

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Análisis del costo y la efectividad de los esquemas de administración de factores de coagulación para el manejo de niños con hemofilia A en México

Cost-effectiveness analysis of prophylaxis vs. "on demand" approach in the management in children with hemophilia A in Mexico

Guillermo Salinas-Escudero,¹ Rosa María Galindo-Suárez,² Kely Rely,³ María Fernanda Carrillo-Vega,⁴ Emilio Muciño-Ortega²

RESUMEN

Introducción. La hemofilia A es causada por la deficiencia del factor VIII. El tratamiento consiste principalmente en aumentar la concentración del FVIII en la sangre utilizando productos de remplazo. El objetivo de este trabajo fue estimar los beneficios clínicos y económicos del manejo profiláctico con factor VIII en niños con hemofilia A en México.

Métodos. Se realizó la evaluación económica del manejo profiláctico (PROF) y del tratamiento sobre demanda (SD). Las estrategias comparadas fueron el manejo profiláctico —consistente en FVIII recombinante 25 UI/kg cada tercer día— vs. tratamiento sobre demanda —consistente en FVIII derivado de plasma 40 UI/kg. Se reportó el número de sangrados evitados (SE). Se empleó una tasa de descuento del 5%. Los resultados se expresaron en pesos mexicanos.

Resultados. El costo de incremental de PROF respecto a SD fue de \$7,727,554 pesos. El manejo con PROF ofrece una reducción de 112 SE frente al manejo de SD (162.9 vs. 50.7). El costo por SE fue de \$68,876 pesos.

Conclusiones. Un abordaje con PROF mejora la calidad de vida respecto al manejo SD y reduce el número de hemorragias que enfrentan los niños con hemofilia A. PROF es una alternativa costo-efectiva (RCEI \$68,876 pesos) para reducir sangrados de acuerdo con la disponibilidad de pago establecida por las autoridades de salud en México.

Palabras clave: hemofilia A, profilaxis, FVIII, costo-efectividad.

ABSTRACT

Background. Hemophilia A is due to a deficiency of factor VIII. Treatment consists primarily of increasing the concentration of FVIII in the blood using replacement products. The aim of this study was to estimate the clinical and economic benefits of prophylactic management with factor VIII in children with hemophilia A in Mexico. We undertook this study to estimate the clinical and economic benefits of prophylactic management (PROF) with factor VIII (FVIII) in children with severe hemophilia in Mexico.

Methods. We carried out an economic evaluation of PROF vs. treatment on demand (OD). The strategies compared were management with PROF consisting of recombinant FVIII (rFVIII) 25 IU kg every other day vs. OD management consisting of plasma-derived FVIII (pdFVIII) 40 IU kg. A Markov model was performed with a time horizon of 16 years in patients with severe hemophilia for 2 years, reporting the number of events of bleeding averted (BA). We used a discount rate of 5%. The results are expressed in Mexican pesos (2012).

Results. The incremental cost of PROF regarding SD was \$7,727,554 pesos. PROF management provides a reduction of 112 BA vs. OD management (162.9 vs. 50.7). Cost per BA was \$68,876 pesos.

Conclusions. Management with PROF reduces the number of bleeding events facing children with hemophilia A compared to OD management. PROF is a cost-effective alternative to reduce bleeding (\$68,876 pesos per BA) according to the willingness to pay established by health authorities in Mexico.

Key words: hemophilia A, prophylaxis, FVIII, cost-effectiveness.

¹ Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud, Hospital Infantil de México Federico Gómez

² Pfizer México S.A. de C.V.

