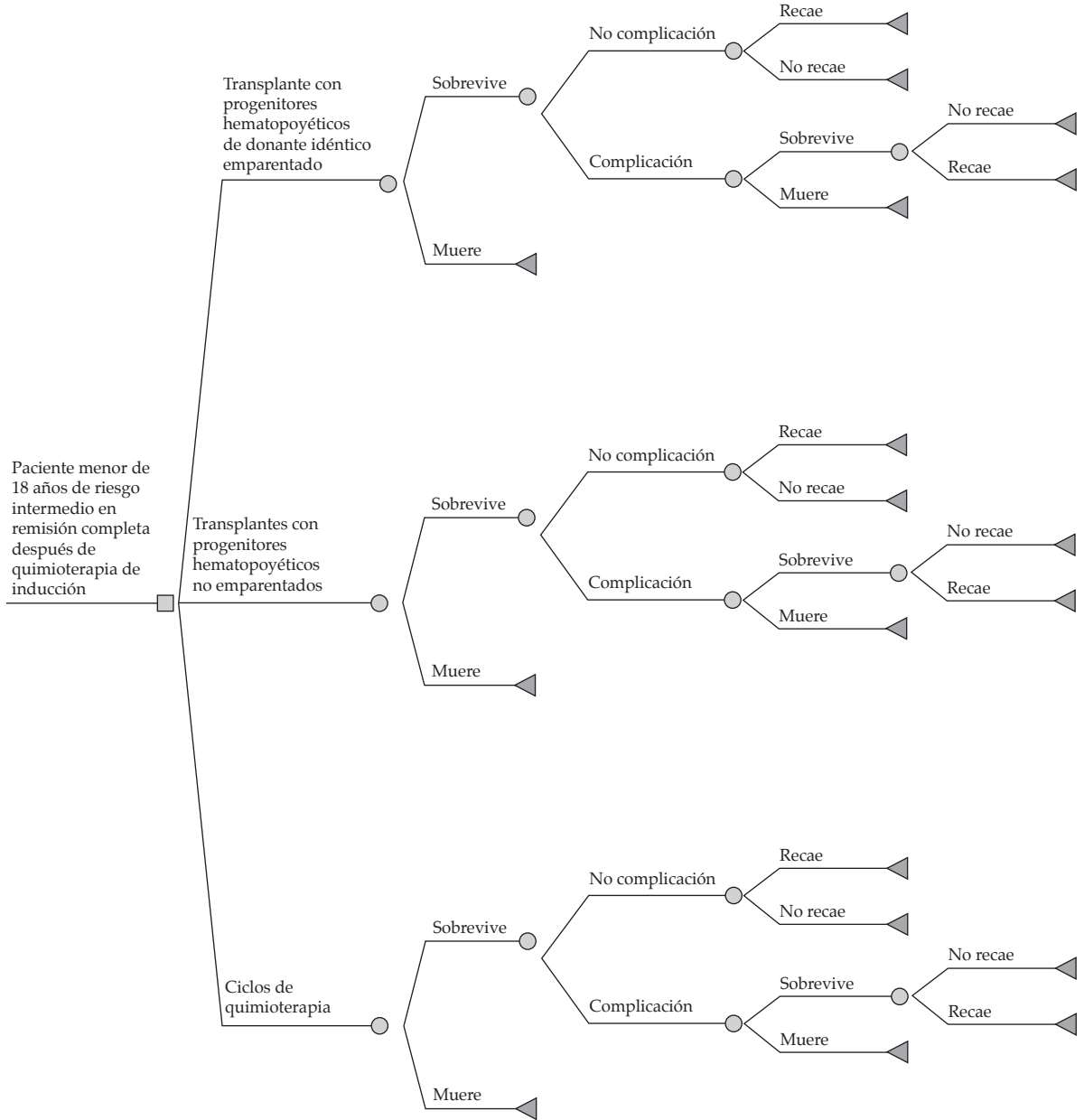
días posteriores al tratamiento. No se incluyeron complicaciones que pudieran presentarse en el largo plazo debido a que no existen datos al respecto en la literatura científica.

