

**ESTUDIO COMPARATIVO DE COSTOS MEDICOS DIRECTOS EN EL TRATAMIENTO  
FARMACOLOGICO DE LINFOMA HODGKIN EN POBLACIÓN INFANTIL PARA  
COLOMBIA Y PAÍSES DE REFERENCIA**

**Laura Natalia Guerrero Guerrero**  
**laurguerrero@udca.edu.co**  
**CODIGO: 1.031.143.255**

**Paula Nataly Ibáñez Saavedra**  
**pibanez@udca.edu.co**  
**CODIGO: 1.022.383.720**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.**  
**VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**  
**PROGRAMA QUIMICA FARMACEUTICA**  
**BOGOTÁ**  
**2015**

**ESTUDIO COMPARATIVO DE COSTOS MEDICOS DIRECTOS EN EL TRATAMIENTO  
FARMACOLOGICO DE LINFOMA HODGKIN EN POBLACIÓN INFANTIL PARA  
COLOMBIA Y PAÍSES DE REFERENCIA**

**Laura Natalia Guerrero Guerrero**  
**laurguerrero@udca.edu.co**  
**CODIGO: 1.031.143.255**

**Paula Nataly Ibáñez Saavedra**  
**paibanez@udca.edu.co**  
**CODIGO: 1.022.383.720**

**Trabajo de Grado para Optar por el Título de Profesional en Química Farmacéutica**

**Director De Trabajo De Grado**

**José Ricardo Urrego Novoa Químico Farmacéutico Especialista en Farmacología,  
Especialista en Epidemiología; MSc Toxicología, MSc Administración, PhD (C) Ciencias  
Farmacéuticas**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS APLICADAS Y AMBIENTALES - U.D.C.A.  
VICERRECTORIA DE INVESTIGACIONES  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
PROGRAMA QUIMICA FARMACEUTICA  
BOGOTÁ  
2015**

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación proyecto de grado

## TABLA DE CONTENIDO

<b>LISTADO DE TABLAS.....</b>	<b>6</b>
<b>LISTADO DE GRAFICAS.....</b>	<b>7</b>
<b>LISTADO DE ANEXOS.....</b>	<b>8</b>
<b>1. ABREVIATURAS .....</b>	<b>9</b>
<b>2. GLOSARIO .....</b>	<b>10</b>
<b>3. INTRODUCCION.....</b>	<b>13</b>
<b>4. JUSTIFICACION .....</b>	<b>14</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>5.1. OBJETIVO GENERAL .....</b>	<b>15</b>
<b>5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....</b>	<b>15</b>
<b>6. MARCO TEORICO.....</b>	<b>16</b>
<b>6.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD .....</b>	<b>16</b>
<b>6.2. EPIDEMIOLOGIA, LINFOMA DE HODGKIN INFANTIL.....</b>	<b>16</b>
<b>6.3. MECANISMO DE LA PATOLOGIA .....</b>	<b>19</b>
<b>6.4. SIGNOS Y SINTOMAS .....</b>	<b>20</b>
<b>6.5. CAUSAS .....</b>	<b>21</b>
<b>6.6. FACTORES DE RIESGO.....</b>	<b>22</b>
<b>6.7. DIAGNOSTICO DE LINFOMA HODGKIN .....</b>	<b>23</b>
<b>6.8. ESTADIFICACION DE LA ENFERMEDAD .....</b>	<b>23</b>
<b>6.9 TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN EN POBLACIÓN PEDIATRICA .....</b>	<b>25</b>
6.9.1 RECOMENDACIONES GENERALES: .....	25
6.9.2 TRATAMIENTO: .....	25
6.9.3 REGIMENES DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA: .....	26
6.9.4 TRATAMIENTO PARA REACCION ADVERSA: .....	28
<b>7. ECONOMÍA DE LA SALUD.....</b>	<b>29</b>
<b>7.1 FARMACOECONOMIA .....</b>	<b>29</b>
<b>7.2 EVALUACION ECONOMICA: .....</b>	<b>30</b>
7.2.1 TIPOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA.....	30
<b>7.3 HORIZONTE TEMPORAL (T):.....</b>	<b>31</b>

<b>7.4 PERSPECTIVA:</b> .....	<b>31</b>
<b>7.5 TASA DE DESCUENTO:</b> .....	<b>31</b>
<b>7.6. DESENLACES Y VALORACIÓN:</b> .....	<b>31</b>
7.6.1 AVAC o QALY: .....	31
7.6.2 AVAD:.....	31
<b>7.7. COSTOS</b> .....	<b>31</b>
7.7.1 DEFINICIÓN .....	31
7.7.2 CLASIFICACION DE LOS COSTOS.....	32
<b>8. MARCO NORMATIVO</b> .....	<b>32</b>
8.1 NORMAS DE CONTROL DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS EN COLOMBIA: .....	32
8.1.1 CIRCULARES.....	33
<b>9. METODOLOGIA</b> .....	<b>33</b>
9.1 IDENTIFICACION DE RECURSOS:.....	33
9.2 SELECCIÓN DE PAÍSES DE COMPARACION: .....	34
9.3 MEDICIÓN DE LOS RECURSOS EN UNIDADES FÍSICAS:.....	34
9.4 VALORACIÓN DE LOS RECURSOS UTILIZADOS:.....	34
9.5 DIRECCIONALIDAD LEVANTAMIENTO DE COSTOS: .....	35
9.7 PERSPECTIVA LEVANTAMIENTO DE COSTOS.....	35
9.8 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN.....	35
9.9 PARAMETROS POBLACIONALES: .....	35
<b>10. RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>
10.1 DOSIS TOTAL POR AÑO:.....	36
10.2 COSTOS POR UNIDAD DE DOSIS PAISES:.....	36
10.3 CONSOLIDADO NIVELES DE RIESGO:.....	36
10.4 RESULTADOS DE INCIDENCIA: .....	38
10.5 GRAFICAS DE COMPARACION DE COSTOS: .....	40
10.6 COSTOS REACCION ADVERSA:.....	49
<b>11. DISCUSION</b> .....	<b>51</b>
<b>12. CONCLUSIONES</b> .....	<b>55</b>
<b>13. SUGERENCIAS</b> .....	<b>56</b>
<b>14. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>57</b>
<b>15. ANEXOS</b> .....	<b>66</b>



## LISTADO DE TABLAS

TABLA N° 1 EPIDEMIOLOGIA LH EN POBLACIÓN PEDIATRICA .....	16
TABLA N° 1 EPIDEMIOLOGIA LH EN POBLACIÓN PEDIATRICA .....	17
TABLA N° 1 EPIDEMIOLOGIA LH EN POBLACIÓN PEDIATRICA .....	18
TABLA N° 2 FACTORES DE RIESGO .....	22
TABLA N° 3 ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN- CLASIFICACIÓN ANN ARBOR .....	24
TABLA N° 4 CLASIFICACIÓN DE ESTADOS DE ENFERMEDAD COMBINANDO LA CLASIFICACIÓN ANATÓMICA DE ANN ARBOR MÁS FACTORES DE RIESGO. (58).....	24
TABLA N°6: FARMACOS REGIMENES DE TRATAMIENTO .....	27
TABLA N°6: FARMACOS REGIMENES DE TRATAMIENTO .....	28
TABLA N°7: TRATAMIENTO PROFILAXIS DE LA EMESIS CON ONDANSETRON .....	29
TABLA N°8: TIPOS DE EVALUACION ECONOMICA.....	30
TABLA N°9: SELECCIÓN DE PAISES DE COMPARACION .....	34
TABLA N°10 : COSTO POR UNIDAD DE DOSIS PAISES.....	36
TABLA N°11: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑAS 0 AÑOS .....	¡Error! Marcador no definido.
TABLA N° 12: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑAS 5 AÑOS .....	¡Error! Marcador no definido.
TABLA N°13: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑAS 18 AÑOS .....	37
TABLA N° 14: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑOS 1 AÑO .....	37
TABLA N° 15: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑOS 5 AÑOS.....	37
TABLA N° 16: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑOS 18 AÑOS.....	37
TABLA N°17: INCIDENCIA NIÑOS POR CADA 1.000 HABITANTES .....	38
TABLA N°18: INCIDENCIA NIÑAS POR CADA 1.000 HABITANTES .....	38
TABLA N°19: COSTO/INCIDENCIA NIÑOS .....	39
TABLA N°20: COSTO/INCIDENCIA NIÑAS .....	39
TABLA N°21: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑOS CERO AÑOS.....	49
TABLA N°22: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑOS 5 AÑOS .....	49
TABLA N°23: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑOS 18 AÑOS .....	50
TABLA N°24: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑAS 0 AÑOS .....	50
TABLA N°25: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑAS 5 AÑOS .....	50

**TABLA N°26: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑAS 18 AÑOS ..... 51**

**LISTADO DE GRAFICAS**

GRAFICA N°1: RIESGO BAJO NIÑOS 0 AÑOS	41
GRAFICA N°2: RIESGO INTERMEDIO NIÑOS 0 AÑOS	42
GRAFICA N°3: RIESGO AVANZADO NIÑOS 0 AÑOS	42
GRAFICA N°4: RIESGO BAJO NIÑOS 5 AÑOS	43
GRAFICA N°5: RIESGO INTERMEDIO NIÑOS 5 AÑOS	43
GRAFICA N°6: RIESGO AVANZADO NIÑOS 5 AÑOS	44
GRAFICA N°7: RIESGO BAJO NIÑOS 18 AÑOS	44
GRAFICA N°8: RIESGO INTERMEDIO NIÑOS 18 AÑOS	45
GRAFICA N°9: RIESGO AVANZADO NIÑOS 18 AÑOS	45
GRAFICA N°10: RIESGO BAJO NIÑAS 0 AÑOS	46
GRAFICA N°11: RIESGO INTERMEDIO NIÑAS 0 AÑOS	46
GRAFICA N°12: RIESGO AVANZADO NIÑAS 0 AÑOS	47
GRAFICA N°13: RIESGO BAJO NIÑAS 5 AÑOS	47
GRAFICA N°14: RIESGO INTERMEDIO NIÑAS 5 AÑOS	48
GRAFICA N°15: RIESGO AVANZADO NIÑAS 5 AÑOS	48
GRAFICA N°16: RIESGO BAJO NIÑAS 18 AÑOS	49
GRAFICA N°17: RIESGO INTERMEDIO NIÑAS 18 AÑOS	49
GRAFICA N°18: RIESGO AVANZADO NIÑAS 18 AÑOS	50

## LISTADO DE ANEXOS

ANEXO 1: INFORMACION FARMACOLOGICA DE LOS MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN PEDIATRICO

ANEXO 2: INFORMACION REGULATORIA Y COMERCIAL DE LOS MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HODGKIN PEDIATRICO

ANEXO 3- SUPERFICIE CORPORAL NIÑOS Y NIÑAS

ANEXO 4: TOTAL DOSIFICACION /CICLO

ANEXO 5: TOTAL DOSIFICACION /AÑO

ANEXO 6: COSTO POR UNIDAD DE DOSIFICACION PAISES DE REFERENCIA

ANEXO 7: COSTOS POR UNIDAD DE DOSIS COLOMBIA

ANEXO 8: COSTEO GENERAL

ANEXO 9: RESULTADOS VALORACION EVENTOS GENERADORES DE COSTO

ANEXO 10: GRAFICAS COMPARACION EVENTOS GENERADORES DE COSTO

ANEXO 11 EVENTO GENERADOR DE COSTO REACCION ADVERSA

ANEXO 12: VALORACION DEL EVENTO GENERADOR DE COSTO DE REACCION ADVERSA

ANEXO 13: VALORACION POR INCIDENCIA

## 1. ABREVIATURAS

**(AVAC o QALY):** Años de vida ajustados por calidad.

**(AVAD):** Años de vida ajustados por discapacidad.

**(COPS):** Peso Colombiano.

**(GPC):** Guía de práctica clínica

**(HRS):** Células de Reed-Sternberg

**(ICBF):** Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.

**(INVIMA):** Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos.

**(LH):** Linfoma Hodgkin

**(mg):** Miligramos.

**(m<sup>2</sup> ó m<sup>2</sup>):** metro cuadrado

**(OMS):** Organización Mundial de la salud

**(PET-Scan):** Tomografía con emisión de positrones

**(Programa AIEPI):** Atención Integrada A Las Enfermedades Prevalentes De La Infancia

**(SISMED):** Sistema de Información de Precios de Medicamentos.

**(TAC):** Tomografía axial computarizada

**(UI):** Unidades Internacionales.

**(USD):** Dólar, estados unidos.

**(VIH):** Virus de la inmunodeficiencia Humana.

## 2. GLOSARIO

**Adenopatía:** Aumento de tamaño o la alteración de la consistencia de los ganglios linfáticos. (1)

**Apoptosis:** Muerte celular programada es el proceso ordenado por el que la célula muere ante estímulos extra o intracelulares. (2)

**Carga de la enfermedad:** El impacto de un problema de salud en un área medida por el costo financiero, la mortalidad, la morbilidad u otros indicadores. A menudo se cuantifican en términos de calidad de los años de vida (AVAC) o la discapacidad años de vida ajustados (AVAD), que combinan la carga debido a la muerte y morbilidad en un índice. Esto permite la comparación de la carga de enfermedad debida a diversos factores de riesgo o enfermedades. También hace posible predecir el posible impacto de las intervenciones de salud. (3)

**Células de Reed-Sternberg (HRS):** Célula B que falló en la recombinación genética durante la hipermutación somática centro-germinativa. (4)

**Células mononucleares anormales:** Variante morfológica del linfocito (5)

**Células multinucleadas:** Células voluminosas que tienen de 2 a muchos núcleos (6)

**Citoquinas:** Glucoproteínas o proteínas de bajo peso molecular producidas durante la fase de iniciación o en la fase efectora de la respuesta inmune con el objeto de mediar y regular la amplitud y duración de las respuestas inmune/inflamatorias. (7)

**Emesis:** Expulsión violenta del contenido del estómago a través de la boca (vomitó).(8)

**Estadificación:** Método de control de los factores de confusión en el cual se presentan los resultados de acuerdo con subgrupos (estratos de pacientes). Procedimiento para calcular estimaciones o realizar contrastes de hipótesis, para cada nivel, o estrato, de una variable categórica y después calcular una estimación global para todos los estratos. El método más usado es el de Mantel-Haenszel. (9)

**Esquema:** indicaciones de dosis, frecuencia y vía de administración del tratamiento (10)

**Factores de transcripción:** Proteínas especializadas que reconocen secuencias específicas de DNA en la región reguladora de todos los genes. (11)

**Ganglios linfáticos:** Pequeñas masas de tejido linfáticos a través de las cuales pasa la linfa en su camino hasta el sistema venoso. (12)

**Gen:** Partícula de material genético que, junto con otras, se halla dispuesta en un orden fijo a lo largo de un cromosoma, y que determina la aparición de los caracteres hereditarios en los seres vivos. (13)

**Guía de práctica clínica (GPC):** Recomendaciones desarrolladas de forma sistemática para ayudar a los clínicos y a los pacientes a tomar decisiones apropiadas sobre una o varias circunstancias clínicas. (14)

**Hemograma:** Descripción y número de las diversas clases de células que se encuentran en una cantidad determinada de sangre y de las proporciones entre ellas. (15)

**Inmunoglobulina:** Proteína plasmática sintetizada por los linfocitos B maduros y las células plasmáticas, en respuesta a la estimulación por un antígeno, y que actúa como anticuerpo, para la defensa específica del organismo. (16)

**Inmunohistoquímica:** Procedimiento especial de coloración con tinta que se realiza sobre tejido mamario canceroso fresco o congelado extirpado durante una cirugía. (17)

**Linfocitos B (células B):** Son los leucocitos de los cuales depende la inmunidad mediada por anticuerpos con actividad específica de fijación de antígenos. (18)

**Linfocitos T:** Tipo de células inmunológicas, entre las cuales existen varios tipos de células T, y cada uno tiene una función especial. Algunas destruyen directamente ciertos tipos de bacterias o células infectadas con virus u hongos. Otros tipos de células T desempeñan un papel en reforzar o desacelerar la actividad de otras células del sistema inmune (19)

**Masa mediastinal:** Masa ubicada una región anatómica del tórax situada entre ambos pulmones. (20)

**Micromanipulación:** La manipulación de especímenes microscópicos usando equipo con micro-tamaño como agujas, inyectores, micro-electrodos, soportes, pinzas, etc., y métodos sin contacto (como las pinzas ópticas). (21)

**Mononucleosis:** Enfermedad infecciosa que se origina por el virus de Epstein-Barr (VEB) (22)

**Mutaciones somáticas:** Afecta las células somáticas de un individuo. Como consecuencia de una mutación somática, los individuos presentan dos líneas celulares diferentes, con distinto genotipo, lo cual da lugar a lo que ha dado en llamarse individuos mosaico. (23)

**Neoplasias:** Alteración de la proliferación y, muchas veces, de la diferenciación celular, que se manifiesta por la formación de una masa o tumor. (24)

**Nivel de Riesgo:** Valoración conjunta de la probabilidad de ocurrencia de los accidentes, de la gravedad de sus efectos y de la vulnerabilidad del medio. (25)

**Oncogenes:** Gen que contribuye a convertir células normales en células cancerosas. Las células cancerosas son células que están en mitosis descontrolada. (26)

**Período de lavado:** En un ensayo clínico cruzado, es el período de tiempo sin tratamiento, entre tratamientos consecutivos para permitir que los efectos de cada tratamiento no se arrastren al siguiente. (27)

**Profilaxis:** conjunto de medidas tomadas para prevenir una enfermedad. (28)

**Reacción en cadena de la polimerasa(PCR):** Técnica "in vitro" que imita la habilidad natural de la célula de duplicar el ADN. (29)

**Régimen:** combinación de fármacos administrada para el tratamiento de la enfermedad. (30)

**Reordenamientos clónales:** Proceso de selección de los genes que van a construir la región variable de Inmunoglobulinas o del receptor de linfocitos T. (31)

**Virus Epstein-Barr (VEB):** Patógeno ubicuo que ha infectado y permanece en más del 90% de la población adulta. (32)

### 3. INTRODUCCION

El linfoma de Hodgkin (LH) es un tipo de cáncer que afecta el sistema linfático; y se da en población infantil; principalmente entre los adolescentes, con menor frecuencia entre los menores de 5 años; cuya incidencia a nivel mundial esta inclinada hacia la población masculina. (33)

Por ser reconocido como un tipo de cáncer, el LH, pertenece al grupo de patologías de alto costo; caracterizadas por el uso de tecnologías que utilizan gran cantidad de recursos e influenciadas por el constante avance tecnológico en salud encaminado al aumento de la efectividad y la seguridad del paciente, al que están expuestos la mayor parte de los países en el mundo; y su influencia en los sistemas de salud.

En Colombia, se han adelantado evaluaciones económicas parciales de los costos; con el fin de realizar evaluación económica en salud y de esta manera evaluar las diferentes patologías, en el marco de en estas evaluaciones se han generado procesos de regulación de precios de medicamentos, que permiten ejercer control sobre los precios de adquisición de fármacos a los cuales están expuestos los pacientes.

Sin embargo, a pesar de esos avances en evaluación económica se desconoce el impacto de la diferencia en los costos de tratamiento de una patología de un país con respecto a otro; para lo cual se identificaron diferencias entre Colombia y cinco países de comparación con relación a los costos directos médicos del tratamiento farmacológico.

