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

SERIE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA CON EVALUACIÓN MULTICRITERIO N° 17-2024

Setiembre, 2024

Trióxido de arsénico más ácido trans-retinoico y quimioterapia basada en antraciclinas para pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto

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

Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga. 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. 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

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

Yuani Miriam Román Morillo. 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:
Ana L. Alcantara-Diaz.
Diana F. Sánchez-Velazco.
Nicole Villagaray-Pacheco.
Zhamanda N. Ortiz-Benique.

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 y quimioterapia basada en antraciclinas para pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto**. Elaborado por Elmer Jemoel Fiestas Saldarriaga, Jhoselyn Milagros de Jesús Cavero O'Higgins. Lima: Subdirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Centro de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto Nacional de Salud, Setiembre de 2024. Serie Evaluación de Tecnología Sanitaria con evaluación multicriterio N.º 17-2024.

TABLA DE CONTENIDO

SIGLAS Y ABREVIATURAS 7
MENSAJES CLAVE 8
RESUMEN EJECUTIVO 10
I INTRODUCCIÓN 16
I.1 Cuadro clínico 16
I.2 Tecnología sanitaria 17
I.3 Justificación de la evaluación 22
II OBJETIVOS 22
III PREGUNTA CLÍNICA DE LA ETS-EMC 22
III.1 Formulación de pregunta PICO 22
III.2 Graduación de los desenlaces 25
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 30
IV.3 Recursos necesarios (Costos) 30
IV.4 Costo-efectividad 33
IV.5 Identificación de la evidencia sobre carga de enfermedad, necesidad clínica y equidad. 34
V RESULTADOS 34
V.1 CARGA DE ENFERMEDAD 34
V.2 NECESIDAD CLÍNICA 35
V.3 EFECTOS DESEABLES Y EFECTOS INDESEABLES (EFICACIA Y SEGURIDAD) 35
V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA 38
V.5 BALANCE DE EFECTOS 38
V.6 NIVEL DE INNOVACIÓN 41
V.7 EQUIDAD 42
V.8 RECURSOS NECESARIOS (COSTOS) 42
V.9 COSTO-EFECTIVIDAD 45
VI RESUMEN DE LOS JUICIOS EMITIDOS PARA LOS CRITERIOS 45
VII FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN 46

VIII CONCLUSIONES 47
IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC 48
X DECLARACIÓN DE INTERESES 50
XI FINANCIAMIENTO 50
XII REFERENCIAS 50
XIII ANEXOS 55

SIGLAS Y ABREVIATURAS

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	European Medicines Agency
ESSALUD	Seguro Social de Salud del Perú
ESMO	Sociedad Europea de Oncología Médica
EtD	Marco de la evidencia para la recomendación (del inglés “Evidence to decisión / recommendation”)
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
ETS-EMC	Evaluación de Tecnología Sanitaria con Evaluación Multicriterio
FDA	Food and Drug Administration
GLOBOCAN	Global Cancer Observatory
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IAFAS	Instituciones Administradoras de Fondos de Aseguramiento en Salud
IC	Intervalo de Confianza
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IHME	Institute For Health Metrics and Evaluation
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
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
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

- Esta ETS-EMC se realizó a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).
- La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia hematológica. La LPA es más frecuente en las personas mayores de 40 años, siendo infrecuente en la población pediátrica. En Estados Unidos, la incidencia anual estandarizada por edad fue de 0.28 casos nuevos por cada 100 000 personas-año. Asimismo, en la población pediátrica estadounidense con LPA, se estimó una incidencia de 0.06 casos nuevos por cada 100 000 personas-año. En Perú, no se dispone de datos epidemiológicos para LPA en población pediátrica.
- Trióxido de arsénico (ATO) o Phenasen ® es un fármaco cuyos mecanismos de acción moleculares y celulares sobre la LPA aún se desconocen; sin embargo, se ha propuesto que puede inducir la diferenciación parcial y apoptosis de las células leucémicas, degradar transcripciones de fusión específicas de LPA, tener un efecto de antiproliferación e inhibición de angiogénesis. Trióxido de arsénico o Phenasen ® cuenta con número de registro sanitario “EE11025” por parte de DIGEMID para la inducción de la remisión y consolidación en pacientes con LPA no tratada previamente en combinación con ácido holo-transretinoico (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 fue la siguiente, P: pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto; I: trióxido de arsénico (ATO) + ácido trans-retinoico (ATRA) + quimioterapia basada en antraciclinas como terapia de inducción seguida de terapia de consolidación; C: ATRA más quimioterapia; O: sobrevida global, eventos adversos serios, calidad de vida, remisión completa y eventos adversos de grado 3 o 4.
- Existen alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME para la población de interés de la pregunta PICO.
- El resultado de la búsqueda sistemática identificó 683 estudios; sin embargo, ninguno de ellos se incluyó en la presente evaluación para ninguno de los desenlaces considerados en la pregunta PICO, debido a diferencias en la población, esquema o dosis de la intervención y comparación. Por tanto, no se pudo determinar los efectos deseables e indeseables de la TS, ni el balance de efectos, ni la certeza de la evidencia.

- Los representantes del grupo de trabajo consideraron al ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas como una tecnología sanitaria no innovadora, al no cumplir con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora mencionada en el documento técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo".
- No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la equidad en salud para la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron que el impacto del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la equidad se desconoce.
- A partir del análisis de costos, los representantes del grupo de trabajo consideraron que la incorporación del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas produce costos extensos.
- No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron desconocer la costo-efectividad de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en el contexto peruano al no haber encontrado algún estudio de costo-efectividad nacional ni regional.
- Finalmente, los representantes del grupo de trabajo emitieron una recomendación en contra del uso del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto.

RESUMEN EJECUTIVO

INTRODUCCIÓN

Cuadro clínico

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia hematológica caracterizada por ser un subtipo agresivo de la leucemia mieloide aguda. La LPA es más frecuente en las personas mayores de 40 años, siendo infrecuente en la población pediátrica.

En Estados Unidos, la incidencia anual estandarizada por edad fue de 0.28 casos nuevos por cada 100 000 personas-año. Además, se estimó una incidencia de 0.06 casos nuevos por cada 100 000 personas-año entre la población pediátrica estadounidense con LPA. En Perú, no se dispone de datos epidemiológicos para LPA en población pediátrica.

Tecnología sanitaria

Trióxido de arsénico (ATO) o Phenasen ® es un fármaco cuyos mecanismos de acción moleculares y celulares aún se desconocen. Se ha propuesto que puede inducir la diferenciación parcial y apoptosis de las células leucémicas, degradar transcripciones de fusión específicas de LPA, tener un efecto de antiproliferación e inhibición de angiogénesis. ATO o Phenasen ® cuenta con número de registro sanitario “EE11025” por parte de DIGEMID para la inducción de la remisión y consolidación en pacientes con LPA no tratada previamente en combinación con ácido holo-transretinoico (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

Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante Oficio N° 000653- 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 Nº 004-2022-SA.

OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, 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 + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto del uso de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en comparación con ATRA más quimioterapia en pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto.

METODOLOGÍA

A partir de una pregunta clínica, se realizó una evaluación de tecnología sanitaria con evaluación multicriterio (ETS-EMC) sobre ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas 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) en base a los marcos Evidence to decision (EtD).

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. Se entrevistó al familiar de un paciente con la condición de salud de la presente evaluación para determinar si los desenlaces incluidos en la pregunta clínica guardan relación con sus valores, preferencias y expectativas de tratamiento.

Efectos deseables e indeseables (eficacia y seguridad)

Se realizó una búsqueda sistemática en MEDLINE (a través de PubMed), The Cochrane Library y LILACS (Biblioteca Virtual en Salud) desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 04 de julio del 2024. El proceso de selección de estudios fue desarrollado por un revisor y conducido en la plataforma electrónica Rayyan. Se evalúo la calidad metodológica mediante la herramienta Risk of Bias 1.0 (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados, A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-2 (AMSTAR-2) para la evaluación de revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y The

Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para la evaluación de estudios observacionales. 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 (SoF) para presentar los efectos para cada desenlace y se comunicaron mediante fraseos 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 clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG). Los umbrales permitieron diferenciar entre magnitudes de efecto nulo, pequeño, moderado y grande.

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 10 de julio 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 medio, 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 10 de julio 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), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud, de la IAFAS del Ejército del Perú y la IAFAS de la Marina de Guerra del Perú. 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 LPA de novo con riesgo alto; **I:** ATO + ATRA + quimioterapia basada en

antraciclinas como terapia de inducción seguida de terapia de inducción seguida de terapia de consolidación; **C:** ATRA + quimioterapia; **O:** sobrevida global, eventos adversos serios, calidad de vida, remisión completa y evento adverso de grado 3 o 4. La graduación de desenlaces fue la siguiente: desenlaces críticos (sobrevida global, eventos adversos serios y calidad de vida) y desenlaces importantes (remisión completa y eventos adversos de grado 3 a 4). Para la formulación de la recomendación se consideraron los desenlaces críticos.

Necesidad clínica: Teniendo en cuenta que la solicitud de la presente evaluación está dirigida a pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto, existen alternativas terapéuticas disponibles en el PNUME para dicha población de interés.

Efectos deseables e indeseables: El resultado de la búsqueda sistemática identificó 683 estudios; sin embargo, ninguno de ellos se incluyó en la presente evaluación para ninguno de los desenlaces considerados en la pregunta PICO, debido a diferencias en la población, esquema o dosis de la intervención y comparación. Por tanto, no se pudo determinar los efectos deseables e indeseables de la TS.

Certeza de la evidencia: Debido a que no hubo ningún estudio incluido, no se pudo determinar la certeza de la evidencia.

Balance de efectos deseables e indeseables: Debido a que no hubo ningún estudio incluido, no se pudo determinar el balance de efectos.

Nivel de innovación: Los representantes del grupo de trabajo consideraron al ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas como “tecnología sanitaria no innovadora”, al no cumplir con la definición operacional establecida para una tecnología sanitaria innovadora mencionada en el documento técnico “Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo”.

Equidad: No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas 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 + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la equidad en salud en la población de interés es desconocida.

Recursos necesarios (costos): A partir del análisis de costos, los representantes del grupo de trabajo consideraron que la incorporación del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en comparación con el ATRA + quimioterapia produce costos extensos.

Costo-efectividad: No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron desconocer la costo-efectividad del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en el contexto peruano al no haber encontrado ningún estudio de costo-efectividad nacional ni regional.

RECOMENDACIÓN FORMULADA POR EL GRUPO DE TRABAJO Y JUSTIFICACIÓN

En pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto, **no se recomienda** el uso de trióxido de arsénico (ATO) + ácido trans-retinoico (ATRA) + quimioterapia basada en antraciclinas en lugar de ATRA más quimioterapia.

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 falta 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 falta 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 falta 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 falta 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 sanitaria, pediátrico.

I INTRODUCCIÓN

I.1 Cuadro clínico

La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia hematológica caracterizada por ser un subtipo agresivo de la leucemia mieloide aguda (LMA) (1). Se estima que la LPA representa del 5% al 10% de los casos pediátricos de LMA (1,2). La LPA es más frecuente en las personas mayores de 40 años, siendo infrecuente en la población pediátrica con una mediana de edad de presentación de casos pediátricos en 9 a 12 años (2). En Estados Unidos, la incidencia anual estandarizada por edad fue de 0.28 casos nuevos por cada 100 000 personas-año (3). Asimismo, en la población pediátrica estadounidense con LPA, se estimó una incidencia de 0.06 casos nuevos por cada 100 000 personas-año (2). En Perú, no se dispone de datos epidemiológicos para LPA en población pediátrica.

La patogenia de la LPA, en la mayoría de casos, corresponde a una translocación recíproca entre el gen de la leucemia promielocítica (PML) del cromosoma 15 y el gen del receptor del ácido retinoico alfa (RARα) del cromosoma 17 (4). Los factores de riesgo para la LPA incluyen factores modificables y no modificables. Dentro de los factores no modificables, se reporta la presencia de anormalidades genéticas, antecedentes de enfermedades hematológicas como: síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas, anemia aplásica y hemoglobinuria paroxística nocturna. Entre los factores modificables, se reporta la exposición al humo de tabaco, benceno y pesticidas (1).

La LPA en pacientes pediátricos suele presentarse con sangrados, coagulopatías o síntomas consistentes con supresión de la médula ósea como infección o fatiga (1). Para confirmar el diagnóstico puede utilizarse exámenes de laboratorio confirmatorios como citogenética o detección molecular de la fusión PML-RARα. Asimismo, otros hallazgos de laboratorio que ayudan en el diagnóstico de APL son: promielocitos con bastones de Auer en sangre periférica y niveles altos de promielocitos en la biopsia y aspirado de médula ósea (1,5). Otros exámenes de laboratorio incluye al hemograma completo, perfil de coagulación, niveles de ácido úrico y lactato deshidrogenasa (1).

La LPA se puede clasificar de acuerdo al riesgo de recaída en: LPA de alto riesgo, LPA de riesgo intermedio o LPA de riesgo bajo; según el score de Sanz. Este score establece como LPA de alto riesgo cuando el conteo de glóbulos blancos es mayor a 10 $x10^9$ /L, mientras que

el riesgo intermedio o bajo se define como el conteo de glóbulos blancos es menor a 10 x10^9 /L (6,7).

Tanto la guía de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés), como de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) restringen sus recomendaciones de tratamiento para población adulta y no brindan recomendaciones terapéuticas para la población pediátrica (8,9). En Latinoamérica, la guía de práctica clínica de Chile para el manejo de la LPA en personas de 15 años y más, publicada en 2018, recomienda ATO + ATRA como primera línea de tratamiento por sobre quimioterapia más ATRA (10). Asimismo, la última actualización de la guía de práctica clínica de Colombia para el manejo de la LPA en niños, niñas y adolescentes, publicado en 2023, sugiere el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas en la fase de inducción para los pacientes menores de 18 años con LPA de novo en riesgo alto, con una fuerza de recomendación condicional a favor (11).

En cuanto al pronóstico de los pacientes pediátricos con LPA de novo en riesgo alto, se ha reportado una sobrevida global a los 10 años de seguimiento de 76.2%. Estos pacientes recibieron como esquema terapéutico solo al ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas (daunorrubicina o idarrubicina) en el ciclo de inducción y los ciclos 1 y 3 de consolidación, mientras que en el ciclo 2 de consolidación recibieron ATRA + mitoxantrona. Durante el periodo de mantenimiento, estos pacientes recibieron ácido ATRA + metotrexate + 6-mercaptopurina por un periodo de 2 años (12).

Tomando en cuenta la solicitud de los médicos especialistas solicitantes, que consideran que un nuevo esquema de tratamiento, ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas, podría tener un mejor perfil de eficacia y seguridad que ATRA + quimioterapia para el tratamiento de los pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto; se justifica la realización de esta evaluación de ETS-EMC.