³ CEA Healthtech México

⁴ Unidad de Proyectos Especiales, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

México D.F., México

Fecha de recepción: 04-12-12

Fecha de aceptación: 15-05-13

INTRODUCCIÓN

La hemofilia es un trastorno poco común de la coagulación que se atribuye a una deficiencia de los factores de coagulación VIII, IX y XI. Esta deficiencia deriva en una tendencia a presentar sangrados, de moderados a severos. Dicho trastorno se presenta principalmente en hombres, quienes representan el 97.32% de los casos.¹

La hemofilia A es causada por la deficiencia del factor VIII (FVIII).² A escala mundial se estima que la prevalencia de hemofilia A en 2012 fue de 363,668 casos.³ En México se reportaron 3,582 casos 2010.¹ En general, se considera que alrededor de 60% de los casos de hemofilia son severos,⁴ es decir, cuando la concentración del factor de coagulación resulta menor de 0.01 UI/ml.^{5,6}

Los pacientes con hemofilia se encuentran en riesgo de sangrar por diversas partes del cuerpo. Las articulaciones son las que se ven más afectadas: aproximadamente 80% de los sangrados se presenta en rodillas, codos y tobillos.⁷ Como resultado de las hemorragias articulares repetidas, se presentan alteraciones en los tejidos que integran la articulación, que a su vez degeneran en sinovitis crónica y destrucción de las superficies que forman la articulación (artropatía hemofílica).⁵

En la actualidad, el trasplante de hígado es la única opción para curar la hemofilia. Por otro lado, el objetivo del tratamiento es aumentar la concentración del FVIII en la sangre utilizando productos de remplazo, con el fin de prevenir y detener los sangrados espontáneos (durante la vida diaria de los pacientes) o excesivos (durante una cirugía).⁵

Actualmente se cuenta con dos tipos de FVIII para terapia de remplazo sin una diferencia significativa en términos de eficacia: el derivado de plasma (pdFVIII) y los recombinantes (rFVIII). Sin embargo, cuando el criterio es la seguridad del paciente, la situación es diferente. Aunque la actual tecnología de purificación de plasma permite inactivar virus con envoltura lipídica (inmunodeficiencia humana, hepatitis B y C), el riesgo de transmisión de enfermedades causadas por priones, tales como la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, está presente.⁸

Las guías nacionales e internacionales de hemofilia recomiendan la utilización de factores de la coagulación recombinantes como primera opción, especialmente para pacientes nunca expuestos a concentrados de factores de la coagulación con inactivación viral deriva-

dos de plasma.^{2,9-12} Cuando no se cuenta con factores de coagulación recombinantes, se recomienda administrar concentrados de factores de coagulación de origen plasmático que al menos tengan dos procesos de inactivación viral.^{2,11,12} De acuerdo con la Federación Mundial de Hemofilia (FMH), el consumo de rFVIII representa el 52.2% del consumo total mundial de FVIII, mientras que el resto (47.8%) corresponde a pdFVIII.¹ En México, el consumo de rFVIII solo representa el 3.6% del consumo total de FVIII.¹

Existen dos formas de administrar la terapia de remplazo: sobre demanda (SD) y profilaxis. En la primera, se administra el factor de la coagulación una vez que se presenta la hemorragia (20 a 30 episodios de sangrado por año).^{5,13} En la segunda, se administra el factor de la coagulación regularmente con el fin de disminuir la frecuencia con la cual se presentan los episodios de sangrado y, en el mediano plazo, una menor incidencia de complicaciones articulares.^{14,15} De esta manera, el esquema de administración de la terapia de remplazo al que sean sometidos los pacientes tiene un impacto definitivo en la calidad de vida de los mismos.¹⁶⁻¹⁸

El manejo profiláctico para los pacientes con hemofilia es el estándar en los países desarrollados, especialmente en jóvenes con hemofilia severa, y está acorde con las recomendaciones de las guías clínicas de la FMH.^{19,20} En este abordaje, el principal componente del costo total de tratamiento (72-96%) corresponde al costo del FVIII.²¹⁻²⁵

En este sentido, el objetivo del presente trabajo fue evaluar los potenciales costos y resultados en salud de la implementación del abordaje profiláctico con rFVIII y del manejo SD con pdFVIII en pacientes pediátricos con hemofilia A.

MÉTODOS

Descripción del estudio

Se desarrolló una evaluación económica completa para estimar las consecuencias económicas, en salud y en calidad de vida, de la profilaxis y el tratamiento SD en el manejo de pacientes de hemofilia A. El análisis se realizó desde la perspectiva del sistema de salud en México. El estudio consideró el costo de adquisición de FVIII y la atención médica de urgencia que proporcionaría el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) al atender a este grupo de pacientes, desde los 2 hasta los 18 años de edad.