El Cuadro 1 resume los valores de costos y efectividad empleados en la evaluación. Las probabilidades fueron extraídas de ensayos clínicos aleatorizados y del reporte para el 2010 del Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) (Pasquini & Wang, 2011), documentos tomados la revisión sistemática reportada en *la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico y seguimiento de leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda en niños, niñas y adolescentes* (Ministerio de Protección Social, Colciencias, & Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnología en Salud, 2013).

Para los trasplantes emparentados y no emparentados se asumieron iguales las probabilidades de recaída y de sobrevivir tanto al tratamiento como a las complicaciones debido a que éstos reportan curvas de supervivencia similares (Basara *et al.*, 2009; Horowitz, 2012; Nelson *et al.*, 2010; Pasquini & Wang, 2011; Richard F Schlenk *et al.*, 2008) y no presentan grandes diferencias en la ocurrencia de efectos adversos (Nelson *et al.*, 2010; Ringdén *et al.*, 2009).

La expectativa de vida fue el horizonte temporal puesto que el objetivo de la consolidación es mejorar la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo.

Gráfico 1



Cuadro 1
PARÁMETROS UTILIZADOS EN EL MODELAMIENTO

Descripción	Trasplante			Fuente	Quimioterapia	Fuente
	Emparentado	No emparentado				
Probabilidad de sobrevivir al tratamiento	Valor	0,92	0,92	(Pasquini & Wang, 2011)	0,93	(U Creutzig et al., 2001)
	Desv	0,01	0,01		0,01	
	Max		0,93		0,94	
	Min		0,91		0,92	
	Dist		beta		supuesto	
Riesgo de recaída	Valor	0,27	0,027	(Alonzo et al., 2005)	0,59	(Alonzo et al., 2005)
	Desv	0,06	0,06		0,03	
	Max		0,39		0,66	
	Min		0,27		0,6	
	Dist		beta		supuesto	
Probabilidad de presentar complicación	Valor	0,59	0,5	(Moore et al., 2007)	0,99	(Lehrnbecher et al., 2003)
	Desv	0,05	0,05		0,01	
	Max		0,64		1	
	Min		0,45		0,98	
	Dist		beta		supuesto	
Probabilidad de sobrevivir complicación	Valor	0,92	0,92	(Moore et al., 2007; Pasquini & Wang, 2011)	0,97	(Lehrnbecher et al., 2003)
	Desv	0,05	0,05		0,01	
	Max		0,97		0,98	
	Min		0,87		0,96	
	Dist		beta		supuesto	
Costo total tratamiento	Min	\$156.203.772	\$183.021.265	(ISS, 2001)	\$2.893.068	(ISS, 2001; s. f.)
	Max		\$400.000.000	Consulta expertos	\$3.500.000	Consulta expertos
	Desv		\$100.000.000	supuesto	\$600.000	supuesto
	Dist		gamma	supuesto	gamma	supuesto
Costo de complicación asociada al tratamiento	Min	Incluido en costo del tratamiento		(ISS, 2001)	\$19.424.377	(ISS, 2001; s. f.)
	Max				\$25.000.000	Consulta expertos
	Desv				\$6.000.000	supuesto
	Dist				gamma	supuesto

Si bien no existen datos de seguimiento a largo plazo de pacientes llevados a trasplante, en los modelos de sobrevivencia encontrados en la literatura el porcentaje de pacientes que sobreviven se estabiliza (Ursula Creutzig *et al.*, 2004; Koreth *et al.*, 2009). Se asumió que quienes no recaían alcanzaban los 71,8 años, es decir la esperanza de vida promedio

de un niño colombiano dado que tiene 10 años de edad, que fue la edad promedio supuesta para la población (DANE, s. f.)

En el sistema de salud colombiano, el costo de las intervenciones consta del valor de medicamentos e insumos, más el de los procedimientos médi-

cos, los cuales incluyen los honorarios del personal médico y el uso de la infraestructura hospitalaria.

El precio de los medicamentos fue tomado del Sistema de Información de Precios de Medicamentos SIMMED del 2008 ("SISPRO - Sistema Integral de Información de la Protección Social", s. f.) por ser la versión que incluye la mayor cantidad de referencias. Todos los valores se ajustaron a precios del 2010 con la inflación acumulada.