I.2 Tecnología sanitaria

ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas:

ATO o Phenasen ® es un fármaco cuyos mecanismos de acción moleculares y celulares aún se desconocen. Se ha propuesto que puede inducir la diferenciación parcial y

apoptosis de las células leucémicas, degradar transcripciones de fusión específicas de LPA, tener un efecto de antiproliferación e inhibición de angiogénesis. ATO o Phenasen ® cuenta con número de registro sanitario "EE11025" por parte de 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 (13).

Según la FDA, con información actualizada al año 2024, trióxido de arsénico tiene autorización para la inducción de la remisión y consolidación en pacientes con LPA que son refractarios o han recaído a la quimioterapia con retinoides y antraciclinas, y cuya LPA se caracteriza por la presencia de la translocación t(15;17) o la expresión del gen PML/RAR-alfa (14); mientras que, Trisenox ® (trióxido de arsénico) en combinación con ATRA tiene autorización para el tratamiento de adultos con LPA de bajo riesgo recién diagnosticada cuya LPA se caracteriza por la presencia de la translocación t(15;17) o la expresión del gen PML/RAR-alfa. (15). Es importante señalar que FDA expresa explícitamente que la seguridad y eficacia de Trisenox ® en combinación con ATRA en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Según la EMA, con información actualizada al año 2023, Trisenox ® (trióxido de arsénico) está indicado para la inducción de la remisión y consolidación de pacientes adultos con LPA de novo de riesgo bajo a intermedio (conteo de células blancas ≤ 10 x 10^3/uL) en combinación con ATRA caracterizado por la presencia de translocación t(15:17) y/o presencia del gen PML/RARα (16–19). EMA manifiesta en su ficha técnica que la seguridad y eficacia de Trisenox® en población pediátrica hasta 17 años no ha sido establecida. Además, menciona explícitamente que Trisenox® no está recomendado en niños y adolescentes por debajo de 18 años de edad.

La dosis recomendada de ATO en tratamiento combinado para pacientes con LPA de novo depende del riesgo de recaída. A continuación, se describe la dosis recomendada de ATO para pacientes con LPA de novo con riesgo alto, según la etiqueta aprobada por DIGEMID (**Tabla 1**).

Tabla 1. Dosis recomendada de ATO para tratamiento combinado LPA de novo con riesgo alto:

Categoría de pacientes	**Tratados con**	**Inducción (ciclo 1)**	**Consolidación (ciclo 2) Comienza 3-4 semanas después**	**Consolidación (ciclo 3) Comienza 3-4 semanas después de completar el ciclo 2**
Pacientes con recuento de leucocitos > $10x10^9$/L	Phenasen ®	0.15 mg/kg/día desde el día 9 durante 28 días. Última dosis el día 36	0.15 mg/kg/día desde el día 1 durante 28 días	0.15 mg/kg/día durante 5 días a la semana (5 días en funcionamiento, 2 días de descanso para un total de 5 semanas), es decir, días 1-5, 8-12, 15-19, 22-26 y 29-33.
	ATRA (tretinoína)	Dosis según la información de prescripción de ATRA.		
	Quimioterapia	Con idarrubicina (IV) los días 2, 4, 6 y 8. La dosis de idarrubicina depende de la edad y se administra en la fase de inducción solo en función de la capacidad de tolerancia del paciente.		
	Se recomienda encarecidamente que, durante la inducción, los pacientes sean tratados con prednisona (o prednisolona); 1 mg/Kg/día durante al menos 10 días. También se debe considerar un soporte agresivo de plaquetas y plasma para mantener los objetivos hemostáticos. Para los pacientes en remisión completa, después de los 3 ciclos de inducción/consolidación, el mantenimiento consiste en ATRA desde el día 1-14, seguido de 6-mercaptopurina (6MP) y metotrexato (MTX), ambos desde el día 15-90 (cada ciclo 3 meses) puede entonces administrarse durante 24 meses.			

La ficha técnica reporta como efectos adversos a la muerte súbita al principio del tratamiento con ATO. Además, reporta como otras reacciones adversas muy comunes (≥10%) a la fiebre, hepatotoxicidad, arritmia que incluye taquicardia ventricular no sostenida, contracciones ventriculares prematuras, prolongación del intervalo de QTc, leucocitosis, neutropenia, trombocitopenia e infecciones. Las reacciones adversas comunes (1%-10%) son la fiebre, fatiga, síndrome de diferenciación LPA, náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, mucositis, tos, dolor de garganta, disnea, dolor pleurítico, dolor de cabeza, convulsiones, insomnio, neuropatía periférica, parestesia, alteración del ánimo, dolor musculoesquelético, hipopotasemia, hiperglucemia, aumento

de AST, ALT, GGT o bilirrubina, disfunción hepática, neutropenia febril, hemorragia, trombosis, rash y prurito. La ficha técnica refiere como contraindicación al uso de trióxido de arsénico a los pacientes con hipersensibilidad al arsénico o a cualquiera de los excipientes (13).

Tabla 2. **Costo mínimo y máximo por 2 años y medio de tratamiento con ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas por paciente menor de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto en el Perú.**

Nombre de la TS/ presentación	Dosis recomendada**	Costo unitario (S/) *	Cantidad por paciente a los 2 años y medio (mínimo y máximo)		Costo estimado por los 2 años y medio por paciente (S/.)	
			mínimo	máximo	mínimo	máximo
ATO 10mg /10ml inyectable	ATO, se administrará desde el día 1 por vía endovenosa en 2 horas a la dosis de 0.15 mg/kg/día, en caso presente reacción vasomotora aguda se prolongará el tiempo de infusión a 4 horas. El ATO continuará hasta lograr remisión completa o hasta un máximo de 70 días. Se descontinuará únicamente después de al menos 28 días de tratamiento y cuando los neutrófilos son superiores a 1000/mm3 y el conteo de plaquetas es mayor a $100x10^9$/L. 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 para arriba) fraccionando en 2 tomas. El ATRA continuará hasta lograr la remisión completa o hasta un máximo de 60 días. Se descontinuará únicamente después de al menos de 28 días de tratamiento y cuando los neutrófilos son superiores a 1000/mm3 y el conteo de plaquetas es mayor de $100x10^9$/L. Daunorrubicina a dosis de 45 mg/m2/d EV 3 días (1,3, 5 y 7). Como terapia de consolidación: Los pacientes que logren remisión, una vez se haya producido la recuperación hematológica (PMN>1000/mm3 y plaquetas >100 000/mm3), recibirán 7 ciclos sucesivos de ATRA y 4 ciclos de ATO. ATRA: 25 mg/m2/día (redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba) fraccionado en 2 tomas. El tratamiento será administrado por 2 semanas con un intervalo entre ciclos de 2 semanas. Recibiendo en total 7 ciclos, correspondiendo el último a las semanas 25 y 26. ATO: 0.15 mg/Kg/día en infusión de 2 horas por 5 días a la semana, durante 4 semanas con un intervalo entre ciclos de 4 semanas. Recibiendo un total de 4 ciclos, correspondiendo el último a las semanas 25 al 28.	3 720	41	57	152 520	212 040
ATRA 10 mg tableta		10.40	540	570	5 616	5 928
Quimioterapia:						
Citarabina 500 mg, inyectable		10.04	14	14	140.56	140.56
Daunorubicina 20 mg, inyectable		15	16	16	240	240
Mitoxantrona 20 mg/10ml, inyectable		57	1	1	57	57

* Precios de operación reportado por las Unidades Ejecutoras en el Catálogo de Precios (CATPREC). Precio mínimo.
**Fuente: Kutny Matthew et al. 2022 (doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5206). El esquema terapéutico de interés del solicitante difiere del esquema que se describe en la ficha técnica de trióxido de arsénico (indicación fuera de etiqueta).

I.3 Justificación de la evaluación

Esta ETS-EMC se realiza a solicitud del Comité Farmacoterapéutico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) mediante Oficio N° 000653- 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 Nº 004-2022-SA.

II OBJETIVOS

- Identificar, evaluar y sintetizar la mejor evidencia disponible para informar los criterios de carga de enfermedad, 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 + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto.

- Reportar la valoración de los criterios y la recomendación efectuada por el Grupo de Trabajo de la ETS-EMC respecto del uso de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en comparación con ATRA más quimioterapia en pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto.

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 3. Pregunta PICO inicial enviada por Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN):

Población	Pacientes pediátricos con diagnóstico de leucemia promielocítica aguda nuevos
Intervención	Trióxido de arsénico 0.15 mg/kg/día
Comparador	Quimioterapia estándar ATRA+ quimioterapia (antraciclinas, citarabina, ATRA)
Desenlaces	• Remisión completa • Sobrevida global • Calidad de vida • Eventos adversos

Una vez recibida la solicitud para el desarrollo de la ETS-EMC, se analizó la propuesta inicial de pregunta PICO para identificar posibles dudas o controversias. Posteriormente, el grupo metodológico realizó una revisión rápida de la literatura sobre el conjunto de desenlaces importantes (core outcome set) que pueden ser considerados para la toma de decisiones en pacientes con la presente condición; así como estudios que informaran sobre las preferencias de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico respecto a los desenlaces de interés. Además, se evaluó si los desenlaces intermedios propuestos inicialmente, califican como desenlaces subrogados válidos de un desenlace final.

Se pudo contactar con el familiar (madre) del paciente pediátrico que motivó la solicitud, quien brindó su consentimiento informado para realizarle una entrevista vía telefónica. Cabe mencionar que, hasta el momento de la comunicación (20 de mayo del 2024), el paciente recibió quimioterapia (mitoxantrona) + ATRA y previamente recibió ciclos de daunorubicina + ATRA. Cuando se le preguntó a la madre por los beneficios que espera obtener con el tratamiento para la enfermedad, mencionó que le interesa que su familiar pueda vivir más tiempo, realizar su vida normal (calidad de vida) y que elimine el 100% de las células cancerosas. Cuando se le preguntó por los efectos secundarios o desventajas del tratamiento que más le preocupan y no estaría dispuesto a aceptar en un tratamiento para el cáncer, mencionó que no estaría dispuesta a aceptar la ocurrencia de daño en el hígado por la cantidad de medicamentos que reciben los niños con problemas oncológicos.

La evidencia se presentó en una reunión técnica para ajustar la pregunta PICO con 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). En base a la revisión de la literatura sobre los desenlaces subrogados válidos, sobre las preferencias de los pacientes por los desenlaces clínicos y la experiencia de los especialistas clínicos, se elaboró la lista final de desenlaces para la presente ETS. La pregunta PICO validada para la presente ETS-EMC se presenta en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Pregunta PICO validada para la ETS-EMC.

Población	Pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto[1]
Intervención	Trióxido de arsénico + ácido trans-retinoico (ATRA) + quimioterapia basada en antraciclinas como terapia de inducción seguida de terapia de inducción seguida de terapia de consolidación[2]
Comparador	ATRA más quimioterapia basada en atraciclinas[3]
Desenlaces	Críticos: ● Sobrevida global ● Calidad de vida ● Eventos adversos serios Importantes: ● Remisión completa ● Eventos adversos grado 3 o 4

1. Recuento inicial de leucocitos > 10 x 10^9 /L.
2. Como terapia de inducción: ATO, se administrará desde el día 1 por vía endovenosa en 2 horas a la dosis de 0.15 mg/kg/día, en caso presente reacción vasomotora aguda se prolongará el tiempo de infusión a 4 horas. El ATO continuará hasta lograr remisión completa o hasta un máximo de 70 días. Se descontinuará únicamente después de al menos 28 días de tratamiento y cuando los neutrófilos son superiores a 1 000/mm3 y el conteo de plaquetas es mayor a 100x10^9/L. 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 para arriba) fraccionando en 2 tomas. El ATRA continuará hasta lograr la remisión completa o hasta un máximo de 60 días. Se descontinuará únicamente después de al menos de 28 días de tratamiento y cuando los neutrófilos son superiores a 1 000/mm3 y el conteo de plaquetas es mayor de 100x10^9/L. Daunorrubicina a dosis de 45 mg/m2/d EV 3 días (1,3, 5 y 7). Como terapia de consolidación: Los pacientes que logren remisión, una vez se haya producido la recuperación hematológica (PMN>1 000/mm3 y plaquetas >100 000/mm3), recibirán 7 ciclos sucesivos de ATRA y 4 ciclos de ATO. ATRA: 25 mg/m2/día (redondeando al más próximo múltiplo de 10 por arriba) fraccionado en 2 tomas. El tratamiento será administrado por 2 semanas con un intervalo entre ciclos de 2 semanas. Recibiendo en total 7 ciclos, correspondiendo el último a las semanas 25 y 26. ATO: 0.15 mg/Kg/día en infusión de 2 horas por 5 días a la semana, durante 4 semanas con un intervalo entre ciclos de 4 semanas. Recibiendo un total de 4 ciclos, correspondiendo el último a las semanas 25 al 28.

3. Daunorrubicina, citarabina y mitoxantrona.
4. Remisión completa, definida como la desaparición completa de todos los mieloblastos y promielocitos leucémicos y <5% de los mieloblastos en general mediante el examen morfológico de la médula.

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 (20). 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, se seleccionaron los desenlaces críticos e importantes. Cabe resaltar que, el desenlace remisión completa definida como la desaparición completa de todos los mieloblastos y promielocitos leucémicos y <5% de los mieloblastos en general mediante el examen morfológico de la médula, 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.

Tabla 5. Graduación de los desenlaces según el enfoque GRADE.

Desenlace	Importancia
Sobrevida global	Crítico
Calidad de vida	Crítico
Eventos adversos serios	Crítico
Eventos adversos de grado 3 a 4	Importante
Remisión completa	Importante

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 del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas como tratamiento de pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto, se construyó una estrategia de búsqueda en las bases de datos: MEDLINE (a través de PubMed), The Cochrane Library (CENTRAL y Cochrane Database of Systematic Reviews) y LILACS (Biblioteca virtual en salud) que incluyó términos en lenguaje controlado y términos libres. Además, se realizó una búsqueda en el registro de ensayos clínicos de ClinicalTrials.gov. El periodo de búsqueda incluyó desde la fecha de inserción de cada base de datos hasta el 04 de julio 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, ECA de fase III y estudios observacionales comparativos que respondieron a la pregunta PICO de la presente evaluación, de acuerdo con el Documento Técnico "Evaluación multicriterio para generar recomendaciones de uso de tecnologías sanitarias oncológicas de alto costo" (21). Asimismo, se incluyeron estudios en idioma inglés o español. No hubo restricciones por fecha de publicación. 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 realizada 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 (22), Risk of Bias 1.0 Tool (RoB 1.0) de la colaboración Cochrane para la evaluación de ECA (23) y The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) para la evaluación de estudios observacionales (24). La herramienta RoB 1.0 incluye la evaluación de los siguientes dominios: generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de resultados, datos incompletos de resultados, reporte selectivo de desenlaces y otras fuentes de sesgo. La herramienta Newcastle-Ottawa Scale incluye la evaluación de estudios observacionales de tipo caso-control de acuerdo a los siguientes dominios: selección, comparabilidad y exposición; mientras que en la evaluación de estudios observacionales de tipo cohortes evalúa los siguientes dominios: selección, comparabilidad y desenlaces (24). Para los motivos de esta ETS-EMC y acorde al enfoque GRADE, se evaluó el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones.

E. Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia para los desenlaces que serán considerados para la toma de decisiones fue determinada por un evaluador siguiendo la metodología GRADE (25). 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.

Elaboración de tablas de evidencia

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia y los efectos por cada desenlace, se usó la tabla *Summary of Findings* (SoF) y el fraseo para comunicar la certeza de los resultados se expresó según lo propuesto por el grupo GRADE (26).

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 fraseo para comunicar los resultados se detallan en la **Tabla 6**.

Tabla 6. Significado de los niveles de certeza de evidencia para los desenlaces y para la recomendación según la metodología GRADE.

Certeza de evidencia	Significado y fraseo
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.

F. 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 clínicos establecidos por el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG, por sus siglas en alemán) (27), 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 es muy bajo, los desenlaces no son tomados en cuenta para la determinación de la magnitud debido a que los efectos son muy inciertos y se categoriza como magnitud no cuantificable.

De acuerdo a 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 20 de mayo del 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.

Asimismo, se tomó en consideración la consulta al paciente identificado por la institución solicitante de la ETS-EMC. Posterior al consentimiento del paciente, el equipo metodológico inició la entrevista en donde indagó respecto a los puntos de vista y perspectivas sobre su condición médica, así como los valores y preferencias de los resultados esperados con el tratamiento.

IV.3 Recursos necesarios (Costos)

Para la estimación de los recursos necesarios para la incorporación del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en el tratamiento de pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto, se desarrolló un estudio de costo de enfermedad (COI, del inglés *Cost of Illness*) desde la perspectiva del financiador incluyendo costos de procedimientos médicos, medicamentos e insumos **(Figura 1)**. Se empleó un modelo estático con horizonte temporal de dos años y medio, 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 MINSA e INEN u otra institución que solicite la ETS y se complementa con la búsqueda de evidencia disponible sobre el tema. Por último, se discutió con el experto que solicitó la ETS sobre el mapa conceptual del modelo de 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 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, si no se contará con documentos oficiales disponibles se complementó con el experto que solicitó la ETS 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:** En este paso juntamente con el experto que solicitó la ETS se definieron 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. Si en caso no se tuvieran los costos disponibles de la IPRESS solicitante, se utilizarán los costos del INEN. 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

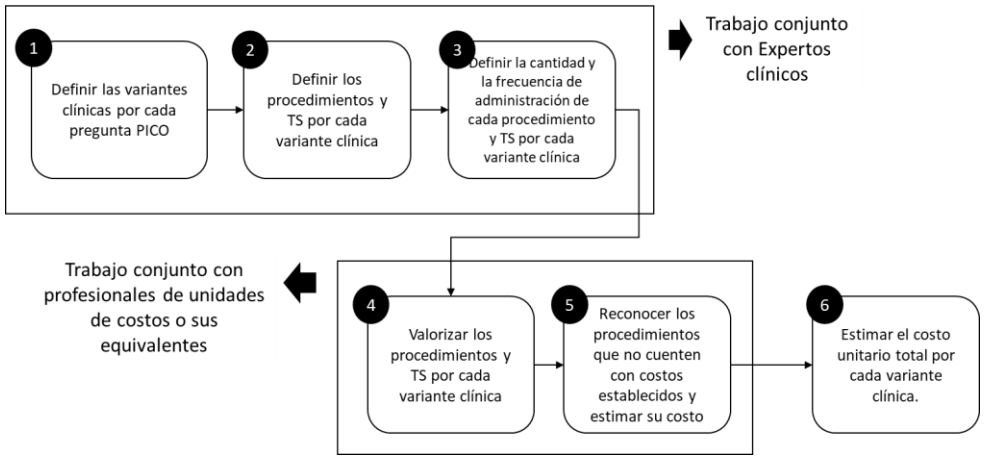
- **Paso 5:** Si en caso el procedimiento médico, insumo o medicamento no se encuentre costeado se procedió a costearlo de acuerdo con la Resolución Ministerial Nº 1032-2019-MINSA que aprueba el Documento Técnico: "Metodología para la Estimación de Costos Estándar de Procedimientos Médicos o Procedimientos Sanitarios en las Instituciones Prestadores de Servicios de Salud", y los precios de mercado. Asimismo, si un procedimiento de alta complejidad no se encuentra costeado, es posible que se pueda utilizar como proxy un procedimiento de la misma complejidad.

- **Paso 6:** En este paso 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.

La recolección de datos para el COI se realizó en cada una de las reuniones planificadas con los expertos clínicos u otro profesional de la organización que ha solicitado la ETS. También, se procedió a recolectar información de fuentes secundarias de páginas oficiales de MINSA, DIGEMID, SIS-FISSAL, ESSALUD, FFAA, PNP u otros, según corresponda.

Para el procesamiento y análisis de datos, se elaboró el modelo de enfermedad en una hoja de cálculo del programa Microsoft Excel. Cada estado de enfermedad se presentó en una hoja cálculo del programa Microsoft Excel conteniendo las prestaciones, la cantidad consumida, el costo unitario, el costo subtotal y el costo total por cada estado de enfermedad. Para el análisis de datos se presentaron las características del modelo de enfermedad un modelo gráfico y para los costos de enfermedad de cada una de las variantes comparativamente entre la tecnología de intervención y el comparador.

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.



Fuente: Elaboración propia

IV.4 Costo-efectividad

Para informar los resultados de evaluaciones de costo-efectividad del uso del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas como tratamiento de pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto 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 + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas para la población objetivo, en un contexto local o regional. La fecha de búsqueda fue el 10 de julio 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 + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas como tratamiento de pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto, 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), la *European Society for Medical Oncology* (ESMO); así como GPC latinoamericanas para pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto, 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 + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas, 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 10 de julio 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 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 alto riesgo (8,9). En Latinoamérica, la Guía de Práctica Clínica de Chile para el manejo de la LPA en personas de 15 años y más, publicada en 2018, recomienda ATO + ATRA como primera línea de tratamiento por sobre quimioterapia más ATRA (10). Asimismo, la última actualización de la guía de práctica clínica de Colombia para el manejo de la LPA en niños, niñas y adolescentes, publicado en 2023, sugiere el uso de ATRA más quimioterapia con antraciclinas en la fase de inducción para los pacientes menores de 18 años con LPA de novo en riesgo alto, con un grado de recomendación condicional a favor (11).

Es importante mencionar que todas las opciones terapéuticas consideradas en el comparador (ATRA, daunorrubicina, citarabina y mitoxantrona) están disponibles en la lista PNUME del año 2023 (28).

Considerando la información previa y teniendo en cuenta el comparador de la pregunta PICO, los representantes del grupo de trabajo valoraron este criterio como “existe alternativa” por unanimidad.

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

A. Resultados de la búsqueda y selección de estudios.

Se identificaron 683 artículos procedentes de las 3 bases de datos y del registro de ensayos clínicos, de los cuales 289 fueron excluidos por ser duplicados, un artículo no se pudo recuperar y 16 fueron seleccionados para su evaluación a texto completo. Luego de evaluar estos 16 artículos, ninguno de ellos fue incluido como parte del cuerpo de evidencia por no brindar información que permita responder a 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**.

B. Características de los estudios identificados

Ningún estudio se incluyó para responder a la pregunta PICO de interés 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

1. **Sobrevida global**: Ningún estudio se incluyó.
2. **Eventos adversos serios**: Ningún estudio se incluyó.
3. **Calidad de vida**: Ningún estudio se incluyó.
4. **Tasa de respuesta completa:** Ningún estudio se incluyó.
5. **Eventos adversos de grado 3 o 4**: Ningún estudio se incluyó.

Tabla 7. Resumen de evidencia (SoF) de GRADE

Población: Pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto. **Intervención:** ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas. **Comparador:** ATRA + quimioterapia **Bibliografía por desenlace**: Ningún estudio se incluyó.								
Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención: ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas**	**Comparación: ATRA + quimioterapia**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia absoluta (IC 95%)**	**Certeza de la evidencia**	**Interpretación**
Sobrevida global	Ningún estudio se incluyó.							
Eventos adversos serios	Ningún estudio se incluyó.							
Calidad de vida	Ningún estudio se incluyó.							
Remisión completa	Ningún estudio se incluyó.							
Eventos adversos de grado 3 o 4	Ningún estudio se incluyó.							

V.4 CERTEZA GLOBAL DE LA EVIDENCIA

No se pudo determinar la certeza global de la evidencia debido a la falta de estudios que aborden específicamente la pregunta PICO de interés. Teniendo en cuenta 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 y la perspectiva del paciente 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 + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en comparación con ATRA + quimioterapia como tratamiento para pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto, se llevó a cabo una reunión de diálogo deliberativo el día 16 de julio 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), de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud (IAFAS) EsSalud, de la IAFAS del Ejército del Perú y la IAFAS de la Marina de Guerra del Perú, quienes formularon una recomendación respecto al uso de la tecnología sanitaria.

Teóricamente, si se hubiera encontrado estudios sobre la eficacia y seguridad del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas 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 + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas comparado con ATRA + quimioterapia.

Desenlace (seguimiento) [importancia]	**Diferencia (IC 95%) y certeza de evidencia**	**Conclusión de la magnitud según los umbrales clínicos establecidos**
Sobrevida global - mortalidad [CRÍTICO]	Ningún estudio se incluyó.	
Sobrevida global - tiempo de sobrevida [CRÍTICO]	Ningún estudio se incluyó.	
Calidad de vida [CRÍTICO]	Ningún estudio se incluyó.	
Eventos adversos serios [CRÍTICO]	Ningún estudio se incluyó.	
Remisión Completa [IMPORTANTE]	Ningún estudio se incluyó.	
Eventos adversos de grado 3 a 4 [IMPORTANTE]	Ningún estudio se incluyó.	

Abreviaturas: IC: Intervalo de Confianza.

1. **Magnitud de los efectos deseables (beneficios).**

En la valoración del criterio de efectos deseables (beneficios), 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 RON solicitó información adicional sobre las razones por las que se desestimó el estudio de Kutny et al. 2022. El metodólogo explicó brevemente el diseño del estudio de Kutny MA. Et al. (2022) (10.1001/jamaoncol.2021.5206) que es un ensayo clínico no aleatorizado que fue identificado en la estrategia de búsqueda; sin embargo, se excluyó debido a que el comparador de este estudio incluye a la tecnología sanitaria en evaluación (trióxido de arsénico) en la fase de consolidación 1 por 10 semanas de tratamiento y, por tanto, difiere del comparador de la pregunta PICO (ATRA más quimioterapia). Consecuentemente, no es un comparador válido para la pregunta PICO de la presente ETS.

La representante de RON se abstuvo de emitir su voto por dudas con respecto a la inclusión del estudio referido e hizo el llamado al experto clínico para que presente información adicional sobre el estudio que sustentaría la solicitud de evaluación.

La representante de la IPRESS explicó brevemente el diseño del estudio que tuvo un comparador histórico con quimioterapia clásica. La representante de la IPRESS votó por “moderado”.

En resumen, la mayoría de los representantes del grupo de trabajo votó por la opción de “No lo sé”, a excepción de la representante de la IPRESS quien votó por “moderado” y la representante de RON quien se abstuvo de votar.

2. **Magnitud de los efectos indeseables (daños):**

En la valoración del criterio de efectos indeseables (daños), 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 a 4.

La representante de RON se abstuvo de votar. La IPRESS solicitante realizó un cambio en su representante y designó a la Dra. Rosdali Díaz para continuar con la evaluación de los criterios. La Dra. Rosdali Díaz declaró no tener conflicto de intereses y comenzó a emitir sus votaciones a partir de este criterio.

En resumen, todos de los representantes del grupo de trabajo votaron por la opción de “No lo sé”, a excepción de la representante de RON quien se abstuvo de votar.

3. **Balance entre los efectos deseables e indeseables.**

Debido a la ausencia de estudios que reporten los efectos deseables e indeseables, casi todos los representantes del grupo de trabajo consideraron -por mayoría- la opción de “No lo sé”; a excepción de la representante de RON, quien se abstuvo de votar, debido a que considera que los diseños de estudios en población pediátrica son difíciles y menciona que dicha indicación está avalada en todas las guías internacionales de tratamiento.

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”. Sólo la representante de la IPRESS votó por la opción “tecnología sanitaria innovadora”. La representante de RON se abstuvo de votar.

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 (29). 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 + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la equidad en salud en los pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto.

Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de “No lo sé” ante la falta de estudios con respecto a la valoración de este criterio. La representante de RON se abstuvo de votar. La representante de la IPRESS votó por “Probablemente aumentada” debido a que este tratamiento se viene dando a nivel mundial hace más de 10 años y a nivel regional hace más de 5 años. Agrega que, según el estudio americano, este muestra resultados de tasa de sobrevida por encima del 90% para las leucemias de alto riesgo, sin necesidad de requerir trasplante. Además, menciona que este medicamento está en la lista complementaria de medicamentos de la OMS para pacientes pediátricos. El representante de DPCAN manifestó su preocupación con respecto al movimiento y fechas de vencimiento de ATO para la población pediátrica en recaída y consulta sobre el estimado de pacientes de primera línea con los que cuenta la IPRESS solicitante. Ante ello, la representante de la IPRESS responde que ATO ya se viene usando en pacientes con recaída y el número de pacientes de 0-14 años es de 7 a 10 pacientes y 5 pacientes desde los 14 a los 19 años; aproximadamente 15 pacientes. Luego de la absolución de dudas, el representante de DPCAN votó por la opción “no lo sé” debido a que no hay estudios.

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.

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 alto fue:

Tabla 9. Costos unitarios para el manejo de pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto.