Alternativas comparadas

En los pacientes hipotéticos sometidos a profilaxis se administraron 25 UI/kg de rFVIII tres veces a la semana (de acuerdo con las guías de práctica clínica en México),^{9,10} mientras que a los pacientes hipotéticos sometidos a manejo SD se administraron 40 UI/kg por cada evento de sangrado articular, dosis que puede repetirse hasta que el mismo cese (de acuerdo con el número de infusiones de rescate requeridas en pacientes con hemofilia severa reportadas en la literatura internacional).²⁶

Estructura del modelo

Mediante un modelo de Markov se buscó reflejar adecuadamente los posibles cursos de acción que siguen los pacientes al ser sometidos a los diferentes abordajes para el manejo de la hemofilia A, pasando entre estados de salud mutuamente excluyentes a lo largo del tiempo. Los estados de salud comprendidos en el modelo son los siguientes: sin sangrado, en el cual se encuentran los pacientes que no presentan eventos de sangrados articulares; sangrado, en el que los pacientes presentan un sangrado articular espontáneo por lo que reciben atención médica de urgencia, así como dosis de rescate de rFVIII y pdFVIII en los pacientes sometidos a profilaxis y tratamiento SD, respectivamente; y muerte, que es un estado absorbente (Figura 1).

Al modelo ingresan pacientes hipotéticos de 2 años de edad, que pueden ser manejados ya sea con profilaxis o SD y se incorporan al estado sin sangrado, en el cual permanecen durante un ciclo de dos semanas (ciclo de Markov con duración de 14 días). Al término de estas, enfrentan la probabilidad de pasar a los estados de sangrado, muerte o

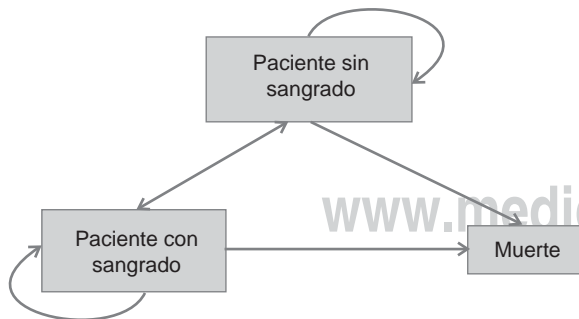


Figura 1. Modelo de Markov para pacientes con hemofilia A. Se muestran los estados de salud mutuamente excluyentes, así como las transiciones posibles entre ellos.

permanencia en el mismo estado (sin sangrado). La probabilidad de pasar a otros estados de salud o permanecer en el mismo estado está relacionada directamente con la eficacia de cada abordaje de manejo de la hemofilia A y con la probabilidad de muerte por edad correspondiente a la población masculina mexicana entre 2 y 18 años. Una vez transcurrido el segundo ciclo de Markov, cada paciente enfrenta nuevamente la probabilidad de cambiar de estado de salud, proceso que se repite hasta que los pacientes alcanzan 18 años de edad o mueren. Los costos y las consecuencias en salud de cada abordaje de manejo de la condición son contabilizados a lo largo del horizonte de análisis y sumados al final del mismo.

Un supuesto del modelo es cuando los pacientes que presentan sangrados espontáneos se encuentran sometidos a profilaxis. Dicho sangrado se presenta un día en el que no corresponde la aplicación regular de profilaxis y que solamente requieren de una aplicación de FVIII mediante un manejo ambulatorio en el área de urgencias (dado que reciben de forma regular una dosis del mismo cada tercer día).

Medida de efectividad

Número de sangrados articulares asociados con cada uno de los esquemas de manejo de la hemofilia A. Debido a la perspectiva, se contabilizaron los costos de adquisición de FVIII (rFVIII y pdFVIII) y de la atención médica de urgencias en los casos que se presentaron sangrados espontáneos. Se empleó el costo de la consulta de urgencias genérico en unidades de segundo nivel de atención, dado que no existe reportado un costo específico para urgencia por sangrado.

El estudio estima el costo por sangrado evitado adicional de la profilaxis sobre el esquema SD, lo que es equivalente a la razón de costo-efectividad incremental (RCEI).

