

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO (ETS-EMC)

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 31-2024

Diciembre, 2024

Trióxido de arsénico más ácido trans-retinoico para pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo.

**Red Nacional de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias -
RENETSA**

Informe elaborado según Documento Técnico: Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo, aprobado mediante Resolución Jefatural N° 243-2022-J-OPE/INS

CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD



Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Presidente ejecutivo
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Raúl Timaná Ruiz
Director
CENTRO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD

Lic. Karen Huamán Sánchez
Subdirectora II
SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
Instituto Nacional de Salud
Av. Defensores del Morro 2268 (Ex Huaylas) - Chorrillos
Lima 09, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 1909

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio fue generado en respuesta a un requerimiento del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

La evaluación de la tecnología sanitaria se ha realizado considerando los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, eficacia, seguridad, balance de efectos, certeza de la evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. A través de un proceso transparente y colaborativo, los resultados de esta evaluación fueron presentados al grupo de trabajo quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través del Centro de Evaluaciones de Tecnologías en Salud (CETS), participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Equipo metodológico

Franko Omar García Solórzano. Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Gabriel Adolfo Ramos Polo. Equipo metodológico de la ETS-EMC (Estudio de costos). Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Revisores

Lesly Karem Chávez Rimache. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Sergio Goicochea Lugo. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud.

Agradecimientos:

Equipo metodológico de la ETS-EMC. Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (SDETS), Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS), Instituto Nacional de Salud:
Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins.

Repositorio general de evaluaciones de tecnologías sanitarias de RENETSA:

<https://www.gob.pe/institucion/ins/colecciones/11902-renetsa>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-No Derivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). **Trióxido de arsénico más ácido trans-retinoico para pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo.** Elaborado por Franko Omar García Solórzano, Gabriel Adolfo Ramos Polo. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, diciembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N° 31-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS	7
MENSAJES CLAVE	8
RESUMEN EJECUTIVO	10
I INTRODUCCIÓN.....	17
I.1 Cuadro clínico	17
I.2 Tecnología sanitaria	19
I.3 Justificación de la evaluación	21
II OBJETIVOS.....	21
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC.....	22
III.1. Formulación de pregunta PICO.....	22
III.2. Graduación de los desenlaces	24
IV METODOLOGÍA	25
IV.1. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)	25
IV.2. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés	29
IV.3. Recursos necesarios (Costos)	29
IV.4. Costo-efectividad.....	32
IV.5. Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.....	32
V RESULTADOS	33
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD.....	33
V.2 NECESIDAD CLÍNICA.....	33
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)	34
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA	37
V.5 BALANCE DE EFECTOS	37
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN.....	40
V.7 EQUIDAD.....	40
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS).....	41
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD	43
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS.....	44
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN.....	44
VIII CONCLUSIONES.....	45

IX	CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC	46
X	DECLARACIÓN DE INTERESES.....	48
XI	FINANCIAMIENTO	48
XII	REFERENCIAS	48
XIII	ANEXOS.....	54

SIGLAS Y ABREVIATURAS

ATO	Trióxido de arsénico
ATRA	Ácido trans-retinóico
AVISA	Años de Vida Saludables Perdidos
AVD	Años Vividos con Discapacidad
ApMP	Años perdidos por Muerte Prematura
CETS	Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades Versión 10
CFT	Comité Farmacoterapéutico
COI	Costo de enfermedad
DGAIN	Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
DPCAN	Dirección de Prevención y Control de Cáncer
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
<i>EtD</i>	Marco de la evidencia para la recomendación (<i>del inglés "Evidence to decision / recommendation"</i>)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
<i>GLOBOCAN</i>	<i>Global Cancer Observatory</i>
GPC	Guía de Práctica Clínica
<i>GRADE</i>	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
<i>IHME</i>	<i>Institute For Health Metrics and Evaluation</i>
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
INS	Instituto Nacional de Salud
IPRESS	Instituciones Prestadoras de Servicios de Salud
LMA	Leucemia mieloide aguda
LPA	Leucemia promielocítica aguda
MINSA	Ministerio de Salud
<i>NCCN</i>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PNUME	Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales
RENETSA	Red Nacional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
RS	Revisión sistemática
TS	Tecnología Sanitaria
UIT	Unidad Impositiva Tributaria

MENSAJES CLAVE

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una forma rara y agresiva de leucemia mieloide aguda (LMA). La LPA representa entre el 5% y el 10% de los casos LMA y en la población pediátrica se presenta principalmente en niños entre los 9 y 12 años. En la población estadounidense menor de 20 años se estima una incidencia de 0.06 casos nuevos por cada 100 000 personas-año, mientras que en Perú no se han encontrado datos epidemiológicos disponibles sobre la incidencia de LPA en la población pediátrica.
- El trióxido de arsénico (*ATO*, por sus siglas en inglés) es un agente antineoplásico utilizado principalmente en el tratamiento de la LPA. Su mecanismo de acción consiste en inducir la diferenciación y apoptosis de las células leucémicas promielocíticas al degradar la proteína de fusión PML-RAR α , la cual es responsable de la patogénesis de la LPA.
- El trióxido arsénico o *Phenasen*® cuenta con número de registro sanitario “EE11025” por parte de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para la inducción de la remisión y consolidación en pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) no tratada previamente en combinación con ácido holo-trans-retinoico (ATRA) y/o quimioterapia y cuya LPA se caracteriza por la presencia de translocación t(15:17) o expresión del gen PML/RAR-alfa.
- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P**: pacientes menores de 18 años con diagnóstico *de novo* de leucemia promielocítica aguda de riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo; **I**: trióxido de arsénico (ATO) más ácido trans-retinoico (ATRA) como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación; **C**: ácido trans-retinoico total (ATRA) más quimioterapia endovenosa basada en antraciclinas; **O**: supervivencia global (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), remisión completa (importante) y evento adverso de grado 3 o 4 (importante). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

- No se encontraron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de trióxido de arsénico más ácido trans-retinóico en comparación con ácido trans-retinóico más quimioterapia basada en antraciclinas para la población de la PICO validada. Por lo tanto, no fue posible determinar los efectos deseables e indeseables de la Tecnología Sanitaria (TS), el balance de los efectos, ni la certeza de la evidencia.
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: desconocidos (opción “no lo sé”); efectos indeseables (daños): desconocidos (opción “no lo sé”); certeza global de la evidencia: no se incluyó ningún estudio; balance de efectos: desconocidos (opción “no lo sé”); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocida (opción “no lo sé”); recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido.
- Finalmente, luego del dialogo deliberativo, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de la combinación de trióxido de arsénico (ATO) más ácido trans-retinóico (ATRA) en pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por ser un subtipo agresivo de la leucemia mieloide aguda (LMA) (1). Se presenta con mayor frecuencia en personas mayores de 40 años, aunque, a pesar de ser rara en infantes, representa entre el 5% y el 10% de los casos pediátricos de LMA, con una mediana de edad de aparición entre los 9 y 12 años (2).

En la población estadounidense, la tasa anual de incidencia de la LPA, ajustada por edad, es de 0.28 por cada 100 000 personas. Esta tasa aumenta con la edad, alcanzando su nivel más alto en el grupo de 75 a 79 años con 0.62 por cada 100 000 (3). En cuanto a la población menor de 20 años, se estima una incidencia de 0.06 casos nuevos por cada 100 000 personas-año (4). En el caso de Perú, no existen datos epidemiológicos sobre la LPA en la población pediátrica.

Tecnología sanitaria

El trióxido de arsénico (ATO) o Phenasen ® es un fármaco de fórmula molecular As_2O_3 , en forma de polvo blanco o cristalino, soluble en agua y ácidos diluidos. Su mecanismo de acción aún no está completamente comprendido; sin embargo, se sabe que participa en la degradación de la oncoproteína PML-RARA, resultante de la translocación t (15;17). Este complejo aberrante bloquea la diferenciación celular normal. El ATO favorece su degradación mediante la inducción de estrés oxidativo y la sumoilación (una modificación postraduccional) de la proteína, lo que lleva a la reactivación de la diferenciación celular y a la apoptosis de las células leucémicas.

El ATO o Phenasen ® cuenta con número de registro sanitario “EE11025” por parte de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para la inducción de la remisión y consolidación en pacientes con LPA no tratada previamente en combinación con ATRA y/o quimioterapia y cuya LPA se caracteriza por la presencia de translocación t (15:17) o expresión del gen PML/RAR-alfa.

Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante Oficio N°001918-2024-GG/INEN, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ATO más ATRA en pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo.
- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto del uso de ATO y ATRA en comparación con ATRA más quimioterapia en pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una ETS-EMC sobre la combinación de ATO y ATRA considerando diez criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, balance de efectos, certeza de evidencia, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad. Para ello se siguió la metodología desarrollada por el grupo de trabajo *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE, por sus siglas en inglés)* en base a los marcos *Evidence to decision (EtD, por sus siglas en inglés)*.

Pregunta clínica y graduación de desenlaces

Se validó la pregunta clínica y se graduó la importancia de los desenlaces con participación de profesionales de la institución solicitante y metodólogos a cargo de la presente ETS-EMC.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), *Embase*, *The Cochrane Library* y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 18 de noviembre del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evaluó la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas mediante la herramienta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2)* y el riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta *Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0)* de la colaboración Cochrane. Cuando se incluyeron estudios observacionales, el riesgo de sesgo de dichos estudios fue evaluado mediante la herramienta *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)*. La certeza de la evidencia se determinó mediante la metodología *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations (GRADE)* y pudo ser “muy baja”, “baja”, “moderada”, o “alta”. Se utilizó una tabla de resumen de evidencia (*Summary of Findings, SoF* por sus siglas en inglés) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron los resultados mediante enunciados establecidos por la metodología GRADE.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables se tomó en cuenta los efectos relativos de los desenlaces críticos y su certeza de evidencia. Para ello, se tuvo en cuenta los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, por sus siglas en alemán). Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado”, y “grande” siempre que la certeza de la evidencia para el desenlace sea al menos “baja”.

Para el balance entre los efectos deseables e indeseables, la dirección de la recomendación estuvo en base a la magnitud de los efectos relativos de los potenciales beneficios y daños, considerando la certeza de evidencia para cada desenlace. La certeza global de la evidencia para esta recomendación estuvo en base a la certeza de evidencia para los desenlaces relevantes para tomar la decisión.

Carga de enfermedad, necesidad clínica, y equidad

Para estimar la carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease (GBD)*, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad (“*burden of disease*”, “*burden*”, “*DALY*”).

Para evaluar la necesidad clínica, se revisó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas y se consultaron guías de práctica clínica (GPC) relevantes para pacientes con esta condición, con el objetivo de determinar si las alternativas terapéuticas actualmente disponibles en el PNUME son consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto sobre la equidad en salud, se realizó una búsqueda de estudios en MEDLINE (a través de PubMed) hasta el 26 de noviembre del 2024 aplicando filtros para estudios locales o regionales.

Recursos necesarios (costos)

Se desarrolló un estudio de costo de enfermedad desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de dos años y siete meses, con estimación de costos *bottom-up* y enfoque epidemiológico de prevalencia.

Para el costo de los procedimientos médicos se aplicó la metodología estándar de costeo, la cual se encuentra en la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud".

Costo-efectividad

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto local o regional publicados hasta el 26 de noviembre del 2024.

Elaboración de la recomendación

Se convocó a un Grupo de Trabajo conformado por representantes de la IPRESS solicitante (INEN), de la Red Oncológica Nacional (RON), de la Dirección de Prevención y Control de Cáncer (DPCAN), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional (DGAIN), de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL) y de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud. El equipo metodológico de CETS-INS presentó la

evidencia para apoyar la evaluación de los diez criterios mencionados. Los juicios para cada uno de los criterios fueron tomados por los representantes del grupo de trabajo mediante consenso o mayoría simple obtenida por votación a mano alzada.

RESULTADOS

Pregunta clínica: La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P:** pacientes menores de 18 años con diagnóstico *de novo* de leucemia promielocítica aguda de riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo; **I:** trióxido de arsénico (ATO) más ácido trans-retinoico (ATRA) como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación; **C:** ácido trans-retinoico total (ATRA) más quimioterapia endovenosa basada en antraciclinas; **O:** supervivencia global (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), remisión completa (importante) y evento adverso de grado 3 o 4 (importante). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: Considerando que la solicitud de la presente evaluación está dirigida a pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* con riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo, el grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que “**existe alternativa**” disponible en el PNUME para dicha población de interés.

Efectos deseables e indeseables: El resultado de la búsqueda sistemática identificó 570 registros luego de la eliminación de duplicados; sin embargo, no se identificaron estudios que evaluaran la eficacia y seguridad del trióxido de arsénico con el ATRA en comparación con el ATRA y la quimioterapia basada en antraciclinas para la población de interés en la pregunta PICO. Esto debido a diferencias en las características de la población, estratificación de riesgo, esquema de la intervención y comparación. Por tanto, los juicios para los criterios de los efectos deseables e indeseables fueron “**no lo sé**”.

Certeza de la evidencia: No se pudo determinar la certeza de la evidencia debido a la ausencia de estudios que abordaran la pregunta PICO. Por ello, el juicio para este criterio fue “**ningún estudio incluido**”.

Balance de efectos deseables e indeseables: Los efectos deseables e indeseables de la TS son desconocidos debido a la ausencia de evidencia para la pregunta PICO validada. En consecuencia, no fue posible determinar el balance de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria evaluada. Por ello, el juicio para este criterio fue “**no lo sé**”.

Nivel de innovación: Los representantes del grupo de trabajo consideraron que el ATO más ATRA no cumple con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora según lo referido en el documento técnico titulado "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo". Por ello, se consideró como una **“tecnología sanitaria no innovadora”**.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso del ATO más ATRA en la equidad en salud para la población de interés. Por mayoría de votos, los representantes del grupo de trabajo consideraron que el impacto del ATO más ATRA en la equidad es desconocida y votaron por el juicio de **“no lo sé”**.

Recursos necesarios (costos): La diferencia de costos entre el uso de ATO más ATRA y el ATRA con la quimioterapia basada en antraciclinas, en sus cuatro variantes clínicas, tuvo un costo mínimo de S/. 110 428.55 y un costo máximo de S/. 478 595.84 por paciente por año. A partir del análisis de costos, los representantes del grupo de trabajo consideraron que la incorporación del ATO más ATRA en comparación con el ATRA más quimioterapia produce **“costos extensos”**.

Costo-efectividad: No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de ATO más ATRA en la población de interés a nivel local o regional. Por ello, el grupo de trabajo consideró por mayoría el juicio de **“ningún estudio incluido”**.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo, no se recomienda el uso de trióxido de arsénico (ATO) más ácido trans-retinoico (ATRA) en lugar de ATRA más quimioterapia basada en antraciclinas (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

Comentarios: La recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo se basó en una votación unánime, concluyendo en no recomendar la intervención evaluada. Debido a problemas de conectividad, la representante de la RON no pudo emitir su voto final.

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la ausencia de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la ausencia de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.		

PALABRAS CLAVES: Trióxido de Arsénico, leucemia promielocítica aguda, evaluación de tecnología biomédica (DeCS).

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia hematológica que se caracteriza por ser un subtipo agresivo de la leucemia mieloide aguda (LMA) (1). Se presenta con mayor frecuencia en personas mayores de 40 años, aunque, a pesar de ser rara en infantes, representa entre el 5% y el 10% de los casos pediátricos de LMA, con una mediana de edad de aparición entre los 9 y 12 años (2).

En la población estadounidense, la tasa anual de incidencia de la LPA, ajustada por edad, es de 0.28 casos por cada 100 000 personas. Esta tasa aumenta con la edad, alcanzando su nivel más alto en el grupo de 75 a 79 años con 0.62 casos por cada 100 000 personas (3). En cuanto a la población menor de 20 años, se estima una incidencia de 0.06 casos nuevos por cada 100 000 personas-año (4). En el caso de Perú, no existen datos epidemiológicos sobre la LPA en la población pediátrica.

En la mayoría de los casos, la patogenia de la LPA se origina por una translocación recíproca entre el gen de la leucemia promielocítica (PML) en el cromosoma 15 y el gen del receptor del ácido retinoico alfa (RAR α) en el cromosoma 17 (5). Esta alteración genética es el principal mecanismo subyacente en el desarrollo de la LPA; sin embargo, existen factores de riesgo tanto modificables como no modificables. Entre los factores no modificables, se incluyen alteraciones genéticas, así como antecedentes de enfermedades hematológicas, como los síndromes mielodisplásicos, las neoplasias mieloproliferativas, la anemia aplásica y la hemoglobinuria paroxística nocturna (6). Por otro lado, los factores modificables incluyen exposiciones al humo del tabaco, al benceno y a los pesticidas, los cuales han sido asociados con un mayor riesgo de desarrollar LPA (7).

En los pacientes pediátricos, los síntomas clínicos generalmente se asocian con pancitopenia, que se manifiesta como anemia, neutropenia, y trombocitopenia. Estos suelen presentar sangrados, trastornos de la coagulación o signos de supresión de la médula ósea, como infecciones o fatiga (8). Para confirmar el diagnóstico, se pueden utilizar pruebas de laboratorio específicas, como la citogenética o la detección molecular de la fusión PML-RAR α . Además, otros hallazgos que ayudan en el diagnóstico son la identificación de promielocitos con bastones de Auer en la sangre periférica y el aumento

de los niveles de mielocitos inmaduros en la biopsia y el aspirado de médula ósea (9). Otros estudios recomendados por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas incluyen el hemograma completo, perfil de coagulación, y la medición de niveles de ácido úrico y lactato deshidrogenasa (10).

La clasificación de la leucemia promielocítica aguda (LPA) puede realizarse mediante la puntuación de riesgo de Sanz, la cual evalúa el riesgo de recaída utilizando el recuento de glóbulos blancos y de plaquetas y permite categorizar a los pacientes en tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto, siendo fundamental para el pronóstico y la elección del tratamiento adecuado (11).

El estudio de San MA et al. (12) planteó una clasificación de riesgo en función a los leucocitos y las plaquetas considerando que LPA de riesgo alto es aquella que se presenta con un conteo de leucocitos superior a $> 10 \times 10^9/L$, mientras que riesgo intermedio se define como el conteo de leucocitos menor a $10 \times 10^9/L$ pero con conteo de plaquetas menor a $40 \times 10^9/L$, y riesgo bajo cuando el conteo de leucocitos es $\leq 10 \times 10^9/L$ y el conteo de plaquetas es $> 40 \times 10^9/L$ (12).

A partir de estos puntos de corte, se han establecido diversas nomenclaturas como la de la guía de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (*NCCN, por sus siglas en inglés*) que establece la clasificación en riesgo bajo y alto. En esta clasificación, el único parámetro considerado es el conteo de leucocitos, siendo considerado bajo riesgo cuando el conteo de leucocitos es $\leq 10 \times 10^9/L$ y alto cuando el conteo es de $> 10 \times 10^9/L$ (13). Por otro lado, la guía de práctica clínica de la Sociedad Europea de Oncología Médica (*ESMO, por sus siglas en inglés*) clasifica la LPA en riesgo alto y no alto, siendo alto cuando el conteo de leucocitos es de $> 10 \times 10^9/L$ y riesgo no alto cuando el conteo de leucocitos es $\leq 10 \times 10^9/L$ (14).

La guía NCCN y la guía ESMO restringen sus recomendaciones de tratamiento para población adulta y no brindan recomendaciones terapéuticas para la población pediátrica (13,14). En Latinoamérica, la guía de práctica clínica de Chile (2018) para el manejo de la LPA en personas de 15 años y más, recomienda ATO más ATRA como primera línea de tratamiento en lugar de quimioterapia más ATRA (15). Asimismo, la última actualización de la guía de práctica clínica de Colombia (2023) para el manejo de la LPA en niños, niñas y adolescentes, sugiere el uso de ATRA más ATO sin quimioterapia con

antraciclina en la fase de inducción para los pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* en riesgo bajo o intermedio (condicional a favor) (16).

En cuanto al pronóstico de los pacientes pediátricos con LPA *de novo* en riesgo no alto, se ha reportado una supervivencia global a los 10 años de seguimiento de 94.6% (17). Este grupo de pacientes recibió en la fase de inducción, ATRA oral hasta lograr remisión completa, en combinación con antraciclina (idarubicina o daunorrubicina). La consolidación consistió en tres ciclos de tratamiento con ATRA a dosis más altas durante 15 días: en el primer y tercer ciclo, ATRA se combinó con idarubicina o daunorrubicina, y en el segundo ciclo con mitoxantrona durante 3 días. Los pacientes negativos para LMP/RAR α después de la consolidación continuaron con ATRA, 6-mercaptopurina y metotrexato en mantenimiento por dos años, mientras que aquellos positivos en PCR tras el tercer bloque fueron considerados resistentes y recibieron terapia de rescate con ATO, antraciclina y citarabina. (17)

Atendiendo a la solicitud de los médicos especialistas, quienes proponen que un esquema de tratamiento con ATO más ATRA podría ofrecer un perfil superior en términos de eficacia y seguridad frente al esquema convencional de ATRA más quimioterapia basada en antraciclina para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* y riesgo no alto, se justifica la realización de esta evaluación de ETS-EMC.