Tecnología Sanitaria	Variante clínica	Costos (S/.)		
		Procedimientos	Medicamentos	Costo total Variante
Comparador: ATRA+ quimioterapia (Daunorubicina + Citarabina + Mitoxantrona)	LPA pediátrico 5 a 11 años+ Esquema días Mínimo + ATRA+ Quimioterapia	35 775.00	6 509.21	**42 284.21**
	LPA pediátrico 12 a más años+ Esquema días Mínimo + ATRA+ Quimioterapia	35 775.00	8 785.00	**44,560.00**
	LPA pediátrico 5-11 años+ Esquema días Máximo + ATRA+ Quimioterapia	37 718.00	6 821.21	**44 539.21**
	LPA pediátrico 12 a más años+ Esquema días Máximo ATRA+ Quimioterapia	37 718.00	9 201.00	**46 919.00**
Tecnología Sanitaria: ATO + ATRA+ quimioterapia	LPA pediátrico 5 a 11 años+ Esquema días Mínimo + ATO +ATRA+ Quimioterapia	36 568.00	156 778.53	**193 346.53**
	LPA pediátrico 12 a más años+ Esquema días Mínimo + ATO+ ATRA+ Quimioterapia	36 568.00	277 246.84	**313 814.84**
	LPA pediátrico 5-11 años+ Esquema días Máximo + ATO + ATRA+ Quimioterapia	48 206.00	217 296.93	**265 502.93**
	LPA pediátrico 12 a más años+ Esquema días Máximo + ATO + ATRA+ Quimioterapia	48 206.00	386 458.04	**434 664.04**

Fuente: Elaboración propia

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

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de dos años y medio de tratamiento de un paciente de 5 a 11 años con LPA de novo con riesgo alto entre el esquema de días mínimo de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas comparado con ATRA + quimioterapia es de S/. 151 062.32. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de dos años y medio de tratamiento de un paciente de 12 a 17 años con LPA con riesgo alto entre el esquema de días mínimo de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas comparado con ATRA + quimioterapia es de S/. 269 254.84.

La diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de dos años y medio de tratamiento de un paciente de 5 a 11 años con LPA de novo con riesgo alto entre el esquema de días máximo de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas comparado con ATRA + quimioterapia es de S/. 220 963.72. Asimismo, la diferencia de costos con el precio mínimo CATPREC de dos años y medio de tratamiento de un paciente de 12 a 17 años con LPA de novo con riesgo alto entre el esquema de días máximo de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas comparado con ATRA + quimioterapia es de S/. 387 745.04.

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

Variante	Costos unitarios (S/)		Diferencia de costos (S/)
	Comparador: ATRA+ Quimioterapia (DAUNORUBICINA+ CITARABINA+MITO XANTRONA)	**Tecnología Sanitaria: ATO + ATRA + Quimioterapia**	**(ATO +ATRA+ Quimioterapia) - (ATRA+ Quimioterapia)**
LPA pediátrico 5 a 11 años+ Esquema días Mínimo	42 284.21	193 346.53	**151 062.32**
LPA pediátrico 12 a más años+ Esquema días Mínimo	44 560.00	313 814.84	**269 254.84**
LPA pediátrico 5 a 11 años+ Esquema días Máximo	44 539.21	265 502.93	**220 963.72**
LPA pediátrico 12 a más años+ Esquema días Máximo	46 919.00	434 664.04	**387 745.04**

Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria oncológica definida en 9 UIT (S/. 46 350) (30), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC (31) quienes consideran como segundo umbral al doble del primer umbral, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Tomando en cuenta la información antes descrita, los representantes del grupo de trabajo consideraron por unanimidad la opción de **"costos extensos"**.

V.9 COSTO-EFECTIVIDAD

La búsqueda sistemática no identificó ningún estudio local o regional sobre costo-efectividad del uso del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la población específica de la presente ETS-EMC. Por lo tanto, se valoró este criterio como **"ningún estudio incluido"** por unanimidad.

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						
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 alto, **no se recomienda** el uso de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en lugar de ATRA más quimioterapia".

Comentarios:

La recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo está basada en una votación unánime y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada.

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 falta 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 falta 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 falta 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 falta 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

- La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una neoplasia hematológica. La LPA es más frecuente en las personas mayores de 40 años, siendo infrecuente en la población pediátrica. Se estimó una incidencia de 0.06 casos nuevos por cada 100 000 personas-año en la población pediátrica de Estados Unidos. En Perú, no se dispone de datos epidemiológicos para LPA en población pediátrica.
- Trióxido de arsénico (ATO) o Phenasen ® es un fármaco cuyos mecanismos de acción moleculares y celulares sobre la LPA aún se desconocen; sin embargo, se ha propuesto que puede inducir la diferenciación parcial y apoptosis de las células leucémicas, degradar transcripciones de fusión específicas de LPA, tener un efecto de antiproliferación e inhibición de angiogénesis.
- El objetivo de esta ETS-EMC fue evaluar el ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en comparación con el ATRA + quimioterapia en pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto; bajo 10 criterios: carga de enfermedad, necesidad clínica, efectos deseables (eficacia), efectos indeseables (seguridad), certeza global de evidencia, balance de efectos, nivel de innovación, equidad, recursos necesarios y costo-efectividad.
- **Existen alternativas terapéuticas** disponibles en el PNUME para la población de interés de la pregunta PICO.
- El resultado de la búsqueda sistemática identificó 683 estudios; sin embargo, ninguno de ellos se incluyó en la presente evaluación para ninguno de los desenlaces considerados en la pregunta PICO, debido a diferencias en la población, esquema o dosis de la intervención y comparación. Por tanto, **se desconocen los efectos deseables e indeseables de la TS,** así como también **se desconoce el balance de efectos**. Asimismo, tampoco se pudo determinar la certeza de la evidencia al **no haber incluido algún estudio.**
- Los representantes del grupo de trabajo consideraron al ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas como una "**tecnología sanitaria no innovadora"**.

- No se identificaron estudios que evaluaran el impacto del uso de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la equidad en salud para la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron que el impacto del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la equidad **se desconoce**.
- A partir del análisis de costos, los representantes del grupo de trabajo consideraron que la incorporación del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas produce **costos extensos**.
- No se identificaron estudios que evaluaran la costo-efectividad del uso del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la población de interés. Los representantes del grupo de trabajo consideraron **desconocer la costo-efectividad** del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en el contexto peruano al no haber encontrado algún estudio de costo-efectividad nacional ni regional.
- Finalmente, los representantes del grupo de trabajo emitieron una **recomendación en contra** del uso del ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en pacientes menores de 18 años con LPA de novo con riesgo alto.

IX CONTRIBUCIÓN DE LOS PARTICIPANTES EN LA ETS-EMC

Nombres y Apellidos	Rol	Contribución
Karen NEIRA CRUZADO	Equipo metodológico	Dirección del proceso de ajuste de la pregunta PICO y graduación de desenlaces.
Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	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.
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Soporte metodológico durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Responsable de la elaboración del estudio de costos de la enfermedad.
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Equipo de gestión	Soporte de gestión durante el desarrollo de la ETS-EMC.
Sandra ALARCÓN LEÓN	Médico, especialista en oncología, Representante	Participación en diálogo deliberativo del 16/07/2024, votó

	de la IPRESS solicitante (INEN), Grupo de Trabajo	hasta el criterio de efectos deseables (beneficios).
Rosdali DÍAZ CORONADO	Médico, especialista en oncología, Representante de la IPRESS solicitante (INEN), Grupo de Trabajo	Participación en diálogo deliberativo del 16/07/2024, votó desde el criterio de efectos indeseables (daños) hasta la recomendación final.
Karina ALIAGA LLERENA	Representante de la Red Oncológica Nacional (RON), Grupo de Trabajo	Participación en ajuste de pregunta PICO, graduación de desenlaces y diálogo deliberativo del 16/07/2024.
Juana GOMEZ MORALES	Representante de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 16/07/2024.
Javier SOSA CABEZAS	Representante de la Dirección de Prevención y Control del cáncer (DPCAN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 16/07/2024.
Janet LOAYZA FERNÁNDEZ	Representante de la Dirección de Aseguramiento en Salud de la (DGAIN), Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 16/07/2024.
Vladimir FLORES BENITES	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud Fondo Intangible Solidario de Salud – FISSAL, Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 16/07/2024.
Maribel CASTRO REYES	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 16/07/2024.
Nina TOMAPASCA CAMPOS	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Ejército del Perú – IAFAS EP, Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 16/07/2024.
Lourdes APUELA VILCA	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Marina de Guerra del Perú – IAFAS FOSMAR, Grupo de Trabajo	Participación en el diálogo deliberativo del 16/07/2024.

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. Dynamed. Acute Promyelocytic Leukemia (APL) [Internet]. 2024 [citado 11 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.dynamed.com/condition/acute-promyelocytic-leukemia-apl

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. 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.

5. 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.

6. Osman A. Medscape. 2020 [citado 11 de julio de 2024]. APL: Defining High Risk and Low Risk Disease - Medscape. Disponible en: http://decisionpoint.medscape.com/viewarticle/928677

7. Osman AEG, Anderson J, Churpek JE, Christ TN, Curran E, Godley LA, et al. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia in Adults. J Oncol Pract. noviembre de 2018;14(11):649-57.

8. NCCN. NCCN. 2024 [citado 11 de julio de 2024]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Acute Myeloid Leukemia. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf

9. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 1 de junio de 2020;31(6):697-712.

10. MINSAL-Chile. Guía de Práctica Clínica Leucemia Aguda en personas de 15 años y más, 2018 [Internet]. 2018. Disponible en: https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/07/08.-RE_GPC-LEUCEMIA-AGUDA_2018_FINAL-V2.pdf

11. 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]. El Ministerio; 2023. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/gpc-deteccion-oportuna-leucemia-mieloide-aguda-ninos-ninas-adolescentes.zip

12. 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. octubre de 2019;36(7):399-409.

13. DIGEMID. Registro Sanitario Productos Farmacéuticos: Phenasen [Internet]. 2024 [citado 2 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/

14. FDA. ARSENIC TRIOXIDE: PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2024 [citado 2 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/dd6d63e5-81a6-4212-b707-c354803255bf/dd6d63e5-81a6-4212-b707-c354803255bf.xml

15. FDA. TRISENOX: PRESCRIBING INFORMATION [Internet]. 2022 [citado 2 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/c6f1760b-1b0a-4e85-bdb5-b5554ba302d3/c6f1760b-1b0a-4e85-bdb5-b5554ba302d3.xml

16. European Medicines Agency. Arsenic trioxide medac [Internet]. 2022 [citado 2 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arsenic-trioxide-medac

17. European Medicines Agency. Arsenic trioxide Accord [Internet]. 2022 [citado 2 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arsenic-trioxide-accord

18. European Medicines Agency. Arsenic trioxide Mylan [Internet]. 2023 [citado 2 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arsenic-trioxide-mylan-epar-product-information_en.pdf

19. European Medicines Agency. TRISENOX: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS [Internet]. 2023 [citado 2 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trisenox-epar-product-information_en.pdf

20. 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.

21. 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

22. 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

23. 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.

24. 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

25. 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.

26. 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.

27. IQWiG. General Methods - Version 7.0. Gen Methods [Internet]. 2023; Disponible en: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-7-0.pdf

28. MINSA. Resolución Ministerial N.° 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

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. MINSA. Establecen en 9 UIT el umbral para los productos farmacéuticos oncológicos de alto costo - RESOLUCION MINISTERIAL - N° 964-2022/MINSA - SALUD [Internet]. 2022 [citado 24 de abril de 2024]. Disponible en: http://busquedas.elperuano.pe/dispositivo/NL/2129941-1

31. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. Blood Adv. 26 de agosto de 2022;6(17):4915-23.

32. Kutny M. 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 | Pediatric Cancer | JAMA Oncology | JAMA Network [Internet]. 2022 [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2786069

33. Breviglieri CNM, de Almeida MTA, Neto GZ, Teixeira RAP, Odone-Filho V, Cristofani LM. Acute promyelocytic leukemia in childhood and adolescence: treatment results of a modified AIDA protocol at a Brazilian center. Hematol Transfus Cell Ther. julio de 2023;45 Suppl 2(Suppl 2):S126-30.

34. Wu Y, Ke P, Zhou H, Wu D, Chen S, Qiu H, et al. Safety and efficacy of different doses of anthracyclines combined with arsenic trioxide and all-trans retinoic acid in the treatment of de novo acute promyelocytic leukemia. Hematology. 1 de enero de 2021;26(1):271-6.

35. Jabbar N, Khayyam N, Arshad U, Maqsood S, Hamid SA, Mansoor N. An Outcome Analysis of Childhood Acute Promyelocytic Leukemia Treated with Atra and Arsenic Trioxide, and Limited Dose Anthracycline. Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus. octubre de 2021;37(4):569-75.

36. Spunt S, Marina N. Tretinoin and Arsenic Trioxide in Treating Patients With Untreated Acute Promyelocytic Leukemia [Internet]. [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: https://stanfordhealthcare.org/trials/t/NCT02339740.html

37. Lou Y, Qian W, Meng H, Mai W, Tong H, Tong Y, et al. High efficacy of arsenic trioxide plus all-trans retinoic acid based induction and maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Leuk Res. enero de 2013;37(1):37-42.

38. Creutzig U, Dworzak MN, Bochennek K, Faber J, Flotho C, Graf N, et al. First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans retinoid acid. Pediatr Blood Cancer. agosto de 2017;64(8).

39. Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, Pierce S, Brandt M, Dinardo C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. Br J Haematol. marzo de 2015;168(5):646-53.

40. Zhang ZX, Lu AD, Wu J, Zuo YX, Jia YP, Zhang LP, et al. Retrospective analysis of data from 73 patients with childhood acute promyelocytic leukaemia receiving modified chemotherapy: a single-centre study. J Cancer Res Clin Oncol. abril de 2021;147(4):1189-201.

41. Zheng H, Jiang H, Hu S, Liao N, Shen D, Tian X, et al. Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de octubre de 2021;39(28):3161-70.

42. 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. octubre de 2019;36(7):399-409.

43. Zhang L, Zou Y, Chen Y, Guo Y, Yang W, Chen X, et al. Role of cytarabine in paediatric acute promyelocytic leukemia treated with the combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a randomized controlled trial. BMC Cancer. 3 de abril de 2018;18(1):374.

44. Yang MH, Wan WQ, Luo JS, Zheng MC, Huang K, Yang LH, et al. Multicenter randomized trial of arsenic trioxide and Realgar-Indigo naturalis formula in pediatric patients with acute promyelocytic leukemia: Interim results of the SCCLG-APL clinical study. Am J Hematol. diciembre de 2018;93(12):1467-73.

45. Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, Wang YC, Raimondi SC, Hirsch BA, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de septiembre de 2017;35(26):3021-9.

46. 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.

47. Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 11 de abril de 2019;133(15):1630-43.