En Colombia, las instituciones prestadoras de servicios de salud negocian separadamente con las empresas aseguradoras para acordar los precios. En esta negociación el punto de partida es el valor establecido en el manual tarifario del ISS 2001 (ISS, 2001), al cual adicionan desde el 10% hasta el 30% del mismo. El valor empleado en el modelo fue el de la tarifa ISS 2001 más el 20% y, para el análisis de sensibilidad, ISS 2001 más el 10% como el precio mínimo e ISS 2001 más el 30% como valor máximo.

El esquema de quimioterapia costado fue BFM 93, que consta de siete medicamentos administrados en seis semanas de tratamiento: tioguanina 60 mg/m² vía oral durante los primeros 43 días; prednisona 40 mg/m² vía oral del día 1 al 28; vincristina 1.5 mg/m² en los días 1, 8, 15 y 22; doxorubicina 30 mg/m² en los días 1, 8, 15 y 22; Ara-C 75 mg/m² en ciclos de tres días con espacio de cuatro días entre cada uno; Ara-C intratecal 40 mg en los días 1, 15, 29 y 43; y ciclofosfamida 500 mg/m² en los días 29 y 43.(U Creutzig *et al.*, 2001).

En el manual tarifario del ISS, el costo del trasplante incluye los medicamentos e insumos necesarios para la atención de las posibles complicaciones.

Para el valor de las células a trasplantar, en el caso de los trasplantes relacionados las células están incluidas, para los no emparentados se consultó a médicos expertos obteniendo un promedio de \$30.000.000 para los progenitores hematopoyéticos no emparentados provenientes de cordón umbilical, que son los de mayor disponibilidad en Colombia.

No se empleó tasa de descuento para los costos ni en los resultados de efectividad. En el caso de los costos se debió a que el tiempo que toman los tratamientos de consolidación evaluados no supera el año. Con relación a la efectividad, la unidad de desenlace años de vida ganados no requiere ajuste intertemporal.

Con relación a la variabilidad en los costos de las alternativas ésta puede presentarse en razón a que el precio de los medicamentos no es único, depende, del canal de distribución y el volumen de las compras entre otros.

El trasplante no emparentado presenta mayor variabilidad ya que en el manual tarifario del ISS solo existe el trasplante alogénico emparentado. Si las células trasplantadas no son de un donante relacionado se incrementa la probabilidad de presentar complicaciones y se hace necesario un

seguimiento más prolongado. Por esta razón, se establece un contrato separado entre el prestador y el asegurador para poder realizar el cobro por cada uno de los eventos y no emplear el valor del manual tarifario.

Para determinar el impacto de la variabilidad en la razón de costo efectividad se efectuaron análisis de sensibilidad univariados, en los que las variables de efectividad adoptaron los valores extremos reportados en la literatura; y los costos, el mínimo existente en el SISMED e ISS, o el máximo obtenido al construir casos atípicos consultados con los expertos.

Adicionalmente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico con diez mil simulaciones, que empleó para cada variable la distribución de probabilidad teórica que se reporta en el Cuadro 1.

Los análisis de sensibilidad se efectuaron comparando el trasplante frente a la quimioterapia de consolidación sin diferenciar si era no emparentado debido a que la diferencia en los parámetros entre estos últimos es muy pequeña.

III. Resultados

Por persona, el trasplante alogénico de donante idéntico emparentado y el de donante compatible no emparentado, reportan respectivamente 19,4 y 18,9 más años de sobrevida que la quimioterapia, pero superando su costo en \$121.066.141

y \$167.883.633. Cada año de vida adicional a los logrados con quimioterapia, le cuesta al sistema \$6.240.522 en el caso de trasplante emparentado y \$8.882.731 si se emplean células de donante no emparentado.

Si se comparan los dos tipos de trasplante, el emparentado dominaría al no emparentado. Sin embargo, de no contar con donante emparentado, el trasplante seguiría siendo costo efectivo ya que en comparación con la quimioterapia la razón de costo-efectividad de los dos es inferior al umbral de tres veces el Producto Interno Bruto per cápita del 2010 (\$36.142.254); En consecuencia, para la población de estudio, el trasplante alogénico con progenitores hematopoyéticos (emparentados o no) es una alternativa de tratamiento costo-efectiva para la consolidación en LMA.