Parámetros empleados en el modelo

El número de sangrados articulares promedio por año en pacientes sometidos a profilaxis y a manejo SD se extrajeron del estudio realizado por Fisher y colaboradores,²⁷ quienes utilizaron el número de sangrados articulares promedio de los estudios observacionales de Molho y colaboradores (SD)²⁸ y Fisher y colaboradores (profilaxis)²⁹ (Cuadro 1).³⁰⁻³⁵

El costo unitario del factor pdFVIII corresponde al reportado en el portal de compras del IMSS para el pe-

Cuadro 1. Parámetros y supuestos del modelo

Parámetro/Supuesto	Valor (mínimo-máximo)	Fuente
Número anual de sangrados con profilaxis	4.91 ($\pm 20\%$)	Autor, ref. 27
Número anual de sangrados en manejo SD	20.91 ($\pm 20\%$)	Autor, ref. 27
Costo UI rFVIII (MX\$)	4.92	Pfizer México
Costo UI pdFVIII (MX\$)	4.92	Ref. 30
Consulta de urgencias (MX\$)	1,133	Ref. 31
UI/kg en rescate en pacientes SD	56 ($\pm 20\%$)	Autor, ref. 9,10
Número de infusiones promedio requeridas para el cese de sangrado en SD	1.4 ($\pm 20\%$)	Autor, ref. 26
Mortalidad por edad	Específica por edad (Cuadro 3)	Ref. 32
Pesos en niños 2-18 años	Específica por edad (Cuadro 3)	Ref. 33,34
Tasa de descuento	5% (3-7%)	Ref. 35

SD: terapia de reemplazo sobre demanda; rFVIII: factor VIII recombinante; pdFVIII: factor VIII derivado de plasma

Cuadro 2. Probabilidades de morir y pesos de niños mexicanos

Edad	Probabilidad de muerte ³²	Peso promedio ³³
2	0.000653	12
3	0.000433	14
4	0.000338	16
5	0.000281	18
6	0.000255	20
7	0.000245	22
8	0.000246	24.5
9	0.000255	27
10	0.000275	30
11	0.000301	33.1
12	0.000336	36.6
13	0.000381	38
14	0.000440	42.05*
15	0.000513	46.1*
16	0.000602	50.15*
17	0.000704	54.2*
18	0.000815	58.25*
19		62.3*
20		66.35*
21		70.4**

*Valores estimados correspondientes a interpolación entre los valores de peso reportados a 13 y 21 años de edad, asumiendo relación lineal entre los mismos. ** Ref. 34

riodo enero-junio 2012.³⁰ El costo unitario de rFVIII fue proporcionado por el fabricante. El costo de atención en urgencias corresponde al reportado por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) para el segundo nivel de atención médica en 2012.³¹

Para la estimación de los pesos catorcenales (cada catorce días) de los niños, se consideraron los pesos anuales para las edades de 2-13 años reportados por la Asociación Mexicana de Pediatría³³ y el peso promedio en el rango de edad de 18-25 años de edad reportado por la Cámara

Nacional de la Industria del Vestido³⁴ para realizar una regresión. Los pesos catorcenales por edad se obtuvieron por interpolación (Cuadro 2).

Las probabilidades anuales de muerte fueron transformadas en probabilidades de transición catorcenales. En el modelo se realizó el ajuste de medio ciclo tanto para costos como para resultados en salud.

En el estudio se empleó un promedio de 21 sangrados por año para pacientes que requieren tratamiento SD.²⁷ La consideración de este dato obedece a que se trata de un estudio que llevó a cabo una simulación de la expectativa de vida de un paciente con hemofilia con base en la revisión de datos de dos estudios de cohortes (Holanda y Francia), durante un periodo de 9 años.

El valor correspondiente al número de aplicaciones promedio del tratamiento de rescate en el abordaje SD corresponde a la distribución reportada del protocolo No. 3082B2-310-WW de Wyeth,²⁶ donde en 74% de los pacientes el sangrado cesó con la primera aplicación, 18% con la segunda aplicación, el 4% con una tercera y el 2% para los pacientes con una cuarta aplicación. Por lo cual, en promedio, se requirió de 1.4 aplicaciones para el cese del sangrado.