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: 04/07/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 04/07/2024			**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]	11 354
	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 "peri natal*"[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]	5 472 275
	3	#1 AND #2	1 890
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	13 070

		"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]	
Final	5	#3 AND #4	289

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

Plataforma: The Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 04/07/2024

Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 04/07/2024

Concepto	N°	Estrategia	Resultados
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"	534
	3	#1 OR #2	534
	4	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	82 330
	5	child*	230 573
	6	MeSH descriptor: [Child, Preschool] explode all trees	39 710
	7	preschool child*	49 766
	8	preschool	49 859
	9	pre school*	17 128
	10	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	46 318
	11	infan*	83 134
	12	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	137 486
	13	adolescen*	179 233
	14	teen*	4 232
	15	preteen*	106
	16	pre teen*	876
	17	youth*	11 893
	18	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	1 048
	19	pediatric*	77 207
	20	paediatric*	21 016
	21	perinatal*	10 498
	22	neonat*	41 587
	23	newborn*	37 908
	24	postnatal*	7 816
	25	peri natal*	96
	26	post natal*	1 184
	27	postpartum	15 462
	28	boy	1 207
	29	baby	8 177
	30	babies	7 356

	31	toddler*	2 794
	32	boys	8 418
	33	boyhood	24
	34	girl	1 853
	35	girls	9 750
	36	girlhood	6
	37	Kid	422
	38	kids	1 980
	39	school age*	97 520
	40	schoolchild*	2 019
	41	junior*	4 274
	42	juvenil*	5 538
	43	minor	23 201
	44	pre pubert*	660
	45	prepubert*	1 362
	46	prepubescent	120
	47	MeSH descriptor: [Puberty] explode all trees	473
	48	pubert*	2 439
	49	pubescent*	99
	50	pueril*	1
	51	sibling*	2 584
	52	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	487 810
	53	#3 AND #52	174
Intervención	54	MeSH descriptor: [Arsenic Trioxide] explode all trees	104
	55	"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	324
	56	#54 OR #55	324
Final	57	#53 AND #56 CDSR: CENTRAL:	50 3 47

Base de datos: LILACS	
Plataforma: Biblioteca Virtual en Salud (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/)	
Fecha de búsqueda: 04/07/2024	
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 04/07/2024	**Resultados**

Concepto	N°	Estrategia	
Población	1	"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"	12 051
	2	"child" OR "preschool" OR "pre school" OR "Infant" OR "Adolescent" OR "adolescence" OR "adolescents" OR "teen" OR "teens" OR "preteen" OR "pre teen" OR "youth" OR "Pediatrics" OR "pediatric" OR "paediatric" OR "perinatal" OR "neonate" OR "neonatal" OR "newborn" OR "postnatal" OR "peri natal" OR "post natal" OR "postpartum" OR "boy" OR "baby" OR "babies" OR "toddler" OR "toddlers" OR "boys" OR "boyhood" OR "girl" OR "girls" OR "girlhood" OR "Kid" OR "kids" OR "school age" OR "schoolchild" OR "junior" OR "juniors" OR "juvenil" OR "minor" OR "pre pubert" OR "prepubert" OR "prepubescent" OR "Puberty" OR "pubert" OR "pubescent" OR "pubescents" OR "pueril" OR "sibling" OR "siblings"	6 556 173
	3	#1 AND #2	1 990
Intervención	8	"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 "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"	13 859
Final	9	#1 AND #7 AND 8	303

Registro de ensayos clínicos: ClinicalTrials

Plataforma: ClinicalTrials.gov

Fecha de búsqueda: 04/07/2024

Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 04/07/2024 — **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):

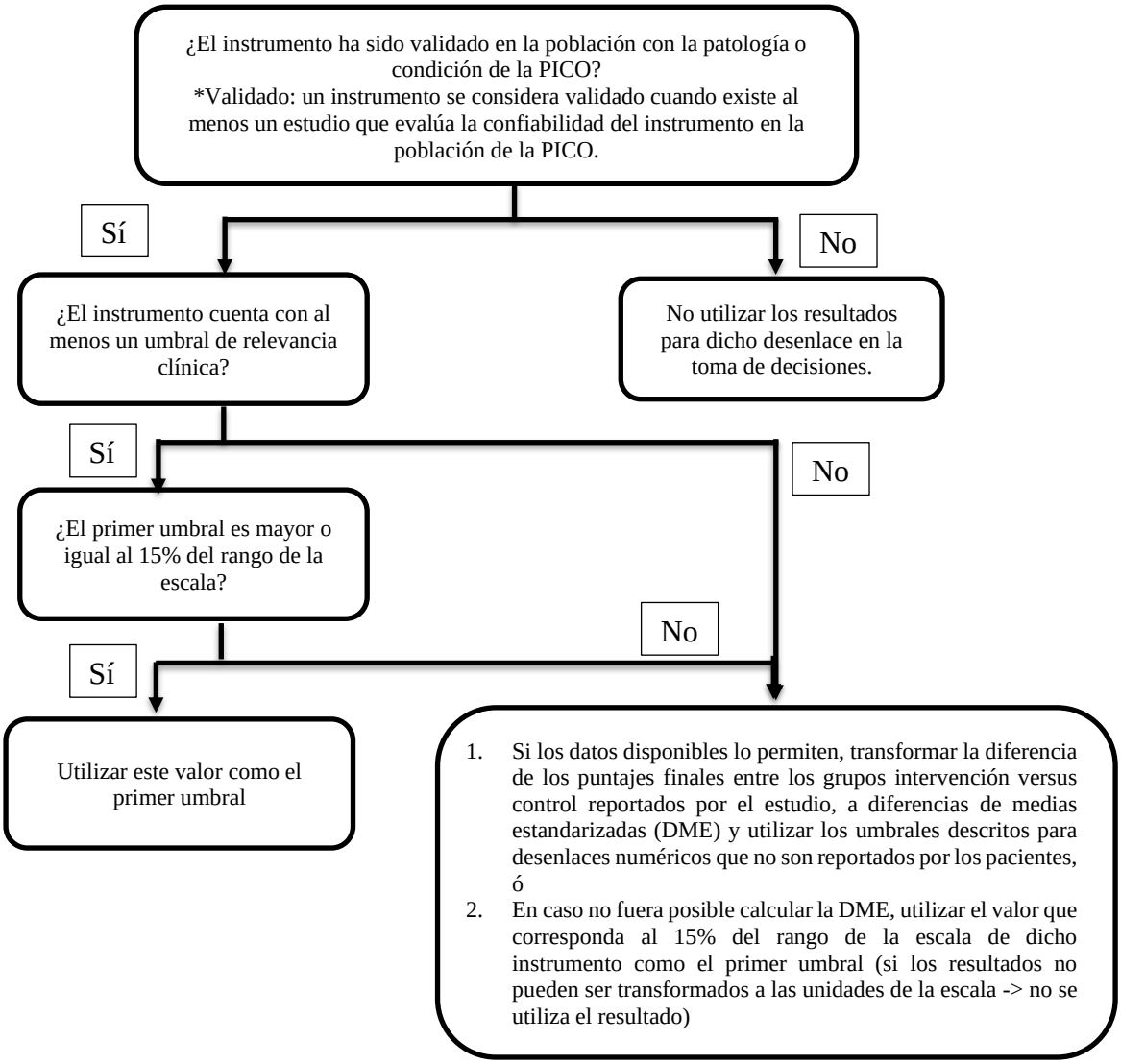
Umbrales clínicos para desenlaces dicotómicos:

Magnitud del Ratio	Tipo de desenlace con certeza al menos baja:		
	Mortalidad	Otros desenlaces críticos	Desenlaces importantes
Grande	0.85	0.75 y riesgo ≥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	<0.2

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.

Anexo 1c. Estrategias de búsqueda para valores o preferencias de los pacientes

Base de datos: MEDLINE			
Plataforma: PubMed			
Fecha de búsqueda: 20 de mayo de 2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 20/05/2024			**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]	11 335
	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 "peri natal*"[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]	5 458 863
Preferencias, valores	3	((((((((((((((((((((((((((((((((((("Attitude to Health"[MAJR]) OR ("Patient Participation"[MAJR])) OR ("Patient Preference"[MAJR])) OR (preference*[tiab])) OR (choice[Title])) OR (choices[Title])) OR (value*[Title])) OR (health state values[tiab])) OR	2 276 427

		(valuation*[ti])) OR (expectation*[tiab])) OR (attitude*[tiab])) OR (acceptab*[tiab])) OR (knowledge[tiab])) OR (point of view[tiab])) OR (user participation[tiab])) OR (users participation[tiab])) OR (users' participation[tiab])) OR (user's participation[tiab])) OR (patient participation[tiab])) OR (patients participation[tiab])) OR (patients' participation[tiab])) OR (patient's participation[tiab])) OR (patient perspective*[tiab])) OR (patients perspective*[tiab])) OR (patients' perspective*[tiab])) OR (patient's perspective*[tiab])) OR (patient perce*[tiab])) OR (patients perce*[tiab])) OR (patients' perce*[tiab])) OR (patient's perce*[tiab])) OR (health perception*[tiab])) OR (user view*[tiab])) OR (users view*[tiab])) OR (users' view*[tiab])) OR (user's view*[tiab])) OR (patient view*[tiab])) OR (patients view*[tiab])) OR (patients' view*[tiab])) OR (patient's view*[tiab])) OR ((("decision making"[Title:~1] OR "decision mak*"[Title/Abstract] OR "decisions mak*"[Title/Abstract]) AND ("patient*"[Title/Abstract] OR "user*"[Title/Abstract] OR "men"[Title/Abstract] OR "women"[Title/Abstract])) OR (("discrete 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])	
Revisión sistemática	4	(("Meta-Analysis as Topic"[MeSH] OR meta analy*[TIAB] OR metaanaly*[TIAB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Systematic Review"[PT] OR	596 469

		"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]))))	
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: 10/07/2024			
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 10/07/2024			**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 "peri natal*"[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]	13 078

		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]	
Estudios Económicos	4	"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]))	274 108
Latinoamérica	4	"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	1 188 082

		"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 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/	“arsenic trioxide”	0
BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas)	https://pesquisa.bvsalud.org/brisa/	“arsenic trioxide”	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=buscaTipos&tipoId=1	“arsenic trioxide”	0
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Colombia	http://www.iets.org.co/documentos-tecnicos/	“trioxido de arsenico”	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/	“trioxido de arsénico”	0
Comisión Nacional de Evaluación de Tecnologías de Salud (CONETEC), Argentina	https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/publicaciones-ets	“trioxido de arsénico”	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	“arsenic trioxide” “trioxido de arsenico”	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/	“arsenic trioxide” “trioxido de arsenico”	0
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_dictamenes.html	“arsenic trioxide” “trioxido de arsenico”	0
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Perú	https://repositorio-digemid.minsa.gob.pe/home	“arsenic trioxide” “trioxido de arsenico”	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: 10/07/2024	
Rango de fecha de búsqueda: Desde inicio de los tiempos hasta 10/07/2024	**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 "peri natal*"[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
Equidad	4	"Residence Characteristics"[MeSH Terms:noexp] OR "Environment design"[MeSH Terms:noexp] OR "Marital status"[MeSH Terms] OR	2 398 021

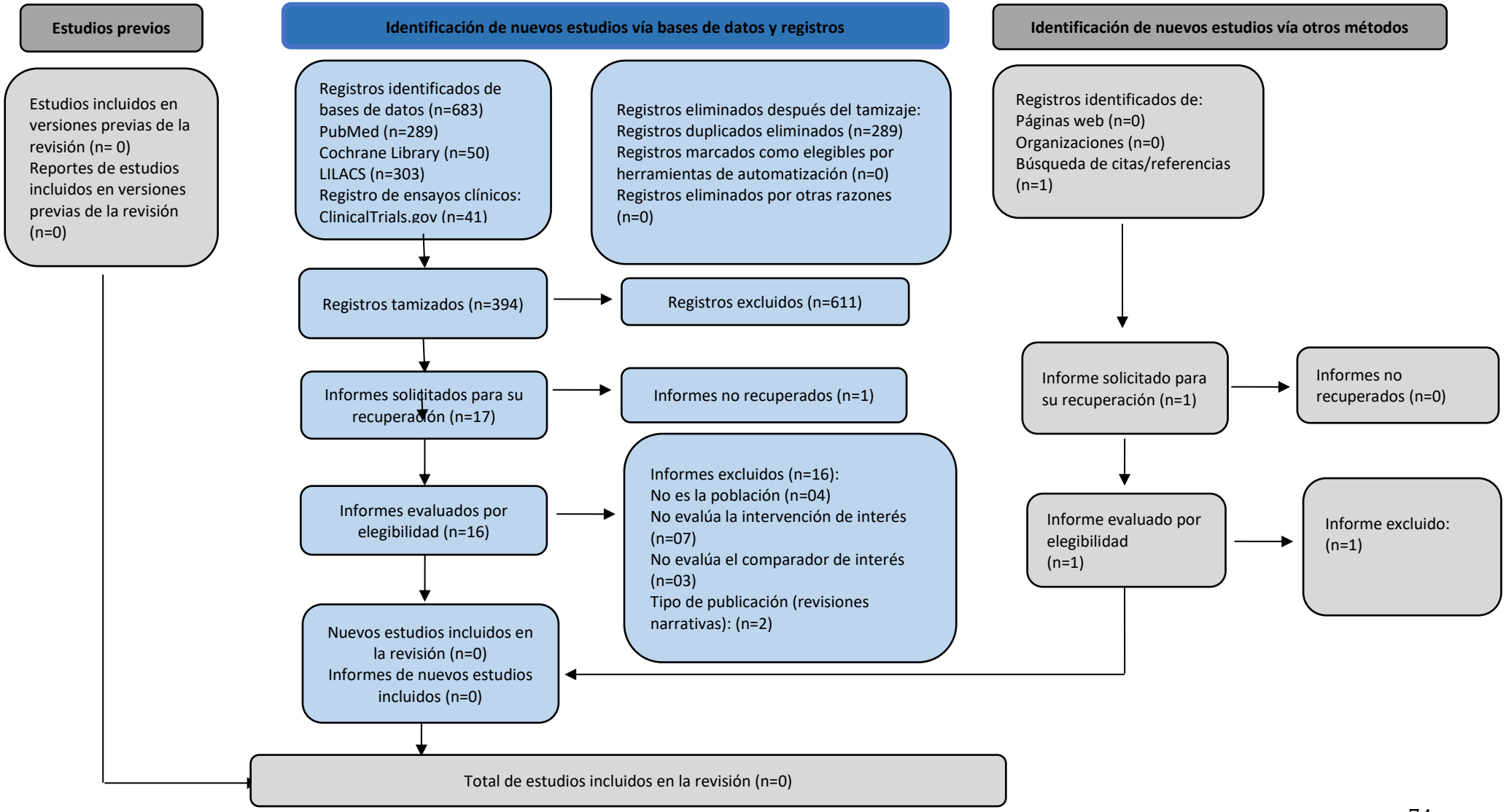
		("neighborhood*"[Title/Abstract] OR "neighbourhood*"[Title/Abstract]) OR "residential environment*"[Title/Abstract] OR "rural*"[Title/Abstract] OR "innercity"[Title/Abstract] OR "housing instability"[Title/Abstract] OR "housing insecurity"[Title/Abstract] OR "housing strain"[Title/Abstract] OR "housing 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] 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 organisational"[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]) AND "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] 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