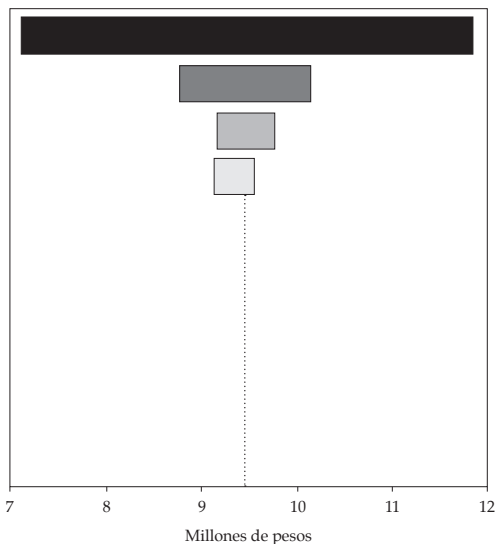
En el análisis de sensibilidad univariado, tomando los valores extremos reportados en la literatura, la razón de costo efectividad incremental del trasplante (emparentado o no) continúa siendo inferior al umbral de costo-efectividad. El gráfico de tornado muestra la comparación del trasplante no emparentado frente a la quimioterapia, pero puede representar también la comparación con el emparentado porque la distancia entre los valores extremos de los tipos de trasplante es muy pequeña.

El análisis de sensibilidad probabilístico mostró que en el 70% de los escenarios simulados, el trasplante (emparentado o no) resultó costo efectivo.

Cuadro 2 ANÁLISIS DE COSTO-EFECTIVIDAD

Tratamiento	Costo promedio anual por paciente	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	Razón promedio de C/E	Razón de C/E incremental
Quimioterapia	35.137.631,00	-	26,50	-	1.325.948,34	-
Trasplante emparentado	156.203.772,00	121.066.141,00	45,90	19,40	3.403.132,29	6.240.522,73
Quimioterapia	35.137.631,00	-	26,50	-	1.325.948,34	-
Trasplante no emparentado	203.021.265,00	167.883.634,00	45,40	18,90	4.471.834,03	8.882.731,96

Gráfico 2
DIAGRAMA DE TORNADO
COSTO EFECTIVIDAD INCREMENTAL
TRASPLANTE ALOGÉNICO (EMPARENTADO
O NO) VS. QUIMIOTERAPIA



- Recaída trasplante: 0,27 to 0,39
- Sobrevive complicación trasplante: 0,87 to 0,97
- Sobrevive trasplante: 0,91 to 0,93
- Complicación transplante: 0,45 to 0,64
- Sobrevive complicación quimioterapia: 0,96 to 0,98
- Sobrevive quimioterapia: 0,92 to 0,94
- Recaída quimioterapia: 0,60 to 0,66
- Costo_quimio: 2.800.000 to 3.500.000
- Costo_comp_quimio: 19.400.000 to 25.000.000
- Complicación quimioterapia: 0,98 to 1

Finalmente, según la curva de aceptabilidad, para una disposición a pagar de al menos \$7.200.000 por año de vida ganado, el trasplante (emparentado o no) tiene mayor probabilidad de ser costo-efectivo que la quimioterapia.

IV. Discusión

El trasplante alogénico, con progenitores hematopoyéticos no emparentados o de donante idéntico emparentado, es más efectivo que la quimioterapia en los pacientes de riesgo intermedio, y es costo-efectivo al compararlo con el PIB per cápita del 2010.

Este resultado concuerda con otros estudios de costo efectividad que evalúan el trasplante alogénico en la consolidación de leucemias agudas en población adulta. (Ashfaq *et al.*, 2010; Costa, McGregor, Laneuville, & Brophy, 2007).

Existen tres limitaciones en la evaluación de la costo-efectividad de los tratamientos de consolidación para la LMA. La primera es la dificultad para determinar los costos del tratamiento de los even-

tos adversos. Sin embargo, el análisis de sensibilidad permite concluir que la variabilidad en estos costos difícilmente modificaría las conclusiones.