#### 4. JUSTIFICACION

El cáncer es un grupo de enfermedades de tipo crónico no trasmisible de alto impacto sobre todos los aspectos de la sociedad, de modo que su tratamiento se convierte en un problema de salud pública que requiere atención prioritaria por parte de los profesionales de la salud entre los cuales se incluyen los químicos farmacéuticos. Las estadísticas a nivel mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en compañía de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) reportan amplia incidencia de la patología con alrededor de 2.882,425 casos de todos los tipos de cáncer; excluyendo el cáncer de piel en las Américas. De los cuales; el linfoma de Hodgkin cuenta con cifras de 15.683 y 99.562 casos respectivamente, en dicha clasificación estadística se presentan según grupos etareos para ambos sexos 1.000 casos (0-4 años), y 7.190 casos (15-39 años). (34)

Las cifras presentadas por la OMS /OPS a través de GLOBOCAN son confirmadas por los datos estadísticos reportados en el PLAN DECENAL PARA EL CONTROL DEL CANCER DE COLOMBIA 2012-2021; en el cual se aprecia una gran incidencia de cáncer en nuestro país (35). Para el caso que atañe al presente trabajo; este documento oficial reporta como las principales localizaciones en niños, las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y los linfomas.

Las estadísticas presentadas ubican al Linfoma Hodgkin como una enfermedad de amplia incidencia en población pediátrica tanto en Colombia como en el mundo; teniendo en cuenta que en un país en vía de desarrollo, el precio de las intervenciones de la enfermedad se convierte en una limitante para el acceso al tratamiento ocasionando complicaciones que impactan la calidad de vida del paciente, el uso de servicios de salud y elevan el gasto en salud; la realización de la evaluación comparativa de costos (Terapia combinada Quimioterapia-radioterapia; o quimioterapia individual) se convierte en una necesidad; es una herramienta que amplía la visión económica y permite hacer un diagnóstico a las políticas de acceso a medicamentos basados en la comparación de la terapia con los países en referencia; generando una nueva luz en el balance costo-beneficio de una enfermedad crónica de tipo cáncer en población vulnerable (niños, niñas y adolescentes); apoyando la nueva normatividad (ley No. 1388 de 2010) que busca garantizar el acceso a los tratamientos y el derecho a la vida de los niños con cáncer en Colombia.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. OBJETIVO GENERAL

Estimar los costos médicos directos del tratamiento farmacológico de Linfoma Hodgkin a partir de países de referencia en comparación con los costos de tratamiento en Colombia.

### 5.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar, cuantificar y valorar los eventos generados de costo en los medicamentos usados para tratamiento de Linfoma Hodgkin acorde a la guía de práctica clínica.
- Estimar el costo del tratamiento farmacológico de Linfoma Hodgkin en países de referencia.
- Establecer posibles diferencias de costos entre el tratamiento farmacológico del Linfoma Hodgkin entre Colombia y los países de referencia establecidos.

## 6. MARCO TEORICO

### 6.1. DEFINICIÓN DE LA ENFERMEDAD

El Linfoma Hodgkin fue descrito por primera vez en el siglo XIX por el Dr. Thomas Hodgkin. Quien anteriormente hablaba de enfermedad de Hodgkin. (36). El Linfoma de Hodgkin es un tumor maligno del sistema linfático que se caracteriza histológicamente por la presencia de células gigantes multinucleadas (células de Reed-Sternberg) y células mononucleares anormales y más pequeñas asociaciones procedentes de los linfocitos B en los centros germinales de tejido linfoide. (37)

La clasificación de la OMS reconoce dos grupos de tipos histológicos de Linfoma de hodgkin

- Enfermedad de Hodgkin clásico (el cual representa el 95% de todos los casos)
  - Esclerosis nodular
  - Celularidad mixta
  - Linfocitos ricos
  - Linfocitos-agotado
- Enfermedad de Hodgkin con predominio de linfocitos Nodulares (el cual comprende el 5% de todos los casos). (38)

### 6.2. EPIDEMIOLOGIA, LINFOMA DE HODGKIN INFANTIL

A continuación, se presentan las características epidemiológicas para Colombia y los países de referencia:

TABLA N° 1 EPIDEMIOLOGIA LH EN POBLACIÓN PEDIATRICA				
LUGAR	GENERAL	POR GRUPO ETAREO	POR SEXO	
			MASCULINO	FEMENINO
<b>MUNDO</b> (39) (40)	Constituye el 6% de las neoplasias de los niños.	Es poco frecuente en menores de 5 años	3-7 años: 4 casos por cada 1 caso en mujeres	3-7 años: 1 Caso
		Los adolescentes son el grupo pediátrico donde se presenta con mayor frecuencia	7- 9 años: 3 casos por cada caso en mujeres	7- 9 años: 1 caso
			Mayores de 10 años: 3 casos por cada caso en mujeres	Mayores de 10 años: 1 caso.

**TABLA N° 1 EPIDEMIOLOGIA LH EN POBLACIÓN PEDIATRICA**

LUGAR	GENERAL	POR GRUPO ETAREO	POR SEXO	
			MASCULINO	FEMENINO
<b>COLOMBIA</b> (Anexo 3, Figura 1) (41)	Segunda patología más frecuente en población pediátrica colombiana con 15%.	Mayor frecuencia en el grupo de 10 a 14 años	5-9 años: prevalencia población masculina	0 - 5 años; la mayor parte de los casos se dan en población femenina
		Seguido por el grupo de 5 a 9 años.	10-14 años: la mayor parte de los casos en población masculina	
			15- 18 años: únicamente casos en hombres	
<b>PERU</b> (Anexo 3, tabla 1) (42)	Tasas de incidencia cáncer de 150.7 por cien mil habitantes de la ciudad capital.	Incidencia solo en edades de 0-14 años	0-14 años: 97 casos diagnosticados	0-14 años: no hay reportes
			15-19 años: no hay diagnósticos	15-19 años: no hay reportes
<b>MEXICO</b> (Anexo 3, figura 2 y 3) (43) (44)	Total de 3 569 pacientes menores de 20 años diagnosticados con cáncer. Siendo el linfoma de Hodgkin el más importante con 181 casos que representan el 45, 9% del total.	10 a 14 años (53.4%)	54.9% del total de los casos.	45.1% del total de los casos
		5 a 9 años (30.7%)		

**TABLA N° 1 EPIDEMIOLOGIA LH EN POBLACIÓN PEDIATRICA**

LUGAR	GENERAL	POR GRUPO ETAREO	POR SEXO	
			MASCULINO	FEMENINO
<b>BRASIL</b> (Anexo 3, figura 4) (45) (46)	El cáncer pediátrico (0-18 años) representa el 3% del total de la enfermedad en adultos. Siendo los linfomas el tercer grupo más frecuente con un 12 % del total de casos presentados.	Se presenta con mayor frecuencia en adolescentes entre 15 y 18 años (mediana del 35,6 %)	Varón máximo de 66,4 %.	Mujeres máximo de 33,6 %
<b>ESPAÑA</b> (47)	Europa: 2,5 casos nuevos por cada 100000 habitantes en varones y 2,1 casos nuevos en mujeres.	15 a 40 años (con más frecuencia entre 25 y 30) y de 55 años en adelante.	1479 casos en hombres de 1 a 19 años	1908 casos en mujeres de 1 a 19 años
	España: cada año se producen unos 1150 casos nuevos, con una tasa del 0,9% anual	Sólo el 5% de los casos tiene lugar en personas menores de 15 años		
<b>ESTADOS UNIDOS</b> (Anexo 3, figura 5) (48)	El linfoma de hodgkin comprende 6% de los cánceres infantiles	15 a 19 años: 29 casos por 1 millón por año.	Menores de 5 años 5 casos por cada 3 en mujeres.	15 -19 años: 8 casos en mujeres por cada 0 casos en hombres.
		10 a 14 años: 9-10 casos por 1 millón, por año		
		5 a 9 años: 3,-4 casos por 1 millón, por año.		
		0 a 4 años: 0-1 casos por 1 millón, por año.		

Tras evaluar los datos epidemiológicos de Colombia y cada uno de los países de comparación; es posible concluir que el cáncer es una enfermedad de poca incidencia pero de alto impacto en población pediátrica; en los países desarrollados, se presentan aproximadamente la quinta parte de los casos de cáncer infantil de los que se dan en los países subdesarrollados; en los primeros un alto porcentaje de los niños tiene acceso a los tratamientos, mientras que en los segundos, solo pequeños porcentajes acceden a diagnóstico y tratamiento oportunos y completos; especialmente por costos y dificultades de acceso a centros especializados.

### 6.3. MECANISMO DE LA PATOLOGIA

Los linfocitos siempre se están dividiendo para hacer nuevos linfocitos. Cuando hay una infección, un montón de nuevos linfocitos (focalizados y no focalizados) se generan muy rápidamente. Sólo aquellos que son muy específicos (focalizados) para la infección son útiles para el sistema inmune.

Los linfomas pueden ocurrir cuando los linfocitos no focalizados se siguen dividiendo de forma incontrolada. Esto hace que exista una acumulación de linfocitos no focalizados, estos se unen entre sí para formar un bulto, llamado tumor; más a menudo se encuentran en los ganglios, causando ganglios linfáticos agrandados. Estos linfocitos no focalizados entran a reemplazar a los linfocitos normales, como consecuencia el sistema inmunológico del cuerpo pierde su resistencia para luchar contra infecciones; Los linfocitos no focalizados también pueden acumularse en otras partes del cuerpo, tales como el bazo, hígado y médula ósea. Estos sitios son conocidos como sitios extraganglionares. (49)

En los estudios moleculares convencionales como la Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), de los genes de las inmunoglobulinas y del receptor T, no se detectan reordenamientos clonales, y solo cuando se han aplicado técnicas de micromanipulación y se ha estudiado ADN extraído de las células neoplásicas aisladas mediante dicha técnica, se han demostrado reordenamientos monoclonales de los genes de las inmunoglobulinas. Este hallazgo prueba el origen B y el carácter maligno (clonal) de las células HRS (Reed-Sternberg). Además, se han detectado mutaciones somáticas en los genes de las inmunoglobulinas reordenados, lo que implica que las células HRS se originan de células B centrogerminales o postcentrogerminales ya que las mutaciones se introducen en los genes de las inmunoglobulinas durante el paso de la célula B por el centro germinal.

Las células HRS, a pesar de tener los genes de las inmunoglobulinas hipermutados, no expresan inmunoglobulina de superficie. Para que una célula B escape a la apoptosis en el centro germinal debe tener hipermutación somática que produzca una inmunoglobulina de superficie de alta afinidad. Pero a diferencia de las células normales del centro germinal, las células HRS no expresan inmunoglobulina de superficie y por lo tanto no pueden ser seleccionadas. Esto sugiere que sus precursoras deben ser células del centro germinal

preapoptóticas que por mecanismos desconocidos han adquirido ventajas que las capacitan para escapar a la muerte por apoptosis.

Parece que hay diferentes factores implicados en el hecho de que las células HRS no expresen inmunoglobulinas de superficie; así en un grupo de casos se detectan mutaciones destructivas en los genes de las inmunoglobulinas reordenados, que producen reordenamientos no funcionales y que hacen que dichos genes no se expresen. También se ha reportado la falta de expresión de los factores de transcripción de los genes de las inmunoglobulinas BOB-1, OCT-2, y PU1. La deficiencia de estos factores podría silenciar la expresión de inmunoglobulina en células HRS aunque tengan reordenamientos funcionales de dicho gen. Dichos hallazgos sugieren que las células HRS aunque derivan del centro germinal son en realidad células B defectivas debido a alteraciones en los mecanismos transcripcionales. (50)

Diferentes estudios epidemiológicos muestran que en el desarrollo de la enfermedad puede estar involucrado un agente infeccioso; Estudios serológicos en pacientes con Linfoma de Hodgkin demostraron niveles elevados de anticuerpos frente al virus Epstein-Barr (VEB). (51) Este virus representa un buen candidato para una transformación inicial ya que se encuentra en las células HRS, células infectadas HRS muestran expresión de (VEB) codificando genes latentes como: LMP1, LMP2 y EBNA1. A La vez estos genes latentes tienen la capacidad de transformación. Por ejemplo, LMP1, puede transformar células B primarias, posiblemente mediante la imitación de la función de CD40 constitutivamente activo ya que aumenta la actividad de la familia de los factores de transcripción NF- $\kappa$ B, La LMP-2 tiene capacidad de bloquear la expresión del receptor de la célula B y por lo tanto actúa como un gen antiapoptótico (permite que la célula no sea reconocida). Además LMP-2 también activa la familia NF- $\kappa$ B. Mediante la expresión de estas proteínas, el VEB permite que las células HRS sobrevivan en el centro germinal y favorece la expresión de NF $\kappa$ B que consecutivamente provoca la expresión de genes proproliferativos y antiapoptóticos.

#### 6.4. SIGNOS Y SINTOMAS

- Inflamación indolora (agrandamiento) de uno o más ganglios linfáticos. La gran mayoría de los pacientes con linfoma de Hodgkin resulta ser afectado en los ganglios linfáticos ubicados en la parte superior del cuerpo, generalmente en el cuello o parte superior del pecho. A veces el ganglio linfático afectado se encuentra en la axila, el abdomen o la ingle. (52)
- SÍNTOMAS NO ESPECÍFICOS (B)
  - Fiebre que no desaparece, sin una infección.
  - Fatiga
  - Tos persistente y falta de aire: Si la enfermedad de Hodgkin afecta a los ganglios linfáticos dentro del tórax, la hinchazón de estos nodos podría presionar sobre la tráquea y generar tos o incluso tener problemas para respirar.

- Sudoración, especialmente en la noche
- Pérdida inexplicable de peso (al menos el 10% del peso corporal de más de 6 meses)
- Comezón constante

Muchas personas pueden no tener ningún síntoma en un estado temprano de la enfermedad

## 6.5. CAUSAS

Aunque las causas del Linfoma de Hodgkin son desconocidas, Los investigadores creen que una combinación de factores, relativa a los genes de la persona y su entorno pueden causar El Linfoma de Hodgkin. (53)

- Algunos investigadores creen que la infección con el virus de Epstein-Barr puede a veces causar cambios en el ADN de los linfocitos B, lo que lleva al desarrollo de células (HRS).
- Puede ser causado por cambios en el ADN que activan los oncogenes o desactivan los genes supresores de tumores. Ciertos genes que favorecen el crecimiento de las células, se dividen y se quedan con vida, estos son llamados oncogenes, Otros que reducen la probabilidad de que una célula en un organismo multicelular se transforme en una célula cancerígena, se llaman genes supresores de tumores.
- Los científicos han encontrado muchos cambios genéticos en células (HRS) que ayudan a que las células crezcan y se dividan o que vivan más tiempo de lo que deberían. Células (HRS) también generan citoquinas, que atraen a muchas otras células en el ganglio linfático, así Sucesivamente, estas células no cancerosas liberan sustancias que promueven el crecimiento de las células (HRS).

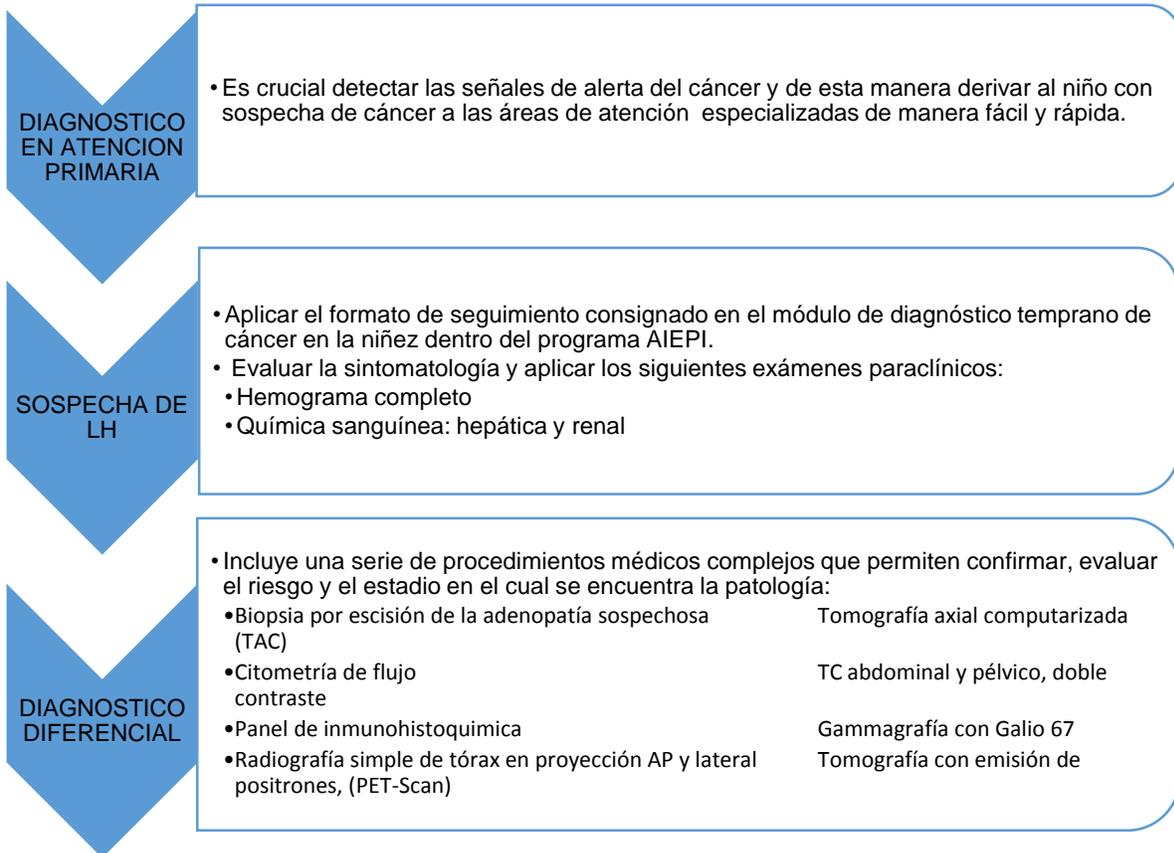
A pesar de estos avances, los científicos aún no saben lo que pone en marcha estos procesos. Una reacción anormal al virus de Epstein-Barr u otras infecciones puede ser el desencadenante en algunos casos. Pero se necesita más investigación para entender las causas de la enfermedad de Hodgkin. (54)

## 6.6. FACTORES DE RIESGO

TABLA N° 2 FACTORES DE RIESGO	
<b>Virus de Epstein-Barr (EBV)</b>	Las personas que tienen una historia de virus de Epstein-Barr (EBV) y que en sus análisis de sangre se confirma la mononucleosis (infección causada por este virus) tienen 3 veces mayor riesgo de padecer de linfoma de hodgkin en comparación con la población general ya que el virus Epstein-Barr (EBV) se encuentra en las células (HRS) en aproximadamente 1 de cada 3 pacientes con la enfermedad de Hodgkin. (55)
<b>Virus linfotrópico de células T humanas o virus de la inmunodeficiencia (VIH)</b>	Las personas infectadas con Virus linfotrópico de células T humanas o virus de la inmunodeficiencia (VIH) también han aumentado la probabilidad de desarrollar linfoma de hodgkin.
<b>Género</b>	Enfermedad de Hodgkin se produce una frecuencia ligeramente mayor en hombres que en mujeres.
<b>Grupo Familiar</b>	Existen casos ocasionales de grupos familiares donde hay un aumento en la incidencia de linfoma de hodgkin en los hermanos de pacientes con la enfermedad, estos casos son poco comunes, pero el concepto de predisposición genética es bajo estudiar para determinar su papel en la aparición esporádica de linfoma de hodgkin en individuos sanos. (56)

## 6.7. DIAGNOSTICO DE LINFOMA HODGKIN

El diagnóstico del linfoma de Hodgkin en población pediátrica se da en dos etapas principales (57)



## 6.8. ESTADIFICACION DE LA ENFERMEDAD

Los diferentes estadios describen hasta qué punto el linfoma se ha diseminado, y por lo tanto seleccionar el tratamiento adecuado. Cada estado también se le asigna una letra de acuerdo a si son específicos síntomas presentes. "A" pacientes asintomáticos; "B" pacientes con síntomas. (Ver tabla N°3).