El modelo aplicó una tasa de descuento del 5% para los resultados en salud y para los costos (horizonte de análisis de 16 años), acorde con las recomendaciones las guías para la presentación de estudios de evaluación económica para la actualización del cuadro básico y catálogo de insumos del sector salud en México.³⁵ En el análisis se empleó la “disponibilidad a pagar” recomendada por las guías de farmacoeconomía mexicanas, que corresponde a 1 PIB per-cápita,³⁵ de acuerdo con la información re-

portada por el Banco de México.³⁶ Dado que México tuvo un PIB a precios corrientes al cuarto trimestre de 2012 de 16,025,000 millones de pesos y con una población reportada para 2012 de 112,323,000 personas,³⁷ se obtendría un PIB per-cápita de \$142,669.9 pesos. Los resultados del modelo (costos y RCEI) son expresados en pesos mexicanos del 2012.

Para verificar la robustez de los resultados estimados en el caso base, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariado con los principales parámetros del modelo.³⁸

RESULTADOS

Los resultados del modelo de costo efectividad y costo utilidad de profilaxis respecto de manejo SD en pacientes con hemofilia A se aprecian en el Cuadro 3.

Al evaluar los resultados del modelo de costo efectividad del resultado en salud de sangrados evitados, se observa que la alternativa de SD reportó para el periodo de 16 años un total de 162.9 sangrados, en tanto que la estrategia de profilaxis reportó 50.7 sangrados para el mismo periodo. Esto representa una reducción de 112.2 sangrados (descontados) comparado con el manejo de SD.

Con la estrategia de manejo SD se obtuvo un costo promedio de 1.67 millones de pesos por paciente, en tanto que la estrategia de profilaxis para el mismo periodo de 16 años reportó un costo de 9.39 millones de pesos, lo cual representó un costo incremental de 7.72 millones entre ambas estrategias.

Resultado de la combinación anterior, se tiene la RCEI por sangrado evitado o el costo por la reducción de un sangrado con profilaxis sobre el costo del tratamiento SD, que se ubicó en \$68,876 pesos. La RCEI de estimada de profilaxis por sangrado evitado se encuentra por debajo de la “disponibilidad a pagar” establecida por las autoridades mexicanas de salud, por lo cual se ubica como una estrategia costo efectiva.

Los resultados del análisis de sensibilidad univariado se presentan en el gráfico de tipo tornado para ambos modelos (Figuras 2 y 3).

En el análisis univariado se encontró que la RCEI de profilaxis resultó sensible a las variables: probabilidad de sangrado del manejo SD y al número de UI/kg requeridas en el manejo de profilaxis ya que, al realizarse las modificaciones del + 20%, los resultados obtenidos fueron en el orden del 26-48% y 23% en la RCEI por sangrado evitado, respectivamente. En contraste, el resto de las variables

Cuadro 3. Resultados del análisis determinístico de costo efectividad en hemofilia A

Estrategia	Costo	Costo incremental	Efectividad	Efectividad incremental	RCE	RCEI
Número de sangrados						
Sobre demanda	\$1,670,675		162.94		\$10,253	
Profilaxis	\$9,398,229	\$7,727,554	50.74	112.19	\$185,209	\$68,876