La segunda consiste en la falta de evidencia clínica de calidad para los parámetros requeridos. Fue necesario tomar información de varios artículos y de las estadísticas del Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR), así como emplear probabilidades de estudios que incluyeron población adulta, apoyados en la evidencia que indica que no existen diferencias significativas en los resultados de la consolidación de LMA entre diferentes grupos etarios (Richard F Schlenk *et al.*, 2008).

No obstante, los expertos refirieron que las probabilidades empleadas se encuentran dentro de los resultados observados en la práctica clínica colombiana.

El tercero es la existencia de varios protocolos de quimioterapia empleados para el tratamiento de la LMA. En cuanto a los resultados clínicos, las conclusiones de esta evaluación son válidas para cualquiera de los protocolos porque, en términos

de la sobrevida libre de enfermedad o la sobrevida global, ninguno reporta superioridad significativa sobre los demás (Koreth *et al.*, 2009; R F Schlenk *et al.*, 2003; Yanada *et al.*, 2005). El elemento que diferencia los esquemas de quimioterapia es su costo, sin embargo el análisis de sensibilidad reveló que las conclusiones siguen siendo las mismas incluso si se utiliza el costo más alto de los posibles esquemas de quimioterapia.

Por otra parte, aunque en Colombia los resultados del trasplante no emparentado se encuentran por debajo de los reportados en la literatura científica según la opinión de expertos, con el análisis de sensibilidad se evidenció que los valores de efectividad para los que el trasplante (emparentado o no) sería no costo-efectivo se encuentran distantes de los observados en la práctica clínica en el país.

Finalmente, no se emplearon años de vida ajustados por calidad (QALYs) como desenlace, en razón a que la población correspondía a niños y a que no existen cálculos de QALYs para Colombia. No obstante, la robustez de los resultados permite afirmar que el ajuste por calidad de vida no afectaría la conclusión sobre la costo-efectividad del trasplante.

Bibliografía

- Alonzo, T. A., Wells, R. J., Woods, W. G., Lange, B., Gerbing, R. B., *et al.* (2005). *Postremission therapy for children with acute myeloid leukemia: the children's cancer group experience in the transplant era*. *Leukemia*, 19(6), 965-970. doi:10.1038/sj.leu.2403763
- American Cancer Society. (2013). *Childhood Leukemia*. Atlanta, U.S. disponible en <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003095-pdf.pdf>
- Ashfaq, K., Yahaya, I., Hyde, C., Andronis, L., Barton, P., Bayliss, S., & Chen, Y.-F. (2010). *Clinical effectiveness and cost-effectiveness of stem cell transplantation in the management of acute leukaemia: a systematic review*. *Health technology assessment*, 14(54), iii-iv, ix-xi, 1-141. doi:10.3310/hta14540
- Basara, N., Schulze, A., Wedding, U., Mohren, M., Gerhard, A., Junghans, C., *et al.* (2009). *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*, 23(4), 635-640. doi:10.1038/leu.2008.352
- Bleakley, M., Lau, L., Shaw, P. J., & Kaufman, A. (2002). *Bone marrow transplantation for paediatric AML in first remission: a systematic review and meta-analysis*. *Bone Marrow Transplantation*, 29(10), 843-852. doi:10.1038/sj.bmt.1703528
- Costa, V., McGregor, M., Laneuville, P., & Brophy, J. M. (2007). *The cost-effectiveness of stem cell transplantations from unrelated donors in adult patients with acute leukemia*. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 10(4), 247-255. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00180.x
- Creutzig, U., Ritter, J., Zimmermann, M., Reinhardt, D., Hermann, J., Berthold, F., *et al.* (2001). *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*. *Journal of Clinical Oncology*, 19(10), 2705-2713.
- Creutzig, U., Zimmermann, M., Reinhardt, D., Dworzak, M., Stary, J., & Lehrnbecher, T. (2004). *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*. *Journal of Clinical Oncology*, 22(21), 4384-4393. doi:10.1200/JCO.2004.01.191
- DANE. (s. f.). *Estadísticas Vitales*. Recuperado 9 de febrero de 2012, a partir de http://www.dane.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=73&Itemid=119
- Gupta, V., Tallman, M.S., He, W., Logan, B.R., Copelan, E., Gale, R.P., *et al.* (2010). *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*, 116(11), 1839-1848. doi:10.1182/blood-2010-04-278317
- Horowitz, M.M. (2012). *Does matched unrelated donor transplantation have the same outcome as matched sibling transplantation in unselected patients?* *Best practice & research. Clinical haematology*, 25(4), 483-486. doi:10.1016/j.beha.2012.10.012