**TABLA N° 3 ESTADIFICACIÓN DEL LINFOMA DE HODGKIN- CLASIFICACIÓN ANN ARBOR**

<b>ESTADO DE LA ENFERMEDAD</b>	<b>CARACTERISTICAS</b>
<b>I</b>	Compromiso de una sola región de ganglios linfáticos.
<b>I(E)</b>	Extensión directa desde ese ganglio a una región extra linfática adyacente.
<b>II</b>	Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos (se debe indicar el numero) Del mismo lado del diafragma.
<b>II(E)</b>	extensión desde cualquiera de estos ganglios linfáticos a un órgano extra linfático adyacente
<b>III</b>	Compromiso de regiones de ganglios linfáticos a ambos lados del diafragma
<b>III(E)</b>	extensión a un órgano extra linfático adyacente
<b>III [S+]</b>	compromiso del bazo
<b>III [E+S]</b>	compromiso de ambos bazos
<b>IV</b>	Compromiso no contiguo de uno o más órganos o tejidos extra linfáticos con Compromiso del ganglio linfático relacionado o sin este. (tiene diseminación a órganos (por ejemplo, el hígado, los pulmones o los huesos)

**TABLA N° 4 CLASIFICACIÓN DE ESTADOS DE ENFERMEDAD COMBINANDO LA CLASIFICACIÓN ANATÓMICA DE ANN ARBOR MÁS FACTORES DE RIESGO. (58)**

<b>ESTADO DE LA ENFERMEDAD</b>	<b>CLASIFICACIÓN ANATÓMICA DE ANN ARBOR MÁS FACTORES DE RIESGO</b>
<b>ESTADO TEMPRANO</b>	<b>IA, IB, IIA y IIB</b> (sin factores de riesgo)
<b>ESTADO INTERMEDIO</b>	<b>IA, IB, IIA</b> (con una o más características desfavorables: masa voluminosa, extensión extranodal, compromiso hilar, compromiso de más de 3 áreas ganglionares o <b>IIB</b> con más de 3 áreas ganglionares y VSG elevada.
<b>ESTADO AVANZADO</b>	<b>IIB</b> con factor de riesgo (masa mediastinal o enfermedad extranodal) <b>IIIA, IIIB y IV</b> con cualquier factor de riesgo

## 6.9 TRATAMIENTO DEL LINFOMA DE HODGKIN EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

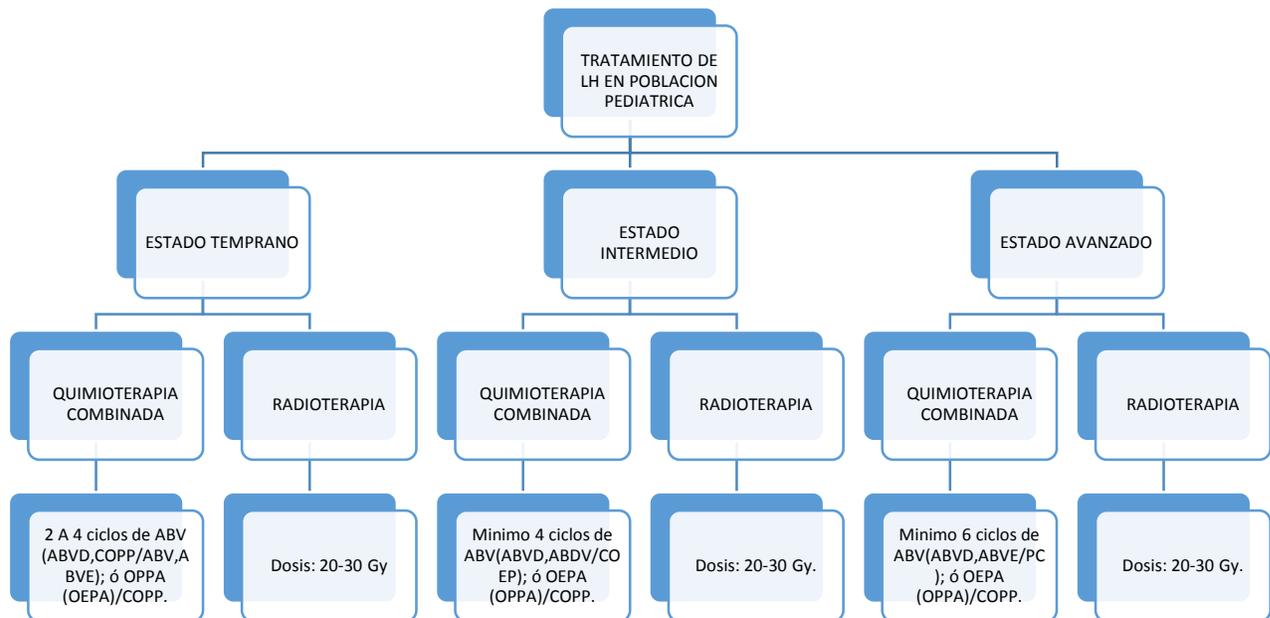
El tratamiento del linfoma Hodgkin en población pediátrica debe estar encaminado a la recuperación total del paciente y a la prevención de la ocurrencia de nuevas recaídas o eventos no deseados posteriores al tratamiento; para lo cual, el ministerio de salud y protección social de Colombia en compañía de Colciencias han desarrollado la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de linfoma de hodgkin y linfoma no hodgkin en niños, niñas y adolescentes, guía N°10 año 2013, documento tomado como base para el siguiente tratamiento.

### 6.9.1 RECOMENDACIONES GENERALES:

Las recomendaciones generales son aplicables para todos los pacientes con diagnóstico confirmado de la patología, y en los cuales se ha confirmado el estadio en el cual se encuentra la misma, e incluyen (59)

1. Los pacientes con LH deben mantener la continuidad del protocolo sin interrupciones no justificadas.
2. Se recomienda que la terapia para pacientes con LH menores de 18 años, sea adaptada al riesgo, teniendo en cuenta estado clínico patológico y factores de riesgo: síntomas B, enfermedad voluminosa y extensión extranodal de enfermedad.

### 6.9.2 TRATAMIENTO:



FUENTE: Guía de práctica clínica No. 10 (2013).

Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación proyecto de grado

### 6.9.3 REGIMENES DE QUIMIOTERAPIA COMBINADA:

A continuación se muestran los regímenes de quimioterapia indicados para el tratamiento de linfoma de hodgkin de acuerdo al estado en el cual se encuentre la enfermedad:

TABLA N°5: REGIMENES DE TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HONGKIN SEGÚN ESTADIFICACION					
CLASIFICACION NIVEL DE RIESGO	ESTADIO	REGIMEN		MEDICAMENTO	
BAJO	IA, IB, IIA y IIB	REGIMEN COMBINADO ABV	ABVD	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )	Vinblastina (mg/m <sup>2</sup> )
				Bleomicina (u/m <sup>2</sup> )	Dacarbazina (mg/m <sup>2</sup> )
			COPP	Ciclofosfamida (mg/m <sup>2</sup> )	Procarbazina (mg/m <sup>2</sup> )
				Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )
			ABV	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )	Vinblastina (mg/m <sup>2</sup> )
				Bleomicina (u/m <sup>2</sup> )	
		ABVE	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )	Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	
			Bleomicina (u/m <sup>2</sup> )	Etoposido (mg/m <sup>2</sup> )	
		OPPA(OEPA / COPP)	OPPA	Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )
				Procarbazina (mg/m <sup>2</sup> )	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )
			OEPA	Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )
				Etoposido (mg/m <sup>2</sup> )	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )
COPP	Ciclofosfamida (mg/m <sup>2</sup> )	Procarbazina (mg/m <sup>2</sup> )			
	Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )			
INTERMEDIO	IA, IB, IIA	REGIMEN COMBINADO ABV	ABVD	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )	Vinblastina (mg/m <sup>2</sup> )
				Bleomicina (u/m <sup>2</sup> )	Dacarbazina (mg/m <sup>2</sup> )
			COEP	Ciclofosfamida (mg/m <sup>2</sup> )	Cisplatino (mg/m <sup>2</sup> )
				Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Etoposido (mg/m <sup>2</sup> )
		REGIMEN COMBINADO OPPA(OEPA / COPP)	COPP	Ciclofosfamida (mg/m <sup>2</sup> )	Procarbazina (mg/m <sup>2</sup> )
				Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )
			OPPA	Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )
				Procarbazina (mg/m <sup>2</sup> )	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )
OEPA	Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )			
	Etoposido (mg/m <sup>2</sup> )	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )			
AVANZADO	IIB, IIIA, IIIB y IV	REGIMEN COMBINADO ABV	ABVD	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )	Vinblastina (mg/m <sup>2</sup> )
				Bleomicina (u/m <sup>2</sup> )	Dacarbazina (mg/m <sup>2</sup> )
			ABVE	Doxorubicina (mg/m <sup>2</sup> )	Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )
		Bleomicina (u/m <sup>2</sup> )		Etoposido (mg/m <sup>2</sup> )	
		PC	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )	Ciclofosfamida (mg/m <sup>2</sup> )	

**TABLA N°5: REGIMENES DE TRATAMIENTO DE LINFOMA DE HONGKIN SEGÚN ESTADIFICACION**

CLASIFICACION NIVEL DE RIESGO	ESTADIO	REGIMEN	MEDICAMENTO		
AVANZADO	IIB, IIIA, IIIB y IV	REGIMEN COMBINADO OPPA(OEPA / COPP	OPPA	Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )
				Procarbazina (mg/m <sup>2</sup> )	Doxorrubicina (mg/m <sup>2</sup> )
			OEPA	Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )
				Etoposido (mg/m <sup>2</sup> )	Doxorrubicina (mg/m <sup>2</sup> )
			COPP	Ciclofosfamida (mg/m <sup>2</sup> )	Procarbazina (mg/m <sup>2</sup> )
				Vincristina (mg/m <sup>2</sup> )	Prednisona (mg/m <sup>2</sup> )

FUENTE: Elaboración propia basada en Guía de práctica clínica No. 10 (2013).

Los fármacos incluidos en cada régimen, junto con su respectiva dosificación para ciclos de 28 días con periodos de lavado de 4 semanas; y vía de administración se enuncian en la tabla número 6:

**TABLA N°6: FARMACOS REGIMENES DE TRATAMIENTO**

NOMBRE	FÁRMACOS	DOSIFICACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACION	DÍAS
COPP	Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 8
	Vincristina (Oncovin)	1,4 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 8
	Dacarbazina	100 mg/m <sup>2</sup>	O	1-15
	Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup>	O	1-15
OPPA	Vincristina (Oncovin)	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 8, 15
	Dacarbazina	100 mg/m <sup>2</sup>	O	1-15
	Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>	O	1-15
	Doxorrubicina	40 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 15
OEPA	Vincristina (Oncovin)	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 8, 15
	Etopósido	125 mg/m <sup>2</sup>	IV	3-6
	Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup>	O	1-15
	Doxorrubicina	40 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 15
ABVD	Doxorrubicina	25 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 15
	Bleomicina	10 U/m <sup>2</sup>	IV	1, 15
	Vinblastina	6 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 15
	Dacarbazina	375 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 15
COPP/ABV	Ciclofosfamida	600 mg/m <sup>2</sup>	IV	0
	Vincristina (Oncovin)	1,4 mg/m <sup>2</sup>	IV	0
	Dacarbazina	100 mg/m <sup>2</sup>	O	0-6
	Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup>	O	0-13
	Doxorrubicina	35 mg/m <sup>2</sup>	IV	7
	Bleomicina	10 U/m <sup>2</sup>	IV	7
	Vinblastina	6 mg/m <sup>2</sup>	IV	7

**TABLA N°6: FARMACOS REGIMENES DE TRATAMIENTO**

NOMBRE	FÁRMACOS	DOSIFICACIÓN	VÍA DE ADMINISTRACION	DÍAS
<b>DBVE (ABVE)</b>	Doxorrubicina	25 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 15
	Bleomicina	10 U/m <sup>2</sup>	IV	1, 15
	Vincristina (Oncovin)	1,5 mg/m <sup>2</sup>	IV	1, 15
	Etopósido	100 mg/m <sup>2</sup>	IV	1-5
<b>ABVE-PC</b>	Doxorrubicina	30 mg/m <sup>2</sup>	IV	0, 1
	Bleomicina	10 U/m <sup>2</sup>	IV	0, 7
	Vincristina (Oncovin)	1,4 mg/m <sup>2</sup>	IV	0, 7
	Etopósido	75 mg/m <sup>2</sup>	IV	0-4
	Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup>	O	0-9
	Ciclofosfamida	800 mg/m <sup>2</sup>	IV	0

IV = intravenosa; O = oral.

Fuente: Instituto Nacional de Cáncer U.S.A- NCI, Linfoma de Hodgkin infantil: Tratamiento-para profesionales de salud (PDQ®)

Adicionalmente, en el anexo número uno (1) se recopila la información farmacológica principal de cada uno de los fármacos que componen cada régimen. Y en el anexo dos (2) se enuncia la información regulatoria y comercial emitida por instituto nacional de vigilancia de medicamentos y alimentos-INVIMA para los mismos.

#### **6.9.4 TRATAMIENTO PARA REACCION ADVERSA:**

“La prevención y el control de las náuseas y el vómito (emesis) son de suma importancia en el tratamiento de los pacientes con cáncer. Las náuseas y vómito inducidos por la quimioterapia son uno de los efectos secundarios agudos más angustiantes del tratamiento del cáncer; se presentan en hasta 80% de los pacientes y puede tener un impacto importante en su calidad de vida”. (60)

Los fármacos más eficaces en el tratamiento del vómito relacionados con quimioterapia, son los antagonistas de los receptores de serotonina, el más usado en este tratamiento es el ondansetrón (61)

El uso del ondansetrón para la Profilaxis de las náuseas y vómitos producidos por la quimioterapia es:

**TABLA N°7: TRATAMIENTO PROFILAXIS DE LA EMESIS CON ONDANSETRON**

DOSIFICACIÓN	VIA	INDICACIÓN
32 mg	IV	Administrar durante 15 minutos, siendo la dosis inicial administrada 30 minutos previa a la quimioterapia
150 mcg (0,15 mg)/ kg de peso		
8 mg	VSc	Administrados durante 15 minutos empezando 15 minutos antes de la quimioterapia, seguido inmediatamente de una infusión continua de 1 mg / hora hasta 24 horas
IV = Intravenosa		VSc= Vía Subcutánea
Fuente: FreseniusKabi (2015) Recuperado de: <a href="http://www.fresenius-kabi.cl/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=265:ondansetron8mg4mlsolucioninyectable&amp;catid=42:envase-ampollas-de-vidrio&amp;Itemid=192&amp;limitstart=9">http://www.fresenius-kabi.cl/index.php?option=com_content&amp;view=article&amp;id=265:ondansetron8mg4mlsolucioninyectable&amp;catid=42:envase-ampollas-de-vidrio&amp;Itemid=192&amp;limitstart=9</a>		

## 7. ECONOMÍA DE LA SALUD

“La economía de la salud puede definirse como una especialidad, dentro de los estudios económicos dedicada a investigación, el estudio. Los métodos de medición y los sistemas de análisis de las actividades relacionadas con la regulación, la financiación, la producción, la distribución y el consumo de los bienes y servicios que satisfacen necesidades sanitarias y de salud, bajo los principios normativos de la eficiencia compatibles con el respeto a otras consideraciones esenciales, tales como la ética, la calidad, la utilidad y la equidad”. (62)

Dentro de este contexto la economía de la salud juega un papel crítico en la toma de decisiones, dentro del marco económico de manejo de recursos; sin dejar de lado conceptos importantes como eficacia, calidad y efectividad: cruciales en la elección y evaluación de un insumo, medicamento o terapia.

### 7.1 FARMACOECONOMIA

“La farmacoeconomía adopta y aplica los principios y metodologías de la economía de la salud al campo de la política farmacéutica (oferta y demanda de medicamentos)” (63) de tal forma que la farmacoeconomía permite evaluar los movimientos económicos de los insumos y medicamentos desde una perspectiva financiera; que la convierte en una guía eficaz para evaluar las posibilidades de acceso a los medicamentos y la política farmacéutica en general; siendo crucial como medio de comparación en el objetivo de este proyecto.

## 7.2 EVALUACION ECONOMICA:

La evaluación económica se define como el análisis comparativo de las acciones en términos de las acciones alternativas en términos de sus costes y consecuencias; cuyos componentes básicos incluyen: identificar, cuantificar, valorar y comparar costes y consecuencias de las alternativas consideradas. (64)

### 7.2.1 TIPOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

El objetivo de la evaluación económica es comparar diversas formas de actuar, metodologías, intervenciones y demás variables involucradas en el manejo de un problema sanitario; con el fin de orientar la toma de decisiones en términos de costo y su influencia sobre la salud.

Para lo cual existen diversos tipos de evaluaciones económicas:

<b>TABLA N°8: TIPOS DE EVALUACION ECONOMICA</b>				
		<b>¿Se examinan tanto los costos como las consecuencias de las alternativas examinadas?</b>		
		<b>NO</b>	<b>SI</b>	
<b>¿Hay comparación entre dos o más alternativas?</b>	<b>NO</b>	Se examinan solo los resultados	Se examinan solo los costos	<b>EVALUACION PARCIAL</b>
		<b>EVALUACION PARCIAL</b>		
		Descripción del resultado	Descripción del costo	Descripción del costo-resultado
	<b>SI</b>	Se examinan solo los resultados	Se examinan solo los costos	<b>EVALUACION ECONOMICA COMPLETA</b>
		<b>EVALUACION PARCIAL</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Análisis de minimización del costo</li> <li>• Análisis costo-efectividad</li> <li>• Análisis costo-utilidad</li> <li>• Análisis costo-beneficio</li> </ul>
		Evaluación de la eficacia o de la efectividad	Análisis de costos	
FUENTE: Drummond, O Brian (2001)				

**7.3 HORIZONTE TEMPORAL (T):** El horizonte temporal refleja el periodo en el cual se esperan diferencias entre los efectos clínicos y las consecuencias en términos de costos asociados al uso de las tecnologías en salud que son objeto de la evaluación económica. (65)

**7.4 PERSPECTIVA:** La perspectiva más recomendada en los estudios de evaluación económica en salud es la social; en la cual se consideran todos los costos y beneficios de las tecnologías, independiente de quién asuma los costos o reciba los beneficios, ya que en teoría facilitaría el diseño de políticas dirigidas a la maximización del bienestar de la sociedad. (66)

**7.5 TASA DE DESCUENTO:** La aplicación de una tasa de descuento permite comparar los costos y los beneficios en salud que ocurren en distintos momentos del tiempo.