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Kutny M. 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 | Pediatric Cancer | JAMA Oncology | JAMA Network [Internet]. 2022 [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2786069 (32).	No es el comparador: durante 10 semanas se brinda trióxido de arsénico en la fase de consolidación 1. Población con alto riesgo sólo representa al 36.4% de la cohorte. Se brinda como intervención Idarrubicina en vez de daunorrubicina.
2	Breviglieri CNM, de Almeida MTA, Neto GZ, Teixeira RAP, Odone-Filho V, Cristofani LM. Acute promyelocytic leukemia in childhood and adolescence: treatment results of a modified AIDA protocol at a Brazilian center. Hematol Transfus Cell Ther. julio de 2023;45 Suppl 2(Suppl 2):S126-30 (33)	No es la intervención, Falta trióxido de arsénico en la intervención. No tiene grupo de comparación.
3	Wu Y, Ke P, Zhou H, Wu D, Chen S, Qiu H, et al. Safety and efficacy of different doses of anthracyclines combined with arsenic trioxide and all-trans retinoic acid in the treatment of de novo acute promyelocytic leukemia. Hematology. 1 de enero de 2021;26(1):271-6 (34)	No es la población específica. Mediana de edad es de 40 años.
4	Jabbar N, Khayyam N, Arshad U, Maqsood S, Hamid SA, Mansoor N. An Outcome Analysis of Childhood Acute Promyelocytic Leukemia Treated with Atra and Arsenic Trioxide, and Limited Dose Anthracycline. Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus. octubre de 2021;37(4):569-75 (35)	No tiene grupo de comparación.
5	Spunt S, Marina N. Tretinoin and Arsenic Trioxide in Treating Patients With Untreated Acute Promyelocytic Leukemia [Internet]. [citado 22 de julio de 2024]. Disponible en: https://stanfordhealthcare.org/trials/t/NCT02339740.html (36)	No es el comparador.
6	Lou Y, Qian W, Meng H, Mai W, Tong H, Tong Y, et al. High efficacy of arsenic trioxide plus all-trans retinoic acid based induction and maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Leuk Res. enero de 2013;37(1):37-42 (37)	No es la población específica. Mediana de 35 años de edad.
7	Creutzig U, Dworzak MN, Bochennek K, Faber J, Flotho C, Graf N, et al. First experience of the AML-Berlin-Frankfurt-Münster group in pediatric patients with standard-risk acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide and all-trans	No es la población específica. Población es de riesgo bajo.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
	retinoid acid. Pediatr Blood Cancer. agosto de 2017;64(8) (38)	
8	Daver N, Kantarjian H, Marcucci G, Pierce S, Brandt M, Dinardo C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with acute promyelocytic leukaemia and hyperleucocytosis. Br J Haematol. marzo de 2015;168(5):646-53 (39)	No es la población específica. Mediana de edad es de 43 años.
9	Zhang ZX, Lu AD, Wu J, Zuo YX, Jia YP, Zhang LP, et al. Retrospective analysis of data from 73 patients with childhood acute promyelocytic leukaemia receiving modified chemotherapy: a single-centre study. J Cancer Res Clin Oncol. abril de 2021;147(4):1189-201 (40)	No es la intervención: Realgar-Indigo naturalis formula.
10	Zheng H, Jiang H, Hu S, Liao N, Shen D, Tian X, et al. Arsenic Combined With All-Trans Retinoic Acid for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia: Report From the CCLG-APL2016 Protocol Study. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 1 de octubre de 2021;39(28):3161-70. (41)	No es la intervención: Realgar-Indigo naturalis formula.
11	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. octubre de 2019;36(7):399-409 (42)	No es la intervención: No ATO ni en la fase de inducción ni en fase de consolidación.
12	Zhang L, Zou Y, Chen Y, Guo Y, Yang W, Chen X, et al. Role of cytarabine in paediatric acute promyelocytic leukemia treated with the combination of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: a randomized controlled trial. BMC Cancer. 3 de abril de 2018;18(1):374 (43)	No es la intervención: ATRA más ATO para inducción seguido de un ciclo de idarrubicina (IDA) y ATO (28 días). Luego, los pacientes fueron asignados al azar para recibir dos ciclos de daunorrubicina (DNR, grupo sin citarabina) o DNR + citarabina (grupo citarabina).
13	Yang MH, Wan WQ, Luo JS, Zheng MC, Huang K, Yang LH, et al. Multicenter randomized trial of arsenic trioxide and Realgar-Indigo naturalis formula in pediatric patients with acute promyelocytic leukemia: Interim results of the SCCLG-APL clinical study. Am J Hematol. diciembre de 2018;93(12):1467-73 (44)	No es la intervención: Realgar-Indigo naturalis formula.
14	Kutny MA, Alonzo TA, Gerbing RB, Wang YC, Raimondi SC, Hirsch BA, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol. 10 de septiembre de 2017;35(26):3021-9 (45)	No es la intervención. ATO no incluido como inducción.
15	Gurnari C, Voso MT, Girardi K, Mastronuzzi A, Strocchio L. Acute Promyelocytic Leukemia in	No es el tipo de publicación a incluir: Revisión narrativa.

N°	Artículo excluido	Motivo de exclusión
	Children: A Model of Precision Medicine and Chemotherapy-Free Therapy. Int J Mol Sci. 11 de enero de 2021;22(2):642 (46)	
16	Sanz MA, Fenaux P, Tallman MS, Estey EH, Löwenberg B, Naoe T, et al. Management of acute promyelocytic leukemia: updated recommendations from an expert panel of the European LeukemiaNet. Blood. 11 de abril de 2019;133(15):1630-43 (47)	No es el tipo de publicación a incluir: Revisión narrativa.

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 - mortalidad

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
Ningún estudio incluido							

Desenlace crítico: Sobrevida global - mediana de sobrevida

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
Ningún estudio incluido							

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
Ningún estudio incluido							

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 participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Ningún estudio incluido							

Desenlace importante: Remisión completa

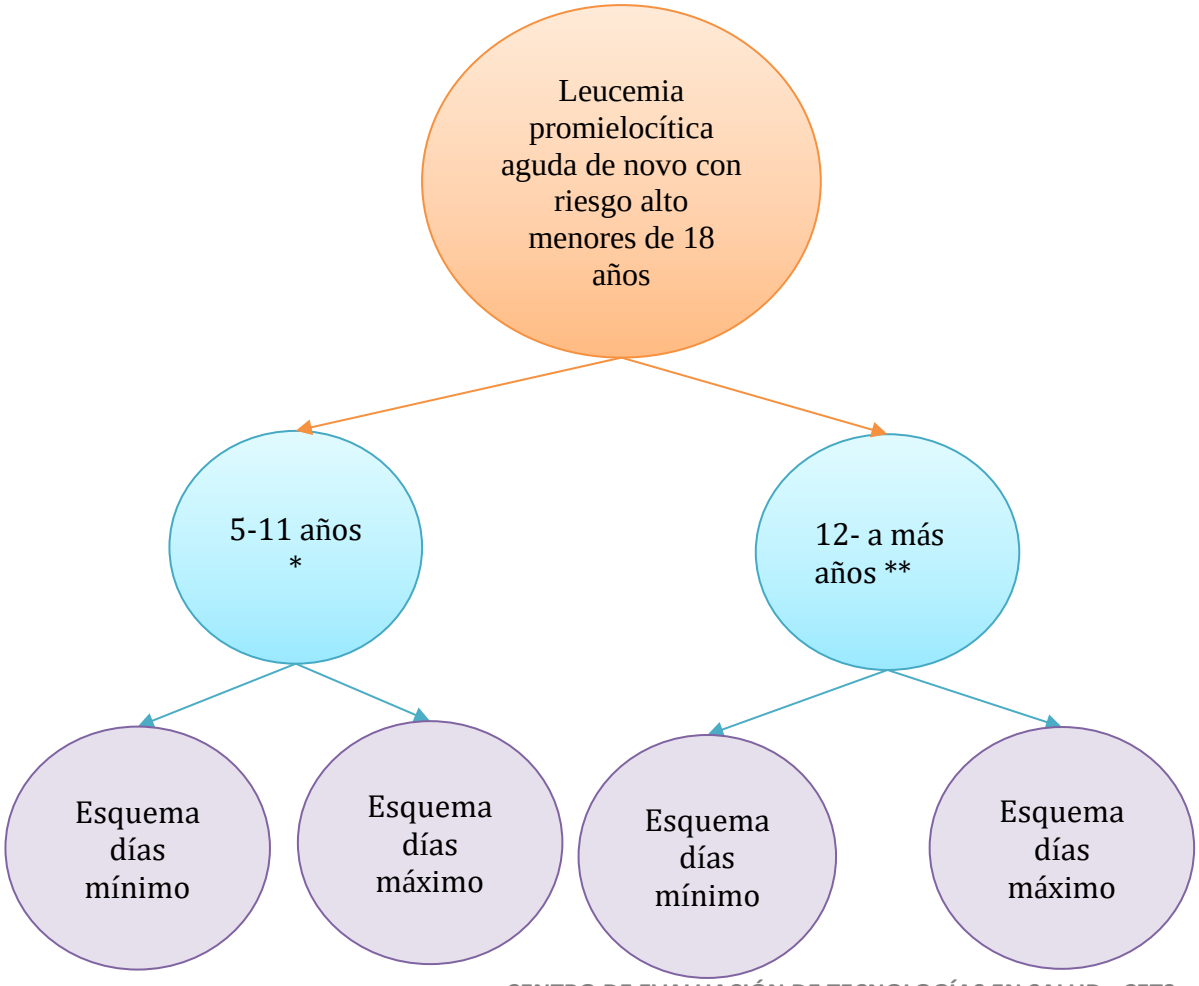
Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otras fuentes de sesgo
	Generación de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de los participantes y del personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultado Incompletos	Notificación selectiva de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Ningún estudio incluido							

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	Generación de la secuencia
Ningún estudio incluido							

ANEXO 5. ESTUDIO DE COSTOS DE ENFERMEDAD

A. Variantes Clínicas de la pregunta PICO:



* Superficie corporal de 1
** Superficie corporal 1.45

B. Costos Totales de ATRA + quimioterapia vs ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas:

PATOLOGÍA					
	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIATRICO 5-11 AÑOS + ESQUEMA MINIMO + ATRA+ QUIMIOTERAPIA				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	4	100%	422.00	1 688.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	4	100%	559.00	2 236.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	12	100%	559.00	6 708.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	17	100%	20.00	340.00
85018	HEMOGLOBINA	47	100%	11.00	517.00
85014	HEMATOCRITO	47	100%	6.00	282.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	47	100%	17.00	799.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	47	100%	6.00	282.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	47	100%	12.00	564.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	47	100%	6.00	282.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	47	100%	4.00	188.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	47	100%	27.00	1 269.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	47	100%	13.00	611.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	47	100%	12.00	564.00

84295	SODIO	47	100%	12.00	564.00
84132	POTASIO	47	100%	12.00	564.00
82435	DOSAJE DE CLORO	47	100%	12.00	564.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	47	100%	11.00	517.00
84520	UREA	47	100%	12.00	564.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	47	100%	12.00	564.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	47	100%	12.00	564.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	47	100%	11.00	517.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	47	100%	12.00	564.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	47	100%	12.00	564.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	47	100%	12.00	564.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	47	100%	12.00	564.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	47	100%	12.00	564.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	47	100%	14.00	658.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	47	100%	12.00	564.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	47	100%	12.00	564.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	47	100%	11.00	517.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	47	100%	12.00	564.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	47	100%	12.00	564.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	2	100%	52.00	104.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	100%	280.00	560.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	34.00	34.00
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
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	12	100%	45.00	540.00
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
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	16	100%	26.00	416.00
Subtotal					**35 775.00**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		540	100%	10.40	5 616.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		16	100%	15.00	240.00
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY	10mL	1	100%	57.00	57.00
01876	CITARABINA	500mg	INY		14	100%	10.04	140.56
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		730	100%	0.57	416.10
04764	METOTREXATO	2.5mg	TAB		624	100%	0.06	37.44
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	19	100%	0.01	0.19
02884	DIMENHIDRATO	5mL 50mg	INY	5mL	18	100%	0.04	0.72
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		12	100%	0.04	0.48
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	36	100%	0.02	0.72
Subtotal								**6 509.21**
Total								**42 284.21**

PATOLOGÍA	
	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIÁTRICO 12 A MÁS + ESQUEMA MÍNIMO + ATRA+ QUIMIOTERAPIA
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	4	100%	422.00	1 688.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	4	100%	559.00	2 236.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	12	100%	559.00	6 708.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	17	100%	20.00	340.00
85018	HEMOGLOBINA	47	100%	11.00	517.00
85014	HEMATOCRITO	47	100%	6.00	282.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	47	100%	17.00	799.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	47	100%	6.00	282.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	47	100%	12.00	564.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	47	100%	6.00	282.00

85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	47	100%	4.00	188.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	47	100%	27.00	1 269.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	47	100%	13.00	611.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	47	100%	12.00	564.00
84295	SODIO	47	100%	12.00	564.00
84132	POTASIO	47	100%	12.00	564.00
82435	DOSAJE DE CLORO	47	100%	12.00	564.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	47	100%	11.00	517.00
84520	UREA	47	100%	12.00	564.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	47	100%	12.00	564.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	47	100%	12.00	564.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	47	100%	11.00	517.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	47	100%	12.00	564.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	47	100%	12.00	564.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	47	100%	12.00	564.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	47	100%	12.00	564.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	47	100%	12.00	564.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	47	100%	14.00	658.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	47	100%	12.00	564.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	47	100%	12.00	564.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	47	100%	11.00	517.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	47	100%	12.00	564.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	47	100%	12.00	564.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	2	100%	52.00	104.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	100%	280.00	560.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00

86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	34.00	34.00
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
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	12	100%	45.00	540.00
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
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	16	100%	26.00	416.00
Subtotal					**35 775.00**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		720	100%	10.40	7 488.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		23	100%	15.00	345.00
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY	10mL	2	100%	57.00	114.00
01876	CITARABINA	500mg	INY		20	100%	10.04	200.80
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		1022	100%	0.57	582.54
04764	METOTREXATO	2.5mg	TAB		874	100%	0.06	52.44
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	30	100%	0.01	0.30
02884	DIMENHIDRATO	5mL 50mg	INY	5mL	18	100%	0.04	0.72
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		12	100%	0.04	0.48
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	36	100%	0.02	0.72

Subtotal				**8 785.00**
Total				**44 560.00**

PATOLOGÍA					
	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIÁTRICO 5-11 AÑOS + ESQUEMA MÁXIMO+ ATRA+ QUIMIOTERAPIA				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	4	100%	422.00	1 688.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	4	100%	559.00	2 236.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	12	100%	559.00	6 708.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	17	100%	20.00	340.00