I.2 Tecnología sanitaria

Trióxido de arsénico más ácido trans-retinoico

El trióxido de arsénico (ATO), es un fármaco, de fórmula molecular As_2O_3 , que se presenta como un polvo blanco o cristalino, soluble en agua y ácidos diluidos. Su mecanismo de acción aún no está completamente comprendido; sin embargo, se sabe que participa en la degradación de la oncoproteína PML-RARA, resultante de la translocación t(15;17). Este complejo aberrante bloquea la diferenciación celular normal. El ATO favorece su degradación mediante la inducción de estrés oxidativo y la sumoilación (una modificación postraduccional) de la proteína, lo que lleva a la reactivación de la diferenciación celular y a la apoptosis de las células leucémicas.

El trióxido de arsénico tiene el número de registro sanitario "EE11025" otorgado por la DIGEMID bajo el nombre comercial Phenasen® para ser utilizado en la inducción de remisión y consolidación en pacientes con leucemia promielocítica aguda (LPA) no

tratada previamente, en combinación con ATRA y/o quimioterapia, en los cuales se observe la translocación t(15;17) o la expresión del gen PML/RAR-alfa. (18)

De acuerdo con la FDA, con datos actualizados hasta 2024, el ATO tiene autorización para inducir la remisión y consolidación en pacientes con LPA refractaria o que han tenido una recaída tras tratamiento con quimioterapia, retinoides y antraciclinas, y cuya LPA está asociada con la translocación t(15;17) o la expresión del gen PML/RAR-alfa (19). Por otro lado, el trióxido de arsénico bajo el nombre comercial Trisenox® en combinación con ATRA cuenta con autorización para el tratamiento de adultos con LPA de bajo riesgo recién diagnosticada, quienes además presentan la translocación t(15;17) o la expresión del gen PML/RAR-alfa (20). Es relevante señalar que la FDA indica que la seguridad y eficacia de Trisenox® combinado con ATRA en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Según la EMA, con datos actualizados hasta 2023, Trisenox® está aprobado para inducir la remisión y consolidación en pacientes adultos con LPA *de novo* de riesgo bajo a intermedio (con un recuento de células blancas $\leq 10 \times 10^3$ /uL), en combinación con ATRA, en aquellos casos que presenten la translocación t(15;17) y/o la expresión del gen PML/RAR α (21-24). Cabe recalcar que, en la ficha técnica, la EMA también establece que la seguridad y eficacia de Trisenox® no ha sido evaluada en pacientes pediátricos menores de 17 años y señala claramente que este medicamento no se recomienda para niños y adolescentes menores de 18 años.

El ácido trans-retinoico (ATRA), a diferencia de la quimioterapia convencional, induce la diferenciación de promielocitos y blastos a células mieloides maduras, facilitando su apoptosis, lo que en la práctica clínica se traduce en una mayor eficacia para inducir la remisión sin causar aplasia medular y en la mejora rápida de la coagulopatía de consumo, reduciendo así la morbimortalidad asociada a hemorragias e infecciones durante el tratamiento de inducción (25).

El ácido trans-retinoico (ATRA) cuenta con el número de registro sanitario "EE02117" otorgado por DIGEMID (26). Según la FDA, con información actualizada hasta 2023, el ATRA está autorizado para inducir la remisión en pacientes adultos y pediátricos de 1 año o más con leucemia promielocítica aguda (LPA), caracterizada por la translocación t(15;17) o la expresión del gen PML/RAR α . Además, está indicado en pacientes refractarios o que han recaído tras recibir quimioterapia con antraciclinas, o en aquellos

para quienes esta quimioterapia está contraindicada. Es relevante señalar que la dosis sugerida por la FDA es de 22,5 mg/m² por vía oral, administrada dos veces al día hasta lograr la remisión completa (27).

La dosis recomendada de ATO para el tratamiento combinado de pacientes con LPA *de novo* se ajusta en función del riesgo de recaída. A continuación, se presenta la dosis sugerida para pacientes con LPA *de novo* de riesgo bajo a intermedio, según la autorización de DIGEMID (**Tabla 1**).

Tabla 1. Régimen de dosificación para pacientes con LPA *de novo* de riesgo bajo a intermedio

Categoría de pacientes	Tratamiento	Inducción (ciclo 1)	Consolidación (4 ciclos)
Pacientes con recuento de leucocitos < 10x10 ⁹ /L	Phenacen	0.15 mg/kg/día desde el día 1 hasta la CR hematológica o durante 60 días. Si no se logra un CR hematológico en el día 60, suspenda el tratamiento.	0.15 mg/kg/día 5 días a la semana. 4 semanas con y 4 semanas sin, para un total de 4 ciclos
	ATRA (tretinoína)	Dosis según la información de prescripción de ATRA.	

La ficha técnica reporta que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 5 años.

I.3 Justificación de la evaluación

Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante Oficio N°001918-2024-GG/INEN, en el marco del artículo 13, numeral 13.8 y la décimo quinta disposición complementaria del Reglamento de la Ley N° 31336, Ley Nacional de Cáncer aprobado mediante Decreto Supremo N° 004-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables, efectos indeseables, certeza de la evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos

necesarios y costo-efectividad para la evaluación multicriterio de ATO más ATRA en pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto del uso de ATO más ATRA en comparación con ATRA más quimioterapia en pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo.

III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC

III.1. Formulación de pregunta PICO

La pregunta PICO inicial formulada en la solicitud del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN):

Tabla 2. Pregunta PICO inicial enviada por INEN:

Población	Menores de 18 años con diagnóstico <i>de novo</i> de leucemia promielocítica aguda con riesgo no alto
Intervención	Esquema de tratamiento de ácido trans-retinoico total (ATRA) más Trióxido de arsénico (ATO)
Comparación	Esquema de tratamiento de ácido trans-retinoico total (ATRA) más quimioterapia endovenosa (antraciclinas)
Outcome	Sobrevida global Tasa de respuesta completa Supervivencia general/libre de enfermedad (SSE) Calidad de vida Eventos adversos serios (en específico, cardiotoxicidad)

Para el ajuste de la población, se consultaron las guías de práctica clínica (GPC) de manejo de leucemia promielocítica aguda de la NCCN 2024 y de ESMO 2020. Se decidió tomar como referencia la nomenclatura utilizada por la GPC de ESMO de “riesgo no alto”, con su respectiva definición operacional basada en el conteo de leucocitos.

Para la intervención, se tomó en cuenta el estudio de Kutny et al. (37), titulado "Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group

AAML1331 Trial", con el fin de determinar la dosis y frecuencia de ATO y ATRA. Este estudio fue seleccionado porque evalúa específicamente a la población pediátrica, a diferencia de las guías disponibles, que se centran en recomendaciones para la población adulta (37).

En el ajuste del comparador, se decidió mantenerlo de manera similar a como fue presentado en la solicitud, con la precisión de que el uso de quimioterapia endovenosa se basa en antraciclinas, como daunorrubicina y mitoxantrona.

Como siguiente punto, se propuso cambiar el nombre del desenlace "tasa de respuesta completa" por "remisión completa", ya que este último es el término más adecuado para la población evaluada, especificando su definición operacional. De manera similar, se ajustó el nombre del desenlace "supervivencia general/libre de enfermedad (SSE)" a "supervivencia libre de enfermedad", aplicando el mismo criterio

Finalmente, se evaluó la evidencia disponible para determinar si el desenlace de supervivencia libre de enfermedad se puede considerar un desenlace subrogado válido. Producto de ello, no se encontró evidencia que permita determinar su adecuada correlación con un desenlace clínico final.

Para el ajuste de la PICO se contó con la participación del médico especialista en oncología del INEN y el representante del CFT de la misma institución, así como del equipo metodológico del Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud (CETS) del Instituto Nacional de Salud (INS). La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Pacientes menores de 18 años con diagnóstico <i>de novo</i> de leucemia promielocítica aguda de riesgo no alto ¹ sin tratamiento quimioterápico previo.
Intervención	Trióxido de arsénico (ATO) con ácido trans-retinoico (ATRA) como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación ² .
Comparación	Ácido trans-retinoico total (ATRA) más quimioterapia endovenosa basada en antraciclinas ³ .

Desenlaces	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida global ▪ Calidad de vida ▪ Eventos adversos serios <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Remisión completa⁴ ▪ Eventos adversos grado 3 y 4
-------------------	---

1. Recuento de leucocitos $\leq 10 \times 10^9/L$
2. *En inducción: ATRA, se administrará desde el día 1 por vía oral a la dosis de 25 mg/m²/día (redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba) fraccionado en 2 tomas por 30 días. ATO se administra en 0,15 mg/kg/día desde el día 1 hasta la CR hematológica o durante un máximo de 60 días. Si no se logra una remisión completa hematológica en el día 60, suspenda tratamiento. *En Consolidación: Primer ciclo de consolidación ATRA, 25 mg/m²/día dividido en 2 tomas por 15 días. ATO se administra en 0,15 mg/kg/día. Segundo ciclo de consolidación ATRA, 25 mg/m²/día dividido en 2 tomas por 15 días. ATO se administra en 0,15 mg/kg/día Tercer ciclo de consolidación ATRA, 25 mg/m²/día dividido en 2 tomas por 15 días ATO se administra en 0,15 mg/kg/día Cuarto ciclo de consolidación ATRA, 25 mg/m²/día dividido en 2 tomas por 15 días. ATO se administra en 0,15 mg/kg/día
3. (Daunomicina, mitoxantrona)
4. La remisión completa requiere que todos los siguientes criterios estén presentes durante al menos 4 semanas: Recuentos sanguíneos periféricos. El recuento de neutrófilos en sangre periférica debe ser $\geq 1.5 \times 10^9/L$ y las plaquetas deben ser más de $100 \times 10^9/L$. Aspirado y biopsia de médula ósea. La celularidad de la biopsia de médula ósea debe ser superior al 20% con maduración de todas las líneas celulares. La médula ósea debe contener menos del 5% de células blastocísticas y no deben ser detectadas varillas de Auer. Leucemia extramedular. No debe haber presencia de leucemia extramedular, como afectación del sistema nervioso central (SNC) o de tejidos blandos.

III.2. Graduación de los desenlaces

Luego de definir la pregunta PICO, se estableció una graduación de los desenlaces de acuerdo con su importancia para la toma de decisiones, siguiendo los lineamientos propuestos por el Grupo de Trabajo GRADE (28). Este proceso se llevó a cabo durante la reunión con los participantes para la validación de la pregunta PICO. Así, los desenlaces se clasificaron en: desenlaces críticos, desenlaces importantes y desenlaces de importancia limitada mediante diálogo deliberativo.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta ETS-EMC, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes. Cabe resaltar que, el desenlace remisión completa, no fue considerado como un desenlace crítico puesto que no se identificó evidencia que muestre que es un subrogado válido de un desenlace final. Sin embargo, teniendo en consideración su definición, entendida como la desaparición de toda evidencia de enfermedad, se decidió considerarlo como desenlace importante. Además, se determinó al desenlace de “supervivencia libre de enfermedad” como un desenlace de importancia limitada dado que no se encontró evidencia que lo validara como un desenlace subrogado.

Tabla 4. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevivencia global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Remisión completa	Importante
Supervivencia libre de enfermedad	Importancia limitada

IV METODOLOGÍA

IV.1. Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

A. Métodos de búsqueda

Para la identificación de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de ATO y ATRA como tratamiento de pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), *The Cochrane Library* (CENTRAL), LILACS (Biblioteca virtual en salud), Embase y *ClinicalTrials.gov* que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 18 de noviembre de 2024. Asimismo, se verificó las listas de referencias de los estudios identificados con la finalidad de incluir cualquier referencia adicional relevante.

Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1a**.

B. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados (ECA); y en ausencia de estos, estudios observacionales con grupos control que respondieran a la pregunta PICO de la presente evaluación. En ausencia de estudios comparativos directos, se consideró la búsqueda de estudios con comparación indirecta, en la cual estudios de un solo brazo hayan evaluado la intervención y el comparador en la población de interés; y que

presenten características similares en su población y los desenlaces evaluados. Esto de acuerdo con el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (29). No hubo restricciones por fecha de publicación o por idioma. Se excluyeron resultados publicados como cartas al editor, revisiones narrativas, resúmenes de congresos u otros formatos de reporte breve.

C. Selección de evidencia, extracción y síntesis de datos

El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica *Rayyan* (<https://www.rayyan.ai/>). Se consolidaron las referencias identificadas en cada una de las bases de datos y se removieron los registros duplicados utilizando la plataforma electrónica. Seguido de ello, se procedió a la selección de estudios considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Posteriormente, se extrajo la información de los estudios incluidos tal y como son provistos por los autores.

El flujograma de selección de la evidencia y los motivos de exclusión durante la fase de lectura a texto completo pueden ser consultados en los **Anexos 2 y 3**, respectivamente. Asimismo, la síntesis de los datos se muestra más adelante en la sección V.3.

D. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

La valoración del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el presente informe fue realizado por un evaluador empleando las siguientes herramientas metodológicas según sea el caso: *A Measurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2)* para la evaluación de RS con o sin metaanálisis (30), *Risk of Bias 1.0 Tool (RoB 1.0)* de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (31) y *the Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* para la evaluación de estudios observacionales (32).

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones sería determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (33). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio,

riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son evaluados en estudios observacionales). Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser “alta”, “moderada”, “baja”, o “muy baja”.

Si la evidencia para un desenlace proviene de ECA, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia alto, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en estos cinco aspectos: 1) riesgo de sesgo, 2) inconsistencia, 3) evidencia indirecta, 4) imprecisión, y 5) sesgo de publicación. Por otro lado, si la evidencia para un desenlace proviene de estudios observacionales, la valoración comienza con un nivel de certeza de evidencia bajo, y pueden disminuir su nivel de certeza según qué tan serias o no sean las limitaciones en los cinco aspectos mencionados previamente. Sin embargo, en caso no se presenten limitaciones en dicha evaluación, la certeza de evidencia puede aumentar dependiendo de la valoración de los aspectos de 1) tamaño de efecto de gran magnitud, 2) gradiente dosis-respuesta y 3) efecto de los potenciales factores de confusión residual.

F. Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se elaboró una tabla de resumen de evidencia (*Summary of Findings*, SoF por sus siglas en inglés) y el enunciado para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (34).

Luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos los desenlaces de interés, se asignó la certeza de evidencia global para la recomendación. Para ello, se consideró que, si la certeza de la evidencia es la misma para todos los desenlaces, entonces dicha certeza será la global para la recomendación. En contraste, si la certeza de la evidencia difiere a lo largo de los desenlaces, la menor calificación de la certeza de la evidencia para cualquier desenlace relevante determina la certeza global de la evidencia. La interpretación de los niveles de certeza de evidencia tanto para los desenlaces como para la recomendación de la ETS-EMC y el enunciado para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y enunciado
Certeza del resultado de un desenlace	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Estamos muy seguros de que el efecto real de la intervención se aproxima al efecto estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, estamos seguros que ... ”
Moderada (⊕⊕⊕○)	Confiamos moderadamente en la estimación del efecto: lo más probable es que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es posible que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, probablemente ... ”
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: es posible que el efecto real se aproxime al estimado en los estudios, pero es probable que sea sustancialmente diferente. “Al dar la intervención en lugar del comparador, podría ser que ... ”
Muy baja (⊕○○○)	Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: lo más probable es que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimado en los estudios. “Al dar la intervención en lugar del comparador, la evidencia es muy incierta sobre ... ”
Certeza global de una recomendación para ETS-EMC	
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es alta.
Moderada (⊕⊕⊕○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es moderada.
Baja (⊕⊕○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es baja.
Muy baja (⊕○○○)	Nuestra confianza en la evidencia usada para tomar la decisión es muy baja.

G. Evaluación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables

Los juicios sobre cuán sustanciales son los efectos tuvo en cuenta la magnitud absoluta del efecto (sea de beneficio o daño) de los desenlaces críticos e importantes y su certeza de evidencia. La magnitud de los efectos se determinó en base a los umbrales de magnitud de efecto establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG, por sus siglas en alemán)* (35), la agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Alemania, los cuales corresponden a umbrales fijos establecidos previamente a la formulación de la recomendación con el fin de evitar cualquier influencia en las decisiones.

El tamaño del efecto será cuantificado a través de medidas relativas como riesgo relativo (RR), Hazard Ratio (HR) o razón de tasa de incidencias (RTI), junto con el intervalo de

confianza al 95%. Se establecieron tres umbrales clínicos con el fin de diferenciar entre magnitudes de efecto “nulo”, “pequeño”, “moderado” y “grande” para cada desenlace crítico e importante. Para ser incluido en alguna de estas categorías, el límite superior del intervalo de confianza debe ser menor que el umbral respectivo para alcanzar la categoría correspondiente. Cada umbral se definió en base a las características del desenlace a evaluar: si el desenlace es dicotómico, si es un desenlace numérico no reportado por pacientes y si es un desenlace numérico reportado por pacientes; además de la relevancia del desenlace a evaluar: si es un desenlace crítico o un desenlace importante; y, por último, el nivel de certeza de evidencia (muy bajo, bajo, moderado y alto). Cuando el nivel de certeza de evidencia para el efecto en un desenlace es “muy bajo”, se categorizó como magnitud no cuantificable.

De acuerdo con las tres características de los desenlaces se ha establecido diferentes umbrales a considerar para cuantificar la magnitud de efecto, para mayor detalle de los umbrales fijos establecidos por IQWiG puede ver el **Anexo 1b**.

IV.2. Valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

Para corroborar si los desenlaces incluidos en la pregunta PICO guardan relación con los valores y preferencias de los pacientes; así como, la graduación de dichos desenlaces, se identificó la evidencia científica disponible respecto al valor o importancia relativa que la población de interés otorga a los desenlaces considerados, para lo cual se construyó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed). La fecha de búsqueda fue el 26 de noviembre de 2024. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1c**. Se seleccionaron aquellos estudios que presentaron información cualitativa o cuantitativa sobre el valor que le asignan los pacientes (población de la PICO) a los desenlaces de interés. Se seleccionaron RS o estudios primarios en inglés o español, sin restricciones por fecha de publicación.

IV.3. Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación de tTrióxido de arsénico (ATO) con ácido trans-retinoico (ATRA) como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación al tratamiento de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de novo de leucemia promielocítica aguda de riesgo no alto sin tratamiento

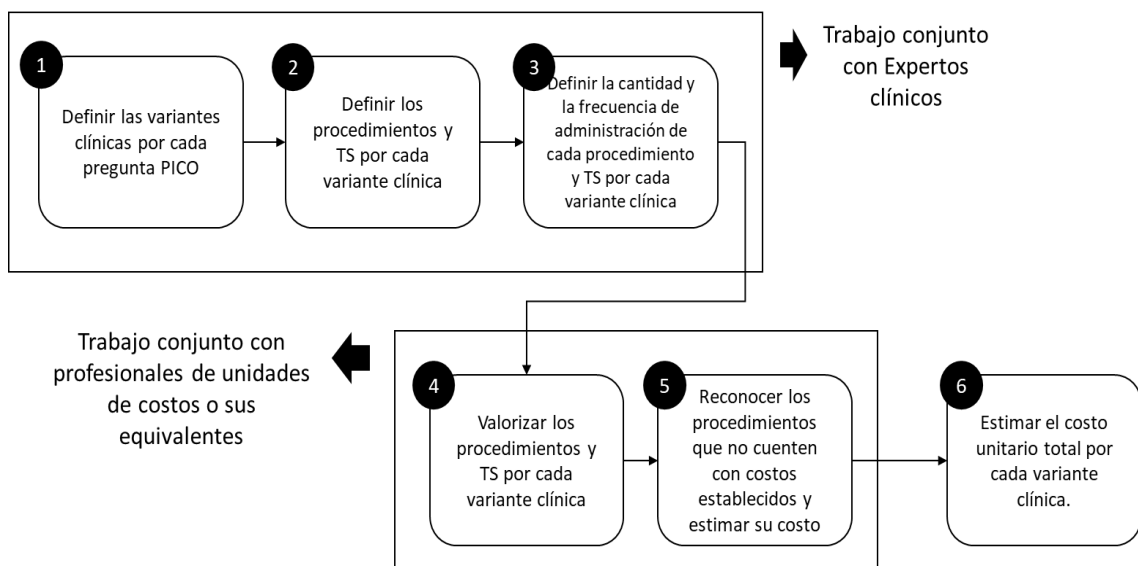
quimioterápico previo, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos (**Figura 1**). Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de un año, con estimación de costos bottom-up y enfoque epidemiológico de prevalencia, y no se aplicaron los índices inflacionarios ni la tasa de descuento, tampoco se aplicó un análisis de sensibilidad. Se realizaron los siguientes pasos:

- **Paso 1:** Se conceptualizó los diferentes estados de la Enfermedad de la población de la PICO definida mediante la revisión de las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el ministerio de salud (MINSA), INEN u otra institución que solicite la ETS-EMC y se complementará con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS-EMC sobre el mapa conceptual del modelo enfermedad con la finalidad de afinarlo y validarlo.
- **Paso 2:** Se procedió a revisar las guías de práctica clínica, procedimientos clínicos, normas técnicas sanitarias u otros documentos vigentes emitidos por el MINSA, INEN u otra institución que solicite la ETS-EMC con la finalidad de obtener los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. Por último, se complementó con el experto que solicitó la ETS-EMC sobre los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 3:** Juntamente con el experto que solicitó la ETS-EMC se definió las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas.
- **Paso 4:** Se procedió a valorizar cada procedimiento clínico, insumo o medicamento que son necesarios para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cada una de las variantes clínicas definidas. En primer término, se realizó una revisión de los costos de fuentes públicas oficiales (MINSA, SIS, u otro), seguido de los costos de

la IPRESS u organización que solicitó la ETS-EMC. Si de acuerdo con el modelo de enfermedad existe una prestación no costeada por la fuente principal consultada se procederá a utilizar el costo de otra fuente oficial pública según su disponibilidad.

- Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procederá a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial N° 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado.
- Paso 6:** Se estimó el producto de los costes unitarios, las cantidades, frecuencias y porcentajes de administración y aplicación de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos. Así como la adición de todos los productos de la valoración de los procedimientos clínicos, insumos o medicamentos, con la finalidad de obtener el valor estimado del costo unitario total por cada variante clínica.

Figura 1: Metodología de estimación de costos de enfermedad para la Evaluación Multicriterio para generar recomendaciones de uso de Tecnologías Sanitarias oncológicas de Alto Costo.



IV.4. Costo-efectividad

Para informar los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso del ATO más ATRA como tratamiento de pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo a nivel local (Perú), se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas realizadas por DIGEMID.

Así también, se consultó en las páginas web de agencias regionales que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) como el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia, la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) de Brasil, el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, la Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC) de Argentina, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Finalmente, se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios de costo-efectividad de ATO más ATRA para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 26 de noviembre de 2024, se utilizaron términos relacionados a la intervención, población, costo-efectividad y filtros para estudios a nivel latinoamericano. La estrategia de búsqueda puede ser consultada en el **Anexo 1d**. Se seleccionaron aquellos estudios que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación.

IV.5. Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad.

Para la obtención de la evidencia respecto al criterio de Carga de enfermedad, se revisó la información disponible en las páginas web de *Global Burden of Disease (GBD)*, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y del CDC - Perú. Adicionalmente, se realizó una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) con los términos para la población y carga de enfermedad ("*burden of disease*", "*burden*", "*DALY*").

Para la evaluación de la necesidad clínica del ATO más ATRA como tratamiento de pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo

no alto sin tratamiento quimioterápico previo, se revisó el PNUME aprobado mediante Resolución Ministerial N° 633-2023-MINSA y la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de enfermedades neoplásicas. Asimismo, se consultaron sobre los tratamientos recomendados por guías de práctica clínica (GPC) internacionales como la de *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* y la *European Society for Medical Oncology (ESMO)* para pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo, con el objetivo de determinar si las alternativas actualmente disponibles en PNUME eran consideradas opciones de tratamientos para estos pacientes.

Para informar el impacto en la equidad en salud de ATO más ATRA, se realizó una búsqueda de estudios sobre equidad en PubMed considerando los términos para la población objetivo, la intervención y equidad, aplicando filtros para estudios locales o regionales. La fecha de búsqueda fue el 26 de noviembre de 2024. Las estrategias de búsqueda detalladas para los diferentes criterios pueden ser consultadas en el **Anexo 1e**.

V RESULTADOS

V.1 CARGA DE ENFERMEDAD

La información identificada para este criterio está incluida en la introducción de este informe sección I.1. Cuadro clínico.

V.2 NECESIDAD CLÍNICA

La guía de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (*NCCN, por sus siglas en inglés*) y la guía de la Sociedad Europea de Oncología Médica (*ESMO, por sus siglas en inglés*) no brindan recomendaciones terapéuticas para la población pediátrica con LPA *de novo* con riesgo no alto (13,14). En Latinoamérica, la guía de práctica clínica de Chile (2018) para el manejo de la LPA en personas de 15 años y más, recomienda ATO más ATRA como primera línea de tratamiento en lugar de ATRA más quimioterapia basada en antraciclinas; sin embargo, no realiza una estratificación por nivel de riesgo (15). Asimismo, la última actualización de la guía de práctica clínica de Colombia (2023) para el manejo de la leucemia promielocítica aguda en niños, niñas y adolescentes, sugiere el uso de ATRA más ATO sin quimioterapia con antraciclinas en la fase de inducción para los pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* en riesgo no alto,

sin embargo esta recomendación viene dada por estudios basados exclusivamente en adultos (recomendación condicional a favor) (16).

Es importante mencionar que todas las opciones terapéuticas consideradas en el comparador (ATRA, daunorrubicina y mitoxantrona) están disponibles en la lista PNUME del año 2023 (36).

Considerando la información previa y teniendo en cuenta el comparador de la pregunta PICO, los representantes del grupo de trabajo valoraron este criterio por unanimidad como **“existe alternativa”**. La representante de la IPRESS solicitante precisó que, a pesar de que existe alternativa, ésta no es una opción de tratamiento para la población de interés en algunos de los países de la región.

V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD)

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

En total se identificaron 1048 artículos procedentes de cuatro bases de datos, de los cuales 478 fueron excluidos por ser duplicados y 548 fueron excluidos en el tamizaje de títulos y resumen. Luego, 22 estudios fueron seleccionados para su evaluación a texto completo tras lo cual, no se incluyó ningún estudio debido a que ninguno cumplió los criterios de elegibilidad para responder la pregunta PICO de interés. Para ver a detalle el flujo de selección de estudios y las razones de exclusión de estos, consultar el **Anexo 2 y 3**.

A continuación, se explicitan los motivos de exclusión de los estudios revisados a texto completo más relevantes. El estudio de Kutny et al. (2009) (37) se excluyó debido a que el grupo intervención y comparador recibieron trióxido de arsénico; es decir, el estudio no evaluó el esquema de interés para la presente pregunta PICO. Otros estudios como los de Cheng et al. (2013) (43) y los de Cheng et al. (2008) brindaron en su intervención ATO más ATRA y quimioterapia basada en antraciclina; es decir, el esquema de tratamiento brindado en la intervención no fue el de interés. Por otro lado, los estudios de Creutzig et al. (2010) (44), Zhang et al. (45), Gregory et al. (2009) (48) y Testi et al. (2018) (57), no brindaron trióxido de arsénico como parte del esquema terapéutico.

Además, se excluyeron estudios de un solo brazo, los cuales citaban a otras cohortes históricas; sin embargo, no realizaban alguna comparación estadística entre las cohortes (38, 39, 40, 42, 46, 49, 50, 51, 55, 56).

Respecto a los potenciales estudios que podían proporcionar evidencia indirecta (37-40), ninguno de ellos cumplió los criterios de selección para responder a la pregunta PICO de la presente ETS-EM. Esto debido a que los participantes incluidos presentaron diferencias importantes en sus características basales, los estudios no realizaban estratificación en base al tipo de riesgo, y/o los desenlaces fueron evaluados en diferentes tiempos de seguimiento.

Por último, se excluyeron cuatro resúmenes de conferencia de los cuales no se encontró publicado sus respectivos estudios completos (41, 52, 53, 54), y una revisión literaria (58).

B. Características de los estudios identificados

No se incluyó ningún estudio que cumpliera los criterios de elegibilidad para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

C. Calidad metodológica y riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Ningún estudio se incluyó que responder a la pregunta PICO de interés para la presente evaluación de tecnología sanitaria.

D. Principales resultados

- **Sobrevida global:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Eventos adversos serios:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Calidad de vida:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Tasa de respuesta completa:** No se encontró evidencia para este desenlace.
- **Eventos adversos de grado 3 o 4:** No se encontró evidencia para este desenlace.

Tabla 7. Resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Población: Pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda <i>de novo</i> con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo. Intervención: ATO más ATRA Comparador: ATRA más quimioterapia basada en antraciclinas Bibliografía por desenlace: No se encontraron estudios.								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: ATO más ATRA	Comparación: ATRA más quimioterapia basada en antraciclinas	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia absoluta (IC 95%)	Certeza de la evidencia	Interpretación
Sobrevida global	Crítico	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.						
Eventos adversos serios	Crítico	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.						
Calidad de vida	Crítico	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.						
Remisión completa	Importante	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.						
Eventos adversos de grado 3 o 4	Importante	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.						

ATO: Trióxido de arsénico
 ATRA: Ácido trans-retinóico

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO de interés. Considerando ello, la entidad evaluadora determinó este criterio como **“ningún estudio incluido”**.

V.5 BALANCE DE EFECTOS

A. Evidencia identificada respecto al valor o importancia relativa de los desenlaces por parte de la población de interés

No se identificaron estudios para establecer la priorización de desenlaces considerados en la presente ETS-EMC. Asimismo, se tomó en cuenta la solidez de los desenlaces finales clínicamente relevantes para los pacientes para conocer la importancia relativa que le otorga a los desenlaces (ver **tabla 5**).

B. Umbrales

Como no se incluyó ningún estudio para ninguno de los desenlaces considerados en la pregunta PICO, no se aplicaron los umbrales clínicos de *IQWiG* a ningún resultado.

C. Magnitud de los efectos deseables e indeseables de la tecnología sanitaria y valoración del balance de efectos.

Para determinar la magnitud de los efectos deseables e indeseables y la valoración del balance de efectos de ATO más ATRA en comparación con ATRA más quimioterapia como tratamiento para pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 29 de noviembre del 2024 (en adelante reunión de deliberación). En dicha reunión participó el equipo metodológico del CETS-INS y el Grupo de Trabajo conformado por representantes de la Red Oncológica Nacional (RON), la institución prestadora de servicios de salud (IPRESS) solicitante (INEN), la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), del Fondo Intangible Solidario de Salud (FISSAL), de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio prestacional del Ministerio de Salud (DGAIN), y de la Institución Administradora de Fondos de

Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud; quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Si se hubiera encontrado estudios sobre la eficacia y seguridad del ATO que responda a la pregunta PICO, este cuerpo de evidencia sería utilizado junto a los umbrales clínicos previamente definidos (ver **Anexo 1b**), y a la certeza de evidencia para cada desenlace, para obtener las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico (**Tabla 8**). En la presente evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio, no se incluyó ningún estudio para ninguno de los desenlaces de la pregunta PICO, por tanto, no se pudo determinar las magnitudes de efecto para cada desenlace crítico.

Tabla 8. Determinación de la magnitud de los efectos deseables e indeseables del uso del ATO más ATRA comparado con ATRA más quimioterapia.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia	Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos
Sobrevida global - mortalidad [CRÍTICO]	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.	
Sobrevida global - tiempo de supervivencia [CRÍTICO]	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.	
Calidad de vida [CRÍTICO]	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.	
Eventos adversos serios [CRÍTICO]	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.	
Remisión Completa [IMPORTANTE]	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.	
Eventos adversos de grado 3 a 4 [IMPORTANTE]	No se encontraron estudios que reporten información para este desenlace.	

Abreviaturas: IC: Intervalo de Confianza.

1. Magnitud de los efectos deseables (beneficios).

Considerando que no se encontró ningún estudio que evalúe la pregunta PICO, el grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que los efectos deseables son “desconocidos”, por lo que votaron por el juicio de **“no lo sé”**.

La representante de la DPCAN consideró su juicio como “trivial” al igual que la representante de la RON sustentando, que hay estudios descriptivos retrospectivos que si han demostrado un efecto beneficioso del ATO en el tratamiento de leucemia promielocítica; y la representante de la IPRESS solicitante, también consideró su juicio como “trivial refiriendo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incorporado el ATO por sus beneficios en la población de interés.

El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: 3 votos de los representantes de DPCAN, RON y IPRESS solicitantes como “trivial” y 4 votos de DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN como “No lo sé”.

2. Magnitud de los efectos indeseables (daños):

Considerando que no se encontró ningún estudio que evalúe la pregunta PICO, el grupo de trabajo consideró, por mayoría simple, que los efectos deseables son “desconocidos”, por lo que votaron por el juicio de **“no lo sé”**.

La representante de la DPCAN consideró su juicio como “trivial” sin mayor especificación, mientras que la representante de la RON explico que su juicio de “trivial” es debido a que hay estudios descriptivos retrospectivos que evalúan los efectos adversos del ATO en el tratamiento de leucemia promielocítica, mientras que la representante de la IPRESS solicitante, consideró su juicio como “trivial” debido a que refiere que la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza seguimiento a nivel mundial de la intervención evaluada, valorando sus efectos adversos.

El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: 3 votos de los representantes de DPCAN, RON y IPRESS solicitantes como “trivial” y 4 votos de DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN como “No lo sé”.

3. Balance entre los efectos deseables e indeseables.

Considerando que se calificó los efectos deseables (beneficios) como desconocidos, los efectos indeseables (daños) como desconocidos y no hubo ningún estudio para evaluar la certeza global de la evidencia, el grupo de trabajo decidió, por mayoría, que el balance de efectos es “desconocido” por lo que votaron por el juicio de **“No lo sé”**.

La representante de la DPCAN, considero su juicio como “varía”. La representante de la RON menciona que teniendo en cuenta que su juicio anterior en el balance de efectos

deseables fue trivial su juicio es “probablemente favorece la intervención”. La representante de la IPRESS solicitante, menciona que teniendo en cuenta que la guía de práctica clínica de leucemia promielocítica aguda de Colombia recomienda el uso de la intervención su voto es “probablemente favorece la intervención”.

El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: 1 voto de la representante de DPCAN como “varía”, 2 votos de la RON y IPRESS solicitantes como “Probablemente favorece a la intervención” y 4 votos de DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN como “No lo sé”.

V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN

Una tecnología sanitaria se considera innovadora si genera una mejora significativa en los desenlaces relevantes para la salud de los pacientes (desenlaces finales), ya sea en términos de mayor eficacia o seguridad en comparación con el mejor tratamiento disponible, basado en evidencia con certeza al menos moderada.

Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de **“tecnología sanitaria no innovadora”** debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”. En contraposición, la representante de la DPCAN consideró su juicio como “TS innovadora”. De igual manera, la representante de la RON y de la IPRESS solicitante, mencionan que teniendo en cuenta que sus juicios anteriores de que el balance de efectos “probablemente sí favorece a la intervención” se inclinan por considerarla como “TS innovadora”.

El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: 3 votos de los representantes de DPCAN, RON y IPRESS solicitantes como “TS innovadora” y 4 votos de DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN como “TS no innovadora”.

V.7 EQUIDAD

Esta dimensión valora el potencial impacto de la tecnología sobre la equidad en salud, considerando posibles efectos diferenciales en poblaciones desfavorecidas o con características que probablemente se asocien con desventajas o desigualdades.

Respecto a la búsqueda sistemática realizada, no se identificaron estudios realizados en Perú o en otro país de América Latina que evalúen el impacto del uso de ATO más ATRA en la equidad en salud en los pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo. Por lo que los participantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría simple que la equidad es “**desconocida**”.

La representante de la DPCAN votó como “**varía**” debido a que refiere que esta variable depende varios factores. La representante de la IPRESS solicitante, refiere que la equidad este probablemente aumente debido a que esta intervención se brinda en otros contextos y no tenerla en el nuestro podría limitar la equidad. Cabe mencionar que en este criterio no se emitió votación de parte de la representante de la RON, luego de varios llamados a votación, y habiéndose dado un tiempo prudencial de espera; no se pudo conectar a la reunión debido a problemas de conexión.

En resumen, la mayoría de los representantes del grupo de trabajo votaron por “no lo sé”, a excepción de la representante de la IPRESS quien votó por “probablemente aumentada” y la representante de RON quien se abstuvo de emitir su voto. Además, la representante de DPCAN emitió su voto como “**varía**”.

V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS)

Teniendo en cuenta la población de la pregunta PICO y de la reunión con expertos clínicos se planteó variantes clínicas (**Anexo 5 A**). La estimación de costos unitarios totales en el estudio de costo de enfermedad (COI) para el manejo de los pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo fue:

Tabla 9. Costos unitarios para el manejo de pacientes menores de 18 años con LPA *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo.

Tecnología Sanitaria	Variante Clínica	Procedimientos	Medicamentos e Insumos	Costo total Variante
Comparador: ATRA + Quimioterapia (Daunorubicina + Mitoxantrona)	LPA pediátrico 0 a 9 años + Esquema días Mínimo + ATRA+ Quimioterapia	34 437.00	10 703.27	45 140.27
	LPA pediátrico 10 a 18 años + Esquema días Mínimo + ATRA + Quimioterapia	34 437.00	22 212.38	56 649.38

	LPA pediátrico 0 a 9 años + Esquema días Máximo + ATRA + Quimioterapia	39 377.00	11 015.00	50 392.27
	LPA pediátrico 10 a 18 años + Esquema días Máximo + ATRA + Quimioterapia	39 377.00	22 836.38	62 213.38
Intervención: ATRA+ATO	LPA pediátrico 0 a 9 años: + Esquema días Mínimo+ ATRA + ATO	30 089.00	125 479.83	155 568.83
	LPA pediátrico 10 a 18 años + Esquema días Mínimo + ATRA+ ATO	28 129.00	298 995.29	327 124.29
	LPA pediátrico 0 a 9 años + Esquema días Máximo + ATRA + ATO	39 187.00	170 950.02	210 137.02
	LPA pediátrico 10 a 18 años+ Esquema días Máximo + ATRA+ ATO	39 187.00	501 622.22	540 809.22

Los detalles de los costos unitarios se pueden revisar en el **anexo 5**.

La diferencia de costos entre la intervención (ATRA más ATO) y el comparador (ATRA más quimioterapia basada en antraciclinas), en sus cuatro variantes clínicas, tuvo un costo mínimo de S/. 110 428.55 y un costo máximo de S/. 478 595.84 por paciente por año.

Tabla 10. Diferencia de costos entre ATO más ATRA comparado con ATRA más quimioterapia basada en antraciclinas

Variante Clínica	Costos unitarios (S/)		Diferencia de costos (S/)
	Comparador: ATRA más Daunorrubicina más Mitoxantrona	Tecnología Sanitaria: ATRA más ATO	(ATRA más ATO) -(ATRA más Daunorrubicina más Mitoxantrona)
Leucemia promielocítica aguda en pacientes pediátricos de 0 a 9 años sometidos a un esquema de tratamiento con un número mínimo de días.	45 140.27	155 568.83	110 428.55

Leucemia promielocítica aguda en pacientes pediátricos de 10 a 18 años sometidos a un esquema de tratamiento con un número mínimo de días.	56 649.38	327 124.29	270 474.91
Leucemia promielocítica aguda en pacientes pediátricos de 0 a 9 años sometidos a un esquema de tratamiento con un número máximo de días.	50 392.27	210 137.02	159 744.75
Leucemia promielocítica aguda en pacientes pediátricos de 10 a 18 años sometidos a un esquema de tratamiento con un número máximo de días.	62 213.38	540 809.22	478 595.84

El grupo de trabajo decidió por unanimidad considerar que la tecnología sanitaria evaluada genera **“costos extensos”**. Cabe mencionar que en este criterio no se emitió votación de parte de la representante de la RON, luego de varios llamados a votación, y habiéndose dado un tiempo prudencial de espera; no se pudo conectar a la reunión debido a problemas de conexión.

El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: 6 votos de los representantes de DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN, DPCAN, IPRESS solicitante con el juicio de “costos extensos”.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio local o regional sobre costo-efectividad del uso del ATO más ATRA en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo tanto, se valoró este criterio como **“ningún estudio incluido”** por mayoría simple. La representante de DPCAN y la representante de la IPRESS solicitante emitieron el juicio correspondiente a “varía”, sin mayor detalle sobre su justificación. Cabe mencionar que en este criterio no se emitió votación de parte de la representante de la RON, luego de varios llamados a votación, y habiéndose dado un tiempo prudencial de espera; no se pudo conectar a la reunión debido a problemas de conexión.

En resumen, la DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL y DGAIN emitieron sus votos por “ningún estudio incluido”, y la DPCAN e IPRESS solicitante emitieron su voto como “varia”. Sin votación por parte de RON.

VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS

El resumen de los juicios expresados por el grupo de trabajo, se resumen en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Resumen de los juicios emitidos por el Grupo de Trabajo.

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por los representantes del Grupo de Trabajo:

En pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto, sin tratamiento quimioterápico previo, no se recomienda el uso de trióxido de arsénico (ATO) más ácido trans-retinoico (ATRA) en lugar de ATRA más

quimioterapia basada en antraciclinas (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

Comentario: La recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo se basó en una votación unánime, concluyendo en no recomendar la intervención evaluada. Debido a problemas de conectividad, la representante de la RON no pudo emitir su voto final.

b. Justificación

Los representantes del grupo de trabajo basaron su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balance entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la ausencia de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la ausencia de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.		