La tasa de descuento, tanto para los costos como para los desenlaces en salud, debe ser del 5 % anual. Deben llevarse a cabo análisis de sensibilidad de 0 %, 3,5 %, 7 % y 12 %; en el caso que el horizonte temporal de la evaluación económica sea superior a un año, será necesario aplicar una tasa de descuento común, tanto a los costos como a los desenlaces en salud, equivalente al 5 % anual. (67)

**7.6. DESENLACES Y VALORACIÓN:** Las medidas de desenlace más comunes son (68)

#### **7.6.1 AVAC o QALY:**

Años de vida ajustados por calidad; para seleccionar un desenlace en salud que permita realizar comparaciones entre tecnologías de diferentes áreas de la enfermedad, que compiten por un mismo presupuesto, siguiendo tres principios:

- La medida debe ser apropiada para resolver el problema de decisión.
- La medida debe capturar el impacto tanto en la duración como en la calidad de vida.
- La medida en salud debe ser generalizable entre diferentes enfermedades e intervenciones.

#### **7.6.2 AVAD:**

Son los años de vida ajustados por discapacidad; reflejan las pérdidas o empeoramiento de la salud, en los cuales un valor cercano a cero representan estados de salud más o menos buenos (o con pequeñas pérdidas de salud), mientras que valores cercanos a 1 representan peores estados de salud.

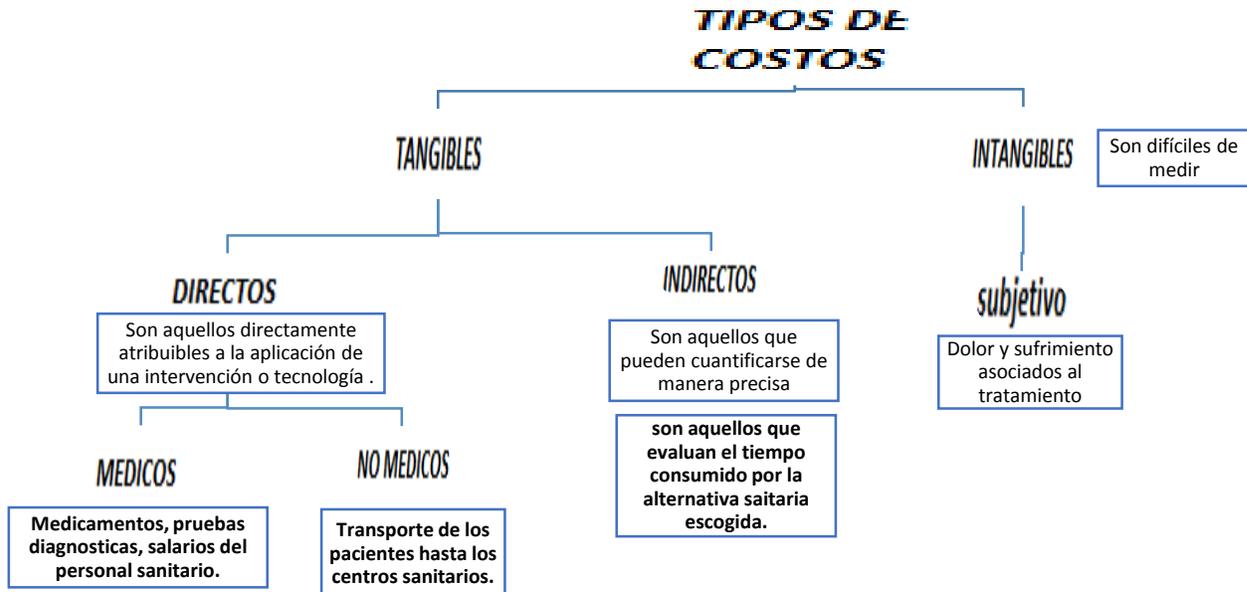
### **7.7. COSTOS**

#### **7.7.1 DEFINICIÓN**

En evaluación económica, el concepto relevante de costo es el costo de oportunidad. Por lo tanto, el costo de una determinada elección no es únicamente el costo en que se incurre al

elegir esa opción, sino que también es necesario incluir el sacrificio que nos supone tal decisión, es decir, el costo de oportunidad. (69)

## 7.7.2 CLASIFICACION DE LOS COSTOS



FUENTE: GUÍA PARA LA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (ETS) EN IPS, (2006).

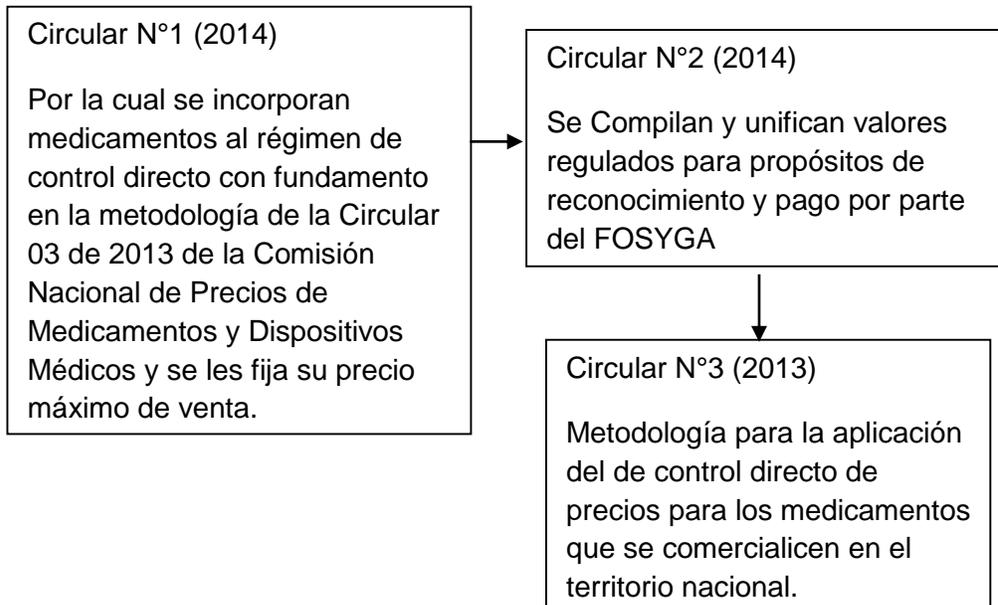
## 8. MARCO NORMATIVO

### 8.1 NORMAS DE CONTROL DE PRECIOS DE MEDICAMENTOS EN COLOMBIA:

La normatividad en control de precios de medicamentos en Colombia, se enmarca en la ley 100 de 1993; y el artículo 87 de la ley 1438 de 2011 que confirieron a la Comisión Nacional De Precios De Medicamentos Y Dispositivos Médicos-CNPMDM, la formulación y regulación de la política de precios de medicamentos; la cual, está orientada a regular los precios de los medicamentos distribuidos en el territorio nacional con el fin de evitar fenómenos económicos tales como el monopolio y aumentar el acceso a los mismos.

E incluye circulares emitidas de forma periódica durante el transcurso de cada año, en las cuales se dictan metodologías para ejercer control de precios y comparación con países de referencia, y se listan los medicamentos sometidos a precio regulado.

### 8.1.1 CIRCULARES



FUENTE: Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos Colombia.

## 9. METODOLOGIA

El tipo de estudio corresponde a una evaluación económica parcial, para realizar una descripción de los costos y una comparación entre Colombia y cinco (5) países de referencia.

### 9.1 IDENTIFICACION DE RECURSOS:

Se identificaron los eventos generadores de costo contenidos en la Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin Aguda en niños, niñas y Adolescentes. (Guía No. 10).

## 9.2 SELECCIÓN DE PAÍSES DE COMPARACION:

Se realizó la selección de 5 países, de acuerdo a los criterios de inclusión contemplados en la circular 03 de 2013, según. (70):

<b>TABLA N°9: SELECCIÓN DE PAISES DE COMPARACION</b>				
<b>CRITERIOS DE INCLUSION</b>	<b>INTEGRACIÓN COMERCIAL</b>	<b>PROXIMIDAD COMERCIAL</b>	<b>SIMILITUD EN EL GRADO DE INTERVENCIÓN ECONÓMICA</b>	<b>DISPONIBILIDAD DE INFORMACIÓN</b>
<b>INTEGRACIÓN COMERCIAL</b>	PERU			MEXICO
<b>PROXIMIDAD COMERCIAL</b>	PERU BRASIL	BRASIL		
<b>SIMILITUD EN EL GRADO DE INTERVENCIÓN ECONÓMICA</b>			PERU	
<b>DISPONIBILIDAD DE INFORMACIÓN</b>	ESTADOS UNIDOS ESPAÑA			ESPAÑA

## 9.3 MEDICIÓN DE LOS RECURSOS EN UNIDADES FÍSICAS:

Consistió en la determinación de las cantidades de recursos requeridos en cada intervención que fue el objeto de la presente evaluación económica parcial. (71)

El gasto de los recursos se tiene en cuenta según las unidades (mg, UI) de medicamento utilizado en cada protocolo; con un horizonte de costeo de 1 año.

## 9.4 VALORACIÓN DE LOS RECURSOS UTILIZADOS:

Consistió en la asignación del costo a los recursos utilizados dentro de cada intervención. El precio de cada medicamento fue tomado del sistema de información de medicamentos – SISMED para Colombia; para el año 2014.

Los costos de medicamentos en cada uno de los países de referencia son tomados de un grupo de bases de datos aprobadas en las cuales se consigna la información general de cada uno de

ellos junto con su respectivo precio actualizado a 2014. Las bases de datos países de comparación son:

- PERU: Observatorio de Precios - DIGEMID
- BRASIL: CMED-ANVISA
- MEXICO: Portal de Compras IMSS
- ESPAÑA: PetroneGroup.
- ESTADOS UNIDOS: Pharmacychecker, tocris: a biotechne Brand.

### **9.5 DIRECCIONALIDAD LEVANTAMIENTO DE COSTOS:**

Dentro del proceso de identificación de eventos generadores de costo se usa una metodología de abajo hacia arriba (Bottom up), es decir identificación de eventos generadores de costos, según cada protocolo y posteriormente la obtención la estructuración del total de eventos para cada caso en particular. (72)

### **9.7 PERSPECTIVA LEVANTAMIENTO DE COSTOS**

La perspectiva utilizada dentro del proceso de costeo es la del pagador de salud, a través de la información reportada en el SISMED. (73)

### **9.8 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

La información obtenida se someterá a un análisis caso base en costos para cada país de referencia.

### **9.9 PARAMETROS POBLACIONALES:**

La población pediátrica se segmento por sexo en niños y niñas; teniendo en cuenta la superficie corporal; base del cálculo de dosificación, tomada de los nomogramas reportados por el instituto colombiano de bienestar familiar (ICBF).

Acorde a lo anterior los grupos etareos comprenden:

- Primer grupo: 0-2 años
- Segundo grupo: 2-5 años
- Tercer grupo: 5-18 años

## 10. RESULTADOS

### 10.1 DOSIS TOTAL POR AÑO:

En el anexo N°5 se referencia la dosificación total de los medicamentos usados por año de tratamiento de LH para niños y niñas.

### 10.2 COSTOS POR UNIDAD DE DOSIS PAISES:

A continuación se muestran los costos en cada país, por unidad de dosis para los medicamentos del tratamiento de LH.

MEDICAMENTO	COLOMBIA	PERU	MEXICO	BRASIL	ESPAÑA	USA
BLEOMICINA	\$1.253,94	\$4.088,42	\$2.089,92	\$6.824,54	\$4.128,53	\$136.880,05
CICLOFOSFAMIDA	\$25,98	\$23,61	\$89,85	\$35,85	\$119,67	\$27,97
CISPLATINO	\$333,22	\$2.029,82	\$383,93	\$3.019,94	\$1.643,47	\$259,82
DACARBAZINA	\$62,52	\$158,54	\$81,47	\$414,95	\$38,73	\$1.193,00
DOXORUBICINA	\$34.843,11	\$2.149,66	\$20.729,66	\$5.284,44	\$4.327,98	\$5.981,15
ETOPOSIDO	\$61,05	\$144,55	\$631,44	\$1.640,28	\$1.138,64	\$116,39
ONDANSETRON	\$78,26	\$175,85	\$82,43	\$2.472,58	\$3.399,69	\$11.159,63
PREDNISONA	\$6,90	\$5,95	\$174,37	\$3.266,75	\$726,17	\$1.435,48
VINBLASTINA	\$1.197,46	\$13.305,09	\$1.668,12	\$3.514,16	\$17.311,93	\$26.077,81
VINCRISTINA	\$8.686,95	\$23.327,64	\$6.942,39	\$18.039,17	\$41.827,47	\$33.255,19

### 10.3 CONSOLIDADO NIVELES DE RIESGO:

A continuación se muestran los consolidados de costos por país para los tres niveles de riesgo para niños y niñas de 3 edades correspondientes a las edades 0, 5 y 18 años de cada uno de los subgrupos etareos; para ver los costos por nivel de riesgo de la totalidad de las edades para niños y niñas ver anexo N°9)

NIVEL DE RIESGO	ESTADIO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	IA, IB, IIA y IIB	7,455.197,52	1,290,478.17	4,748.086,03	5,862,790.17	2,961,196.09	11,974,295.64
Medio	IA, IB, IIA	8,962,199.08	4,373,295.93	8,113.094,26	19,584,065.39	6,441.833,16	32.028.872,64
Avanzado	IIB, IIIA, IIIB y IV	15.611.134,02	3,961,978.56	11,570.892,42	22,462,266.92	8,740.898,57	33.747.989,21

**TABLA N° 12: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑAS 5 AÑOS**

NIVEL DE RIESGO	ESTADIO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	IA, IB, IIA y IIB	31,021,653.37	7,763,122.90	21,614,151.22	21,002,883.99	11,319,575.97	76,103,521.38
Medio	IA, IB, IIA	38,366,367.20	8,204,422.20	26,279,415.30	64,137,242.46	20,863,051.03	65,945,779.87
Avanzado	IIB, IIIA, IIIB y IV	45,908,279.50	9,474,233.93	32,957,605.14	113,894,782.48	25,157,668.12	562,062,493.06

**TABLA N°13: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑAS 18 AÑOS**

NIVEL DE RIESGO	ESTADIO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	IA, IB, IIA y IIB	65.458.681,09	42.385.392,56	74.578.746,97	187.227.057,76	55.956.932,99	335.226.289,65
Medio	IA, IB, IIA	85.814.582,19	30.657.000,27	67.521.261,02	159.332.289,99	54.796.869,75	216.697.079,06
Avanzado	IIB, IIIA, IIIB y IV	106.881.187,63	36.391.724,99	83.590.195,84	187.650.674,08	63.766.862,91	292.513.845,49

**TABLA N° 14: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑOS 0 AÑOS**

NIVEL DE RIESGO	ESTADIO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	IA, IB, IIA y IIB	7.455.322,91	1.289.374,96	5.096.603,61	5.052.448,81	3.022.152,42	8.999.190,45
Intermedio	IA, IB, IIA	10.289.651,35	3.964.106,72	8.133.616,62	19.589.296,99	6.446.117,86	27.922.203,05
Avanzado	IIB, IIIA, IIIB y IV	15.611.134,02	4.373.295,93	11.570.892,42	22.462.266,92	8.740.898,57	33.747.989,21

**TABLA N° 15: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑOS 5 AÑOS**

NIVEL DE RIESGO	ESTADIO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	IA, IB, IIA y IIB	26.911.082,59	4.651.672,65	18.396.138,03	18.233.673,61	10.906.550,60	32.395.943,95
Intermedio	IA, IB, IIA	36.622.644,70	12.989.574,81	28.682.132,36	67.258.133,83	22.946.525,39	90.860.616,22
Avanzado	IIB, IIIA, IIIB y IV	47.257.833,69	15.224.296,58	36.353.493,23	79.702.330,34	27.106.907,78	120.259.621,52

**TABLA N° 16: CONSOLIDADO NIVEL DE RIESGO NIÑOS 18 AÑOS**

NIVEL DE RIESGO	ESTADIO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	IA, IB, IIA y IIB	62.477.351,20	10.799.423,80	42.708.871,82	42.331.690,90	25.320.883,68	75.211.123,92
Intermedio	IA, IB, IIA	85.023.923,78	30.156.877,72	66.589.058,64	156.147.937,72	53.273.149,48	210.943.971,17
Avanzado	IIB, IIIA, IIIB y IV	105.109.867,52	35.060.952,92	81.659.379,16	184.340.249,78	61.195.522,82	278.406.855,82

#### 10.4 RESULTADOS DE INCIDENCIA:

A continuación se muestran los resultados de incidencia total de la enfermedad en cada uno de los países, y el costo final de tratar dicha población.

##### 10.4.1 INCIDENCIA:

<b>TABLA N°17: INCIDENCIA NIÑOS POR CADA 1.000 HABITANTES</b>	
<b>PAIS</b>	<b>CASOS</b>
COLOMBIA	1.352
PERU	9
MEXICO	10.807
BRASIL	3.935
ESPAÑA	0
USA	2.595

<b>TABLA N°18: INCIDENCIA NIÑAS POR CADA 1.000 HABITANTES</b>	
<b>PAIS</b>	<b>CASOS</b>
COLOMBIA	1.300
PERU	9
MEXICO	10.289
BRASIL	3.764
ESPAÑA	0
USA	2.497

## 10.4.2 COSTO/ INCIDENCIA:

**TABLA N°19: COSTO/INCIDENCIA NIÑOS**

EDAD	COSTO/ PAIS					
	Colombia (\$)	Perú (\$)	México (\$)	Brasil (\$)	España (\$)	Estados Unidos (\$)
0	14.883.721.034.540,50	28.195.598.790,73	88.446.644.212.281,40	61.161.525.577.115,70	222.183,73	123.616.074.284.804,00
1	29.895.229.307.429,50	57.231.851.228,77	179.127.012.930.866,00	127.237.250.319.535,00	447.476,36	152.846.241.754.735,00
2	36.624.481.900.718,20	70.671.653.575,97	219.904.112.887.386,00	157.285.913.152.078,00	546.458,45	153.689.419.662.521,00
2.1	36.818.594.956.293,90	71.059.340.182,14	221.080.375.386.132,00	158.152.701.503.017,00	554.046,42	181.514.290.619.474,00
3.6	43.224.325.790.289,80	83.852.998.185,72	259.897.037.844.743,00	186.756.717.083.996,00	652.726,44	208.495.983.668.640,00
5	49.435.943.568.710,20	96.258.969.583,14	297.537.437.804.608,00	214.493.944.314.036,00	743.818,48	205.479.119.817.785,00
5.1	49.217.039.634.988,00	95.192.143.781,74	296.079.092.624.551,00	213.217.846.352.212,00	764.057,99	358.019.532.649.438,00
11.5	83.858.658.757.456,30	165.008.727.743,82	506.127.987.582.195,00	368.204.411.880.507,00	1.296.353,64	483.371.981.607.024,00
18	112.716.799.686.368,00	222.644.803.194,31	680.999.012.395.735,00	497.066.946.720.068,00	1.705.677,21	187.516.503.233.611,00