85018	HEMOGLOBINA	50	100%	11.00	517.00
85014	HEMATOCRITO	50	100%	6.00	282.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	50	100%	17.00	799.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	50	100%	6.00	282.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	50	100%	12.00	564.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	50	100%	6.00	282.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	50	100%	4.00	188.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	50	100%	27.00	1 269.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	50	100%	13.00	611.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	50	100%	12.00	564.00
84295	SODIO	50	100%	12.00	564.00
84132	POTASIO	50	100%	12.00	564.00
82435	DOSAJE DE CLORO	50	100%	12.00	564.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	50	100%	11.00	517.00
84520	UREA	50	100%	12.00	564.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	50	100%	12.00	564.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	50	100%	12.00	564.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	50	100%	11.00	517.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	50	100%	12.00	564.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	50	100%	12.00	564.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	50	100%	12.00	564.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	50	100%	12.00	564.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	50	100%	12.00	564.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	50	100%	14.00	658.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	50	100%	12.00	564.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	50	100%	12.00	564.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	50	100%	11.00	517.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	50	100%	12.00	564.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	50	100%	12.00	564.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00

70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	2	100%	52.00	104.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	100%	280.00	560.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	34.00	34.00
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
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	12	100%	45.00	540.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	40	100%	85.00	2 550.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	40	100%	7.00	210.00
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	16	100%	26.00	416.00
Subtotal					**37 718.00**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		570	100%	10.40	5 928.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		16	100%	15.00	240.00
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY	10mL	1	100%	57.00	57.00
01876	CITARABINA	500mg	INY		14	100%	10.04	140.56

04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		730	100%	0.57	416.10
04764	METOTREXATO	2.5mg	TAB		624	100%	0.06	37.44
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	19	100%	0.01	0.19
02884	DIMENHIDRATO	5mL 50mg	INY	5mL	18	100%	0.04	0.72
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		12	100%	0.04	0.48
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	36	100%	0.02	0.72
Subtotal								**6 821.21**
Total								**44 539.21**

PATOLOGÍA				
	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIÁTRICO 12 A MÁS + ESQUEMA MÍNIMO + ATRA+ QUIMIOTERAPIA			
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO				
Procedimientos médicos				
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	4	100%	422.00	1 688.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	4	100%	559.00	2 236.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00

81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	12	100%	559.00	6 708.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	17	100%	20.00	340.00
85018	HEMOGLOBINA	50	100%	11.00	517.00
85014	HEMATOCRITO	50	100%	6.00	282.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	50	100%	17.00	799.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	50	100%	6.00	282.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	50	100%	12.00	564.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	50	100%	6.00	282.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	50	100%	4.00	188.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	50	100%	27.00	1 269.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	50	100%	13.00	611.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	50	100%	12.00	564.00
84295	SODIO	50	100%	12.00	564.00
84132	POTASIO	50	100%	12.00	564.00
82435	DOSAJE DE CLORO	50	100%	12.00	564.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	50	100%	11.00	517.00
84520	UREA	50	100%	12.00	564.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	50	100%	12.00	564.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	50	100%	12.00	564.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	50	100%	11.00	517.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	50	100%	12.00	564.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	50	100%	12.00	564.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	50	100%	12.00	564.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	50	100%	12.00	564.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	50	100%	12.00	564.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	50	100%	14.00	658.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	50	100%	12.00	564.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	50	100%	12.00	564.00

84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	50	100%	11.00	517.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	50	100%	12.00	564.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	50	100%	12.00	564.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	2	100%	52.00	104.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	100%	280.00	560.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	34.00	34.00
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
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	12	100%	45.00	540.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	40	100%	85.00	2 550.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	40	100%	7.00	210.00
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	16	100%	26.00	416.00
Subtotal					**37 718.00**

Medicamentos

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		760	100%	10.40	7 904.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO	20mg	INY		23	100%	15.00	345.00

	CLORHIDRATO)							
04856	MITOXANTRONA (COMO DICLORHIDRATO)	20mg/10mL	INY	10mL	2	100%	57.00	114.00
01876	CITARABINA	500mg	INY		20	100%	10.04	200.80
04665	MERCAPTOPURINA	50mg	TAB		1022	100%	0.57	582.54
04764	METOTREXATO	2.5mg	TAB		874	100%	0.06	52.44
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	30	100%	0.01	0.30
02884	DIMENHIDRATO	5mL 50mg	INY	5mL	18	100%	0.04	0.72
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		12	100%	0.04	0.48
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	36	100%	0.02	0.72
Subtotal								**9 201.00**
Total								**46 919.00**

PATOLOGÍA						
	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIÁTRICO 5-11 AÑOS + ESQUEMA MÍNIMO + ATO +ATRA+ QUIMIOTERAPIA					
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO						
Procedimientos médicos						
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**	
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00	
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00	
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00	
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00	
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00	
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00	

88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	4	100%	422.00	1 688.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	4	100%	559.00	2 236.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	12	100%	559.00	6 708.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	17	100%	20.00	340.00
85018	HEMOGLOBINA	36	100%	11.00	396.00
85014	HEMATOCRITO	36	100%	6.00	216.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	36	100%	17.00	612.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	36	100%	6.00	216.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	36	100%	12.00	432.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	36	100%	6.00	216.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	36	100%	4.00	144.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	36	100%	27.00	972.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	36	100%	13.00	468.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	36	100%	12.00	432.00
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
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	36	100%	12.00	432.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	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
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	36	100%	12.00	432.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	36	100%	12.00	432.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	36	100%	12.00	432.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	36	100%	12.00	432.00

82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	36	100%	14.00	504.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	36	100%	12.00	432.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	36	100%	12.00	432.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	36	100%	11.00	396.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	36	100%	12.00	432.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	36	100%	12.00	432.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	2	100%	52.00	104.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	100%	280.00	560.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	34.00	34.00
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
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	108	100%	45.00	4 860.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	28	100%	85.00	2 380.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	28	100%	7.00	196.00
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	16	100%	26.00	416.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	10	100%	20.00	200.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	4	100%	52.00	208.00
Subtotal					**36 568.00**
Medicamentos					

Código SISMED	Principio activo	Concentración	Forma farmacéutica	Presentación	Unidades	Porcentaje de indicación	Precio CATPREC	Precio total ponderado
39847	TRIÓXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10mL	41	100%	3720.00	152 520.00
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		399	100%	10.40	4 149.60
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		7	100%	15.00	105.00
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	19	100%	0.01	0.19
02884	DIMENHIDRATO	5mL 50mg	INY	5mL	18	100%	0.04	0.72
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		12	100%	0.04	0.48
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	36	100%	0.02	0.72
18268	MAGNESIO SULFATO	200mg/mL	INY	10mL	14	100%	0.03	0.42
05549	POTASIO CLORURO	14.9g/100mL	INY	10mL	14	100%	0.10	1.40
Subtotal								**156 778.53**
Total								**193 346.53**

PATOLOGÍA	
	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIÁTRICO 12 A MÁS + ESQUEMA MÍNIMO + ATRA+ QUIMIOTERAPIA
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00

38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	4	100%	422.00	1 688.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	4	100%	559.00	2 236.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	12	100%	559.00	6 708.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	17	100%	20.00	340.00
85018	HEMOGLOBINA	36	100%	11.00	396.00
85014	HEMATOCRITO	36	100%	6.00	216.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	36	100%	17.00	612.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	36	100%	6.00	216.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	36	100%	12.00	432.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	36	100%	6.00	216.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	36	100%	4.00	144.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	36	100%	27.00	972.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	36	100%	13.00	468.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	36	100%	12.00	432.00
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
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	36	100%	12.00	432.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	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

85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	36	100%	12.00	432.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	36	100%	12.00	432.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	36	100%	12.00	432.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	36	100%	12.00	432.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	36	100%	14.00	504.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	36	100%	12.00	432.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	36	100%	12.00	432.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	36	100%	11.00	396.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	36	100%	12.00	432.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	36	100%	12.00	432.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	2	100%	52.00	104.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	100%	280.00	560.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	34.00	34.00
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
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	108	100%	45.00	4 860.00
99231	ATENCIÓN PACIENTE DÍA HOSPITALIZACIÓN	28	100%	85.00	2 380.00
99206	ATENCION DE ENFERMERIA NIVEL DE ATENCION II Y III	28	100%	7.00	196.00
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)	16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS	16	100%	26.00	416.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	10	100%	20.00	200.00

93000	ELECTROCARDIOGRAMA				4	100%	52.00	208.00
Subtotal								**36 568.00**
Medicamentos								
Código SISMED	**Principio activo**	**Concentración**	**Forma farmacéutica**	**Presentación**	**Unidades**	**Porcentaje de indicación**	**Precio CATPREC**	**Precio total ponderado**
39847	TRIÓXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10mL	73	100%	3720.00	271 560.00
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		532	100%	10.40	5 532.80
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		10	100%	15.00	150.00
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	30	100%	0.01	0.30
02884	DIMENHIDRATO	5mL 50mg	INY	5mL	18	100%	0.04	0.72
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		12	100%	0.04	0.48
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	36	100%	0.02	0.72
18268	MAGNESIO SULFATO	200mg/mL	INY	10mL	14	100%	0.03	0.42
05549	POTASIO CLORURO	14.9g/100mL	INY	10mL	14	100%	0.10	1.40
Subtotal								**277 246.84**
Total								**313 814.84**

PATOLOGÍA	
	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIÁTRICO 5-11 AÑOS + ESQUEMA MÁXIMO+ ATO + ATRA+ QUIMIOTERAPIA
MANEJO CLINICO	
Procedimientos médicos	

Código	Denominación	Nº	Porcentaje de indicación	Costo unitario	Costo total ponderado
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	4	100%	422.00	1 688.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	4	100%	559.00	2 236.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	12	100%	559.00	6 708.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	17	100%	20.00	340.00
85018	HEMOGLOBINA	60	100%	11.00	660.00
85014	HEMATOCRITO	60	100%	6.00	360.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	60	100%	17.00	1 020.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	60	100%	6.00	360.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	60	100%	12.00	720.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	60	100%	6.00	360.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	60	100%	4.00	240.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	60	100%	27.00	1 620.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	60	100%	13.00	780.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	60	100%	12.00	720.00
84295	SODIO	60	100%	12.00	720.00
84132	POTASIO	60	100%	12.00	720.00
82435	DOSAJE DE CLORO	60	100%	12.00	720.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	60	100%	11.00	660.00

84520	UREA	60	100%	12.00	720.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	60	100%	12.00	720.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	60	100%	12.00	720.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	60	100%	11.00	660.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	60	100%	12.00	720.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	60	100%	12.00	720.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	60	100%	12.00	720.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	60	100%	12.00	720.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	60	100%	12.00	720.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	60	100%	14.00	840.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	60	100%	12.00	720.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	60	100%	12.00	720.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	60	100%	11.00	660.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	60	100%	12.00	720.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	60	100%	12.00	720.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	2	100%	52.00	104.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	100%	280.00	560.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	34.00	34.00
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
96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA	150	100%	45.00	6 750.00
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

36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO			16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR			16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)			16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS			16	100%	26.00	416.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA			10	100%	20.00	200.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA			4	100%	52.00	208.00
Subtotal							**48 206.00**
Medicamentos							
Código SISMED	**Principio activo**	**Concentración**	**Forma farmacéutica**	**Presentación**	**Unidades**	**Porcentaje de indicación**	**Precio CATPREC**	**Precio total ponderado**
39847	TRIÓXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10mL	57	100%	3720.00	212 040.00
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		495	100%	10.40	5 148.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		7	100%	15.00	105.00
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	19	100%	0.01	0.19
02884	DIMENHIDRATO	5mL 50mg	INY	5mL	18	100%	0.04	0.72
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		12	100%	0.04	0.48
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	36	100%	0.02	0.72
18268	MAGNESIO SULFATO	200mg/mL	INY	10mL	14	100%	0.03	0.42
05549	POTASIO CLORURO	14.9g/100mL	INY	10mL	14	100%	0.10	1.40
Subtotal							**217 296.93**
Total							**265 502.93**

PATOLOGÍA

	LEUCEMIA PROMIELOCITICA AGUDA (LPA) PEDIÁTRICO 12 A MÁS + ESQUEMA MÁXIMO+ ATO + ATRA+ QUIMIOTERAPIA				
ESQUEMA DE MANEJO CLINICO					
Procedimientos médicos					
Código	**Denominación**	**Nº**	**Porcentaje de indicación**	**Costo unitario**	**Costo total ponderado**
62270	PUNCIÓN LUMBAR, DIAGNÓSTICA O TERAPÉUTICA	4	100%	37.00	148.00
38220	ASPIRADO: MEDULA OSEA	4	100%	59.00	236.00
38221	BIOPSIA DE MÉDULA OSEA	1	100%	86.00	86.00
84157	PROTEINAS LCR	4	100%	9.00	36.00
82945	DOSAJE DE GLUCOSA LIQUIDOS	1	100%	9.00	9.00
89051	RECUENTO CELULAR Y DIFERENCIAL DE LCR	1	100%	10.00	10.00
88204	CITOMETRÍA DE FLUJO DE LEUCEMIA	4	100%	422.00	1 688.00
88299.23	PANEL MOLECULAR PARA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA	4	100%	559.00	2 236.00
81315.04	DETECCION DEL GEN DE FUSION PML/RARA	1	100%	336.00	336.00
81316.01	DETECCION Y CUANTIFICACION PML/ RARA BCR 1	12	100%	559.00	6 708.00
88292	CARIOTIPO + BANDA GTG + MEDULA OSEA	1	100%	448.00	448.00
88293	CARIOTIPO + BANDA GTG + SANGRE PERIFERICA	1	100%	345.00	345.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA	17	100%	20.00	340.00
85018	HEMOGLOBINA	60	100%	11.00	660.00
85014	HEMATOCRITO	60	100%	6.00	360.00
85041	RECUENTO AUTOMATIZADO DE ERITROCITOS	60	100%	17.00	1 020.00
85048	RECUENTO AUTOMATIZADO DE LEUCOCITOS	60	100%	6.00	360.00
85045	RECUENTO AUTOMATIZADO DE RETICULOCITOS	60	100%	12.00	720.00
85590	RECUENTO DE PLAQUETAS	60	100%	6.00	360.00
85007	FROTIS DE SANGRE PERIFERICA	60	100%	4.00	240.00
85027	RECUENTO SANGUINEO COMPLETO AUTOMATIZADO	60	100%	27.00	1 620.00
82330	DOSAJE DE CALCIO; IÓNICO	60	100%	13.00	780.00
84100	DOSAJE DE FOSFORO	60	100%	12.00	720.00
84295	SODIO	60	100%	12.00	720.00