VIII CONCLUSIONES

- Este informe de evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico (CFT) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

- La pregunta PICO formulada y validada fue la siguiente, **P**: pacientes menores de 18 años con diagnóstico de novo de leucemia promielocítica aguda de riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo; **I**: trióxido de arsénico (ATO) más ácido trans-retinoico (ATRA) como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación; **C**: ácido trans-retinoico total (ATRA) más quimioterapia endovenosa basada en antraciclinas; **O**: sobrevida global (crítico), eventos adversos serios (crítico), calidad de vida (crítico), remisión completa (importante) y evento adverso de grado 3 o 4 (importante). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.
- No se encontraron estudios que evalúen la eficacia y seguridad de trióxido de arsénico más ácido trans-retinóico en comparación con ácido trans-retinóico más quimioterapia basada en antraciclinas para la población de la PICO validada. Por lo tanto, no fue posible determinar los efectos deseables e indeseables de la Tecnología Sanitaria (TS), el balance de los efectos, ni la certeza de la evidencia.
- Los juicios expresados por los integrantes del grupo de trabajo fueron los siguientes: necesidad clínica: existe alternativa; efectos deseables: desconocidos (opción “no lo sé”); efectos indeseables (daños): desconocidos (opción “no lo sé”); certeza global de la evidencia: no se incluyó ningún estudio; balance de efectos: desconocidos (opción “no lo sé”); nivel de innovación: tecnología sanitaria no innovadora; equidad: desconocida (opción “no lo sé”); recursos necesarios: costos extensos; costo-efectividad: ningún estudio incluido.
- Finalmente, luego del dialogo deliberativo, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso de la combinación de trióxido de arsénico (ATO) más ácido trans-retinóico (ATRA) en pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Franko Omar GARCÍA SOLÓRZANO	Equipo metodológico	Dirección del proceso de ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.

		Búsqueda, selección, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía y brinda soporte para la realización de los marcos de la evaluación multicriterio para la formulación de la recomendación. Redacción del informe de la ETS-EMC.
Lesly Karem CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Elmer Jemoel FIESTAS SILDARRIAGA	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Gabriel Adolfo RAMOS POLO	Equipo económico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Rosdali DÍAZ CORONADO	Médico, especialista en oncología, Representante de la IPRESS solicitante (INEN), Grupo de Trabajo	Participación en ajuste de pregunta PICO, graduación de desenlaces y diálogo deliberativo del 29/11/2024.
Karina ALIAGA LLERENA	Comité farmacoterapéutico de la IPRESS solicitante (INEN)	Participación en ajuste de pregunta PICO, graduación de desenlaces.
Fátima MURO CIEZA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 29/11/2024. Votó solo hasta el criterio de "Nivel de Innovación".
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 29/11/2024.
Mery LUZ PILLACA	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 29/11/2024.
Shirley BLANCA GASPAR	Representante de la Dirección de Aseguramiento en Salud de la (DGAIN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 29/11/2024.
Flor MIRABAL VERAMENDI	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL, Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 29/11/2024.

Verónica PERALTA AGUILAR	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud – IAFAS (EsSalud), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 29/11/2024.
------------------------------------	---	---

X DECLARACIÓN DE INTERESES

Los profesionales participantes de la presente evaluación de tecnología sanitaria declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento técnico.

XI FINANCIAMIENTO

La presente evaluación de tecnología sanitaria fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

XII REFERENCIAS

1. Alodan K, Ablá O. Childhood Acute Promyelocytic Leukemia. *Comprehensive Hematology and Stem Cell Research*.2024.Pag:72-94.ISBN9780443157189. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-15717-2.00041-X>.
2. Gurnari C, Voso MT, Girardi K, Mastronuzzi A, Strocchio L. Acute Promyelocytic Leukemia in Children: A Model of Precision Medicine and Chemotherapy-Free Therapy. *Int J Mol Sci*. 11 de enero de 2021;22(2):642.
3. Sharma A, Yang J, Singh V. Epidemiology and early mortality patterns of acute promyelocytic leukemia in the United States. *Ann Hematol*. mayo de 2023;102(5):1053-62.
4. Chen Y, Kantarjian H, Wang H, Cortes J, Ravandi F. Acute promyelocytic leukemia: A population-based study on incidence and survival in the United States, 1975-2008. *Cancer*. diciembre de 2012;118(23):5811-8.
5. Iyer SG, Elias L, Stanchina M, Watts J. The treatment of acute promyelocytic leukemia in 2023: Paradigm, advances, and future directions. *Front Oncol*. 18 de enero de 2023;12:1062524.
6. Charles A Schiffer GU. Acute myeloid leukemia: Risk factors and prognosis - UpToDate [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2024].
7. Leyto-Cruz F. Leucemia mieloide aguda. *Rev Hematol Mex*. 2018 ene;19(1):24-40.
8. Charles A Schiffer SG. Acute myeloid leukemia: Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis - UpToDate [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2024].

9. Zhang L, Zhu X. Epidemiology, diagnosis and treatment of acute promyelocytic leukemia in children: the experience in china. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 10 de marzo de 2012;4(1):e2012012.
10. INEN - Guía de práctica clínica de leucemia promielocítica aguda. 2013. [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2024].
11. Osman AEG, Anderson J, Churpek JE, Christ TN, Curran E, Godley LA, et al. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Adults. *J Oncol Pract* [Internet]. noviembre de 2018 [citado 11 de noviembre de 2024]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JOP.18.00328>
12. SSanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avvisati G, Rayón C, Barbui T, Díaz-Mediavilla J, Fioritoni G, González JD, Liso V, Esteve J, Ferrara F, Bolufer P, Bernasconi C, Gonzalez M, Rodeghiero F, Colomer D, Petti MC, Ribera JM, Mandelli F. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000 Aug 15;96(4):1247-53. PMID: 10942364.
13. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1411>
14. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. junio de 2020;31(6):697-712.
15. MINSAL-Chile. Guía de Práctica Clínica Leucemia Aguda en personas de 15 años y más, 2018 [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/07/T3-Informe-busqueda-sintesis-efectividad-GPC-LA-2018.pdf>
16. MINSAL- Colombia. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de leucemia mieloide aguda en niños, niñas y adolescentes [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/gpc-deteccion-oportuna-leucemia-mieloide-aguda-ninos-ninas-adolescentes-v2-2022.pdf>
17. Zhang Y, Wang L, Zhang R, Qi P, Xie J, Shi H, et al. Long-term follow-up of children with acute promyelocytic leukemia treated with Beijing Children's Hospital APL 2005 protocol (BCH-APL 2005). *Pediatr Hematol Oncol*. 3 de octubre de 2019;36(7):399-409.
18. DIGEMID. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos: Phenasen [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
19. FDA. ARSENIC TRIOXIDE: PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/dd6d63e5-81a6-4212-b707-c354803255bf/dd6d63e5-81a6-4212-b707-c354803255bf.xml>
20. FDA. TRISENOX: PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/c6f1760b-1b0a-4e85-bdb5-b5554ba302d3/c6f1760b-1b0a-4e85-bdb5-b5554ba302d3.xml>

21. European Medicines Agency. Arsenic trioxide Accord [Internet]. 2020 [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arsenic-trioxide-medac>
22. European Medicines Agency. Arsenic trioxide Accord [Internet]. 2019 [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arsenic-trioxide-accord>
23. European Medicines Agency. Arsenic trioxide [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arsenic-trioxide-mylan-epar-product-information_en.pdf
24. European Medicines Agency. TRISENOX: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_en.pdf
25. Martín Del Pozo M, Cisneros De La Fuente E, Solano F, Martín ML, Serna JDL. El síndrome del ATRA como complicación del tratamiento en la leucemia promielocítica aguda. An Med Interna [Internet]. abril de 2001 [citado 12 de noviembre de 2024];18(4). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001000400006&lng=en&nrm=iso&tlng=en
26. DIGEMID. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos: Vesanoid [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
27. FDA. VESANOID: PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. [citado 12 de noviembre de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/020438s007s008lbl.pdf
28. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):395-400.
29. Instituto Nacional de Salud. Documento Técnico: «Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo» [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/ins/informes-publicaciones/3728070-documento-tecnico-evaluacion-multicriterio-para-generar-recomendaciones-de-uso-de-tecnologias-sanitarias-oncologicas-de-alto-costo>
30. Ciapponi A. AMSTAR-2: herramienta de evaluación crítica de revisiones sistemáticas de estudios de intervenciones de salud. Evid Actual En Práctica Ambulatoria [Internet]. 1 de abril de 2018 [citado 15 de abril de 2024];21(1). Disponible en: <https://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/article/view/6834>
31. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ. 18 de octubre de 2011;343:d5928.
32. Ottawa Hospital Research Institute. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [Internet]. 2000 [citado 21 de mayo de 2024]. Disponible en: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp

33. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* abril de 2011;64(4):401-6.
34. Santesso N, Glenton C, Dahm P, Garner P, Akl EA, Alper B, et al. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.* marzo de 2020;119:126-35.
35. IQWiG. General Methods - Version 7.0. Gen Methods [Internet]. 2023; Disponible en: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf
36. MINSA. Resolución Ministerial N.º 633-2023-MINSA: Aprobar el Documento Técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud, que como Anexo forma parte integrante de la presente Resolución Ministerial y que se publica en la sede digital del Ministerio de Salud [Internet]. 2023 [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4387054-633-2023-minsa>
37. Kutny MA, Alonzo TA, Ablá O, Rajpurkar M, Gerbing RB, Wang YC, Hirsch BA, Raimondi S, Kahwash S, Hardy KK, Hardy S, Meshinchi S, Gamis AS, Kolb EA, Feusner JH, Gregory J Jr. Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial. *JAMA Oncol.* 2022 Jan 1;8(1):79-87. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5206. PMID: 34762093; PMCID: PMC8587220.
38. Zhang L, Zhu X, Zou Y, Chen Y, Chen X. Effect of arsenic trioxide on the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China. *Int J Hematol.* 2011 Feb;93(2):199-205. doi: 10.1007/s12185-011-0768-0. Epub 2011 Feb 3. PMID: 21287409.
39. Czogała M, Pawińska-Wa Sikowska K, Ksiażek T, Sikorska-Fic B, Matysiak M, Rodziewicz-Konarska A, Chybicka A, Skalska-Sadowska J, Wachowiak J, Muszyńska-Roślan K, Krawczuk-Rybak M, Grabowski D, Kowalczyk J, Zielezińska K, Urański T, Tomaszewska R, Szczepański T, Karpińska-Derda I, Woszczyk M, Pohorecka J, Karolczyk G, Młynarski W, Mycko K, Badowska W, Skoczeń S, Balwierz W. Treatment Outcome and the Genetic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia in Children in Poland From 2005 to 2018. *Front Pediatr.* 2020 Mar 20;8:86. doi: 10.3389/fped.2020.00086. PMID: 32266181; PMCID: PMC7100382.
40. Kutny MA, Geyer S, Laumann KM, Gregory J, Willman CL, Stock W, Larson RA, Powell BL, Feusner JH. Outcome for pediatric acute promyelocytic leukemia patients at Children's Oncology Group sites on the Leukemia Intergroup Study CALGB 9710 (Alliance). *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Mar;66(3):e27542. doi: 10.1002/pbc.27542. Epub 2018 Nov 4. PMID: 30393935; PMCID: PMC6392047.
41. Jiashi Z, Hui J, Zhenghua L, Jingwei Y, Jingbo S, Hong L, et al. A comparison of two regimens for children with acute promyelocytic leukemia: A retrospective study. **Pediatr Blood Cancer**. 2013;60(Suppl 3):73. doi:10.1002/pbc.24719. 45th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP); 2013 Sep 25-28.
42. Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, Wang YC, Raimondi SC, Hirsch BA, Fu CH, Meshinchi S, Gamis AS, Feusner JH, Gregory JJ Jr. Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 10;35(26):3021-3029. doi: 10.1200/JCO.2016.71.6183. Epub 2017 Aug 2. PMID: 28767288; PMCID: PMC5590801.

43. Cheng Y, Zhang L, Wu J, Lu A, Wang B, Liu G. Long-term prognosis of childhood acute promyelocytic leukaemia with arsenic trioxide administration in induction and consolidation chemotherapy phases: a single-centre experience. *Eur J Haematol.* 2013 Dec;91(6):483-9. doi: 10.1111/ejh.12194. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24033687.
44. Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Urban C, Henze G, Kremens B, Lakomek M, Bourquin JP, Stary J, Reinhardt D. Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reduced cumulative anthracycline doses. *Br J Haematol.* 2010 May;149(3):399-409. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08107.x. Epub 2010 Mar 8. PMID: 20230404.
45. Zhang L, Chen YM, Zou Y, Chen XJ, Yang WY, Wang SC, Wang JX, Zhu XF. [Retrospective analysis of 76 children with acute promyelocytic leukemia]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009 Sep;47(9):710-3. Chinese. PMID: 20021798.
46. Huyong Zheng et al., Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study. *JCO* 39, 3161-3170(2021).DOI:10.1200/JCO.20.03096.
47. Cheng YF, Zhang LP, Lu AD, Liu GL, Wang B, Liu CF. [Can As₂O₃ improve the prognosis of childhood acute promyelocytic leukemia?--A single center experience]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2008 Jul;29(7):454-8. Chinese. PMID: 19035177.
48. Gregory J, Kim H, Alonzo T, Gerbing R, Woods W, Weinstein H, Shepherd L, Schiffer C, Appelbaum F, Willman C, Wiernik P, Rowe J, Tallman M, Feusner J. Treatment of children with acute promyelocytic leukemia: results of the first North American Intergroup trial INT0129. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 Dec;53(6):1005-10. doi: 10.1002/pbc.22165. PMID: 19743516; PMCID: PMC3508725.
49. Zhang X, Wu S, Yang J, Zhang G, Su Y, Zhang M, He J, Shi Y, Li W, Lu P, Lu D. Long-term retrospective study of retinoic acid combined with arsenic and chemotherapy for acute promyelocytic leukemia. *Int J Hematol.* 2023 Apr;117(4):530-537. doi: 10.1007/s12185-022-03507-5. Epub 2022 Dec 29. PMID: 36580227.
50. Hiroyuki Takahashi, Shiro Tanaka, Yuki Yuza, Yuka Iijima-Yamashita, Daisuke Hasegawa, Hiroshi Moritake, Kiminori Terui, Shotaro Iwamoto, Akira Shimada, Jun Matsubayashi, Takao Deguchi, Yoshiko Hashii, Nobutaka Kiyokawa, Hayato Miyachi, Akiko Moriya Saito, Takashi Taga, Souichi Adachi, Daisuke Tomizawa; Safety and Efficacy of Arsenic Trioxide in the Treatment of Newly Diagnosed Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Results from the JPLSG AML-P13 Study. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 6160–6161. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-162177>
51. Kutny M, Alonzo T, Gerbing R, Gamis YC, Wang A, Kolb EA, et al. Supportive care to minimize early death during induction for pediatric patients with acute promyelocytic leukemia (APL); A report from the Children's Oncology Group trial AAML1331. **Pediatr Blood Cancer.** 2020;67(Suppl 4):Abstract L634124036. Presented at: 52nd Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP); 2020 Oct 14-17; Virtual. doi:10.1002/pbc.28742.
52. Takahashi H, Watanabe T, Kinoshita A, Yuza Y, Moritake H, Terui K, Iwamoto S, Nakayama H, Shimada A, Kudo K, Taki T, Yabe M, Matsushita H, Yamashita Y, Koike K, Ogawa A, Kosaka Y, Tomizawa D, Taga T, Saito AM, Horibe K, Nakahata T, Miyachi H, Tawa A, Adachi S. High event-free survival rate with minimum-dose-anthracycline treatment in childhood acute promyelocytic leukaemia: a nationwide prospective study by

- the Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group. *Br J Haematol.* 2016 Aug;174(3):437-43. doi: 10.1111/bjh.14068. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27029412.
53. Pardo-Gonzalez CA, Lagos-Ibarra JJ, Linares-Ballesteros A, Sarmiento-Urbina IC, Contreras-Acosta AD, Cabrera-Bernal EV, et al. Results of the implementation of the PETHEMA LPA 99 protocol for treating children with acute promyelocytic leukemia in Bogotá, Colombia. **Rev Fac Med (Bogotá).** 2021;69(2):e202. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1287984>.
54. Testi AM, Pession A, Diverio D, Grimwade D, Gibson B, de Azevedo AC, Moran L, Leverger G, Elitzur S, Hasle H, van der Werff ten Bosch J, Smith O, De Rosa M, Piciocchi A, Lo Coco F, Foà R, Locatelli F, Kaspers GJL. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for Childhood APL. *Blood.* 2018 Jul 26;132(4):405-412. doi: 10.1182/blood-2018-03-836528. Epub 2018 May 22. Erratum in: *Blood.* 2023 Mar 16;141(11):1365. doi: 10.1182/blood.2022017903. PMID: 29789356.
55. Masetti R, Muratore E, Leardini D, Baccelli F, Pession A, Prete A, Locatelli F. Chemotherapy-free treatment for acute promyelocytic leukemia: the pediatric view of a revolutionary tale. *Front Oncol.* 2023 Apr 14;13:1135350. doi: 10.3389/fonc.2023.1135350. PMID: 37124521; PMCID: PMC10145906
56. Pardo-Gonzalez CA, Lagos-Ibarra JJ, Linares-Ballesteros A, Sarmiento-Urbina IC, Contreras-Acosta AD, Cabrera-Bernal EV, Uribe-Botero GI, Barros-García G, Aponte-Barrios NH. Results of the implementation of the PETHEMA LPA 99 protocol for treating children with acute promyelocytic leukemia in Bogotá, Colombia. *Rev. Fac. Med. [Internet].* 1 de abril de 2021 [citado 15 de diciembre de 2024];69(2):e80152. Disponible en: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/80152>
57. Testi AM, Pession A, Diverio D, Grimwade D, Gibson B, de Azevedo AC, Moran L, Leverger G, Elitzur S, Hasle H, van der Werff ten Bosch J, Smith O, De Rosa M, Piciocchi A, Lo Coco F, Foà R, Locatelli F, Kaspers GJL. Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for Childhood APL. *Blood.* 2018 Jul 26;132(4):405-412. doi: 10.1182/blood-2018-03-836528. Epub 2018 May 22. Erratum in: *Blood.* 2023 Mar 16;141(11):1365. doi: 10.1182/blood.2022017903. PMID: 29789356.
58. Masetti R, Muratore E, Leardini D, Baccelli F, Pession A, Prete A, Locatelli F. Chemotherapy-free treatment for acute promyelocytic leukemia: the pediatric view of a revolutionary tale. *Front Oncol.* 2023 Apr 14;13:1135350. doi: 10.3389/fonc.2023.1135350. PMID: 37124521; PMCID: PMC10145906.