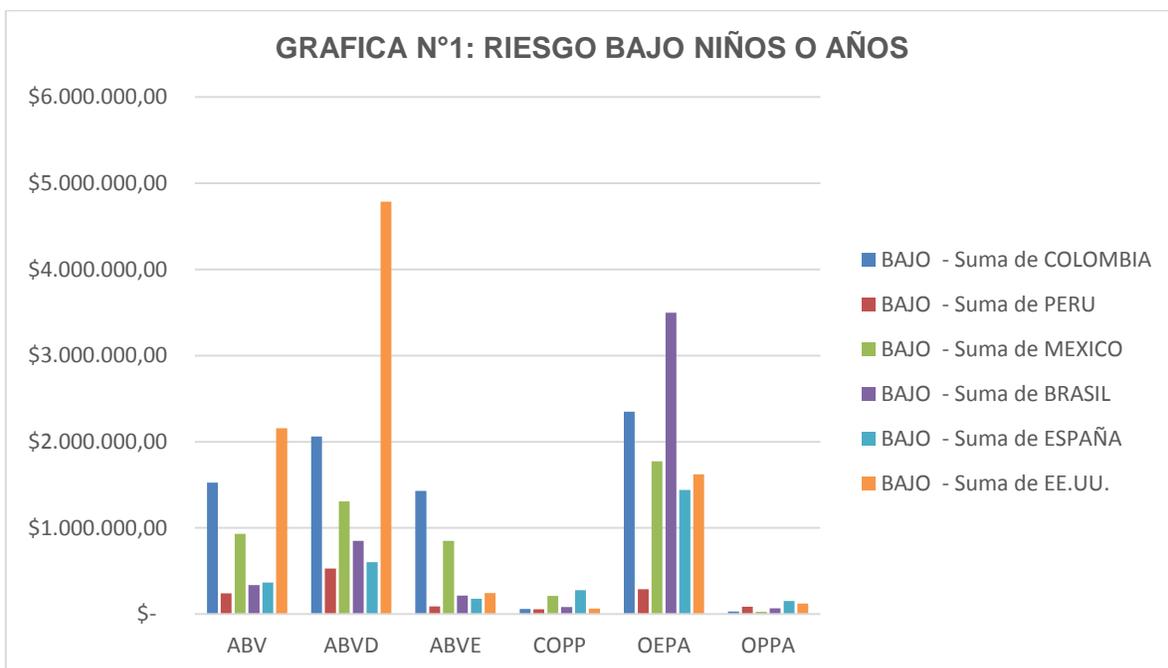
**TABLA N°20: COSTO/INCIDENCIA NIÑAS**

EDAD	COSTO/ PAIS					
	Colombia (\$)	Perú (\$)	México (\$)	Brasil (\$)	España (\$)	Estados Unidos (\$)
0	14.296.416.656.999,10	35.231.051.681,56	95.149.647.112.438,60	76.029.561.379.241,60	283.541,05	77.203.325.388.691,40
1	22.832.156.289.807,40	56.924.080.101,68	156.224.936.913.748,00	125.973.800.504.344,00	469.815,97	124.229.478.232.403,
2	665.980.744.817.837,00	3.752.764.889.071,15	3.501.501.674.119.360,00	936.881.816.663.652,00	17.607.475,81	1.211.675.762.182.940
2.1	26.638.775.034.481,20	135.347.331.238,22	338.476.043.115.422,00	1.257.796.027.827.930	3.173.198,21	462.154.208.285.934,
3.6	29.786.575.773.074,40	54.735.273.978,62	208.482.526.663.751,00	230.226.827.328.127,00	805.180,84	143.801.556.389.169,
5	121.975.895.405.361,00	1.594.689.742.309,08	820.869.206.401.909,00	768.868.622.102.963,00	13.463.391,40	827.616.430.713.125,0
5.1	49.592.582.469.465,10	121.289.580.667,27	333.065.768.789.721,00	327.540.452.187.154,00	1.098.845,47	287.763.317.510.078,0
11.5	110.925.451.746.814,00	11.854.597.779.061,40	3.949.653.474.675.480,00	3.657.944.584.034.360,	91.349.906,35	5.696.764.627.136.460
18	110.759.866.708.369,00	312.039.190.673,20	766.333.983.957.014,00	663.479.150.559.782,00	2.307.589,03	695.817.842.576.722,0

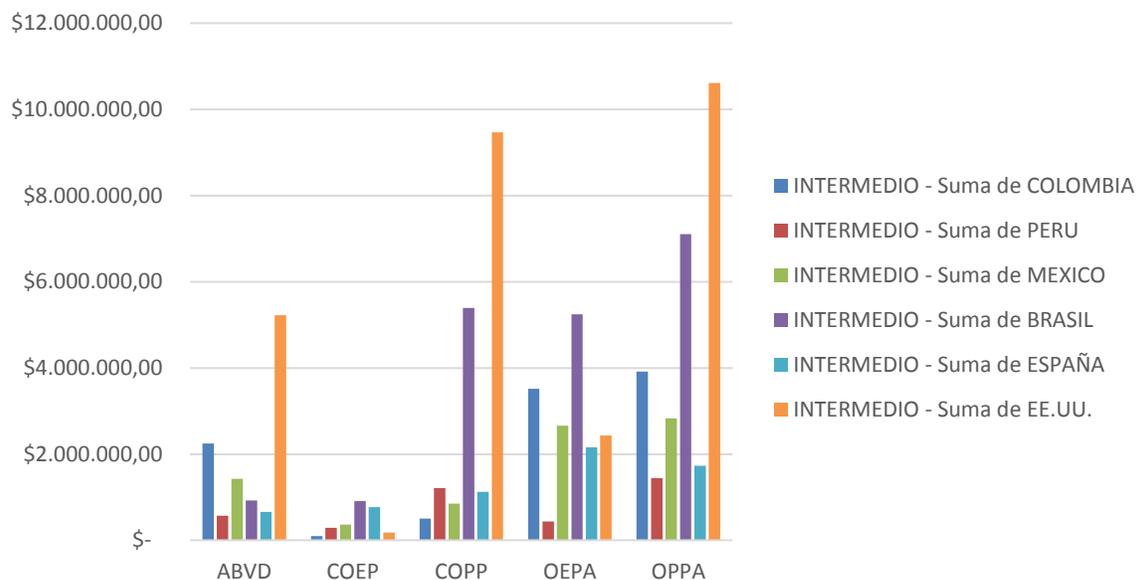
## 10.5 GRAFICAS DE COMPARACION DE COSTOS:

A continuación se muestran las gráficas de comparación de costos de países, en razón de costos total del régimen para cada nivel de riesgo, en tres edades (0 años, 5 años, y 18 años), seleccionadas de los subgrupos de edades totales tanto para niños como para niñas; para ver la totalidad de las gráficas por edad ver anexo N°10.

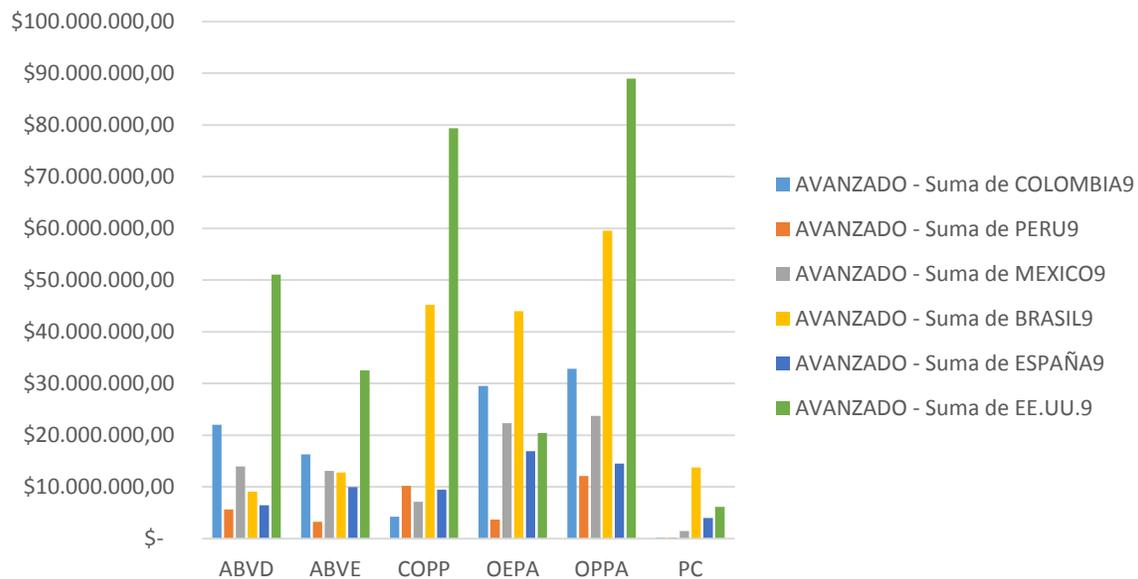
### 10.5. 1 NIÑOS/NIVEL DE RIESGO



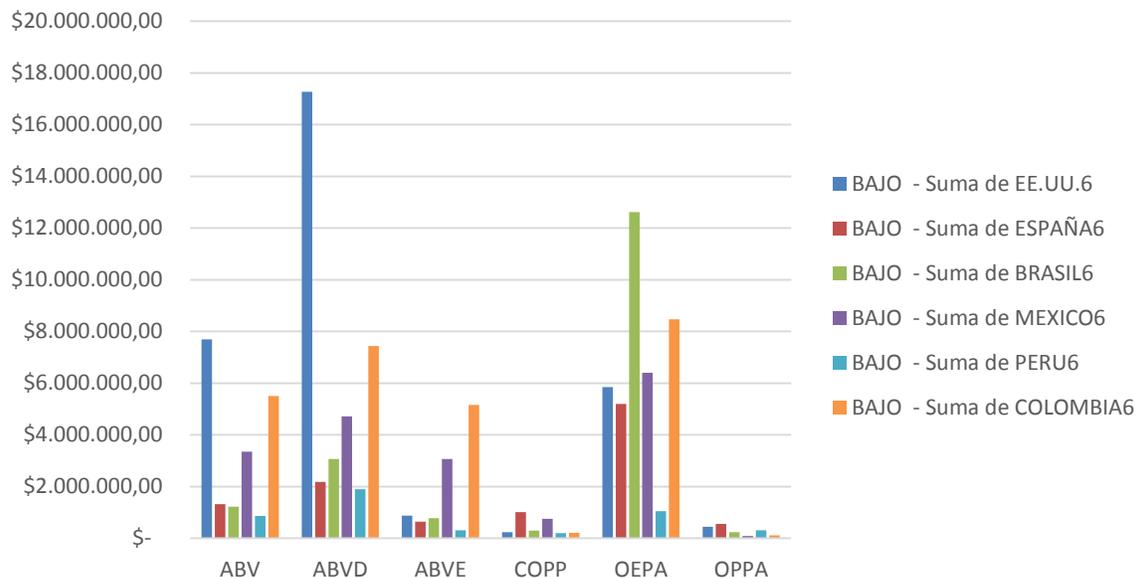
**GRAFICA N°2: RIESGO INTERMEDIO NIÑOS O AÑOS**



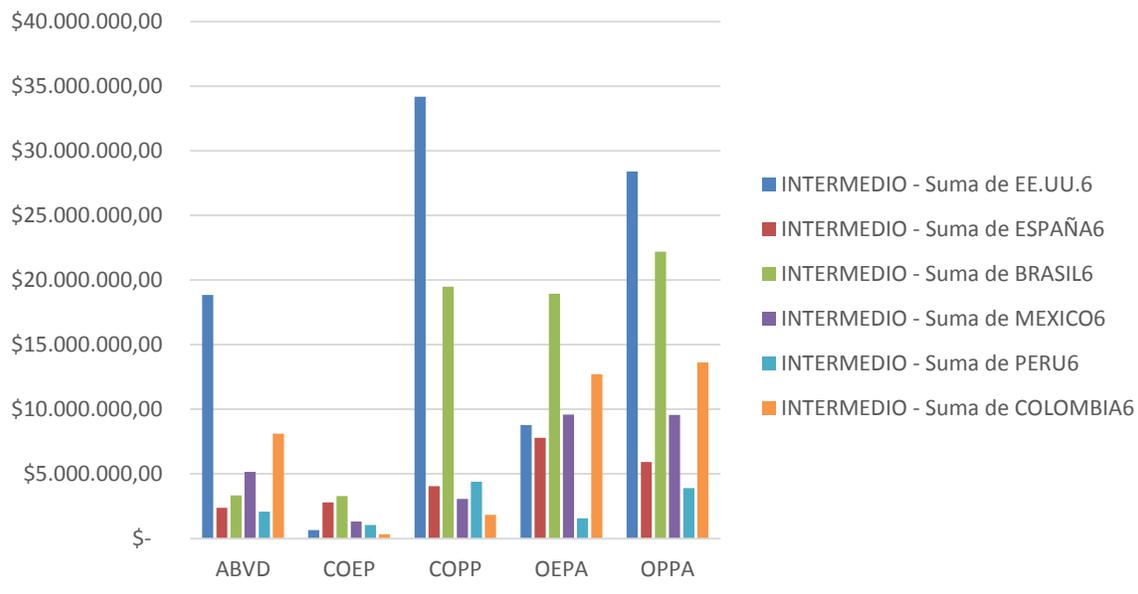
**GRAFICA N°3: RIESGO AVANZADO NIÑOS O AÑOS**



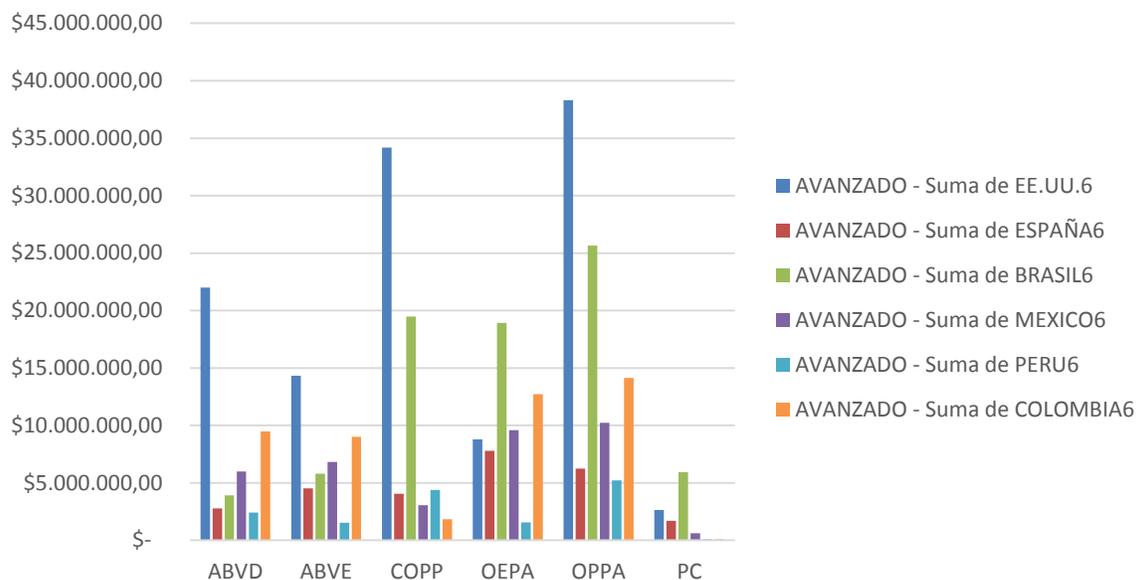
**GRAFICA N°4: RIESGO BAJO NIÑOS 5 AÑOS**



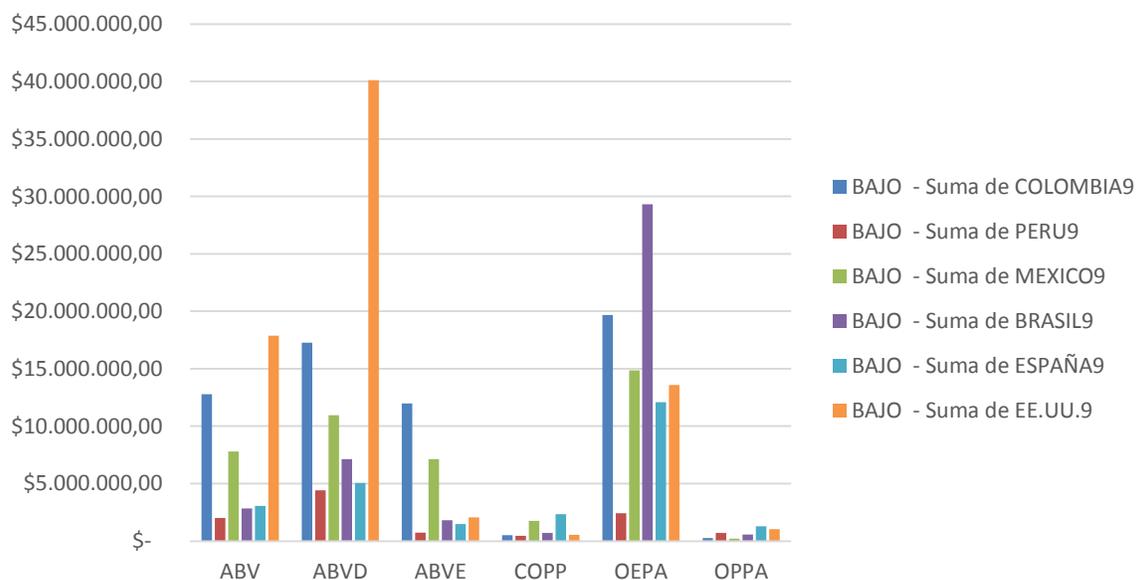
**GRAFICA N°5: RIESGO INTERMEDIO NIÑOS 5 AÑOS**



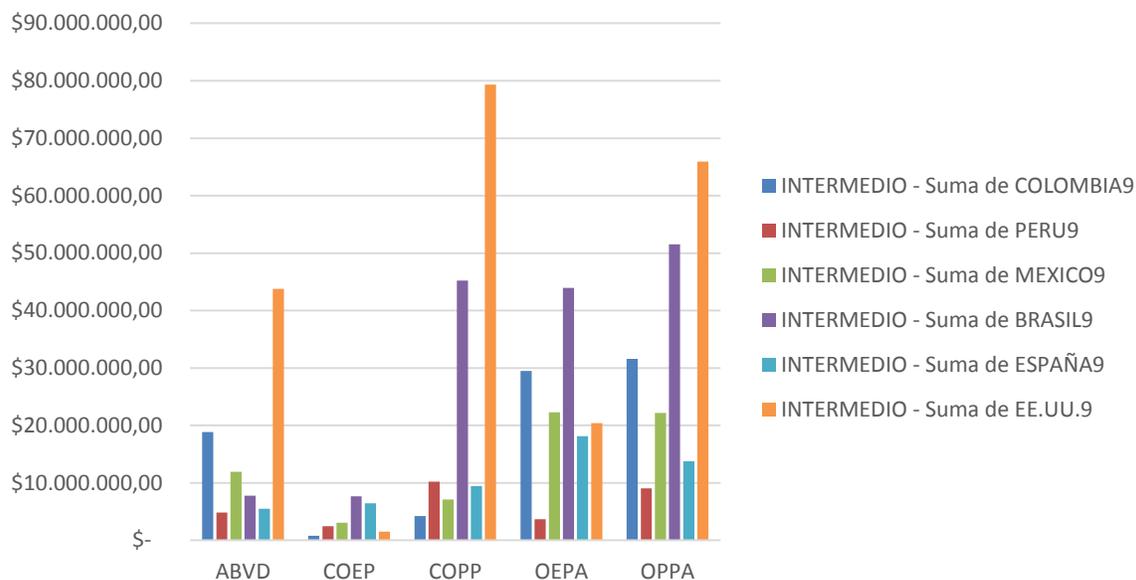
**GRAFICA N°6: RIESGO AVANZADO NIÑOS 5 AÑOS**