84132	POTASIO	60	100%	12.00	720.00
82435	DOSAJE DE CLORO	60	100%	12.00	720.00
82565	DOSAJE DE CREATININA EN SANGRE	60	100%	11.00	660.00
84520	UREA	60	100%	12.00	720.00
82947	DOSAJE DE GLUCOSA	60	100%	12.00	720.00
82040	DOSAJE DE ALBUMINA SUERO	60	100%	12.00	720.00
85610	TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)	60	100%	11.00	660.00
85730	TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (TTP)	60	100%	12.00	720.00
85670	TIEMPO DE TROMBINA (TT)	60	100%	12.00	720.00
85384	MEDICIÓN DE ACTIVIDAD DE FIBRINÓGENO	60	100%	12.00	720.00
84155	PROTEINAS LIQUIDOS	60	100%	12.00	720.00
83615	DOSAJE DE DESHIDROGENASA LACTICA(DHL)	60	100%	12.00	720.00
82248	DOSAJE DE BILIRRUBINA; DIRECTA	60	100%	14.00	840.00
82247	DOSAJE DE BILIRRUBINA; TOTAL	60	100%	12.00	720.00
84075	DOSAJE DE FOSFATASA, ALCALINA	60	100%	12.00	720.00
84460	TRANSAMINASA GLUTAMICO PIRUVICA (TGP)	60	100%	11.00	660.00
84450	TRANSAMINASA GLUTAMICO OXALACETICA (TGO)	60	100%	12.00	720.00
82977	DOSAJE DE GAMMAGLUTAMILTRANSFERASA	60	100%	12.00	720.00
71020	RADIOGRAFIA DE TORAX F. Y P. (2)	1	100%	48.00	48.00
70460	TEM DE CEREBRO CON CONTRASTE	1	100%	445.00	445.00
71260	TEM DE TORAX CON CONTRASTE	1	100%	389.00	389.00
74170	TEM DE ABDOMEN COMPLETO CON CONTRASTE	1	100%	434.00	434.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA	2	100%	52.00	104.00
93307	ECOCARDIOGRAFIA	2	100%	280.00	560.00
86701	DETECCIÓN DE ANTICUERPOS Y ANTIGENO PARA HIV 1 - 2	1	100%	31.00	31.00
86704	ANTICUERPO CONTRA EL ANTÍGENO DE LA NUCLEOCÁPSIDE DE LA HEPATITIS B (HBCAB); TOTAL	1	100%	34.00	34.00
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

96410	ADMINISTRACION DE QUIMIOTERAPIA , INFUSIÓN CORTA			150	100%	45.00	6 750.00
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
36430	TRANSFUSION DE CRIOPRECIPITADO			16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PAQUETE GLOBULAR			16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSION DE PLASMA (1 UNI)			16	100%	26.00	416.00
36430	TRANSFUSIÓN DE SANGRE O COMPONENTES SANGUÍNEOS			16	100%	26.00	416.00
99203	CONSULTA AMBULATORIA			10	100%	20.00	200.00
93000	ELECTROCARDIOGRAMA			4	100%	52.00	208.00
Subtotal							**48 206.00**
Medicamentos							
Código SISMED	**Principio activo**	**Concentración**	**Forma farmacéutica**	**Presentación**	**Unidades**	**Porcentaje de indicación**	**Precio CATPREC**	**Precio total ponderado**
39847	TRIÓXIDO DE ARSENICO	1mg/mL	INY	10mL	102	100%	3720.00	379 440.00
06271	TRETINOINA	10mg	TAB		660	100%	10.40	6 864.00
02555	DAUNORUBICINA (COMO CLORHIDRATO)	20mg	INY		10	100%	15.00	150.00
02641	DEXAMETASONA FOSFATO	4mg/ml	INY	1ml	30	100%	0.01	0.30
02884	DIMENHIDRATO	5mL 50mg	INY	5mL	18	100%	0.04	0.72
05161	ONDASETRON	8mg	TAB		12	100%	0.04	0.48
05658	RANITIDINA	25mg/mL	INY	2mL	36	100%	0.02	0.72
18268	MAGNESIO SULFATO	200mg/mL	INY	10mL	14	100%	0.03	0.42
05549	POTASIO CLORURO	14.9g/100mL	INY	10mL	14	100%	0.10	1.40
Subtotal							**386 458.04**
Total							**434 664.04**

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	Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Médico-cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
2	Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Economista	INS/CETS	Equipo metodológico
3	Sergio GOICOCHEA LUGO	Médico-cirujano	INS/CETS	Equipo metodológico
4	Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Médico-cirujano	INS/CETS	Equipo de Gestión
5	Juana GOMEZ MORALES	Químico Farmacéutico	DIGEMID	Representante de Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
6	Sandra ALARCÓN LEÓN	Médico-cirujano	INEN	Representante de IPRESS
7	Rosdali DÍAZ CORONADO	Médico-cirujano	INEN	Representante de IPRESS
8	Karina ALIAGA LLERENA	Médico-cirujano	RON	Representante de Red Oncológica Nacional
9	Javier SOSA CABEZAS	Químico Farmacéutico	DPCAN	Representante de la Dirección de Prevención y Control del Cáncer
10	Janet LOAYZA FERNÁNDEZ	Médico-cirujano	DGAIN	Representante de la Dirección General de Aseguramiento e Intercambio Prestacional
11	Vladimir FLORES BENITES	Médico-cirujano	IAFAS FISSAL	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de Fondo Intangible Solidario de Salud

12	Maribel CASTRO REYES	Médico-cirujano	IAFAS EsSalud	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Seguro Social de Salud
13	Nina TOMAPASCA CAMPOS	Teniente Coronel	IAFAS EP	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud del Ejército del Perú
14	Lourdes APUELA VILCA	Ingeniera Industrial	IAFAS FOSMAR	Representante de la Institución Administradora de Fondos de Aseguramiento en Salud de la Marina de Guerra del Perú

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
Elmer Jemoel FIESTAS SALDARRIAGA	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Jhoselyn Milagros de Jesús CAVERO O'HIGGINS	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karen NEIRA CRUZADO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sergio GOICOCHEA LUGO	Equipo metodológico	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Fiorella MARMANILLO MELENDEZ	Equipo de gestión	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Sandra ALARCÓN LEÓN	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Rosdali DÍAZ CORONADO	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Karina ALIAGA LLERENA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Juana GOMEZ MORALES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Javier SOSA CABEZAS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

Janet LOAYZA FERNÁNDEZ	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Vladimir FLORES BENITES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Maribel CASTRO REYES	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Nina TOMAPASCA CAMPOS	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna
Lourdes APUELA VILCA	Integrante del Grupo de Trabajo	Declaró NO tener conflictos de Intereses	Ninguna

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

PREGUNTA:

¿Debería usarse trióxido de arsénico + ácido trans-retinoico (ATRA) + quimioterapia basada en antraciclinas para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto?

Población:	Pacientes menores de 18 años con leucemia promielocítica aguda de novo con riesgo alto
Intervención:	Trióxido de arsénico + ácido trans-retinoico (ATRA) + quimioterapia basada en antraciclinas como terapia de inducción seguida de terapia de inducción seguida de terapia de consolidación
Comparador:	ATRA + quimioterapia
Desenlaces principales / Tipo de desenlace	● 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.

EVALUACIÓN:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
Necesidad clínica - **<u>Existe una alternativa de tratamiento en el PNUME / PNUME</u>** - 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.	Ninguna.
Efectos deseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos deseables anticipados?* - Trivial - Pequeño - Moderado - Grande - Varía - **<u>No sé</u>**	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 RON solicitó información adicional sobre las razones por las que se desestimó el estudio de Kutny et al. 2022. El metodólogo explicó brevemente el diseño del estudio y reiteró las razones explicadas en los motivos de exclusión sobre la invalidez de dicho comparador para los fines de la presente ETS-EMC. La representante de RON se abstuvo de emitir su voto por dudas con respecto a la inclusión del

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
		estudio referido e hizo el llamado al experto clínico para que presente información adicional sobre el estudio que sustentaría la solicitud de evaluación. La representante de la IPRESS explicó brevemente el diseño del estudio que tuvo un comparador histórico con quimioterapia clásica. La representante de la IPRESS votó por "moderado". El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: **No lo sé (se desconoce):** DIGEMID, DPCAN, FISSAL, DGAIN, IAFAS ESSALUD, IAFAS EP, IAFAS Marina. **Moderado:** IPRESS.
Efectos indeseables *¿Cuál es la magnitud de los efectos indeseables anticipados?* - Grande - Moderado - Pequeño - Trivial - 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 críticos de eventos adversos serios y para los desenlaces importantes de eventos adversos de grado 3 y 4.	La representante de RON se abstuvo de votar. La IPRESS solicitante realizó un cambio en su representante y designó a la Dra. Rosdali Díaz para continuar con la evaluación de los criterios. La Dra. Rosdali Díaz declaró no tener conflicto de intereses y comenzó a emitir sus votaciones a partir de este criterio. El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: **No lo sé (se desconoce):** DIGEMID, DPCAN, FISSAL, DGAIN, IPRESS, IAFAS ESSALUD, IAFAS EP, IAFAS Marina
Certeza de la evidencia *¿Cuál es la certeza global de la evidencia sobre los efectos?* - Alta - Moderada - Baja - Muy baja **-Ningún estudio incluido**	La certeza global de la evidencia fue calificada como "ningún estudio incluido" debido a que no se encontraron estudios. Certeza de evidencia: **NINGÚN ESTUDIO INCLUIDO**	Ninguna.
Balance de efectos *¿El balance entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o al comparador?* - Favorece al comparador - Probablemente favorece al comparador - No favorece a la intervención ni al comparador - Probablemente favorece a la intervención	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de **"No lo sé"** debido a que no se encontraron estudios.	La representante de RON se abstuvo de votar, debido a que considera que los diseños de estudios en población pediátrica son difíciles y menciona que la indicación está avalada en todas las guías internacionales de tratamiento. El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: **No lo sé (se desconoce):** DIGEMID, DPCAN, FISSAL, DGAIN, IPRESS, IAFAS ESSALUD, IAFAS EP, IAFAS Marina.

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
- Favorece a la intervención - Varía **- No lo sé**		
Nivel de innovación - **TS no innovadora** - TS innovadora	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".	La representante de RON se abstuvo de votar. La representante de la IPRESS, consideró que la intervención a evaluar era una tecnología sanitaria innovadora. El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera: **Tecnología sanitaria no innovadora:** DIGEMID, DPCAN, FISSAL, DGAIN, IAFAS ESSALUD, IAFAS EP, IAFAS Marina. **Tecnología sanitaria innovadora:** IPRESS.
Equidad *¿Cuál sería el impacto en la equidad en salud?* - Reducida - Probablemente reducida - Probablemente ningún impacto - Probablemente aumentada - Aumentada - Varía **- No lo sé**	Los representantes del grupo de trabajo consideraron por mayoría la opción de **"No lo sé"** ante la falta de estudios con respecto a la valoración de este criterio.	La representante de RON se abstuvo de votar. La representante de la IPRESS votó por "Probablemente aumentada" debido a que el tratamiento propuesto en la intervención se viene dando a nivel mundial hace más de 10 años y a nivel regional hace más de 5 años. Agrega que, según el estudio americano, este muestra resultados de tasa de sobrevida por encima del 90% para las leucemias de alto riesgo, sin necesidad de requerir trasplante. Además, menciona que este medicamento está en la lista complementaria de medicamentos de la OMS para pacientes pediátricos. El representante de DPCAN manifestó su preocupación con respecto al movimiento y fechas de vencimiento de ATO para la población pediátrica en recaída y consulta sobre el estimado de pacientes de primera línea con los que cuenta la IPRESS solicitante. Ante ello, la representante de la IPRESS responde que ATO (trióxido de arsénico) ya se viene usando en pacientes con recaída y el número de pacientes de 0-14 años es de 7 a 10 pacientes y 5 pacientes desde los 14 a los 19 años; aproximadamente 15 pacientes. Luego de la absolución de dudas, el representante de DPCAN votó por la opción "no lo sé" debido a que no hay estudios. El resumen de las votaciones fue de la siguiente manera:

Criterios	Evidencia de investigación	Consideraciones adicionales
		No lo sé (se desconoce): DIGEMID, DPCAN, FISSAL, DGAIN, IAFAS ESSALUD, IAFAS EP, IAFAS Marina. **Probablemente aumentada:** IPRESS.
Recursos necesarios *¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?* - **Costos extensos** - Costos moderados - Costos y ahorros mínimos - Ahorros moderados - Ahorros extensos - Varía - No lo sé	El análisis de recursos necesarios (costos) determinó que el uso de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la población objetivo genera un incremento en los costos por paciente entre S/. 151 062.32 y S/. 386 181.04 comparado con ATRA + quimioterapia, valorándose el uso de recursos como **COSTOS EXTENSOS** por unanimidad.	Si bien es cierto que en la actualidad no hay información que pueda definir lo que es costo extenso para diferenciarlo de costo moderado, teniendo en cuenta la normativa vigente sobre alto costo de una tecnología sanitaria definida por 9 UIT (S/. 46 350), siguiendo la metodología de umbrales de GRADE y la experiencia de grupos de trabajo internacionales que elaboran GPC, se consideró al segundo umbral como el doble del primer umbral. Por tanto, podemos definir operacionalmente el umbral de costos extensos en 18 UIT (S/. 92 700). Habiendo definido estos parámetros, se procedió a la votación de los resultados económicos.
Costo-efectividad *¿Los resultados de costo-efectividad favorecen a la intervención o a la comparación?* - 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**	No se identificó ningún estudio nacional o regional sobre la costo-efectividad del uso de ATO + ATRA + quimioterapia basada en antraciclinas en la población específica de la presente ETS-EMC. Así, la costo-efectividad se valoró como **NINGÚN ESTUDIO INCLUIDO,** por unanimidad.	

Una vez finalizada la reunión de deliberación, la representante de RON solicitó agregar lo siguiente sobre su abstención en algunos criterios: “En los criterios de eficacia y seguridad me he abstenido de votar porque considero que debieron incluir el estudio de Matthew A. Kutny y penalizar si el comparador no estaba completamente identificado por evidencia indirecta, pero sí analizarlo. Similar a lo realizado en la ETS de ATO recaída/refractario. Además, este medicamento está incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS de pacientes pediátricos. https://medlistapp.paho.org/es/list/11”

Asimismo, la representante de la IPRESS solicitó agregar lo siguiente a sus intervenciones: “Se debe considerar que el medicamento ATO, se encuentra aprobado en la lista

complementaria de la OMS 2021, que -además- se encuentra dentro de la Iniciativa Mundial de Lucha contra el cáncer Infantil y se viene implementando en la región para mejorar el acceso a los medicamentos y que no se ha incluído la publicación principal del Matthew A. Kutny por no cumplir con los criterios para estudios primarios, pero en la cual se expone la eficacia, seguridad y sobrevida de los pacientes con Leucemia Promielocitica de alto y bajo riesgo".

RESUMEN DE JUICIOS

Criterios	Juicio						
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 alto, no se recomienda el uso de trióxido de arsénico + ácido trans-retinoico (ATRA) + quimioterapia basada en antraciclinas en lugar de ácido trans-retinoico (ATRA) más quimioterapia".

Comentarios:

La recomendación final formulada por los representantes del grupo de trabajo está basada en una votación unánime y concluyeron en no recomendar la intervención evaluada.

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 falta 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 falta 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 falta 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 falta 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.		