XIII ANEXOS

ANEXO 1. DESCRIPCIÓN DE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Anexo 1a. Estrategias de búsqueda para eficacia y seguridad

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 18/11/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 18/11/2024		Resultados	
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	("leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms] OR "leukemia promyelocytic acute"[Text Word] OR "acute promyelocytic leukemia*"[Text Word] OR "acute promyelocytic leukaemia*"[Text Word] OR "acute promyelocyte leukaemia*"[Text Word] OR "acute promyelocyte leukemia*"[Text Word] OR "progranulocytic leukemia*"[Text Word] OR "progranulocytic leukemia*"[Text Word] OR "AML M3"[Text Word] OR "M3 ANLL"[Text Word])	11 460
	2	("Child"[MeSH Terms] OR "child*"[Text Word] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "preschool child*"[Text Word] OR "preschool"[Text Word] OR "pre school*"[Text Word] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescen*"[Text Word] OR "teen*"[Text Word] OR "preteen*"[Text Word] OR "pre teen*"[Text Word] OR "youth*"[Text Word] OR "Pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*"[Text Word] OR "paediatric*"[Text Word] OR "perinatal*"[Text Word] OR "neonat*"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word])	5 062 566
	3	#1 AND #2	1 811
Intervención	4	("Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Text Word] OR "As2O3"[Text Word] OR "arsenic iii oxide"[Text Word] OR "arsenous anhydride"[Text Word] OR "arsenious anhydride"[Text Word] OR "diarsenic trioxide"[Text Word] OR "Trisenox"[Text Word] OR "Trixenox"[Text Word] OR "tetraarsenic oxide"[Text Word] OR "As4O6"[Text Word] OR "Arsenolite"[Text Word] OR "tetra arsenic oxide"[Text Word] OR "tetra arsenic oxide"[Text Word] OR "tetraarsenic hexaoxide"[Text Word] OR "arsenic sesquioxide"[Text Word] OR "arsenicum album"[Text Word] OR "arsenious acid"[Text Word] OR "arsenious oxide"[Text Word] OR "arsenious trioxide"[Text Word] OR "arsenite"[Text Word] OR "Arsenolite"[Text Word] OR "arsenous acid"[Text Word] OR "arsenous acid anhydride"[Text Word] OR "arsenous oxide"[Text Word] OR "arsentrioxide"[Text Word] OR "white arsenic"[Text Word] OR "ATO"[tiab])	15 520
Final	5	#3 AND #4	289

Base de datos: Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) y Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)

Plataforma: The Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 18/11/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 18/11/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	MeSH descriptor: [Leukemia, Promyelocytic, Acute] explode all trees	188
	2	("leukemia, promyelocytic, acute" OR "Acute Promyelocytic Leukemia" OR "Acute Promyelocytic Leukaemia" OR "acute promyelocyte leukaemia" OR "acute promyelocyte leukemia" OR "progranulocytic leukemia" OR "progranulocytic leukemia" OR "AML M3" OR "M3 ANLL"):ti,ab,kw	524
	3	#1 OR #2	524
	4	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	83 242
	5	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	46 801
	6	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	138 801
	7	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1 055
	8	"Child" OR "children" OR "preschool" OR "Infant" OR "infants" OR "Adolescent" OR "adolescents" OR "teen" OR "teens" OR "youth" OR "youths" OR "Pediatrics" OR "paediatrics" OR "perinatal" OR "neonatal" OR "newborn" OR "newborns" OR "postnatal" OR "perinatal"	380 078
	9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	380 087
Intervención	10	("Arsenic Trioxide" OR "As2O3" OR "Arsenic(III) Oxide" OR "Arsenous Anhydride" OR "arsenious anhydride" OR "Diarsenic Trioxide" OR "Trisenox" OR "Trixenox" OR "Tetraarsenic Oxide" OR "As4O6" OR "Arsenolite" OR "Tetra-Arsenic Oxide" OR "Tetra Arsenic Oxide" OR "Tetraarsenic Hexaoxide" OR "arsenic sesquioxide" OR "arsenic trioxyde" OR "arsenicum album" OR "arsenious acid" OR "arsenious oxide" OR "arsenious trioxide" OR "arsenite" OR "arsenolite" OR "arsenous acid" OR "arsenous acid anhydride" OR "arsenous oxide" OR "arsentrioxide" OR "white arsenic"):ti,ab,kw	298
	11	#3 AND #9 AND #10	41
Final	11	CDSR:1 CENTRAL:40	41

Base de datos: LILACS			
Plataforma: Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)			
Fecha de búsqueda: 18/11/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 18/11/2024			Resultados
Concepto	N°	Concepto	N°
Población	1	("Leucemia Promielocítica Aguda" OR "Leucemia Mieloide Aguda M3" OR "Leucemia Progranulocítica")	125
	2	("Niño" OR "Niña" OR "Niños" OR "Niñas" OR "Menores" OR "Adolescente" OR "Adolescentes" OR "preescolar" OR "preescolares" OR "lactante" OR "lactantes" OR "infante" OR "infantes" OR "Niños preescolares" OR "Niño preescolar" OR "Niñas preescolares" OR "Niña preescolar" OR "escolares" OR "universitarios")	240 765

	3	#1 AND #2	1 362
Intervención	4	("ATO Anhídrido Arsenioso" OR "Arsenolita" OR "As203" OR "As4O6" OR "Hexaóxido Tetra Arsénico" OR "Hexaóxido Tetraarsénico" OR "Naonobin" OR "Trisenox" OR "Trixenox" OR "Trióxido de Diarsénico" OR "Óxido Arsénico" OR "As4O6" OR "Óxido Tetra Arsénico" OR "Óxido de Arsénico" OR "As203" OR "Óxido de Tetraarsénico")	9
Final	5	#3 AND #4	216

Base de datos: EMBASE			
Plataforma: EMBASE (https://www.embase.com/)			
Fecha de búsqueda: 18/11/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 18/11/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	('promyelocytic leukemia'/exp OR 'acute promyelocyte leukaemia':ti,ab,kw OR 'acute promyelocyte leukemia':ti,ab,kw OR 'acute promyelocytic leukaemia':ti,ab,kw OR 'acute promyelocytic leukemia':ti,ab,kw OR 'leukaemia, promyelocytic, acute':ti,ab,kw OR 'leukemia, promyelocytic, acute':ti,ab,kw OR 'promyelocyte leukaemia':ti,ab,kw OR 'promyelocyte leukemia':ti,ab,kw OR 'promyelocytic leukaemia':ti,ab,kw OR 'promyelocytic leukemia':ti,ab,kw)	20 718
	2	('child'/exp OR 'adolescent'/exp OR 'preschool':ti,ab,kw OR 'Infant*':ti,ab,kw OR 'adolescen*':ti,ab,kw OR 'youth*':ti,ab,kw OR 'pediatric*':ti,ab,kw OR 'paediatric':ti,ab,kw OR 'newborn*':ti,ab,kw OR 'neonat*':ti,ab,kw)	5 032 808
	3	#1 AND #2	2 407
Intervención	4	('arsenic trioxide'/exp OR 'ATO':ti,ab,kw OR 'As2O3':ti,ab,kw OR 'arsenic iii oxide':ti,ab,kw OR 'arsenous anhydride':ti,ab,kw OR 'arsenious anhydride':ti,ab,kw OR 'diarsenic trioxide':ti,ab,kw OR 'Trisenox':ti,ab,kw OR 'Trixenox':ti,ab,kw OR 'tetraarsenic oxide':ti,ab,kw OR 'As4O6':ti,ab,kw OR 'Arsenolite':ti,ab,kw OR 'tetra arsenic oxide':ti,ab,kw OR 'tetra arsenic oxide':ti,ab,kw OR 'tetraarsenic hexaoxide':ti,ab,kw OR 'arsenic sesquioxide':ti,ab,kw OR 'arsenicum album':ti,ab,kw OR 'arsenious acid':ti,ab,kw OR 'arsenious oxide':ti,ab,kw OR 'arsenious trioxide':ti,ab,kw OR 'arsenite':ti,ab,kw OR 'Arsenolite':ti,ab,kw OR 'arsenous acid':ti,ab,kw OR 'arsenous acid anhydride':ti,ab,kw OR 'arsenous oxide':ti,ab,kw OR 'arsentrioxide':ti,ab,kw OR 'white arsenic':ti,ab,kw)	20 373
Final	5	#3 AND #4	505

Base de datos: ClinicalTrials			
Plataforma: ClinicalTrials.gov			
Fecha de búsqueda: 18/11/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 18/11/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	Acute Promyelocytic Leukemia	166
Intervención	2	arsenic trioxide	146
Final	3	#1 AND #2	41

Anexo 1b. Umbrales clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*:

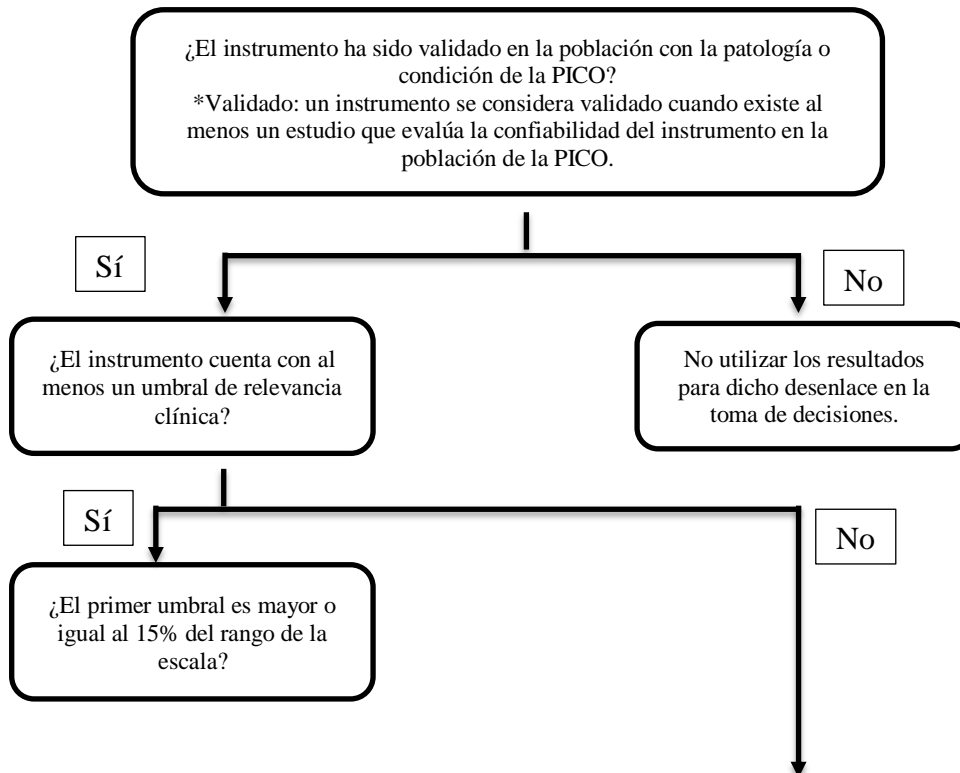
Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos:

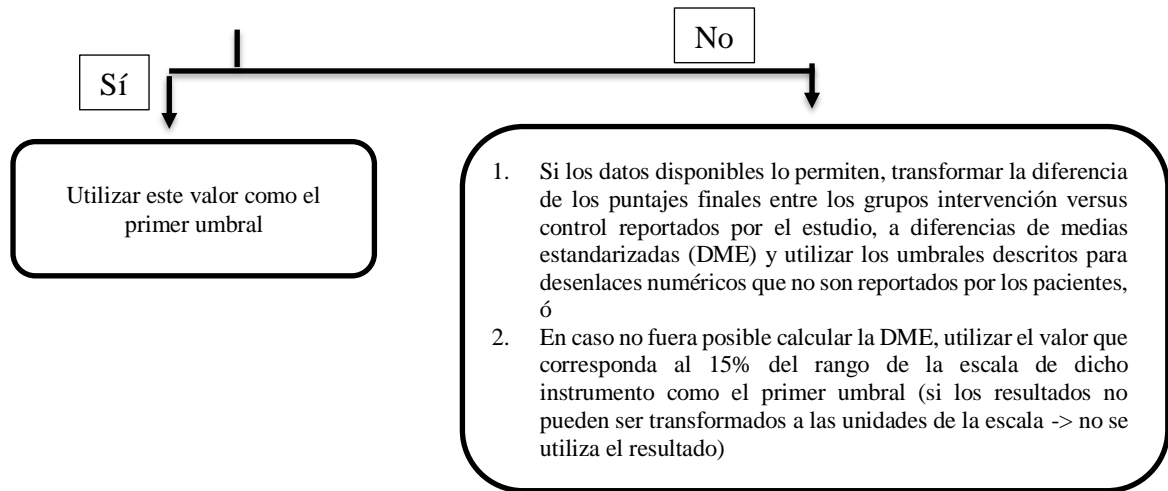
Magnitud del Ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:		
	Mortalidad	Otros desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo $\geq 5\%$	No aplica
Moderada	0.95	0.90	0.80
Pequeña	1.00	1.00	0.90
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística		<0.90

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos no reportados por pacientes:

Magnitud de la diferencia de medias estandarizada (DME)	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:	
	Desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.5	No aplica
Moderada	0.3	0.4
Pequeña	0.2	0.2
Nula (sin diferencia)	Sin diferencia estadística	

Umbrales clínicos para desenlaces numéricos reportados por pacientes:





Una vez obtenido el primer umbral, los siguientes umbrales se calcularán utilizando los múltiplos basados en la d de Cohen de la siguiente manera:

- Umbral que diferencia un efecto de magnitud pequeña de una moderada (U2) = valor del primer umbral (U1) x 2.5.
- Umbral que diferencia un efecto de magnitud moderada de una grande (U3) = valor del primer umbral (U1) x 4.

		<p>choice*[Title/Abstract] OR "decision board"[Title/Abstract] OR "decision analy*[Title/Abstract] OR "decision-support"[Title/Abstract] OR "decision tool*[Title/Abstract] OR "decision aid*[Title/Abstract] OR "discrete choice*[Title/Abstract] AND ("patient*[Title/Abstract] OR "user*[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])))) OR ("Decision Support Techniques"[MeSH Terms] OR ("health"[Title] AND "utilit*[Title]) OR "gamble*[Title/Abstract] OR "prospect theory"[Title/Abstract] OR "preference score"[Title/Abstract] OR "preference elicitation"[Title/Abstract] OR "health utilit*[Title/Abstract] OR "utility value*[Title/Abstract] OR "utility score*[Title/Abstract] OR "utility estimate*[Title/Abstract] OR "health state"[Title/Abstract] OR "feeling thermometer*[Title/Abstract] OR "best worst scaling"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade off"[Title/Abstract] OR "TTO"[Title/Abstract] OR "probability trade off"[Title/Abstract] OR "utility score"[Title/Abstract] OR "preference based"[Title/Abstract] OR "preference score*[Title/Abstract] OR "multiattribute"[Title/Abstract] OR "multi attribute"[Title/Abstract] OR "euroqol 5d"[Title/Abstract] OR "EuroQol5D"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "EQ 5D"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "SF 6D"[Title/Abstract] OR "HUI"[Title/Abstract] OR "15D"[Title/Abstract])</p>	
Revisión sistemática	4	<p>((("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH] OR systematic review*[TIAB] OR systematic overview*[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MeSH]) OR (cochrane[TIAB] OR embase[TIAB] OR psychlit[TIAB] OR psyclit[TIAB] OR psychinfo[TIAB] OR psycinfo[TIAB] OR cinahl[TIAB] OR cinhal[TIAB] OR "science citation index"[TIAB] OR bids[TIAB] OR cancerlit[TIAB]) OR (reference list*[TIAB] OR bibliograph*[TIAB] OR hand-search*[TIAB] OR "relevant journals"[TIAB] OR manual search*[TIAB]) OR (("selection criteria"[TIAB] OR "data extraction"[TIAB] AND "Review"[PT])) NOT ("Comment"[PT] OR "Letter"[PT] OR "Editorial"[PT] OR ("Animals"[MeSH] NOT ("Animals"[MeSH] AND "Humans"[MeSH])))</p>	628 782
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	3

Anexo 1d. Estrategias de búsqueda para evidencia económica

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 26/11/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 26/11/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms] OR "leukemia promyelocytic acute"[Text Word] OR "acute promyelocytic leukemia*"[Text Word] OR "acute promyelocytic leukaemia*"[Text Word] OR "acute promyelocyte leukaemia*"[Text Word] OR "acute promyelocyte leukemia*"[Text Word] OR "progranulocytic leukemia*"[Text Word] OR "progranulocytic leukemia*"[Text Word] OR "AML M3"[Text Word] OR "M3 ANLL"[Text Word]	11 361
	2	"Child"[MeSH Terms] OR "child*"[Text Word] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "preschool child*"[Text Word] OR "preschool"[Text Word] OR "pre school*"[Text Word] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescen*"[Text Word] OR "teen*"[Text Word] OR "preteen*"[Text Word] OR "pre teen*"[Text Word] OR "youth*"[Text Word] OR "Pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*"[Text Word] OR "paediatric*"[Text Word] OR "perinatal*"[Text Word] OR "neonat*"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word] OR "postnatal*"[Text Word] OR "perinatal*"[Text Word] OR "post natal*"[Text Word] OR "postpartum"[Text Word] OR "boy"[Text Word] OR "baby"[Text Word] OR "babies"[Text Word] OR "toddler*"[Text Word] OR "boys"[Text Word] OR "boyhood"[Text Word] OR "girl"[Text Word] OR "girls"[Text Word] OR "girlhood"[Text Word] OR "Kid"[Text Word] OR "kids"[Text Word] OR "school age*"[Text Word] OR "schoolchild*"[Text Word] OR "junior*"[Text Word] OR "juvenil*"[Text Word] OR "minor"[Text Word] OR "pre pubert*"[Text Word] OR "prepubert*"[Text Word] OR "prepubescent"[Text Word] OR "Puberty"[MeSH Terms] OR "pubert*"[Text Word] OR "pubescent*"[Text Word] OR "pueril*"[Text Word] OR "sibling*"[Text Word]	5 475 368
Intervención	3	"Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Text Word] OR "As2O3"[Text Word] OR "arsenic iii oxide"[Text Word] OR "arsenous anhydride"[Text Word] OR "arsenious anhydride"[Text Word] OR "diarsenic trioxide"[Text Word] OR "Trisenox"[Text Word] OR "Trixenox"[Text Word] OR "tetraarsenic oxide"[Text Word] OR "As4O6"[Text Word] OR "Arsenolite"[Text Word] OR "tetra arsenic oxide"[Text Word] OR "tetra arsenic oxide"[Text Word] OR "tetraarsenic hexaoxide"[Text Word] OR "arsenic sesquioxide"[Text Word] OR "arsenicum album"[Text Word] OR "arsenious acid"[Text Word] OR "arsenious oxide"[Text Word] OR "arsenious trioxide"[Text Word] OR "arsenite"[Text Word] OR "Arsenolite"[Text Word] OR "arsenous acid"[Text Word] OR "arsenous acid anhydride"[Text Word] OR "arsenous oxide"[Text Word] OR "arsentrioxide"[Text Word] OR "white arsenic"[Text Word]	13 078

<p>Estudios Económicos</p>	<p>4</p>	<p>"economics"[MeSH Major Topic:noexp] OR "costs and cost analysis"[MeSH Major Topic] OR ("economic"[Title/Abstract] AND "model*"[Title/Abstract]) OR "cost minimi*"[Title/Abstract] OR "cost utilit*"[Title/Abstract] OR "health utilit*"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract] OR "economic review*"[Title/Abstract] OR "cost outcome"[Title/Abstract] OR "cost analys*"[Title/Abstract] OR "economic analys*"[Title/Abstract] OR ("budget*"[Title/Abstract] AND "impact analys*"[Title/Abstract]) OR "cost effective*"[Title] OR "pharmacoeconomic*"[Title] OR "pharmaco economic*"[Title] OR "cost-benefit"[Title] OR "costs"[Title] OR "cost effective*"[Other Term] OR "pharmacoeconomic*"[Other Term] OR "pharmaco economic*"[Other Term] OR "cost-benefit"[Other Term] OR "costs"[Other Term] OR "life year"[Title/Abstract] OR "life years"[Title/Abstract] OR "qaly*"[Title/Abstract] OR "cost benefit analys*"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness analys*"[Title/Abstract] OR ("cost"[Title] OR "economic*"[Title] OR "cost"[Other Term] OR "economic*"[Other Term]) AND ("costs"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "markov"[Title/Abstract]))</p>	<p>274 108</p>
<p>Latinoamérica</p>	<p>4</p>	<p>"aruba"[MeSH Terms] OR "aruba"[All Fields] OR ("argentina"[MeSH Terms] OR "argentina"[All Fields]) OR "Antigua and Barbuda"[All Fields] OR ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields]) OR "Brasil"[All Fields] OR ("bolivia"[MeSH Terms] OR "bolivia"[All Fields]) OR "British Virgin Islands"[All Fields] OR ("belize"[MeSH Terms] OR "belize"[All Fields]) OR ("barbados"[MeSH Terms] OR "barbados"[All Fields]) OR ("bahamas"[MeSH Terms] OR "bahamas"[All Fields]) OR ("chile"[MeSH Terms] OR "chile"[All Fields]) OR ("cuba"[MeSH Terms] OR "cuba"[All Fields]) OR "Costa Rica"[All Fields] OR ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields]) OR "Cayman Islands"[All Fields] OR ("curacao"[MeSH Terms] OR "curacao"[All Fields]) OR ("ecuador"[MeSH Terms] OR "ecuador"[All Fields]) OR "El Salvador"[All Fields] OR "French Guiana"[All Fields] OR ("guatemala"[MeSH Terms] OR "guatemala"[All Fields]) OR ("guadeloupe"[MeSH Terms] OR "guadeloupe"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("haiti"[MeSH Terms] OR "haiti"[All Fields]) OR ("guyana"[MeSH Terms] OR "guyana"[All Fields]) OR ("grenada"[MeSH Terms] OR "grenada"[All Fields]) OR "Dominican Republic"[All Fields] OR "Republica Dominicana"[All Fields] OR ("dominica"[MeSH Terms] OR "dominica"[All Fields]) OR ("honduras"[MeSH Terms] OR "honduras"[All Fields]) OR ("jamaica"[MeSH Terms] OR "jamaica"[All Fields]) OR ("martinique"[MeSH Terms] OR "martinique"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("mexico"[MeSH Terms] OR "mexico"[All Fields]) OR ("nicaragua"[MeSH Terms] OR "nicaragua"[All Fields]) OR ("paraguay"[MeSH Terms] OR "paraguay"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("peru"[MeSH Terms] OR "peru"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR ("panama"[MeSH Terms] OR "panama"[All Fields]) OR "Puerto Rico"[All Fields] OR "Panama Canal Zone"[All Fields] OR "Saint Martin"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR "Saint Barthelemy"[All Fields] OR ("suriname"[MeSH Terms] OR "suriname"[All Fields]) OR "st lucia"[All Fields] OR "st kitts and nevis"[All Fields] OR "sint maarten dutch part"[All Fields] OR "st vincent and the</p>	<p>1 188 082</p>

		grenadines"[All Fields] OR "st martin"[All Fields] OR "Turks and Caicos Islands"[All Fields] OR "Trinidad and Tobago"[All Fields] OR ("uruguay"[MeSH Terms] OR "uruguay"[All Fields]) OR ("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) OR "virgin islands u s"[All Fields] OR (("venezuela"[MeSH Terms] OR "venezuela"[All Fields]) AND "RB"[All Fields]) OR "Latin America"[All Fields] OR "Latin American"[All Fields] OR "America Latina"[All Fields] OR "South America"[MeSH Terms] OR "Latin America"[MeSH Terms] OR "Central America"[MeSH Terms] OR "Central American"[All Fields] OR "South American"[All Fields]	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	0

Adicionalmente se buscó en el repositorio de RedETSA evaluaciones económicas de la región. No se encontró ninguna evaluación económica que respondiera a la pregunta PICO de la presente evaluación.