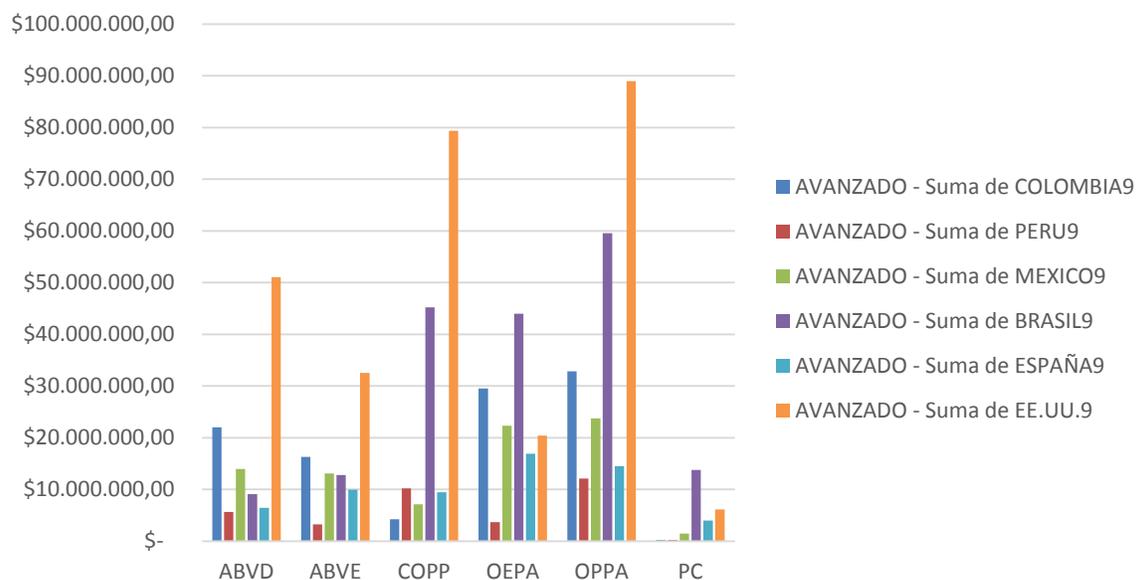
**GRAFICA N°7: RIESGO BAJO NIÑOS 18 AÑOS**



**GRAFICA N°8: RIESGO INTERMEDIO NIÑOS 18 AÑOS**

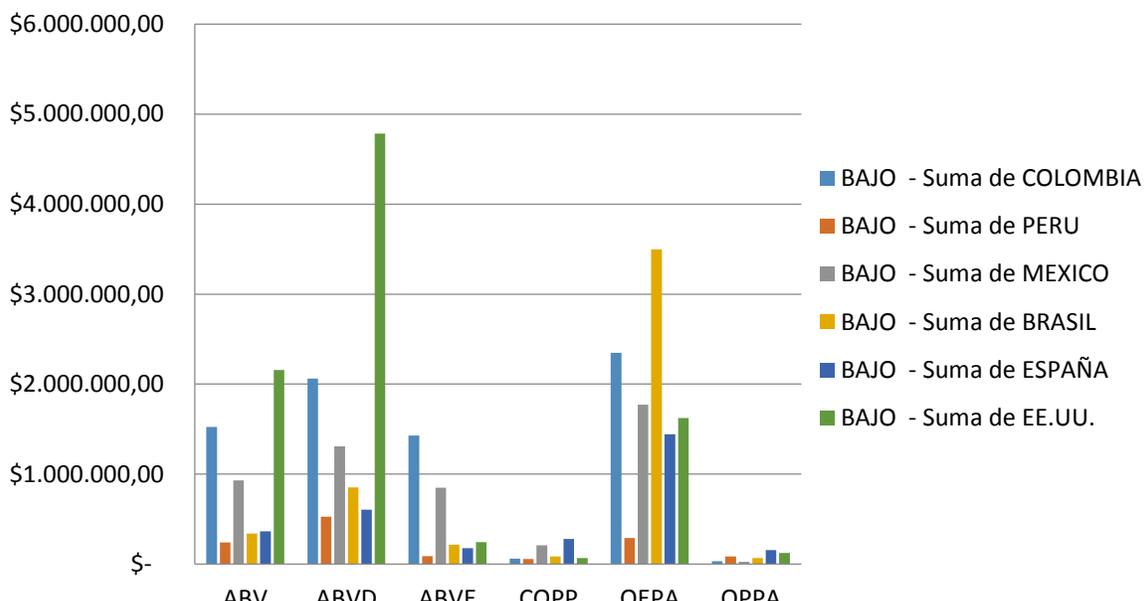


**GRAFICA N°9: RIESGO AVANZADO NIÑOS 18 AÑOS**

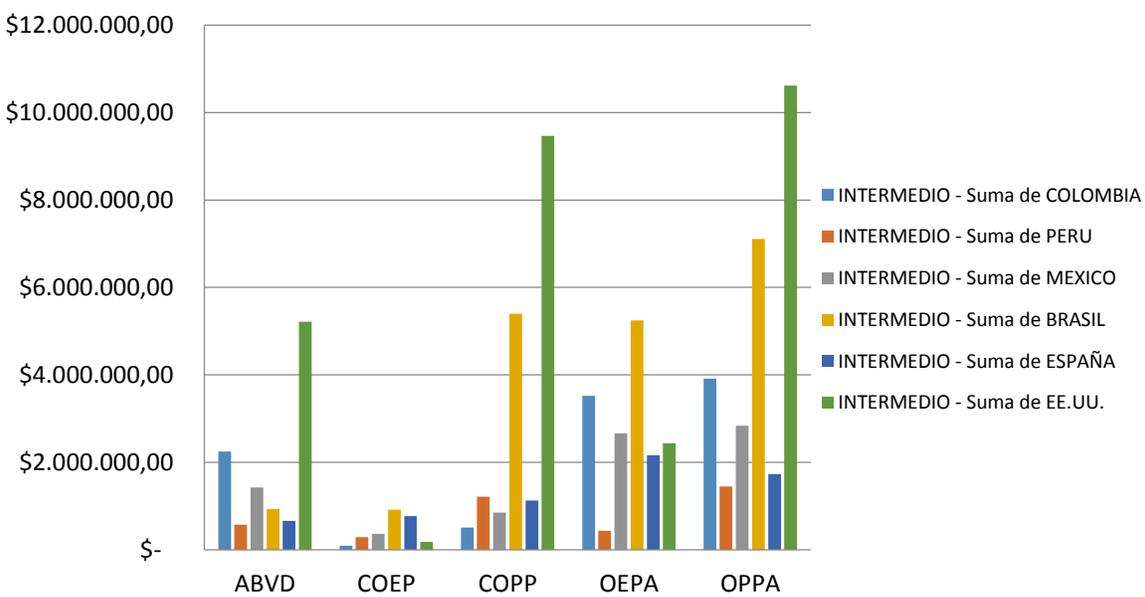


**10.5.2 NIÑAS/NIVEL DE RIESGO:**

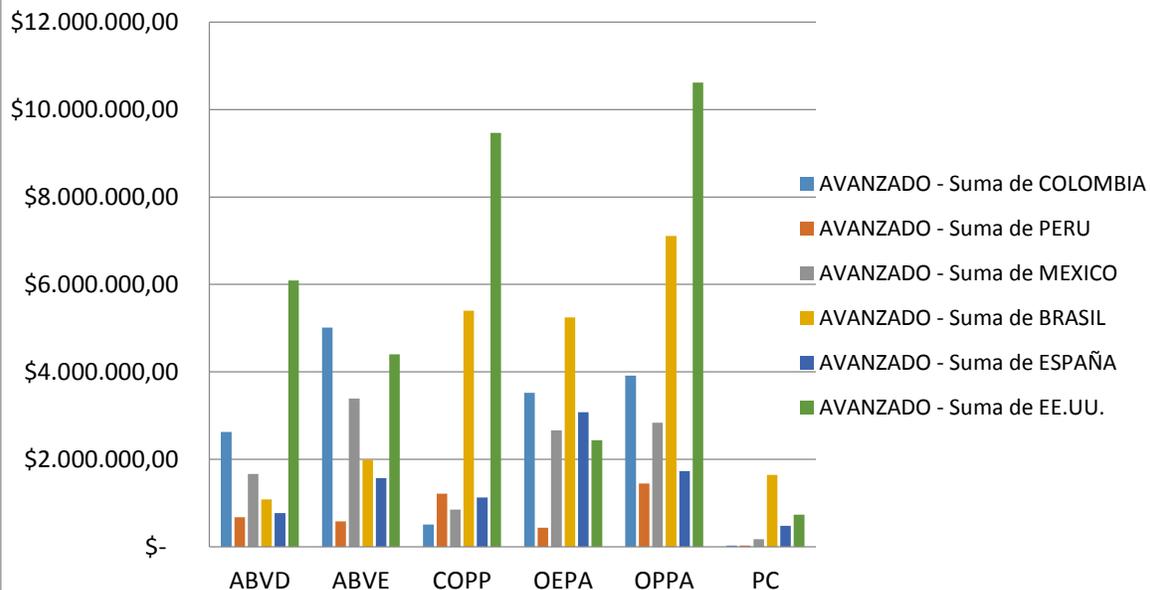
**GRAFICA N°10: RIESGO BAJO NIÑAS 0 AÑOS**



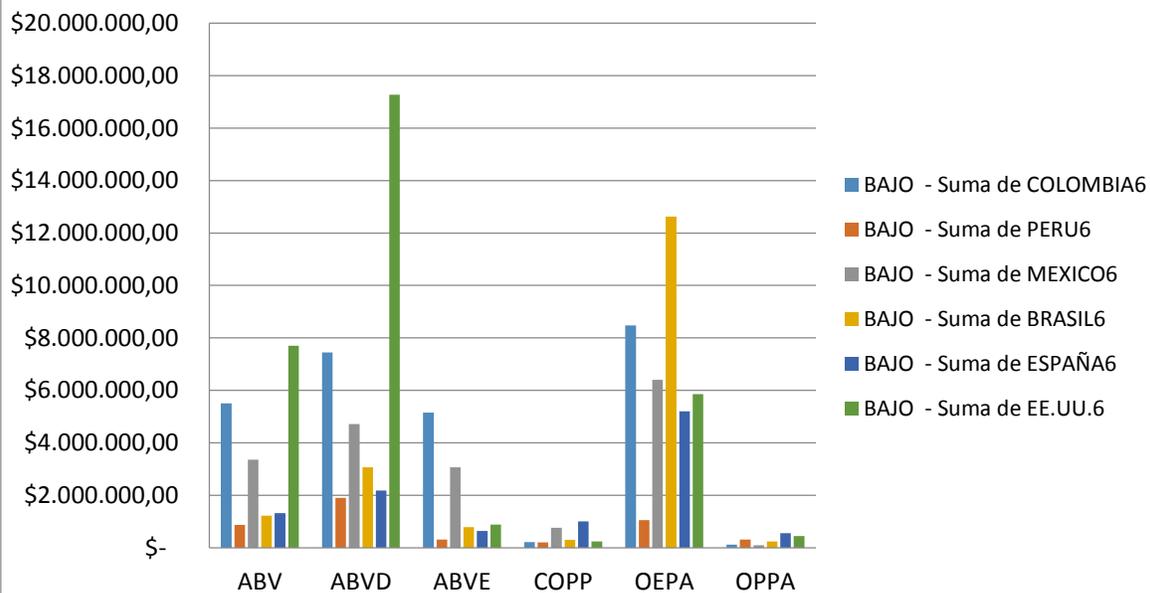
**GRAFICA N°11: RIESGO INTERMEDIO NIÑAS 0 AÑOS**



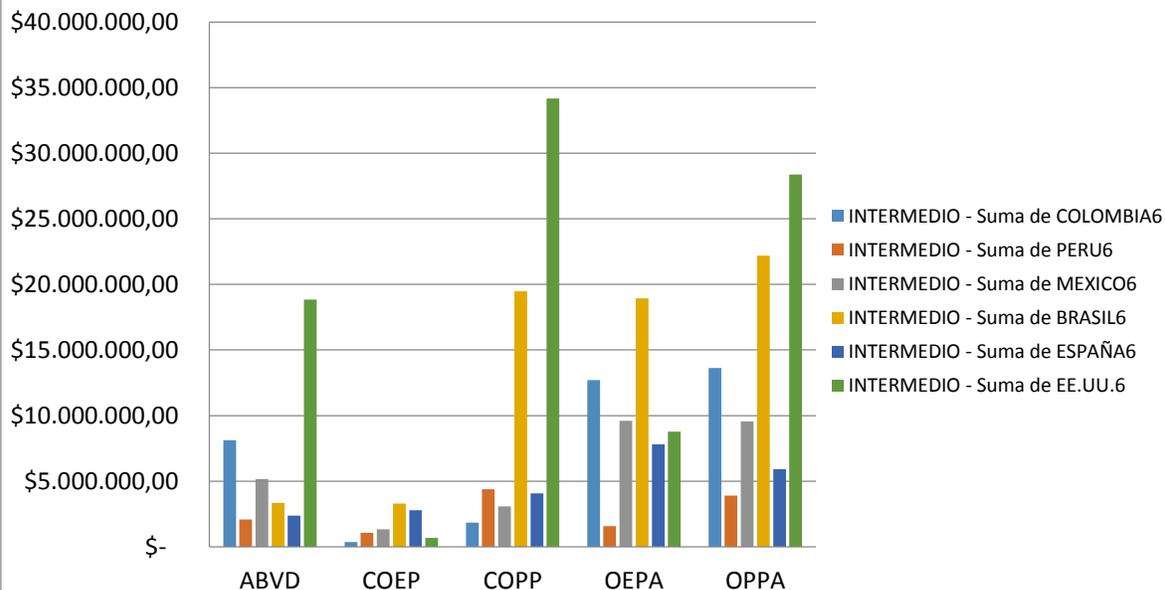
**GRAFICA N°12: RIESGO AVANZADO NIÑAS 0 AÑOS**



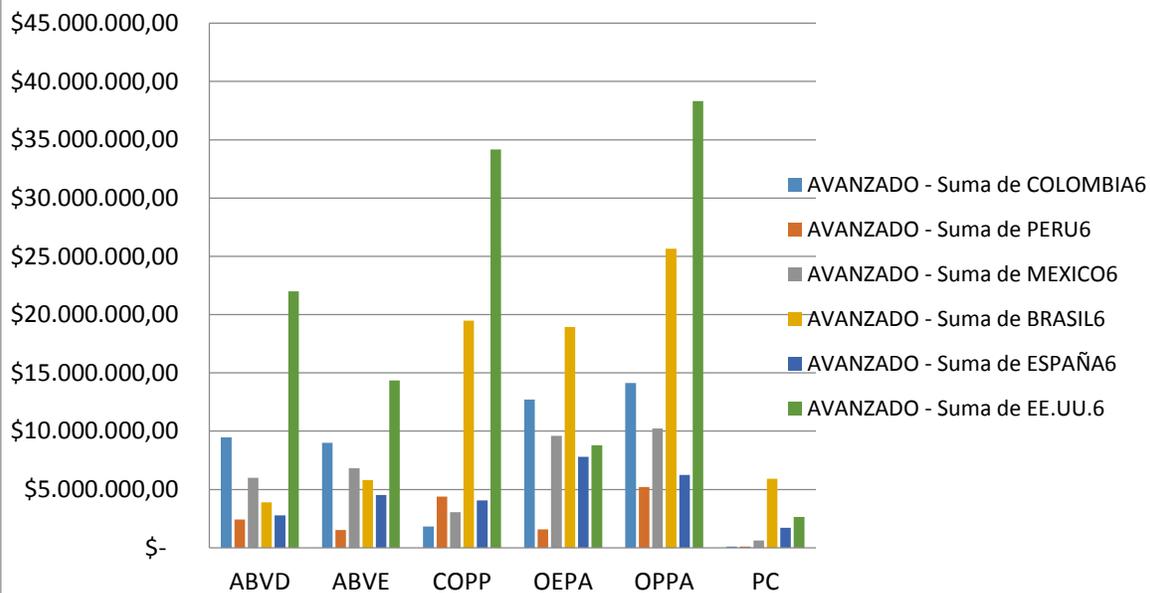
**GRAFICA N°13: RIESGO BAJO NIÑAS 5 AÑOS**



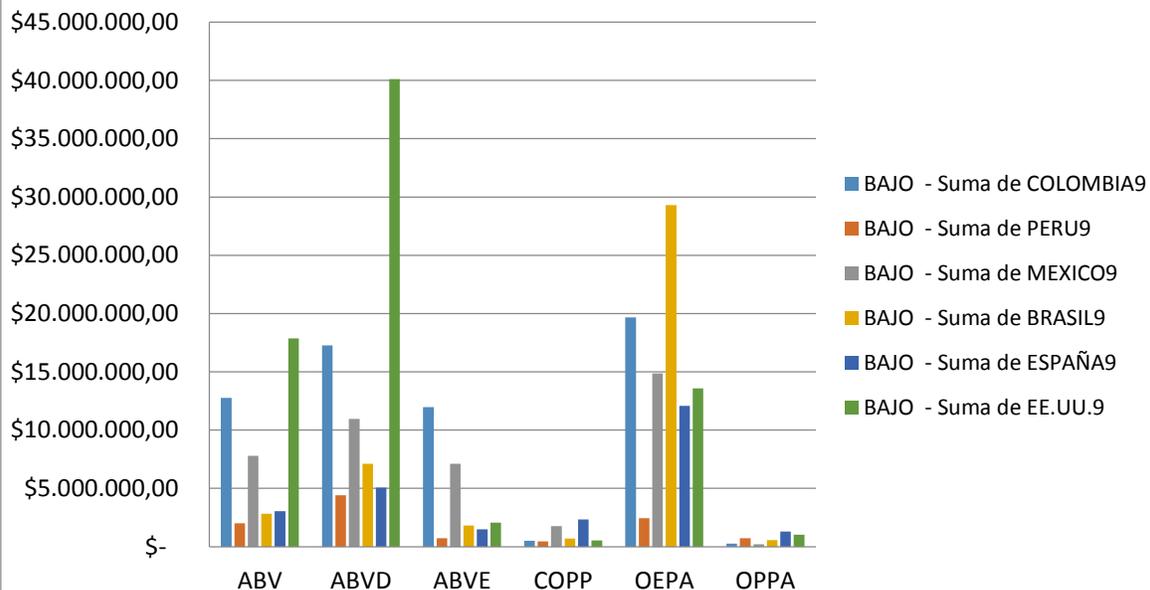
**GRAFICA N°14: RIESGO INTERMEDIO NIÑAS 5 AÑOS**



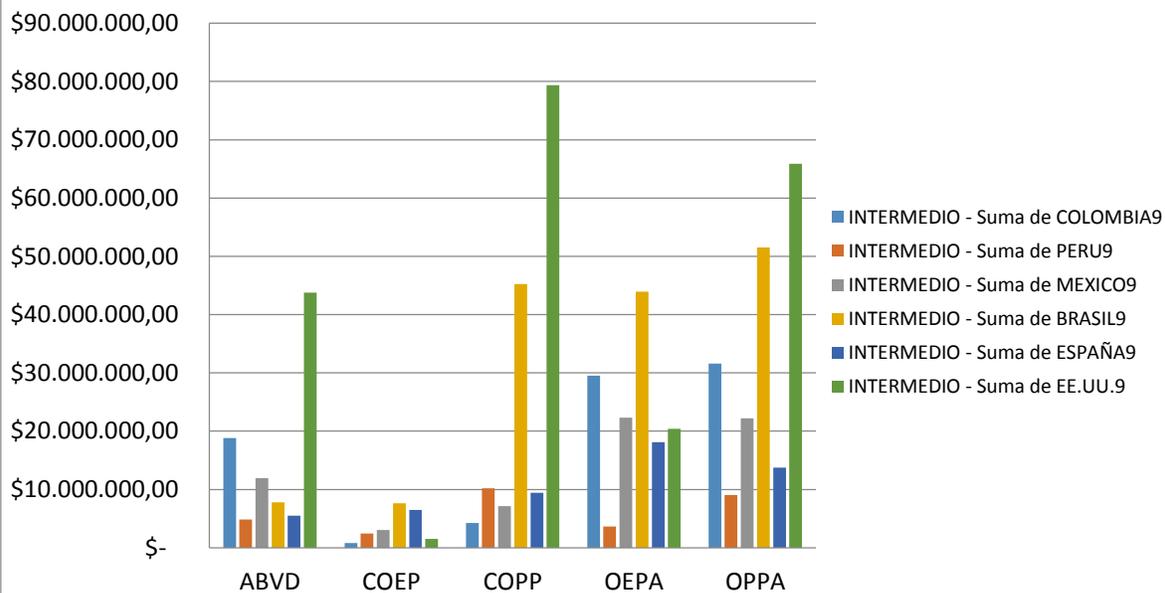
**GRAFICA N°15: RIESGO AVANZADO NIÑAS 5 AÑOS**