- ISS. (2001). *Manual de Tarifas*. Instituto del Seguro Social Colombiano. Recuperado a partir de <http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>
- Koreth, J., Schlenk, R., Kopecky, K. J., Honda, S., Sierra, J., Djulbegovic, B. J., et al. (2009). *Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials*. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 301(22), 2349-2361. doi:10.1001/jama.2009.813.
- Lehrnbecher, T., Varwig, D., Kaiser, J., Reinhardt, D., Klingebiel, T., & Creutzig, U. (2003). *Infectious complications in pediatric acute myeloid leukemia: analysis of the prospective multi-institutional clinical trial AML-BFM 93*. *Leukemia*, 18(1), 72-77. doi:10.1038/sj.leu.2403188.
- Moore, J., Nivison-Smith, I., Goh, K., Ma, D., Bradstock, K., Szer, J., et al. (2007). *Equivalent Survival for Sibling and Unrelated Donor Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 13(5), 601-607. doi:10.1016/j.bbmt.2007.01.073.
- Nelson, R. P., Jr, Yu, M., Schwartz, J. E., Robertson, M. J., Hromas, R., Fausel, C. A., et al. (2010). *Long-term disease-free survival after nonmyeloablative cyclophosphamide/fludarabine conditioning and related/unrelated allotransplantation for acute myeloid leukemia/myelodysplasia*. *Bone marrow transplantation*, 45(8), 1300-1308. doi:10.1038/bmt.2009.348
- Pasquini, M. C., & Wang, Z. (2011). Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: CIBMTR summary slides, 2013. Recuperado a partir de <http://www.cibmtr.org>
- Ringdén, O., Pavletic, S. Z., Anasetti, C., Barrett, A. J., Wang, T., Wang, D., et al. (2009). *The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation*. *Blood*, 113(13), 3110-3118. doi:10.1182/blood-2008-07-163212
- Schlenk, R. F., Benner, A., Hartmann, F., Del Valle, F., Weber, C., Pralle, H., et al. (2003). *Risk-adapted postremission therapy in acute myeloid leukemia: results of the german multicenter AML HD93 treatment trial*. *Leukemia*, 17(8), 1521-1528. doi:10.1038/sj.leu.2403009
- Schlenk, Richard F, Pasquini, M. C., Pérez, W. S., Zhang, M.-J., Krauter, J., Antin, J. H., et al. (2008). *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*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 14(2), 187-196. doi:10.1016/j.bbmt.2007.10.006
- SISPRO - Sistema Integral de Información de la Protección Social. (s. f.). Recuperado 15 de marzo de 2013, a partir de <http://www.sispro.gov.co/>
- Slovak, M. L., Kopecky, K. J., Cassileth, P. A., Harrington, D. H., Theil, K. S., Mohamed, A., ... Appelbaum, F. R. (2000). *Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study*. *Blood*, 96(13), 4075-4083.
- Suciu, S. (2003). *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*, 102(4), 1232-1240. doi:10.1182/blood-2002-12-3714
- Usuki, K., Kurosawa, S., Uchida, N., Yakushiji, K., Waki, F., Matsuishi, E., et al. (2012). *Comparison of*

autologous hematopoietic cell transplantation and chemotherapy as postremission treatment in non-M3 acute myeloid leukemia in first complete remission. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia, 12(6), 444-451. doi:10.1016/j.clml.2012.07.004

Yanada, M., Matsuo, K., Emi, N., & Naoe, T. (2005). *Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. Cancer, 103(8), 1652-1658. doi:10.1002/cncr.20945*