Repositorios, organismos elaboradores de evaluaciones de tecnología sanitaria

Repositorio	Link	Término de búsqueda (considerando términos indexados)	Incluido en la presente ETS*
International HTA database	https://database.inahta.org/		0
BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/		0
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	https://www.nice.org.uk/	"arsenic trioxide"	0
Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, España	https://redets.sanidad.gob.es/productos/buscarProductos.do?metodo=buscTipos&tipold=1		0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/		0
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canada	https://www.cadth.ca/	"arsenic trioxide"	0
Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), Alemania	https://www.g-ba.de/sys/suche/?suchbegriff=	"arsenic trioxide"	0
Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS), Argentina	https://www.iecs.org.ar/home-ets/		0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets		0
Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el Sistema Único de Salud - CONITEC	https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/recomendacoes-da-conitec		0

Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la División de Planificación Sanitaria (DIPLAS), Ministerio de Salud de Chile	https://etesa-sbe.minsal.cl/repositorio-etesa-sbe/		0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictámenes.html		0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home		0

*No se identificó ninguna evaluación económica o evaluación de tecnología sanitaria que haya realizado una evaluación económica en su desarrollo que respondiera a la pregunta PICO de interés.

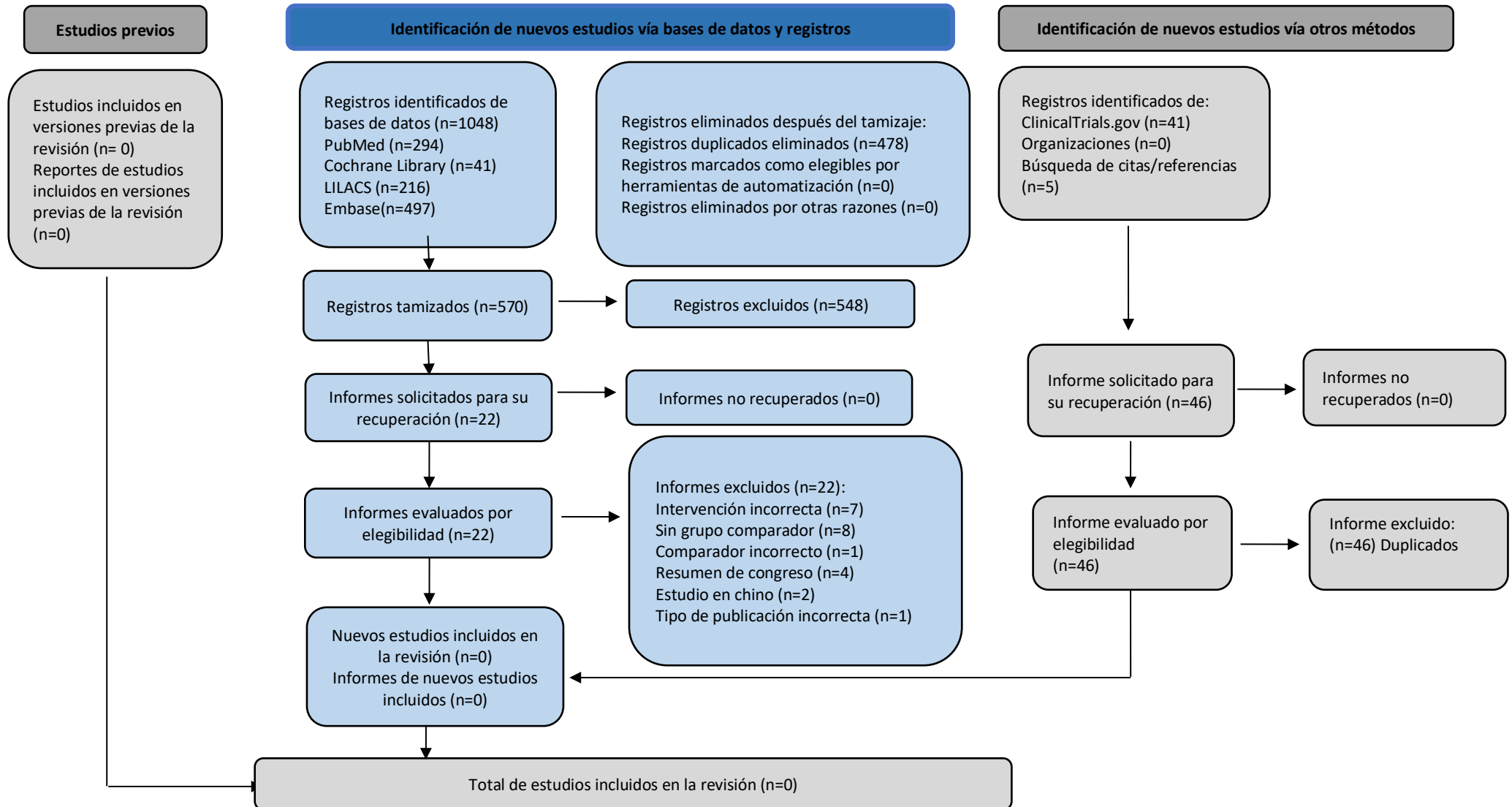
Anexo 1e. Estrategias de búsqueda para evidencia sobre el impacto en la equidad en salud

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 26/11/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 26/11/2024			Resultados
Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"leukemia, promyelocytic, acute"[MeSH Terms] OR "leukemia promyelocytic acute"[Text Word] OR "acute promyelocytic leukemia*"[Text Word] OR "acute promyelocytic leukaemia*"[Text Word] OR "acute promyelocyte leukaemia*"[Text Word] OR "acute promyelocyte leukemia*"[Text Word] OR "progranulocytic leukemia*"[Text Word] OR "progranulocytic leukemia*"[Text Word] OR "AML M3"[Text Word] OR "M3 ANLL"[Text Word]	11 361
	2	"Child"[MeSH Terms] OR "child*"[Text Word] OR "child, preschool"[MeSH Terms] OR "preschool child*"[Text Word] OR "preschool"[Text Word] OR "pre school*"[Text Word] OR "Infant"[MeSH Terms] OR "infan*"[Text Word] OR "Adolescent"[MeSH Terms] OR "adolescenc*"[Text Word] OR "teen*"[Text Word] OR "preteen*"[Text Word] OR "pre teen*"[Text Word] OR "youth*"[Text Word] OR "Pediatrics"[MeSH Terms] OR "pediatric*"[Text Word] OR "paediatric*"[Text Word] OR "perinatal*"[Text Word] OR "neonat*"[Text Word] OR "newborn*"[Text Word] OR "postnatal*"[Text Word] OR "perinatal*"[Text Word] OR "post natal*"[Text Word] OR "postpartum"[Text Word] OR "boy"[Text Word] OR "baby"[Text Word] OR "babies"[Text Word] OR "toddler*"[Text Word] OR "boys"[Text Word] OR "boyhood"[Text Word] OR "girl"[Text Word] OR "girls"[Text Word] OR "girlhood"[Text Word] OR "Kid"[Text Word] OR "kids"[Text Word] OR "school age*"[Text Word] OR "schoolchild*"[Text Word] OR "junior*"[Text Word] OR "juvenil*"[Text Word] OR "minor"[Text Word] OR "pre pubert*"[Text Word] OR "prepubert*"[Text Word] OR "prepubescent"[Text Word] OR "Puberty"[MeSH Terms] OR "pubert*"[Text Word] OR "pubescent*"[Text Word] OR "pueril*"[Text Word] OR "sibling*"[Text Word]	5 475 368
Intervención	3	"Arsenic Trioxide"[MeSH Terms] OR "Arsenic Trioxide"[Text Word] OR "As2O3"[Text Word] OR "arsenic iii oxide"[Text Word] OR "arsenous anhydride"[Text Word] OR "arsenious anhydride"[Text Word] OR "diarsenic trioxide"[Text Word] OR "Trisenox"[Text Word] OR "Trixenox"[Text Word] OR "tetraarsenic oxide"[Text Word] OR "As4O6"[Text Word] OR "Arsenolite"[Text Word] OR "tetra arsenic oxide"[Text Word] OR "tetra arsenic oxide"[Text Word] OR "tetraarsenic hexaoxide"[Text Word] OR "arsenic sesquioxide"[Text Word] OR "arsenicum album"[Text Word] OR "arsenious acid"[Text Word] OR "arsenious oxide"[Text Word] OR "arsenious trioxide"[Text Word] OR "arsenite"[Text Word] OR "Arsenolite"[Text Word] OR "arsenous acid"[Text Word] OR "arsenous acid anhydride"[Text Word] OR "arsenous oxide"[Text Word] OR "arsentrioxide"[Text Word] OR "white arsenic"[Text Word]	13 078

<p>Equidad</p>	<p>4</p>	<p>"Residence Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Environment design"[MeSH Terms:noexp] OR "Marital status"[MeSH Terms] OR ("neighborhood"[Title/Abstract] OR "neighbourhood"[Title/Abstract]) OR "residential environment"[Title/Abstract] OR "rural"[Title/Abstract] OR "innercity"[Title/Abstract] OR "housing instability"[Title/Abstract] OR "housing insecurity"[Title/Abstract] OR "housing strain"[Title/Abstract] OR "housing security"[Title/Abstract] OR ("mortgage problem"[Title/Abstract:~3] OR "mortgage problems"[Title/Abstract:~3]) OR "foreclosure"[Title/Abstract] OR "eviction"[Title/Abstract] OR "housing loss"[Title/Abstract] OR "home ownership"[Title/Abstract] OR ("repossess"[Title/Abstract] AND "hous"[Title/Abstract]) OR ("repossess"[Title/Abstract] AND "propert"[Title/Abstract]) OR "mortgage delinquency"[Title/Abstract] OR ("mortgage debt"[Title/Abstract] AND "mortgage debt"[Title/Abstract]) OR "overcrowding"[Title/Abstract] OR ("living outside"[Title/Abstract:~1] OR "living inside"[Title/Abstract:~1] OR "living near"[Title/Abstract:~1] OR "living adjacent"[Title/Abstract:~1]) OR "household size"[Title/Abstract:~2] OR ("Marital status"[Title/Abstract] OR "marriage status"[Title/Abstract]) OR ("widow"[Title/Abstract] OR "cohabit"[Title/Abstract] OR "divorce"[Title/Abstract] OR "single parent"[Title/Abstract] OR "live alone"[Title/Abstract]) OR ("Cultural Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Acculturation"[MeSH Terms:noexp] OR "Culture"[MeSH Terms:noexp] OR "Cross-Cultural Comparison"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Cultural Diversity"[MeSH Terms:noexp] OR "Language"[MeSH Terms:noexp] OR "Transients and Migrants"[MeSH Terms:noexp] OR "Emigrants and Immigrants"[MeSH Terms] OR "Minority groups"[MeSH Terms:noexp] OR "Minority health"[MeSH Terms:noexp] OR "Prejudice"[MeSH Terms:noexp] OR "Racism"[MeSH Terms:noexp] OR "Xenophobia"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Discrimination"[MeSH Terms:noexp] OR "Race Relations"[MeSH Terms] OR "Ethnicity"[MeSH Terms] OR "Racial Groups"[MeSH Terms] OR "Refugees"[MeSH Terms:noexp] OR "minorit"[Title/Abstract] OR "migration background"[Title/Abstract] OR "racial"[Title/Abstract] OR "Racism"[Title/Abstract] OR "ethnology"[Title/Abstract] OR "race"[Title/Abstract] OR "ethnic"[Title/Abstract] OR ("non-English"[Title/Abstract] OR "non-English"[Title/Abstract]) OR "language other than"[Title/Abstract] OR "latino"[Title/Abstract] OR "latina"[Title/Abstract] OR "hispanic"[Title/Abstract] OR "whites"[Title/Abstract] OR "caucasian"[Title/Abstract] OR ("non-white"[Title/Abstract] OR "non-white"[Title/Abstract]) OR "aboriginal"[Title/Abstract] OR "first nation"[Title/Abstract] OR "indigenous"[Title/Abstract] OR "english as a second language"[Title/Abstract] OR "foreign language"[Title/Abstract] OR "South American People"[MeSH Terms] OR "Caribbean People"[MeSH Terms] OR "Central American People"[MeSH Terms] OR ("Occupations"[MeSH Terms:noexp] OR "Unemployment"[MeSH Terms:noexp] OR "Occupations"[Title/Abstract] OR "Unemployment"[Title/Abstract]) OR ("Gender Identity"[MeSH Terms] OR "Women's Health"[MeSH Terms:noexp] OR "gender differences"[Title/Abstract] OR ("sex disparit"[Title/Abstract] OR "sex difference"[Title/Abstract]) OR "Gender Identity"[Title/Abstract] OR "sex role"[Title/Abstract] OR ("woman role"[Title/Abstract] OR "women role"[Title/Abstract]) OR ("man role"[Title/Abstract] OR "men role"[Title/Abstract]) OR "gender role"[Title/Abstract] OR "servicewomen"[Title/Abstract] OR "Sex factors"[MeSH Terms:noexp]) OR ("Educational status"[MeSH Terms] OR "Education"[MeSH Terms:noexp] OR "Schooling"[Title/Abstract]</p>	<p>2 398 021</p>
----------------	----------	--	------------------

	<p> OR "Educational status"[Title/Abstract] OR ("education level"[Title/Abstract:~2] OR "educational level"[Title/Abstract:~2] OR "education levels"[Title/Abstract:~2] OR "educational levels"[Title/Abstract:~2]) OR ("higher educated"[Title/Abstract:~0] OR "better educated"[Title/Abstract:~0] OR "worse educated"[Title/Abstract:~0] OR "less educated"[Title/Abstract:~0]) OR ("higher level of education"[Title/Abstract:~0] OR "better level of education"[Title/Abstract:~0] OR "worse level of education"[Title/Abstract:~0] OR "less level of education"[Title/Abstract:~0])) OR ("Religion"[MeSH Terms:noexp] OR "religi*"[Title/Abstract]) OR ("Social determinants of Health"[MeSH Terms:noexp] OR "Psychosocial Deprivation"[MeSH Terms:noexp] OR "Sociological Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Working Poor"[MeSH Terms:noexp] OR "hierarchy, social"[MeSH Terms:noexp] OR "disparit*"[Title/Abstract] OR "inequalit*"[Title/Abstract] OR "inequit*"[Title/Abstract] OR "equity"[Title/Abstract] OR "deprivation"[Title/Abstract] OR "gini"[Title/Abstract] OR "concentration index"[Title/Abstract] OR "Socioeconomic Factors"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Welfare"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Class"[MeSH Terms] OR "Poverty"[MeSH Terms] OR "Income"[MeSH Terms:noexp] OR "social class*"[Title/Abstract] OR "social determinants"[Title/Abstract] OR "social status"[Title/Abstract] OR "social position"[Title/Abstract] OR "social background"[Title/Abstract] OR "social circumstance*"[Title/Abstract] OR "socio-economic"[Title/Abstract] OR "socioeconomic"[Title/Abstract] OR "sociodemographic"[Title/Abstract] OR "socio-demographic"[Title/Abstract] OR "SES"[Title/Abstract] OR "disadvantaged"[Title/Abstract] OR "impoverished"[Title/Abstract] OR "Poverty"[Title/Abstract] OR "economic level"[Title/Abstract] OR "assets index"[Title/Abstract] OR "income*"[Title/Abstract]) OR ("Social Stigma"[MeSH Terms:noexp] OR "social capital"[MeSH Terms:noexp] OR "social control, informal"[MeSH Terms:noexp] OR "Social Support"[MeSH Terms] OR "Social Environment"[MeSH Terms] OR "Trust"[MeSH Terms:noexp] OR "Social conditions"[MeSH Terms:noexp] OR "Social isolation"[MeSH Terms:noexp] OR "Social marginalization"[MeSH Terms:noexp] OR "Anomie"[MeSH Terms:noexp] OR "social participation"[MeSH Terms:noexp] OR "social exclusion"[Title/Abstract] OR ("social capital"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "social cohesive"[Title/Abstract:~0] OR "social organization"[Title/Abstract:~0] OR "social organism"[Title/Abstract:~0] OR "social organizational"[Title/Abstract:~0] OR "social organized"[Title/Abstract:~0] OR "social organisation"[Title/Abstract:~0] OR "social organised"[Title/Abstract:~0]) OR (((("community cohesion"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesiveness"[Title/Abstract:~3] OR "community cohesive"[Title/Abstract:~3] OR "community participation"[Title/Abstract:~3] OR "community participative"[Title/Abstract:~3] OR "community participant"[Title/Abstract:~3] OR "community participants"[Title/Abstract:~3] OR "community participate"[Title/Abstract:~3] OR "community participatory"[Title/Abstract:~3]) OR ("neighborhood cohesion"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesiveness"[Title/Abstract:~0] OR "neighborhood cohesive"[Title/Abstract:~0]) OR "social relationships"[Title/Abstract] </p>	
--	--	--

		OR "social network"[Title/Abstract] OR "collective efficacy"[Title/Abstract] OR "civil society"[Title/Abstract] OR "informal social control"[Title/Abstract] OR ("neighborhood disorder"[Title/Abstract] OR "neighbourhood disorder"[Title/Abstract]) OR ("social disorganization"[Title/Abstract] OR "social disorganisation"[Title/Abstract]) OR "Anomie"[Title/Abstract] OR "Social Support"[Title/Abstract] OR "social participation"[Title/Abstract] OR "Trust"[Title/Abstract] OR "emotional support"[Title/Abstract] OR "psychosocial support"[Title/Abstract] OR "community capital"[Title/Abstract] OR "social influence"[Title/Abstract] OR ("social context"[Title/Abstract] OR "social context"[Title/Abstract])) OR ("Health Status Disparities"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Services Accessibility"[MeSH Terms:noexp] OR "Health Equity"[MeSH Terms:noexp] OR ("healthcare disparit"[Title/Abstract] OR "health care disparit"[Title/Abstract]) OR "health status disparit"[Title/Abstract] OR "health disparit"[Title/Abstract] OR "health inequalit"[Title/Abstract] OR "health inequit"[Title/Abstract] OR "medically underserved"[Title/Abstract])	
Final	5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	5

ANEXO 2. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE LA EVIDENCIA PARA EFICACIA Y SEGURIDAD

ANEXO 3. MOTIVOS DE EXCLUSIÓN DURANTE LA FASE DE LECTURA A TEXTO COMPLETO

Motivo de exclusión	Título	Primer Autor	Año
Comparador incorrecto	Assessment of Arsenic Trioxide and All-trans Retinoic Acid for the Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia A Report From the Children's Oncology Group AAML1331 Trial (37)	Matthew A. Kutny,	2022
Comparador incorrecto	Effect of arsenic trioxide on the treatment of children with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia in China (38)	Li Zhang	2010
Sin grupo comparador	Treatment Outcome and the Genetic Characteristics of Acute Promyelocytic Leukemia in Children in Poland From 2005 to 2018 (39)	Małgorzata Czogała	2020
Intervención incorrecta	Outcome for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia Patients at Children's Oncology Group Sites on the Leukemia Intergroup Study CALGB 9710 (40)	Kutny, Matthew	2019
Es un resumen de congreso	A comparison of two regimens for children with acute promyelocytic leukemia: A retrospective study (41)	Jlashi Z	2013
Sin grupo comparador	Arsenic Trioxide Consolidation Allows Anthracycline Dose Reduction for Pediatric Patients With Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the Children's Oncology Group Phase III Historically Controlled Trial AAML0631 (42)	Kutny, Matthew	2017
Intervención incorrecta	Long-term prognosis of childhood acute promyelocyticleukaemia with arsenic trioxide administration in inductionand consolidation chemotherapy phases: a single-centreexperience (43)	Cheng, Yifei	2013
Intervención incorrecta	Favourable outcome of patients with childhood acute promyelocytic leukaemia after treatment with reducedcumulative anthracycline doses (44)	Ursula Creutzig	2010
Intervención incorrecta	[Retrospective analysis of 76 children with acute promyelocytic leukemia] (45)	Li Zhang	2009
Sin grupo comparador	Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study (46)	Huyong Zheng	2021
Intervención incorrecta	[Can As ₂ O ₃ improve the prognosis of childhood acute promyelocytic leukemia?-- A single center experience] (47)	Yi-fei Cheng	2008
Intervención incorrecta	Treatment of children with acute promyelocytic leukemia: Results of the first North American intergroup trial INT0129 (48)	John Gregory	2009
Intervención incorrecta	The role of standard-dose cytarabine in children with acute promyelocytic leukemia: a single-center experience (49)	Li Zhang	2011

Sin grupo comparador	Treatment of Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia with Retinoic Acid and Arsenic Trioxide along with Chemotherapy (50)	Shyam Srinivasan	2024
Sin grupo comparador	Long-term retrospective study of retinoic acid combined with arsenic and chemotherapy for acute promyelocytic leukemia (51)	Xian Zhang	2023
Es un resumen de congreso	Safety and Efficacy of Arsenic Trioxide in the Treatment of Newly Diagnosed Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Results from the JPLSG AML-P13 Study (52)	Hiroyuki Takahashi	2022
Es un resumen de congreso	Supportive care to minimize early death during induction for pediatric patients with acute promyelocytic leukemia (APL); A report from the children's oncology group trial aaml1331 (53)	Kutny M.	2020
Es un resumen de congreso	A Study of Arsenic Trioxide Combined with All-trans Retinoic Acid, Daunorubicin for Treatment of Children with Acute Promyelocytic Leukemia (54)	Zhang B	2017
Sin grupo comparador	High Event-Free Survival Rate with Minimum-Dose Anthracycline Treatment in Childhood Acute Promyelocytic Leukemia: A Nationwide Prospective Study By the Japanese Pediatric Leukemia / Lymphoma Study Group (JPLSG) (55)	Hiroyuki Takahashi	2016
Intervención incorrecta	Results of the implementation of the PETHEMA LPA 99 protocol for treating children with acute promyelocytic leukemia in Bogotá, Colombia (56)	Carlos Alberto Pardo-Gonzalez	2021
Intervención incorrecta	Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia: results from the International Consortium for Childhood APL (57)	Anna Maria Testi	2018
Tipo de publicación incorrecta	Chemotherapy-free treatment for acute promyelocytic leukemia: the pediatric view of a revolutionary tale (58)	Riccardo Masetti	2023

ANEXO 4. RESULTADOS DE LAS HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA VALORACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA Y DEL RIESGO DE SESGO

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos mediante la herramienta RoB 1.0 de Cochrane

Desenlace crítico: sobrevida global.