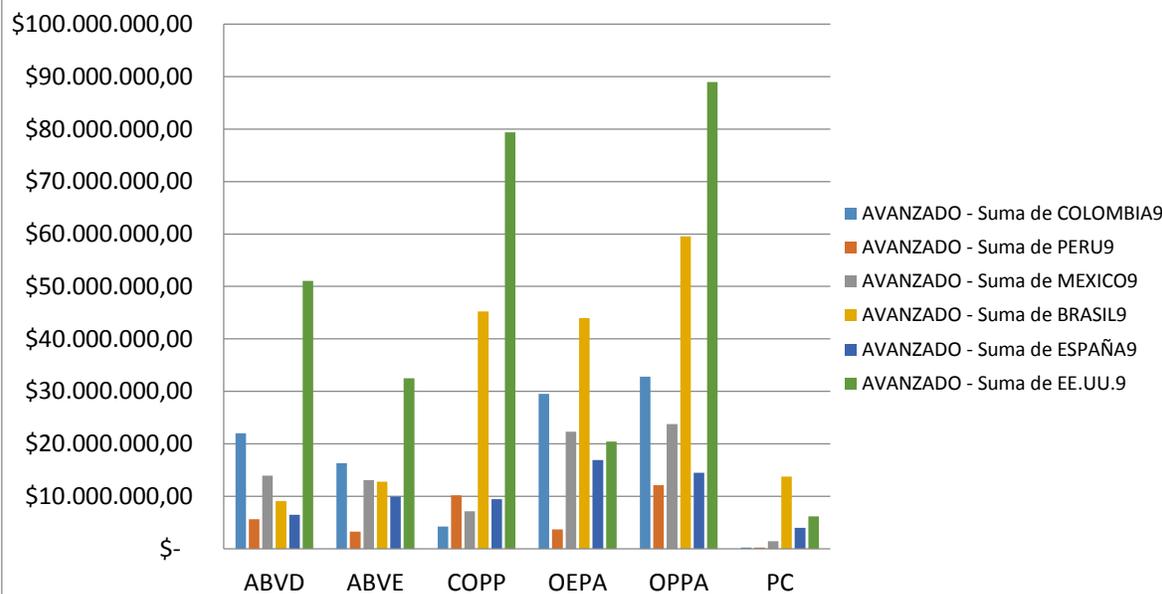
**GRAFICA N°16: RIESGO BAJO NIÑAS 18 AÑOS**



**GRAFICA N°17: RIESGO INTERMEDIO NIÑAS 18 AÑOS**



**GRAFICA N°18: RIESGO AVANZADO NIÑAS 18 AÑOS**



### 10.6 COSTOS REACCION ADVERSA:

A continuación se muestran los resultados del costo total de la profilaxis de evento adverso con ondansetron correspondiente a tres edades intermedias (o años, 5 años y 18 años) dentro de los subgrupos etareos utilizados para niños y niñas.

#### 10.6.1 COSTO REACCION ADVERSA NIÑOS:

NIVEL DE RIESGO	MEDICAMENTO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	Ondansetron	26.227,48	58.930,14	27.623,12	828.598,52	1.139.287,96	3.739.759,30
Intermedio		375.391,91	843.462,52	395.367,58	11.859.666,31	16.306.540,27	53.526.884,72
Avanzado		22.702,07	51.008,95	23.910,12	717.221,17	986.148,81	3.237.073,78

NIVEL DE RIESGO	MEDICAMENTO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	Ondansetron	130.651,39	293.558,67	137.603,72	4.127.637,87	5.675.327,73	18.629.495,00
Intermedio		462.206,39	1.038.524,69	486.801,70	14.602.375,25	20.077.649,22	65.905.704,00
Avanzado		106.170,76	238.553,51	111.820,41	3.354.227,33	4.611.920,91	15.138.819,00

**TABLA N°23: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑOS 18 AÑOS**

NIVEL DE RIESGO	MEDICAMENTO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	Ondansetron	448.796,23	1.008.393,59	472.677,94	14.178.711,10	19.495.128,90	63.993.557,19
Intermedio		726.701,18	1.632.814,09	765.371,00	22.958.495,15	31.566.961,14	103.619.839,80
Avanzado		360.472,03	809.939,26	379.653,77	11.388.306,10	15.658.439,88	51.399.468,72

### 10.6.2 COSTO TOTAL REACCION ADVERSA NIÑAS:

**TABLA N°24: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑAS 0 AÑOS**

NIVEL DE RIESGO	MEDICAMENTO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	Ondansetron	25.432,71	57.144,38	26.786,06	803.489,47	1.104.764,09	3.626.433,26
Intermedio		374.728,63	841.972,19	394.669,00	11.838.711,20	16.277.727,87	53.432.306,86
Avanzado		22.014,13	49.463,23	23.185,57	695.487,19	956.265,52	3.138.980,63

**TABLA N°25: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑAS 5 AÑOS**

NIVEL DE RIESGO	MEDICAMENTO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
Bajo	Ondansetron	144.648,54	325.008,65	152.345,69	4.569.846,37	6.283.345,75	20.625.339,00

<b>Intermedio</b>		430.247,63	966.717,02	453.142,32	13.592.709,73	18.689.401,77	61.348.725,00
<b>Avanzado</b>		125.205,38	281.322,11	131.867,91	3.955.583,42	5.438.760,13	17.852.952,00

**TABLA N°26: CONSOLIDADO COSTOS REACCION ADVERSA NIVEL DE RIESGO NIÑAS 18 AÑOS**

NIVEL DE RIESGO	MEDICAMENTO	COLOMBIA (\$)	PERU (\$)	MEXICO (\$)	BRASIL (\$)	ESPAÑA (\$)	ESTADOS UNIDOS (\$)
<b>Bajo</b>	<b>Ondansetron</b>	429.176,98	964.311,38	452.014,70	13.558.884,84	18.642.893,97	61.196.061,22
<b>Intermedio</b>		711.679,16	1.599.061,35	749.549,62	22.483.908,22	30.914.424,16	101.477.860,48
<b>Avanzado</b>		371.488,49	834.691,98	391.256,45	11.736.346,40	16.136.980,60	52.970.298,19

## 11. DISCUSION

Para realizar la evaluación económica parcial de comparación de los costos médicos directos en el tratamiento farmacológico de LH en población pediátrica entre Colombia y países de comparación, se realizó la segmentación de la población por sexo en masculino y femenino; en cada grupo se llevó a cabo una agrupación por grupos acorde a edades y posteriormente se calculó la superficie corporal y con base en lo anterior se procedió a calcular las dosis para cada esquema de tratamiento correspondientes a tres percentiles (-1,1,0); lo que permite establecer las dosis teniendo en cuenta factores antropométricos como talla y peso según el grupo de edad para cada género.

Tanto los regímenes de dosificación como en los esquemas de tratamiento para cada medicamento, fueron obtenidos de la guía de práctica clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin en niños, niñas y adolescentes; basada en la evidencia la cual fue elaborada por expertos y no posee diferencias en abordamiento farmacológico a nivel de dosificación y esquemas de tratamiento entre Colombia y países de comparación.

Revisando los hallazgos de costos por nivel de riesgo se encuentra que existen dos variables que influyen en la identificación y cuantificación del evento generador de costo, que son el Vicerrectoría de Investigaciones U.D.C.A | Formato de Presentación proyecto de grado

género y la edad; siendo la edad un parámetro farmacocinético que se representa en la superficie corporal calculada a partir de peso y talla; empleada con el fin de definir la dosis adecuada para cada subgrupo de edad. Este parámetro farmacocinético se ve influenciado por el género como se muestra en el anexo N°3 y N°8, de tal manera que, en la población masculina la superficie corporal es mayor que en la población femenina; generando así, un incremento en las dosis requeridas en niños e impactando significativamente los costos finales.

En cuanto a la comparación entre los tres niveles de riesgo, se evidencia que, el nivel de riesgo avanzado tiene el costo total más alto; puesto que, en este se encuentran ubicados los pacientes en estado crítico, lo que lleva al uso de dos ciclos de quimioterapia adicionales con respecto a los otros dos niveles; generando así un aumento significativo en la cantidad de miligramos totales y en el costo total del nivel como se muestra en las tablas N° 11 a 16.

Partiendo de la evaluación económica del tratamiento en Colombia, tanto en niños como en niñas la gráfica muestra bajo costo en los regímenes COPP, PC, y COEP; los cuales coinciden en el uso de los medicamentos como Ciclofosfamida, Vincristina y Prednisona, caracterizados por tener bajo costo con respecto a los países de comparación (Ver tabla N° 10). Debido a que, estos medicamentos tienen una menor frecuencia de administración dentro del ciclo de quimioterapia como se muestra en la tabla N°6, lo que representa menos dosis totales por ciclo y por ende menor costo total del ciclo. Por otro lado, la amplia oferta de estos medicamentos en el mercado colombiano (Anexo N°2); de acuerdo a la información consignada en la consulta virtual del Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos (INVIMA); lleva a la disminución de costos en el mercado impactando de manera significativa en la disminución de los costos finales del ciclo de quimioterapia, teniendo en cuenta que el mercado colombiano es imperfecto.

Por el contrario, se evidencia alto costo en Colombia para los regímenes ABVD, OPPA, OEPA, ABV, y ABVE, los cuales incluyen la Doxorubicina, cuyo costo en Colombia es elevado debido a que, para la fecha de consulta (2014) en el SISMED este medicamento no se encontraba incluido dentro de los listados de medicamentos con precio regulado. Sin embargo, en la circular 03 de 2015 de la comisión nacional de regulación de precios de medicamentos se incluye la doxorubicina dentro del listado de medicamentos con precio regulado; facilitando el acceso al tratamiento.

Tras analizar la información obtenida, se evidencia que para el segmento correspondiente a niños en el nivel de riesgo BAJO, el régimen con los costos más elevados a nivel general es el OEPA; siendo Brasil el país con los costos más altos, como se muestra en las gráficas N°1, 4 y 7; lo cual se debe a que la Prednisona y el Etopósido, medicamentos pertenecientes a este régimen tienen los costos por unidad de dosificación más altos en dicho país con respecto a los demás países de comparación.

Tanto para el segmento de riesgo INTERMEDIO como para el AVANZADO en niños los resultados arrojan que el régimen más costoso es el OPPA; con Estados Unidos como país con la mayor cantidad de recursos requeridos, tal como se evidencia en las tablas N° 2, 3, 5, 6,8 y 9, en estados unidos se encuentran los costos más altos de varios medicamentos incluidos en este régimen como la Dacarbazina, la vincristina, y la Prednisona.

Los resultados obtenidos permiten observar que, para la población de niñas la variabilidad de los costos en cada uno de los regímenes es mayor que para el caso de los niños; de tal forma que, para las niñas en todos los niveles de riesgo se encuentran tres regímenes predominantes

distribuidos de la siguiente manera; para el segmento de riesgo BAJO, la mayor utilización de recursos se da entre los regímenes ABVD, ABV y OEPA, con Colombia y Estados Unidos como países con mayor costo (Ver gráficas N° 10,13,16), para riesgo INTERMEDIO el mayor costo pertenece al régimen OPPA, seguido de ABVD, con Estados Unidos y Colombia como países más costosos respectivamente, como se muestra en las gráficas N°11, 14 y 17. Finalmente para el riesgo AVANZADO los costos debidos al mayor consumo de medicamentos se dan en el régimen OPPA teniendo en primer lugar a Estados Unidos, seguido de OEPA con los costos más altos en Brasil, como se evidencia en las gráficas N°12, 15, y 18. Al analizar los costos individuales de los medicamentos incluidos en ABVD y OEPA se encontró que, la Doxorubicina tiene un elevado costo en Estados Unidos y Colombia con respecto a los países de referencia, lo que, incrementa el costo en Colombia de los regímenes que la contienen.

En el régimen OPPA, se evidencia mayor costo tanto en Estados Unidos como en España, diferenciados por el nivel de riesgo, debido a la dosificación de Doxorubicina empleada en cada uno de ellos, de tal manera que, en riesgo medio y alto, al aumentar la frecuencia en la administración del medicamento, se incrementa el costo total del régimen.

Las náuseas y vómito inducidos por la quimioterapia son uno de los efectos secundarios agudos más frecuentes del tratamiento del cáncer; y debido al importante impacto que tienen en la calidad de vida del paciente deben ser cuantificados; razón por la cual, durante la evaluación económica se cuantifico el costo del Ondansetron, medicamento más usado en la profilaxis de dicha reacción adversa. Encontrando que el país con el costo más elevado por unidad de dosificación (mg) es estados unidos; con una diferencia con respecto a los demás países; por otro lado, Colombia es el país en el cual el costo del mg es menor, lo cual impacta en el costo final del nivel de riesgo mostrando un incremento considerable en el riesgo avanzado; ya que, este cuenta con dos ciclos de quimioterapia adicionales en los cuales se debe administrar Ondansetron como profilaxis, aumentando así la cantidad de mg anuales empleadas en el tratamiento y por ende el costo final del mismo. La variable genero juega un papel importante en el costo de la profilaxis con Ondansetron; debido a que, la dosificación es influenciada por la variable farmacocinética peso, llevando a requerir mayores cantidades de medicamento para cumplir con la dosificación por Kg de peso y por ende incurrir en mayores costos, con respecto a las niñas. Como se muestra en las tablas N°21 a 23 para niños y 24 a 26 para niñas.

Además de las reacciones adversas, la incidencia del LH juega un papel importante al realizar una comparación entre varios países; para realizar la cuantificación de la incidencia de la patología se usaron las cifras de incidencia de la enfermedad consignados en la Tabla N°1, y partiendo de su relación con el total de la población tomado de la pirámide de población para el año 2015, se calculó el total de casos sobre el cual se cuantifico el costo del tratamiento en los tres niveles de riesgo en niños y niñas para cada uno de los países, arrojando los datos consignados en las tablas N° 17 y 18.

Encontrando que, tal como se muestra en las tablas N°19 y 20, en España los costos totales en algunos regímenes son elevados; sin embargo el número de casos presentes tanto en niños como en niñas tiende a cero, lo que lleva a que el costo final de tratar a la totalidad de pacientes sea el menor de todos los países. Para estados unidos se presenta la situación contraria; debido a que, los elevados costos del tratamiento individual en este país, acompañados de las altas tasas de incidencia, lo convierten en el país que posee el tratamiento más costoso en el



tratamiento de la totalidad de los pacientes reportados. Adicionalmente, se evidencio mayor incidencia en población masculina en Colombia, Brasil y Estados Unidos, y menor en México.

Esta comparación ha demostrado que la regulación de precios de medicamentos en Colombia tiene impacto en el costo del tratamiento de las enfermedades, abordando la evaluación económica parcial del tratamiento de una patología de alto costo desde un punto de vista diferente, al realizar la cuantificación de los eventos generadores de costo mediante la comparación entre países considerados de referencia por la normativa nacional. Estableciendo así la importancia de la inclusión de los medicamentos de manera individual en la política de control de precios y el impacto que dicha regulación tiene en el uso de los mismos como un esquema en el tratamiento de las enfermedades, que puede ser una estrategia de mejorar la accesibilidad a medicamentos teniendo en cuenta la política farmacéutica nacional.

## 12. CONCLUSIONES

La estimación de los costos médicos directos en el tratamiento de LH, en población pediátrica se realizó en sexo masculino y femenino, diferenciando tres grupos etareos con el fin de considerar todos los parámetros farmacocinéticos que afectan el costo total; dentro estos grupos se toman para efectos de discusión las edades de 0, 5 y 18 años. Evidenciando que, el costo total del tratamiento en Colombia es menor al presentado en Estados Unidos, pero mayor al encontrado en Perú.

Se identificaron, cuantificaron y valoraron los eventos generados de costo del tratamiento farmacológico de LH en población pediátrica, evidenciando que, Colombia es uno de los países con costos elevados en los regímenes de quimioterapia ABVD, OPPA, OEPA, ABV, y ABVE, los cuales incluyen la Doxorubicina, cuyo costo en Colombia es elevado \$ 34.843,11 (\$14,56 US) ; México, Brasil y Estados Unidos, se caracterizan por tener costos altos para este medicamento similares a los de Colombia, con \$20.729,66 (\$8,66), \$5.284,44 (\$2,21 US) y \$5.981,15 (\$2,50 US) respectivamente; en el caso contrario se ubica Perú con los costos más bajos, \$2.149,66 (\$0,90 US).

Por otro lado, para el régimen COPP, se muestran los costos de tratamiento más bajos en Colombia y Perú; debido a que dicho régimen incluye la Prednisona, caracterizada por tener bajo costo en estos países con \$6,90 (\$0,003 US) para Colombia, y \$5,95 (\$ 0,002 US) en Perú; y los costos más altos en Brasil con \$3.266,75 (\$1,37 US) .

La estimación del costo de tratamiento en países de referencia muestran a Estados Unidos como el país con los costos más altos para el total de tratamiento en los tres niveles de riesgo, posteriormente se encuentran Brasil y México, finalmente se encuentran España, y Perú con los costos más bajos a nivel general.

Se establecen las diferencias en los costos de los medicamentos entre Colombia y países de referencia concluyendo que, el costo por unidad de dosificación en cada país tiene un gran impacto en el costo total de la enfermedad; siendo la doxorubicina el medicamento de mayor impacto, con \$ 34.843,11 (\$14,56 US) en Colombia con el costo más alto por unidad de dosificación y el menor costo en Perú con \$2.149,66 (\$0,90 US). Otros medicamentos cuyo impacto es importante en el costo total de la enfermedad son Bleomicina con el costo más elevado en Estados Unidos \$136.880,05 (\$57,21 US), y el más bajo en Colombia \$1.253,94 (\$0,52 US); y Etoposido con el costo más alto en Brasil \$1.640,28 (\$0,69 US) y el más bajo en Colombia \$ 61,05 (\$0,03 US).

### 13. SUGERENCIAS

Se recomienda establecer un plan de mejora para verificar la calidad de los datos consignados en Sistema de Información de precios de medicamentos- SISMED, teniendo en cuenta que existen valores que no corresponden con la información de los medicamentos consultados.

Se sugiere verificar la actualización del sistema de consulta de Virtual del Instituto Nacional de medicamentos y alimentos INVIMA; puesto que, se hallaron datos desactualizados en algunos registros sanitarios.

Se recomienda abordar los estudios de costos en salud en población pediátrica teniendo en cuenta las variables farmacocinéticas peso y talla, debido a que, se evidenciaron estudios en los cuales están variables eran ignoradas y los resultados presentaron desviaciones.

Se sugiere realizar costeos similares en otras patologías de alto costo; para ver el impacto del costo de medicamentos utilizando una metodología de costeo en común.

## 14. BIBLIOGRAFIA

1. MestreReoyo, G. (2010). ADENOPATICAS. Malaga: Hospital Universitario Virgen de la Victoria Campus Universitario de Teatinos Recuperado de: <http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/adenopa.pdf>
2. MEDICINA MOLECULAR de FIBAO (2015) Termino del Glosario correspondiente a: A. Recuperado de: <http://medmol.es/glosario/60/>
3. Ministerio de Salud y Protección social Colombia (s.f). Glosario Portal de Guías de Práctica Clínica – GPC. Colombia. Recuperado de: <http://gpc.minsalud.gov.co/glosario/Pages/default.aspx>
4. PONZINIBBIO, C (2012). La célula de Reed Sternberg: Crónica de una apoptosis que no fue, y es aún, capaz de matar, HEMATOLOGIA: Vol. 17 N° 1: 46-54 Obtenido de: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol17-n1-46-54-sah3-11c.pdf>
5. Miale, J. (1985). hematología: medicina de laboratorio, morfología de las células sanguíneas y la médula ósea. Miami, Florida: (Editorial Reverte S.A. pág... 182) Recuperado de: <https://books.google.com.co/books?id=AyG5MzGyuo4C&pg=PA182&lpg=PA182&dq=c%C3%A9lulas+mononucleares+anormales+definicion&source=bl&ots=humID-wio7&sig=WAUZL2Qm5cxFhltRVjTCw0mmtFU&hl=es&sa=X&ved=0CE0Q6AEwCGoVChMlkPn128KgyAlVjbleCh3fdw40#v=onepage&q=c%C3%A9lulas%20mononucleares%20anormales%20definicion&f=false>
6. TELMEDS.ORG, CELULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS. Panamá. Recuperado de: <http://www.telmeds.org/atlas/histologia/celulas-y-sustancia-intercelular-del-tejido-conectivo/celulas-gigantes-multinucleadas/>
7. Graziola, D. (2000). Citoquinas: mediadores de la respuesta inmunitaria. Citoquinas en anestesia. Rosario: Citoquinas. Recuperado de: [http://www.anestesia.org.ar/search/articulos\\_completos/1/1/282/c.php](http://www.anestesia.org.ar/search/articulos_completos/1/1/282/c.php)

8. Bianchi, A. (1992). Mechanisms and Control of Emesis. Marseille: John LibbeyEurotext  
Recuperado de:  
[https://books.google.com.co/books?id=vb3G\\_22QLI0C&printsec=frontcover&dq=emesis&hl=es&sa=X&ved=0CBoQ6AEwAGoVChMI5aXDoqmpyAlVhdceCh2FgQoO#v=onepage&q=emesis&f=false](https://books.google.com.co/books?id=vb3G_22QLI0C&printsec=frontcover&dq=emesis&hl=es&sa=X&ved=0CBoQ6AEwAGoVChMI5aXDoqmpyAlVhdceCh2FgQoO#v=onepage&q=emesis&f=false)
9. Ministerio de Salud y Protección social Colombia (s.f). Glosario Portal de Guías de Práctica Clínica – GPC. Colombia. Recuperado de:  
<http://gpc.minsalud.gov.co/glosario/Pages/default.aspx>
10. R. GARCÍA RAMOS, F.L. LADO LADO<sup>1</sup>, V. TANEZ BASTIDA, M.L. PÉREZ DEL MOLINO BERNAL, A. CABARCOS ORTIZ DE BARRÓN, Tratamiento actual de la tuberculosis,  
Recuperado de:  
[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992003000200011](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992003000200011)
11. LopezBojorquez, L. (2004). La regulación del factor de transcripción NF-κB. Un mediador molecular en el proceso inflamatorio. México: (RevInvestClín Vol. 56(1):83-92).  
Recuperado de:  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-83762004000100012](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-83762004000100012)
12. Keith L. Moore, Anne M. R. Agur. (2003). Fundamentos de anatomía: con orientación clínica. Argentina: (2ª Ed). Médica Panamericana.
13. NATIONAL HUMAN GENOME RESEARCH INSTITUTE. Glosario de Términos Genéticos Recuperado de <http://www.genome.gov/GlossaryS/index.cfm?id=70>
14. Ministerio de Salud y Protección social Colombia (s.f). Glosario Portal de Guías de Práctica Clínica – GPC. Colombia. Recuperado de:  
<http://gpc.minsalud.gov.co/glosario/Pages/default.aspx>
15. UNITED HEALTHCARE, HEMOGRAMA COMPLETO. Estados Unidos. Recuperado de: <https://www.uhclatino.com/content/lat-muhclati/uhc-latino/es/mantenerse-saludable/consejos-de-salud-al-instante/consejos-de-salud/hemograma-completo.html>
16. Portal del Médico Cubano, diccionario médico cubano: inmunoglobulina. Cuba. Recuperado

de: [http://www.medicoscubanos.com/diccionario\\_medico.aspx?q=inmunoglobulina&utm\\_source=copypaste&utm\\_medium=various&utm\\_campaign=copypaste](http://www.medicoscubanos.com/diccionario_medico.aspx?q=inmunoglobulina&utm_source=copypaste&utm_medium=various&utm_campaign=copypaste)

17. Breastcancer.ORG. Análisis de inmunohistoquímica (IHQ), Recuperado de: <http://www.breastcancer.org/es/sintomas/analisis/tipos/ihq>
18. Gerard, J. (2007). INTRODUCCION A LA MICROBIOLOGIA; INMUNIDAD ADQUIRIDA: DEFENSAS ESPECIFICAS DEL HUESPEC. (9 a ed.), Editorial Panamericana Pág. 509
19. AMERICAN CANCER SOCIETY (2014) HodgkinDisease, Recuperado de <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003105-pdf.pdf>
20. Santillan. P. (2006). Tumores mediastinales. México: Rev. invest. clín. vol.58 no.3. Recuperado de: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762006000300009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0034-83762006000300009&script=sci_arttext)
21. Information Center. MICROSCOPY, MICROMANIPULACION, Recuperado de: [http://tecnicaelaboratorios.com/Nikon/Info\\_micromanipulacion.htm](http://tecnicaelaboratorios.com/Nikon/Info_micromanipulacion.htm)
22. CLINICA DAM, Especialidades médicas. Mononucleosis. Recuperado de: <https://www.clinicadam.com/salud/5/000591.html>
23. Audesirk, T, (2008) Mutaciones Somáticas. Massachusetts: (8 a ed.), Pág. 278
24. MANUAL DE PATOLOGIA GENERAL, alteraciones de crecimiento y desarrollo, NEOPLASIA. Recuperada de: [http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol\\_090.HTML](http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol_090.HTML)
25. MANUAL DE PATOLOGIA GENERAL, alteraciones de crecimiento y desarrollo, NEOPLASIA. Recuperada de: [http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol\\_090.HTML](http://escuela.med.puc.cl/publ/patologiageneral/Patol_090.HTML)
26. Information Center. MICROSCOPY, MICROMANIPULACION, Recuperado de: [http://tecnicaelaboratorios.com/Nikon/Info\\_micromanipulacion.htm](http://tecnicaelaboratorios.com/Nikon/Info_micromanipulacion.htm)
27. Ministerio de Salud y Protección social Colombia (s.f). Glosario Portal de Guías de Práctica Clínica – GPC. Colombia. Recuperado de: <http://gpc.minsalud.gov.co/glosario/Pages/default.aspx>

28. Caravaca Rodríguez, F (2003). Fases de la producción animal (1ª ed.). Sevilla recuperado de:  
<https://books.google.com.co/books?id=YQxTe3v1GqkC&pg=PA484&dq=profilaxis+definicion&hl=es&sa=X&ved=0CBoQ6AEwAGoVChMI2LDT78-6yAIVTBceCh0Lew2F#v=onepage&q=profilaxis%20definicion&f=false>
29. Gonzales, C. (2009) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Argentina. Recuperado de:  
<http://www.botanica.cnba.uba.ar/Pakete/Dibulgeneral/PCR/PCR.htm>
30. Gonzales, C. (2009) Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Argentina. Recuperado de:  
<http://www.botanica.cnba.uba.ar/Pakete/Dibulgeneral/PCR/PCR.htm>
31. AVANCES EN EL DIAGNOSTICO DE LOS SINDROMES LINFOPROLIFERATIVOS. Revista médica Clínica las Condes, Recuperado de:  
<http://www.oocities.org/medula3/practico2/indexpp3.htm>
32. Bellas, C. (2003). VIRUS EPSTEIN-BARR (VEB) Y NEOPLASIA. Laboratorio de Patología Molecular. Hospital Ramón y Cajal. Recuperado de:  
[https://www.google.com.co/search?q=Laboratorio+de+Patolog%C3%ADa+Molecular.+Hospital+Ram%C3%B3n+y+Cajal.+donde+queda&rlz=1C1CHXU\\_esCO620C0620&oq=Laboratorio+de+Patolog%C3%ADa+Molecular.+Hospital+Ram%C3%B3n+y+Cajal.+donde+queda&aqs=chrome..69i57.2628j0j7&sourceid=chrome&es\\_sm=122&ie=UTF-8](https://www.google.com.co/search?q=Laboratorio+de+Patolog%C3%ADa+Molecular.+Hospital+Ram%C3%B3n+y+Cajal.+donde+queda&rlz=1C1CHXU_esCO620C0620&oq=Laboratorio+de+Patolog%C3%ADa+Molecular.+Hospital+Ram%C3%B3n+y+Cajal.+donde+queda&aqs=chrome..69i57.2628j0j7&sourceid=chrome&es_sm=122&ie=UTF-8)
33. Organización Mundial de la Salud, OMS. (2015), Epidemiología. Organización Mundial de la Salud, recuperado de <http://www.who.int/topics/epidemiology/es/>
34. International Agency for research on cáncer (2012), Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, World Health Organization. recuperado de :  
[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
35. Equipo Técnico Subdivisión de Enfermedades No Transmisibles, Plan Decenal Para El Control Del Cáncer De Colombia 2012-202, Ministerio de Salud y Protección Social Colombia; Instituto Nacional de Cancerología Colombia E.S.E. 2012.

36. LYMPHOMA ASSOCIATION (2013) Hodgkin lymphoma, (5<sup>a</sup> ed.). Recuperado de <https://www.lymphomas.org.uk/sites/default/files/pdfs/Hodgkin-lymphoma-booklet.pdf>
37. Mayo Clinic Staff, Diseases and ConditionsHodgkin's lymphoma, Recuperado de: [http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/basics/definition/co\\_20030667](http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/basics/definition/co_20030667)
38. AMERICAN CANCER SOCIETY (2014) HodgkinDisease, Recuperado de <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003105-pdf.pdf>
39. Organización Mundial de la Salud, OMS. 2015, Recuperado de <http://www.who.int/topics/epidemiology/es/>
40. Organización Mundial de la Salud, OMS. (2015), Epidemiología. Organización Mundial de la Salud, recuperado de <http://www.who.int/topics/epidemiology/es/>
41. Organización sanitas internacional (2015), boletín epidemiológico semanal volumen 4(31), 2015, Organización Sanitas Internacional, recuperado de: [http://prestadores.colsanitas.com/portal/documents/233493/4424471/Boletin\\_Epidemiologico\\_Semanal\\_No\\_31.pdf](http://prestadores.colsanitas.com/portal/documents/233493/4424471/Boletin_Epidemiologico_Semanal_No_31.pdf)
42. Instituto Nacional de Enfermedades NeoplásicasPerú- INEN (s.f.), perfil epidemiológico, instituto nacional de enfermedades neoplásicas Perú, Perú, recuperado de: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>
43. Observatorio Interinstitucional de Cáncer Infantil - OICI(2014),Linfoma de Hodgkin en Niños, organizaciones de la sociedad civil en Colombia, Colombia, recuperado de: [http://oicicancerinfantil.blogspot.com/2014\\_07\\_01\\_archive.html](http://oicicancerinfantil.blogspot.com/2014_07_01_archive.html)
44. Sistema federal de vigilancia epidemiológica (2012). Perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes en México, gobierno federal mexicano, México, recuperado de: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P\\_EPI\\_DEL\\_CANCER\\_EN\\_NI%C3%91OSyADOLESCENTES\\_MEXICO.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P_EPI_DEL_CANCER_EN_NI%C3%91OSyADOLESCENTES_MEXICO.pdf)

45. Instituto nacional de cáncer,(2006) , cáncer nacimiento e no adolescenteno Brasil, ministerion de saúde Brasil, Brasil, recuperado de:[http://www.inca.gov.br/tumores\\_infantis/](http://www.inca.gov.br/tumores_infantis/)
46. Sociedad española de oncología médica-SEOM (2015), linfoma de hodgkin, sociedad española de oncología médica, España, recuperado de: <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/linfomas-y-mieloma/linfoma-hodgkin?start=2>
47. Instituto de salud Carlos III (2006), La Situación Del Cáncer En España, 1975-2006, Instituto de salud Carlos III, España, recuperado de: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/epicancerjunio2009-revisado2.pdf>
48. Instituto nacional de cáncer(2015), Linfoma de Hodgkin infantil: Tratamiento—para profesionales de salud (PDQ®), Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, Estados Unidos, recuperado de: [http://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-hodgkin-infantil-pdq#link/427\\_toc](http://www.cancer.gov/espanol/tipos/linfoma/pro/tratamiento-hodgkin-infantil-pdq#link/427_toc)
49. Understanding Hodgkin Lymphoma: A guide for people with cancer, their families and friends (2013). Recuperado de <http://www.cancercouncil.com.au/wp-content/uploads/2014/05/UC-Hodgkin-Lymphoma-CAN755.pdf>
50. Bellas, C. (2004). Linfoma Hodgkin. España: Revista Española de PatologíaVol. 37 n° 2
51. Instituto de evaluación tecnológica en salud (2013),Guías de práctica clínica: sistema inmunológico y sangre, Instituto de EvaluaciónTecnológica en Salud, Colombia. recuperado de: <http://www.iets.org.co/reportes-iets/Paginas/guia-linfomas.aspx>
52. Leukemia&LymphomaSociety: HODGKIN LYNPHOMA, (2013), Pág... 7. Recuperado de [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/hodgkinlymphoma.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/hodgkinlymphoma.pdf)
53. LYMPHOMA ASSOCIATION, (2013) Hodgkinlymphoma, (5ª ed) Recuperado de <https://www.lymphomas.org.uk/sites/default/files/pdfs/Hodgkin-lymphoma-booklet.pdf>

54. Mayo Clinic Staff, Diseases and Conditions Hodgkin's lymphoma, Recuperado de: [http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/basics/definition/co\\_20030667](http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hodgkins-lymphoma/basics/definition/co_20030667)
55. Bellas, C. (2003). VIRUS EPSTEIN-BARR (VEB) Y NEOPLASIA. Laboratorio de Patología Molecular. Hospital Ramón y Cajal. Recuperado de: [https://www.google.com.co/search?q=Laboratorio+de+Patolog%C3%ADa+Molecular.+Hospital+Ram%C3%B3n+y+Cajal.+donde+queda&rlz=1C1CHXU\\_esCO620CO620&oq=Laboratorio+de+Patolog%C3%ADa+Molecular.+Hospital+Ram%C3%B3n+y+Cajal.+donde+queda&aqs=chrome..69i57.2628j0j7&sourceid=chrome&es\\_sm=122&ie=UTF-8](https://www.google.com.co/search?q=Laboratorio+de+Patolog%C3%ADa+Molecular.+Hospital+Ram%C3%B3n+y+Cajal.+donde+queda&rlz=1C1CHXU_esCO620CO620&oq=Laboratorio+de+Patolog%C3%ADa+Molecular.+Hospital+Ram%C3%B3n+y+Cajal.+donde+queda&aqs=chrome..69i57.2628j0j7&sourceid=chrome&es_sm=122&ie=UTF-8)
56. AMERICAN CANCER SOCIETY (2014) Hodgkin Disease, Recuperado de <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003105-pdf.pdf>
57. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin Aguda en niños, niñas y Adolescentes. (2013-Guía No. 10). Ministerio de salud y protección social Colombia. Pág.77-93. recuperado de <http://www.iets.org.co/reportesiets/Documentacin%20Reportes/Gu%C3%ADa.Completa.Linfomas.2013.pdf>
58. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin Aguda en niños, niñas y Adolescentes. (2013-Guía No. 10). Ministerio de salud y protección social Colombia. Pág... 95. recuperado de <http://www.iets.org.co/reportesiets/Documentacin%20Reportes/Gu%C3%ADa.Completa.Linfomas.2013.pdf>
59. Guía de Práctica Clínica para la detección oportuna, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de Linfoma de Hodgkin y Linfoma No Hodgkin Aguda en niños, niñas y Adolescentes. (2013-Guía No. 10). Ministerio de salud y protección social Colombia. Pág. 98-107. recuperado de <http://www.iets.org.co/reportesiets/Documentacin%20Reportes/Gu%C3%ADa.Completa.Linfomas.2013.pdf>
60. Instituto Nacional de Cancerología. Cancer y Vómitos-para profesional de salud. Recuperado de: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/efectos-secundarios/nauseas/nauseas-pro-pdq>

61. R. Vera, M. Martínez, E. Salgado, N. Láinez, J.J. Illarramendi, J.J. Albístur. (2004). Tratamiento de la emesis inducida por quimioterapia. Pamplona: Anales Sis San Navarra v.27. Recuperado de: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=s1137-66272004000600012&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=s1137-66272004000600012&script=sci_arttext)
62. Gimeno J.A, Repulo J.R, Rubio S. (2006) Manuales de dirección médica y gestión clínica: economía de la salud, instrumentos. España. Editoriales Díaz de Santos.
63. Walley T, Haycox A, Boland A. (2004) FARMACOECONOMIA. España. Elsevier.
64. Drumond M, O'Brien B, (1997), Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria, ediciones Díaz de Santos. España. 10-20.
65. Moreno M, Mehia A, & Jaramillo H, (2014), Manual metodológico, evaluación de tecnologías en salud, Instituto de evaluación tecnológica en salud-IETS. Colombia, pág. 15.
66. Moreno M, Mehia A, & Jaramillo H, (2014), Manual metodológico, evaluación de tecnologías en salud, Instituto de evaluación tecnológica en salud-IETS. Colombia, pág. 15.
67. Moreno M, Mehia A, & Jaramillo H, (2014), Manual metodológico, evaluación de tecnologías en salud, Instituto de evaluación tecnológica en salud-IETS. Colombia, pág.16.
68. Moreno M, Mehia A, & Jaramillo H, (2014), Manual metodológico, evaluación de tecnologías en salud, Instituto de evaluación tecnológica en salud-IETS. Colombia, pág. 17.
69. Observatorio de calidad de la protección en salud, ministerio de la protección social república de Colombia, Guía Para La Evaluación De Tecnologías De Salud (Ets) En IPS , recuperado de: <http://mps1.minproteccionsocial.gov.co/evtmedica/linea1.1/3.1%20clasificacion.htm> !
70. Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos, Circular Numero 03 de 2013, Ministerios de Salud protección social, Ministerio de Comercio, industria y Turismo Colombia. 2013.

71. Rice, D. P. (1996 No 6). Estimating the Cost of Illness. (U. G. Office, Ed.) *Health Economics Series*
72. Mogyorosz, Z., & Smith, P. (2005). *The main methodological issues in costing health care services*. London: Centre for Health Economics
73. Rice, D. P. (1996 No 6). Estimating the Cost of Illness. (U. G. Office, Ed.) *Health Economics Series*



## 15. ANEXOS

Los anexos se encuentran almacenados en la carpeta adjunta para facilitar su consulta.