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
No se encontraron estudios.							

Desenlace crítico: calidad de vida.

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
No se encontraron estudios.							

Desenlace crítico: eventos adversos serios.

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los	Cegamiento de los	Datos de resultado	Notificación selectiva de	Otras fuentes de
No se encontraron estudios.							



			participantes y del personal	evaluadores del resultado	Incompletos	los resultados	sesgo
No se encontraron estudios.							

Desenlace importante: remisión completa.

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
No se encontraron estudios.							

Desenlace importante: eventos adversos grado 3 a 4.

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
No se encontraron estudios.							

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

Anexo 1: Variantes clínicas de la PICO



Anexo 2: costos por cada variante clínica.

PATOLOGIA					
LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIATRICO 0-9 AÑOS RIESGO BAJO/INTERMEDO+ATRA+QUIMIOTERAPIA, ESQUEMA MINIMO					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
36415	TOMA DE MUESTRA EN SANGRE	51	100%	15.00	765.00
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	51	100%	17.00	867.00
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	51	100%	6.00	306.00
85590	RECuento DE PLAQUETAS	51	100%	6.00	306.00
85018	HEMOGLOBINA	51	100%	6.00	306.00
85014	HEMATOCRITO	51	100%	6.00	306.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	51	100%	4.00	204.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	51	100%	14.00	714.00
82570.02	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	51	100%	8.00	408.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	51	100%	9.00	459.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	51	100%	12.00	612.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	51	100%	12.00	612.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	51	100%	12.00	612.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	51	100%	12.00	612.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	51	100%	11.00	561.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	51	100%	12.00	612.00
84550	ACIDO URICO	51	100%	12.00	612.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	27	100%	12.00	324.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	27	100%	11.00	297.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	27	100%	12.00	324.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	27	100%	12.00	324.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	51	100%	13.00	663.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	51	100%	12.00	612.00



84180	PROTEINURIA EN ORINA 24 H	51	100%	13.00	663.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	51	100%	14.00	714.00
84295	SODIO	51	100%	12.00	612.00
84132	POTASIO	51	100%	12.00	612.00
82435	DOSAJE DE CLORO	51	100%	12.00	612.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	51	100%	11.00	561.00
84520	UREA	51	100%	12.00	612.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	51	100%	12.00	612.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	51	100%	12.00	612.00
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	2	100%	302.00	604.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	2	100%	48.00	96.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	3	100%	280.00	840.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	3	100%	52.00	156.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
84157	PROTEINAS LCR	3	100%	9.00	27.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	3	100%	180.00	540.00
89051	RECuento CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	3	100%	10.00	30.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	1	100%	180.00	180.00
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	3	100%	37.00	111.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	10	100%	559.00	5 590.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00



88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA				1	100%	345.00	345.00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C				3	100%	40.00	120.00
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II				3	100%	32.00	96.00
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B				3	100%	19.00	57.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)				3	100%	22.00	66.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL				3	100%	34.00	102.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.				10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR				13	100%	26.00	338.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN				30	100%	85.00	2 550.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III				30	100%	7.00	210.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA				30	100%	20.00	600.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA				8	100%	45.00	360.00
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI				1	40%	300.00	120.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.				10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR				10	100%	26.00	260.00
Subtotal								34 437.00
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		390	100%	10.40	4 056.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		10	100%	57.95	579.50
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY	1 ml	15	100%	0.01	0.15
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY		1	100%	57.00	57.00
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		511	100%	10.40	5 314.40
04764	METOTREXATO	2.5 mg	TAB		458	100%	0.12	55.43



04666	MEROPENEM	500 mg	INY		42	100%	3720.00	319.20
05161	ONDANSETRON (COMO CLORHIDRATO)	8mg	TAB		14	100%	7.60	1.12
05659	RANITIDINA	5 mL 50 mg/5 mL	INY		90	100%	0.31	0.90
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		42	60%	0.10	191.52
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY		56	60%	0.01	0.34
06230	TRAMADOL	2 mL 100 mg	INY		7	50%	1.81	0.04
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		42	40%	0.08	127.68
Subtotal								10 703.27
Total								45 140.27

PATOLOGIA

LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIATRICO 0-9 AÑOS RIESGO BAJO/INTERMEDO+ATRA+QUIMIOTERAPIA, ESQUEMA MAXIMO

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO**Procedimientos médicos**

CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
36415	TOMA DE MUESTRA EN SANGRE	61	100%	15.00	915.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	61	100%	17.00	1 037.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	61	100%	6.00	366.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	61	100%	6.00	366.00
85018	HEMOGLOBINA	61	100%	6.00	366.00
85014	HEMATOCRITO	61	100%	6.00	366.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	61	100%	4.00	244.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	61	100%	14.00	854.00
82570.02	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	61	100%	8.00	488.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	61	100%	9.00	549.00



82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	61	100%	12.00	732.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	61	100%	12.00	732.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	61	100%	12.00	732.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	61	100%	12.00	732.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	61	100%	11.00	671.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	61	100%	12.00	732.00
84550	ACIDO URICO	61	100%	12.00	732.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	37	100%	12.00	444.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	37	100%	11.00	407.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	37	100%	12.00	444.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	37	100%	12.00	444.0
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	61	100%	13.00	793.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	61	100%	12.00	732.00
84180	PROTEINURIA EN ORINA 24 H	61	100%	13.00	793.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	61	100%	14.00	854.00
84295	SODIO	61	100%	12.00	732.00
84132	POTASIO	61	100%	12.00	732.00
82435	DOSAJE DE CLORO	61	100%	12.00	732.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	61	100%	11.00	671.00
84520	UREA	61	100%	12.00	732.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	61	100%	12.00	732.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	61	100%	12.00	732.00
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	2	100%	302.00	604.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	2	100%	48.00	96.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	3	100%	280.00	840.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	3	100%	52.00	156.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00



84157	PROTEINAS LCR	9.00	3	100%	9	27.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS		3	100%	180.00	540.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR		3	100%	10.00	30.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA		1	100%	180.00	180.00
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA		3	100%	37.00	111.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA		4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA		1	100%	86.00	86.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA		1	100%	336	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1		10	100%	559	5 590.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA		1	100%	448	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA		1	100%	345	345.00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C		1	100%	40	120.00
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II		1	100%	32	96.00
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B		1	100%	19	57.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)		3	100%	22.00	66.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL		3	100%	34.00	102.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G. BLANCOS.		10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR		13	100%	26.00	338.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN		45	100%	85.00	3 825.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III		45	100%	7.00	315.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA		30	100%	20.00	600.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA, INFUSIÓN CORTA		8	100%	45.00	360.00
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI		1	40%	300.00	120.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G. BLANCOS.		10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR		10	100%	26.00	260.00
Subtotal						39 377.00
Medicamentos						



Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		420.0	100%	10.40	4 368.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		10.0	100%	57.95	579.50
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY	1 ml	15.0	100%	0.01	0.15
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY		1.0	100%	57.00	57.00
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		511.0	100%	10.40	5 314.40
04764	METOTREXATO	2.5 mg	TAB		458.0	100%	0.12	55.43
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		42.0	100%	7.60	319.20
05161	ONDANSETRON (COMO CLORHIDRATO)	8mg	TAB		14.0	100%	0.08	1.12
05659	RANITIDINA	5 mL 50 mg/5 mL	INY		90.0	100%	0.01	0.90
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		42.0	60%	7.60	191.52
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY		56.0	60%	0.01	0.34
06230	TRAMADOL	2 mL 100 mg	INY		7.0	50%	0.01	0.04
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		42.0	40%	7.60	127.68
Subtotal								11 015.27
Total								50 392.27

PATOLOGIA

LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIATRICO 10-18 AÑOS RIESGO BAJO/INTERMEDO+ATRA+QUIMIOTERAPIA, ESQUEMA MINIMO

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
36415	TOMA DE MUESTRA EN SANGRE	51	100%	15.00	765.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	51	100%	17.00	867.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	51	100%	6.00	306.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	51	100%	6.00	306.00
85018	HEMOGLOBINA	51	100%	6.00	306.00
85014	HEMATOCRITO	51	100%	6.00	306.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	51	100%	4.00	204.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	51	100%	14.00	714.00
82570.02	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	51	100%	8.00	408.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	51	100%	9.00	459.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	51	100%	12.00	612.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	51	100%	12.00	612.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	51	100%	12.00	612.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	51	100%	12.00	612.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	51	100%	11.00	561.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	51	100%	12.00	612.00
84550	ACIDO URICO	51	100%	12.00	612.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	27	100%	12.00	324.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	27	100%	11.00	297.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	27	100%	12.00	324.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	27	100%	12.00	324.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	51	100%	13.00	663.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	51	100%	12.00	612.00
84180	PROTEINURIA EN ORINA 24 H	51	100%	13.00	663.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	51	100%	14.00	714.00
84295	SODIO	51	100%	12.00	612.00
84132	POTASIO	51	100%	12.00	612.00
82435	DOSAJE DE CLORO	51	100%	12.00	612.00



82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	51	100%	11.00	561.00
84520	UREA	51	100%	12.00	612.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	51	100%	12.00	612.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	51	100%	12.00	612.00
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	2	100%	302.00	604.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	2	100%	48.00	96.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	3	100%	280.00	840.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	3	100%	52.00	156.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
84157	PROTEINAS LCR	3	100%	9.00	27.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	3	100%	180.00	540.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	3	100%	10.00	30.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	1	100%	180.00	180.00
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	3	100%	37.00	111.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/RARA BCR 1	10	100%	559.00	5590.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	3	100%	40.00	120.00



80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II				3	100%	32.00	96.00
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B				3	100%	19.00	57.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)				3	100%	22.00	66.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL				3	100%	34.00	102.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.				10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR				13	100%	26.00	338.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN				30	100%	85.00	2550.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III				30	100%	7.00	210.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA				30	100%	20.00	600.00
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA				8	100%	45.00	360.00
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI				1	40%	300.00	120.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.				10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR				10	100%	26.00	260.00
Subtotal								34 437.00
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		780.0	100%	10.40	8 112.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		22.0	100%	57.95	12 74.90
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY	1 ml	30.0	100%	0.01	0.30
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY		1.0	100%	57.00	57.00
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		1093.8	100%	10.40	11 375.50
04764	METOTREXATO	2.5 mg	TAB		935.0	100%	0.12	113.16
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		84.0	100%	7.60	638.40



05161	ONDANSETRON (COMO CLORHIDRATO)	8mg	TAB		14.0	100%	0.08	1.12
05659	RANITIDINA	5 mL 50 mg/5 mL	INY		90.0	100%	0.01	0.90
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		84.0	60%	7.60	383.04
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY		112.0	60%	0.01	0.67
06230	TRAMADOL	2 mL 100 mg	INY		7	50%	0.01	0.04
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		84.0	40%	7.60	255.36
Subtotal								22 212.38
Total								56 649.38

PATOLOGIA						
	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIATRICO 10-18 AÑOS RIESGO BAJO/INTERMEDO+ATRA+QUIMIOTERAPIA, ESQUEMA MAXIMO					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
36415	TOMA DE MUESTRA EN SANGRE	61	100%	15.00	915.00	
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	61	100%	17.00	1037.00	
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	61	100%	6.00	366.00	
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	61	100%	6.00	366.00	
85018	HEMOGLOBINA	61	100%	6.00	366.00	
85014	HEMATOCRITO	61	100%	6.00	366.00	
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	61	100%	4.00	244.00	



82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	61	100%	14.00	854.00
82570.02	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	61	100%	8.00	488.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	61	100%	9.00	549.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	61	100%	12.00	732.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	61	100%	12.00	732.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	61	100%	12.00	732.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	61	100%	12.00	732.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	61	100%	11.00	671.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	61	100%	12.00	732.00
84550	ACIDO URICO	61	100%	12.00	732.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	37	100%	12.00	444.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	37	100%	11.00	407.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	37	100%	12.00	444.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	37	100%	12.00	444.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	61	100%	13.00	793.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	61	100%	12.00	732.00
84180	PROTEINURIA EN ORINA 24 H	61	100%	13.00	793.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	61	100%	14.00	854.00
84295	SODIO	61	100%	12.00	732.00
84132	POTASIO	61	100%	12.00	732.00
82435	DOSAJE DE CLORO	61	100%	12.00	732.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	61	100%	11.00	671.00
84520	UREA	61	100%	12.00	732.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	61	100%	12.00	732.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	61	100%	12.00	732.00
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	2	100%	302.00	604.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	2	100%	48.00	96.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	3	100%	280.00	840.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	3	100%	52.00	156.00



88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
84157	PROTEINAS LCR	1	100%	9.00	27.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	3	100%	180.00	540.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	3	100%	10.00	30.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	1	100%	180.00	180.00
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	3	100%	37.00	111.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR	10	100%	559.00	5590.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	3	100%	40.00	120.00
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I - II	3	100%	32.00	96.00
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	3	100%	19.00	57.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)	3	100%	22.00	66.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	3	100%	34.00	102.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.	10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	13	100%	26.00	338.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	45	100%	85.00	3825.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	45	100%	7.00	315.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	30	100%	20.00	600.00



96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA				8	100%	45.00	360.00
99295	ATENCIÓN PACIENTE DÍA UCI				1	40%	300.00	120.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.				10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR				10	100%	26.00	260.00
Subtotal								39 377.00
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		840.0	100%	10.40	8 736.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		22.0	100%	57.95	1 274.90
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY	1 ml	30.0	100%	0.01	0.30
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY		1.0	100%	57.00	57.00
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		1 093.8	100%	10.40	11 375.50
04764	METOTREXATO	2.5 mg	TAB		935.0	100%	0.12	113.16
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		84.0	100%	7.60	638.40
05161	ONDANSETRON (COMO CLORHIDRATO)	8mg	TAB		14.0	100%	0.08	1.12
05659	RANITIDINA	5 mL 50 mg/5 mL	INY		90.0	100%	0.01	0.90
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		84.0	60%	7.60	383.04
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY		112.0	60%	0.01	0.67
06230	TRAMADOL	2 mL 100 mg	INY		7	50%	0.01	0.04
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		84.0	40%	7.60	255.36
Subtotal								22 836.40



Total	62 213. 38
--------------	-------------------

PATOLOGIA						
LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIATRICO 0-9 AÑOS RIESGO BAJO+ATRA+ATO, ESQUEMA MINIMO						
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado	
36415	TOMA DE MUESTRA EN SANGRE	36	100%	15.00	540.00	
85041	RECuento AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	36	100%	17.00	612.00	
85048	RECuento AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	36	100%	6.00	216.00	
85590	RECuento DE PLAQUETAS	36	100%	6.00	216.00	
85018	HEMOGLOBINA	36	100%	6.00	216.00	
85014	HEMATOCRITO	36	100%	6.00	216.00	
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	36	100%	4.00	144.00	
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	36	100%	14.00	504.00	
82570.02	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	36	100%	8.00	288.00	
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	36	100%	9.00	324.00	
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	36	100%	12.00	432.00	
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	36	100%	12.00	432.00	
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	36	100%	12.00	432.00	
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	36	100%	12.00	432.00	
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	36	100%	11.00	396.00	
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	36	100%	12.00	432.00	
84550	ACIDO URICO	36	100%	12.00	432.00	
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	36	100%	12.00	432.00	
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	36	100%	11.00	396.00	
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	36	100%	12.00	432.00	
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	36	100%	12.00	432.00	
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	36	100%	13.00	468.00	



84100	DOSAJE DE FOSFORO	36	100%	12.00	432.00
84180	PROTEINURIA EN ORINA 24 H	36	100%	13.00	468.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	36	100%	14.00	504.00
84295	SODIO	36	100%	12.00	432.00
84132	POTASIO	36	100%	12.00	432.00
82435	DOSAJE DE CLORO	36	100%	12.00	432.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	36	100%	11.00	396.00
84520	UREA	36	100%	12.00	432.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	36	100%	12.00	432.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	36	100%	12.00	432.00
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	2	100%	302.00	604.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	2	100%	48.00	96.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	13	100%	280.00	3 640.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	6	100%	52.00	312.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	5	100%	9.00	45.00
89051	RECuento CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	5	100%	10.00	50.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	5	100%	180.00	900.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	5	100%	559.00	2 795.00



88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA				1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA				1	100%	345.00	345.00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C				1	100%	40.00	40.00
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I – II				1	100%	32.00	32.00
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B				1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)				1	100%	22.00	22.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL				1	100%	34.00	34.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.				10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR				10	100%	26.00	260.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN				7	100%	85.00	595.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III				7	100%	7.00	49.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA				15	100%	20.00	300.00
96360	INFUSION LARGA				108	100%	24.00	2 592.00
Subtotal								30 089.00
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB	10 mL	252.0	100%	10.4	2 620.80
39847	TRIÓXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10 ml	33.0	100%	3720.0	122 760.00



02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY	1 ml	12.0	100%	0.0	0.12
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		42.0	20%	7.6	63.84
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY		36.0	50%	0.0	0.18
04666	POTASIO CLORURO	14.9g/100mL	INY		3.0	60%	7.6	13.68
01467	GLUCONATO DE CALCIO	10 mL 100 mg/Ml	INY		35.0	60%	0.0	0.21
47285	CLORURO DE SODIO	100 mL 0.9% SOLUCION	SOL		17.5	60%	1.8	19.01
04556	MAGNESIO SULFATO	200mg/mL	INY	10mL	21.0	60%	0.1	1.01
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		10.0	100%	0.1	0.80
03718	GABAPENTINA	300 mg de Gabapentina			14.14	10%	0.1	0.18
Subtotal								125 479.83
Total								155 568.83

PATOLOGIA**LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIATRICO 0-9 AÑOS RIESGO BAJO+ATRA+ATO, ESQUEMA MAXIMO****ESQUEMA DE MANEJO CLINICO****Procedimientos médicos**

CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
36415	TOMA DE MUESTRA EN SANGRE	66	100%	15.00	990.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	66	100%	17.00	1 122.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	66	100%	6.00	396.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	66	100%	6.00	396.00
85018	HEMOGLOBINA	66	100%	6.00	396.00



85014	HEMATOCRITO	66	100%	6.00	396.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	66	100%	4.00	264.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	66	100%	14.00	924.00
82570.02	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	66	100%	8.00	528.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	66	100%	9.00	594.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	66	100%	12.00	792.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	66	100%	12.00	792.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	66	100%	12.00	792.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	66	100%	12.00	792.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	66	100%	11.00	726.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	66	100%	12.00	792.00
84550	ACIDO URICO	66	100%	12.00	792.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	59	100%	12.00	708.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	59	100%	11.00	649.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	59	100%	12.00	708.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	59	100%	12.00	708.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	59	100%	13.00	767.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	59	100%	12.00	708.00
84180	PROTEINURIA EN ORINA 24 H	59	100%	13.00	767.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	59	100%	14.00	826.00
84295	SODIO	59	100%	12.00	708.00
84132	POTASIO	59	100%	12.00	708.00
82435	DOSAJE DE CLORO	59	100%	12.00	708.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	59	100%	11.00	649.00
84520	UREA	59	100%	12.00	708.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	59	100%	12.00	708.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	59	100%	12.00	708.00
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	2	100%	302.00	604.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	2	100%	48.00	96.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	6	100%	280.00	1 680.00



93000	ELECTROCARDIOGRAMA	6	100%	52.00	312.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	5	100%	9.00	45.00
89051	RECuento CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	5	100%	10.00	50.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	5	100%	180.00	900.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	5	100%	559.00	2 795.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	40.00	40.00
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I – II	1	100%	32.00	32.00
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)	1	100%	22.00	22.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	34.00	34.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.	10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	10	100%	26.00	260.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	14	100%	85.00	1 190.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	14	100%	7.00	98.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	15	100%	20.00	300.00
96360	INFUSION LARGA	150	100%	24.00	3 600.00
Subtotal					39 187.00
Medicamentos					



Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Uni dad es	Porcentaje de indicación	Precio CATPR EC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB	10 mL	336.0	100%	10.40	3494.40
39847	TRIÓXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10 ml	45.0	100%	3720.00	167400.00
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY	1 ml	12.0	100%	0.01	0.12
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		14.0	20%	7.60	21.28
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY		36.0	50%	0.01	0.18
04666	POTASIO CLORURO	14.9g/100mL	INY		3.0	60%	7.60	13.68
01467	GLUCONATO DE CALCIO	10 mL 100 mg/MI	INY		35.0	60%	0.01	0.21
47285	CLORURO DE SODIO	100 mL 0.9% SOLUCION	SOL		17.5	60%	1.81	19.01
04556	MAGNESIO SULFATO	200mg/mL	INY	10mL	7.0	60%	0.08	0.34
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		10.0	100%	0.08	0.80
03718	GABAPENTINA	300 mg de Gabapentina			0.57	10%	0.13	0.01
Subtotal								170 950.02
Total								210 137.02

PATOLOGIA**LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIATRICO 10-18 AÑOS RIESGO BAJO+ATRA+ATO, ESQUEMA MINIMO**

ESQUEMA DE MANEJO CLINICO

Procedimientos médicos

CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
36415	TOMA DE MUESTRA EN SANGRE	36	100%	15.00	540.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	36	100%	17.00	612.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	36	100%	6.00	216.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	36	100%	6.00	216.00
85018	HEMOGLOBINA	36	100%	6.00	216.00
85014	HEMATOCRITO	36	100%	6.00	216.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	36	100%	4.00	144.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	36	100%	14.00	504.00
82570.02	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	36	100%	8.00	288.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	36	100%	9.00	324.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	36	100%	12.00	432.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	36	100%	12.00	432.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	36	100%	12.00	432.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	36	100%	12.00	432.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	36	100%	11.00	396.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	36	100%	12.00	432.00
84550	ACIDO URICO	36	100%	12.00	432.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	36	100%	12.00	432.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	36	100%	11.00	396.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	36	100%	12.00	432.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	36	100%	12.00	432.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	36	100%	13.00	468.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	36	100%	12.00	432.00
84180	PROTEINURIA EN ORINA 24 H	36	100%	13.00	468.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	36	100%	14.00	504.00



84295	SODIO	36	100%	12.00	432.00
84132	POTASIO	36	100%	12.00	432.00
82435	DOSAJE DE CLORO	36	100%	12.00	432.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	36	100%	11.00	396.00
84520	UREA	36	100%	12.00	432.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	36	100%	12.00	432.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	36	100%	12.00	432.00
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	2	100%	302.00	604.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	2	100%	48.00	96.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	6	100%	280.00	1 680.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	6	100%	52.00	312.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	5	100%	9.00	45.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	5	100%	10.00	50.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	5	100%	180.00	900.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	5	100%	559.00	2 795.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	40.00	40.00
80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I – II	1	100%	32.00	32.00
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B	1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)	1	100%	22.00	22.00



86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL				1	100%	34.00	34.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.				10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR				10	100%	26.00	260.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN				7	100%	85.00	595.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III				7	100%	7.00	49.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA				15	100%	20.00	300.00
96360	INFUSION LARGA				108	100%	24.00	2 592.00
Subtotal								28 129.00
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB	10 mL	476.0	100%	10.4	4 950.40
39847	TRÍOXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10 ml	79.0	100%	3 720.0	293 880.00
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY	1 ml	27.0	100%	0.0	0.27
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		84.0	20%	7.6	127.68
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY		72.0	50%	0.0	0.36
04666	POTASIO CLORURO	14.9g/100mL	INY		3.0	60%	7.6	13.68
01467	GLUCONATO DE CALCIO	10 mL 100 mg/MI	INY		35.0	60%	0.0	0.21
47285	CLORURO DE SODIO	100 mL 0.9% SOLUCION	SOL		17.5	60%	1.8	19.01
04556	MAGNESIO SULFATO	200mg/mL	INY	10mL	49.0	60%	0.1	2.35
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		10.0	100%	0.1	0.80
03718	GABAPENTINA	300 mg de Gabapentina			41.16	10%	0.1	0.54
Subtotal								298 995.29
Total								327 124.29



PATOLOGIA					
LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIATRICO 10-18 AÑOS RIESGO BAJO+ATRA+ATO, ESQUEMA MAXIMO					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
CPMS	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
36415	TOMA DE MUESTRA EN SANGRE	66	100%	15.00	990.00
85041	RECUESTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	66	100%	17.00	1122.00
85048	RECUESTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	66	100%	6.00	396.00
85590	RECUESTO DE PLAQUETAS	66	100%	6.00	396.00
85018	HEMOGLOBINA	66	100%	6.00	396.00
85014	HEMATOCRITO	66	100%	6.00	396.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	66	100%	4.00	264.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	66	100%	14.00	924.00
82570.02	CREATININA EN ORINA EN 24 HRS	66	100%	8.00	528.00
84540	UREA EN ORINA (24 HORAS)	66	100%	9.00	594.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	66	100%	12.00	792.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	66	100%	12.00	792.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	66	100%	12.00	792.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	66	100%	12.00	792.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	66	100%	11.00	726.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	66	100%	12.00	792.00
84550	ACIDO URICO	66	100%	12.00	792.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	59	100%	12.00	708.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	59	100%	11.00	649.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	59	100%	12.00	708.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	59	100%	12.00	708.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	59	100%	13.00	767.00



84100	DOSAJE DE FOSFORO	59	100%	12.00	708.00
84180	PROTEINURIA EN ORINA 24 H	59	100%	13.00	767.00
81005	ORINA: EXAMEN COMPLETO	59	100%	14.00	826.00
84295	SODIO	59	100%	12.00	708.00
84132	POTASIO	59	100%	12.00	708.00
82435	DOSAJE DE CLORO	59	100%	12.00	708.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	59	100%	11.00	649.00
84520	UREA	59	100%	12.00	708.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	59	100%	12.00	708.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	59	100%	12.00	708.00
70450	TEM DE CEREBRO SIN CONTRASTE	2	100%	302.00	604.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	2	100%	434.00	868.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	2	100%	389.00	778.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	2	100%	48.00	96.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	6	100%	280.00	1680.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	6	100%	52.00	312.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	1	100%	559.00	559.00
88342	INMUNOHISTOQUÍMICA O INMUNOCITOQUÍMICA, CADA ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR SEPARADO POR BLOQUE, PREPARACIÓN CITOLÓGICA, O FROTIS HEMATOLÓGICO; PRIMER ANTICUERPO IDENTIFICABLE POR LÁMINA	1	100%	180.00	180.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	5	100%	9.00	45.00
89051	RECUESTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	5	100%	10.00	50.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	2	100%	422.00	844.00
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	5	100%	180.00	900.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	5	100%	559.00	2795.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
86803	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS HEPATITIS C	1	100%	40.00	40.00



80095.01	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS PARA HTLV I – II				1	100%	32.00	32.00
87340.01	DETECCIÓN DE ANTIGENO DE VIRUS DE HEPATITIS B				1	100%	19.00	19.00
86592	SIFILIS MONITOREO (RPR)				1	100%	22.00	22.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL				1	100%	34.00	34.00
36430	TRANSFUSION DE PLAQUETAS O G.BLANCOS.				10	100%	26.00	260.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR				10	100%	26.00	260.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN				14	100%	85.00	1190.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III				14	100%	7.00	98.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA				15	100%	20.00	300.00
96360	INFUSION LARGA				150	100%	24.00	3600.00
Subtotal								39 187.00
Medicamentos								
Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPRE C	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB	10 mL	644.0	100%	10.40	6 697.60
39847	TRIÓXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10 ml	133.0	100%	3720.00	494 760.00
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY	1 ml	0.2	100%	0.01	0.00
04666	MEROPENEM	500 mg	INY		84.0	20%	7.60	127.68
02641	DEXAMETASONA (COMO FOSFATO)	4mg/ml	INY		72.0	50%	0.01	0.36
04666	POTASIO CLORURO	14.9g/100mL	INY		3.0	60%	7.60	13.68
01467	GLUCONATO DE CALCIO	10 mL 100 mg/ML	INY		35.0	60%	0.01	0.21
47285	CLORURO DE SODIO	100 mL 0.9% SOLUCION	SOL		17.5	60%	1.81	19.01
04556	MAGNESIO SULFATO	200mg/mL	INY	10mL	49.0	60%	0.08	2.35



05161	ONDASETRO N	8mg	TAB		10.0	100%	0.08	0.80
03718	GABAPENTIN A	300 mg de Gabapentina			41.16	10%	0.13	0.54
Subtotal								501 622.22
Total								540 809.22

ANEXO 6. LISTADO DE PARTICIPANTES EN EL PROCESO DE VALORACIÓN DE LA ETS-EMC Y FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Nº	Nombres y Apellidos	Profesión	Institución de procedencia	Rol en el proceso
1	Franko Omar GARCÍA SOLÓRZANO	Médico cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Lesly Karem CHÁVEZ RIMACHE	Cirujano Dentista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Médico cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Gabriel Adolfo RAMOS POLO	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
5	Rosdali DÍAZ CORONADO	Médico, especialista en oncología	INEN	Representante de la IPRESS solicitante (INEN), Grupo de Trabajo
6	Karina ALIAGA LLERENA	Médico, especialista en oncología	INEN	Comité Farmacoterapéutico (CFT)
7	Fátima MURO CIEZA	Médico, especialista en oncología	RON	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo
8	Juana GOMEZ MORALES	Químico farmacéutico	DIGEMID	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo
9	Mery LUZ PILLACA	Médico cirujano	DPCAN	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo
10	Shirley BLANCA GASPAR	Médico cirujano	DGAIN	Representante de la Dirección de Aseguramiento en Salud de la (DGAIN), Grupo de Trabajo
11	Flor MIRABAL VERAMENDI	Enfermera, especialista en oncología	FISSAL	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL, Grupo de Trabajo



12	Verónica PERALTA AGUILAR	Médico cirujano	IAFAS (EsSalud)	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud – IAFAS (EsSalud), Grupo de Trabajo
----	-----------------------------	-----------------	-----------------	---

ANEXO 7. RESULTADO DE LA EVALUACIÓN DE LOS INTERESES DECLARADOS POR CADA PARTICIPANTE EN LA ETS-MC

Nombre	Rol en la ETS-EMC	Tipo de interés(es) declarados	Limitación para la participación
Franko Omar GARCÍA SOLÓRZANO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Lesly Karem CHÁVEZ RIMACHE	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Gabriel Adolfo RAMOS POLO	Equipo económico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Rosdali DÍAZ CORONADO	Representante de la IPRESS solicitante (INEN), Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina ALIAGA LLERENA	Comité Farmacoterapéutico (CFT)	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fátima MURO CIEZA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Mery LUZ PILLACA	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

Shirley BLANCA GASPAR	Representante de la Dirección de Aseguramiento en Salud de la (DGAIN), Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Flor MIRABAL VERAMENDI	Representante del Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL, Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Verónica PERALTA AGUILAR	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud – IAFAS (EsSalud), Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

ANEXO 8. TABLA DE LA EVIDENCIA A LA RECOMENDACIÓN (ETD)
PREGUNTA:

¿Debería usarse ATO más ATRA para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo?

Población:	Pacientes menores de 18 años con diagnóstico <i>de novo</i> de leucemia promielocítica aguda de riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo.
Intervención:	Trióxido arsénico (ATO) con ácido trans-retinoico (ATRA) como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación.
Comparador:	Ácido trans-retinoico total (ATRA) más quimioterapia endovenosa basada en antraciclinas.
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global / crítico • Calidad de vida / crítico • Eventos adversos serios / crítico • Remisión completa / importante • Eventos adversos de grado 3 a 4 / importante
Contexto:	Establecimientos de salud del sector público del país.
Perspectiva:	Sistema de salud público.
Conflictos de interés:	Los representantes del Grupo de Trabajo declararon no tener ningún conflicto de interés en relación con la tecnología a evaluar.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME - No existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME	Los representantes del grupo de trabajo valoraron este criterio como “existe alternativa” por unanimidad considerando que las opciones terapéuticas recomendadas se encuentran disponibles en PNUME o sus listas complementarias.	La representante de la IPRESS solicitante puntualizó que a pesar de existe alternativa esta no es la alternativa que viene siendo utilizada en algunos de los países de la región.
Efectos deseables ¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados? - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - No sé	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces de sobrevida global, calidad de vida y remisión completa.	La representante de la DPCAN consideró su juicio como “trivial” al igual que la representante de la RON sustentando, que hay estudios descriptivos retrospectivos que si han demostrado un efecto beneficioso del ATO en el tratamiento de leucemia promielocítica y la representante de la IPRESS solicitante, también consideró su juicio como “trivial”

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
		<p>refiriendo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha incorporado el ATO por sus beneficios en la población de interés.</p> <p>El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: 3 votos de los representantes de DPCAN, RON y IPRESS solicitantes como “trivial” y 4 votos de DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN como “No lo sé”.</p>
<p>Efectos indeseables <i>¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - Varía - <u>No sé</u> 	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios para los desenlaces críticos de eventos adversos serios y para los desenlaces importantes de eventos adversos de grado 3 y 4.</p>	<p>La representante de la DPCAN consideró su juicio como “trivial” sin mayor especificación, mientras que la representante de la RON explico que su juicio de “trivial” es debido a que hay estudios descriptivos retrospectivos que evalúan los efectos adversos del ATO en el tratamiento de leucemia promielocítica, mientras que la representante de la IPRESS solicitante, consideró su juicio como “trivial” debido a que refiere que la Organización Mundial de la Salud (OMS) realiza seguimiento a nivel mundial de la intervención evaluada, valorando sus efectos adversos.</p> <p>El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: 3 votos de los representantes de DPCAN, RON y IPRESS solicitantes como “trivial” y 4 votos de DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN como “No lo sé”.</p>
<p>Certeza de la evidencia <i>¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Alta - Moderada - Baja - Muy baja - <u>Ningún estudio incluido</u> 	<p>La certeza global de la evidencia fue calificada como “ningún estudio incluido” debido a que no se encontraron estudios.</p> <p>Certeza de evidencia: “ningún estudio incluido”</p>	<p>Ninguna.</p>
<p>Balance de efectos <i>¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?</i></p>	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “no lo sé” debido a que no se encontraron estudios.</p>	<p>La representante de la DPCAN, considero su juicio como “varía”. La representante de la RON menciona que teniendo en cuenta que su juicio anterior en el balance de efectos deseables fue trivial su</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Favorece a la intervención - Varía - <u>No lo sé</u> 		<p>juicio es “probablemente favorece la intervención”. La representante de la IPRESS solicitante, menciona que teniendo en cuenta que la guía de práctica clínica de leucemia promielocítica aguda de Colombia recomienda el uso de la intervención su voto es “probablemente favorece la intervención”.</p> <p>El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: 1 voto de la representante de DPCAN como “varía”, 2 votos de la RON y IPRESS solicitantes como “Probablemente favorece a la intervención” y 4 votos de DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN como “No lo sé”.</p>
<p>Nivel de innovación</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>TS no innovadora</u> - TS innovadora 	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “tecnología sanitaria no innovadora” debido a que no cumple con la definición operacional mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.</p>	<p>La representante de la DPCAN, consideró su juicio como “TS innovadora”, sin mayor especificación. Mientras que, la representante de la RON y de la IPRESS solicitante, mencionan que teniendo en cuenta que sus juicios anteriores de que el balance de efectos “probablemente sí favorece a la intervención” se inclina por considerarla como “TS innovadora”.</p> <p>El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: 3 votos de los representantes de DPCAN, RON y IPRESS solicitantes como “TS innovadora” y 4 votos de DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL, DGAIN como “TS no innovadora”.</p>
<p>Equidad</p> <p><i>¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía - <u>No lo sé</u> 	<p>Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “no lo sé” ante la ausencia de estudios con respecto a la valoración de este criterio.</p>	<p>La representante de la DPCAN votó como varía debido a que refiere que esta variable depende varios factores. La representante de la IPRESS solicitante, refiere que la equidad este probablemente aumente debido a que esta intervención se brinda en otros contextos y no tenerla en el nuestro podría limitar la equidad. Cabe mencionar que en este criterio no se emitió votación de parte de la representante de la RON, luego de varios llamados a votación, y habiéndose dado un tiempo prudencial de espera; no se pudo</p>

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
		<p>conectar a la reunión debido a problemas de conexión.</p> <p>En resumen, la mayoría de los representantes del grupo de trabajo votaron por “no lo sé”, a excepción de la representante de la IPRESS quien votó por “probablemente aumentada”. Además, la representante de DPCAN emitió su voto como “varía”.</p>
<p>Recursos necesarios <i>¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Costos extensos - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé 	<p>El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que la diferencia de costos entre la intervención (ATRA más ATO) y el comparador (ATRA más Quimioterapia basada en antraciclinas), en sus 4 variantes clínicas, tuvo un costo mínimo de S/. 110 428.55 y un costo máximo de S/. 478 595.84. Por lo que el grupo de trabajo consideró por unanimidad como “costos extensos”.</p>	<p>El grupo de trabajo decidió por unanimidad considerar que la tecnología sanitaria evaluada genera “costos extensos”. Esto debido a que, la diferencia de costos entre la intervención (ATRA más ATO) y el comparador (ATRA más quimioterapia basada en antraciclinas), en sus 4 variantes clínicas, tuvo un costo mínimo de S/. 110 428.55 y un costo máximo de S/. 478 595.84. Cabe mencionar que en este criterio no se emitió votación de parte de la representante de la RON, luego de varios llamados a votación, y habiéndose dado un tiempo prudencial de espera; no se pudo conectar a la reunión debido a problemas de conexión.</p>
<p>Costo-efectividad <i>¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece ni a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención - Varía - Ningún estudio incluido 	<p>No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de ATO más ATRA en la población específica de la presente ETS-EMC. Así, la costo-efectividad se valoró como ningún estudio incluido, por unanimidad.</p>	<p>Cabe mencionar que en este criterio no se emitió votación de parte de la representante de la RON, luego de varios llamados a votación, y habiéndose dado un tiempo prudencial de espera; no se pudo conectar a la reunión debido a problemas de conexión.</p> <p>En resumen, la DIGEMID, IAFAS ESSALUD, FISSAL y DGAIN emitieron sus votos por “ningún estudio incluido”, y la DPCAN e IPRESS solicitante emitieron su voto como “varia”.</p>

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Necesidad clínica	Existe alternativa				No existe alternativa (necesidad no cubierta)		
Efectos deseables	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	No lo sé
Efectos indeseables	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	No lo sé
Certeza de la evidencia	Muy baja	Baja		Moderada	Alta		Ningún estudio incluido
Balance de los efectos	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	No lo sé
Nivel de innovación	TS no innovadora				TS innovadora		
Equidad	Reducida	Probablemente reducida	Probablemente ningún impacto	Probablemente aumentada	Aumentada	Varía	No lo sé
Recursos necesarios	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros mínimos	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	No lo sé
Costo-efectividad	Favorece a la comparación	Probablemente favorece a la comparación	No favorece a la intervención ni a la comparación	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Ningún estudio incluido

TIPO DE RECOMENDACIÓN

RECOMENDACIÓN EN CONTRA
No se recomienda el uso

REDACCIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

a. Recomendación formulada por los representantes de RENETSA:

En pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda *de novo* con riesgo no alto sin tratamiento quimioterápico previo, no se recomienda el uso de trióxido de arsénico (ATO) más ácido trans-retinóico (ATRA) (**recomendación en contra de la intervención, basada en la ausencia de evidencia al momento para determinar su eficacia y seguridad en la población de la PICO validada**).

Comentario: La recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo se basó en una votación unánime, concluyendo en no recomendar la intervención evaluada. Debido a problemas de conectividad, la representante de la RON no pudo emitir su voto final.

b. Justificación

Los representantes del grupo de trabajo basaron su recomendación en base a los siguientes criterios:

Criterio	Resultado de valoración (juicios emitidos)	Comentario
Balace entre los efectos deseables e indeseables ¿La TS es eficaz y segura?	No se pudo determinar.	No se pudo determinar el balance de los efectos debido a la ausencia de evidencia que aborde específicamente la pregunta PICO.
Grado de certeza o confianza en la evidencia sobre los efectos de la TS	No se pudo determinar.	No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la ausencia de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO.
Tipo de desenlace evaluado	Ningún desenlace final contó con información.	No se contó con información para desenlaces finales debido a la ausencia de evidencia que abordara específicamente la pregunta PICO.
Costo-efectividad ¿La TS es costo-efectiva?	Ningún estudio incluido	No se pudo determinar la costo-efectividad debido a la ausencia de estudios que evalúen la costo-efectividad de la intervención en la población de interés.
Recomendación en contra del uso de la intervención basada en la ausencia de evidencia sobre los beneficios y daños de la tecnología sanitaria para esta ETS-EMC.		