RCE: razón de costo-efectividad; RCEI: razón de costo-efectividad incremental

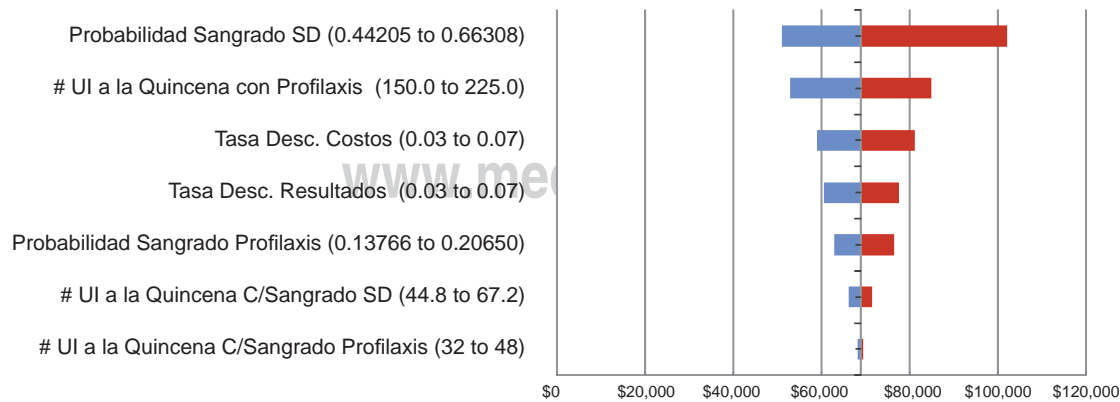


Figura 2.

Gráfico de tornado del análisis univariado del manejo SD vs. profilaxis en pacientes con hemofilia A en México (número de sangrados)

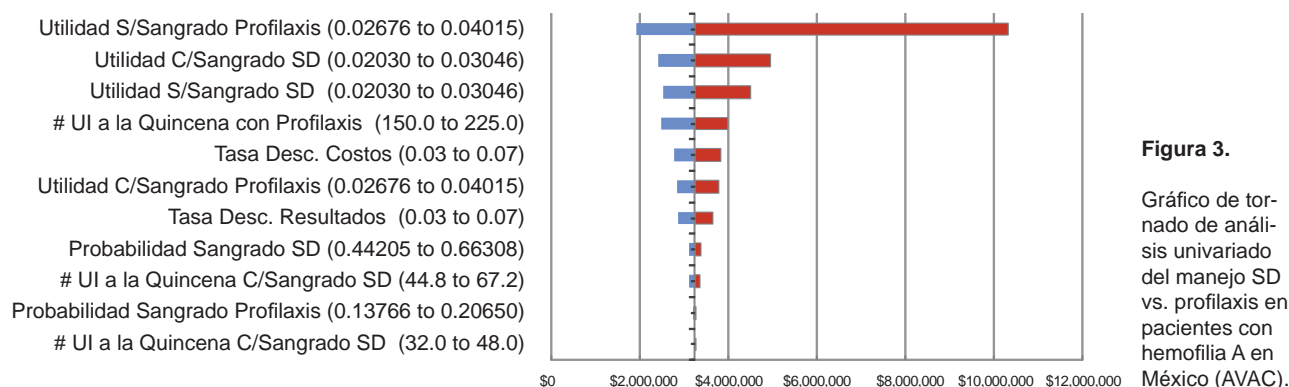


Figura 3. Gráfico de tornado de análisis univariado del manejo SD vs. profilaxis en pacientes con hemofilia A en México (AVAC).

mostró tener menor impacto en la RCEI con variaciones en la RCEI menores al + 20%.

DISCUSIÓN

El tratamiento con FVIII significa la supervivencia de los pacientes con hemofilia A severa. Asimismo, el manejo con profilaxis tiene un impacto favorable en la calidad de vida de los pacientes respecto del manejo SD. El empleo de un abordaje profiláctico reduce el número de hemorragias, disminuyendo de manera importante el riesgo de que se presente daño en las articulaciones en el mediano y largo plazo.

En el modelo se encontró que al reducirse la probabilidad de sangrado del grupo con manejo SD se incrementa la RCEI por sangrado del manejo con profilaxis, en tanto que cuando la probabilidad de sangrado del grupo SD aumenta, la RCEI por sangrado evitado del manejo con profilaxis disminuye. Por otro lado, al incrementarse el número de UI/kg del manejo con profilaxis, se vuelve un tratamiento más costoso y, por lo tanto, la RCEI se incrementa.

En este estudio, la RCEI por sangrado evitado se ubicó en \$68,876 pesos. En diferentes estudios se ha evaluado la RCEI por sangrados evitados, los cuales fueron convertidos en pesos mexicanos de 2012 para poder realizar una comparación adecuada.^{39,40}

Al comparar el costo por sangrado evitado de este modelo frente a los resultados reportados por Miners y colaboradores (de \$13,024 pesos)⁴¹ se encontraron algunas diferencias que podrían explicar este bajo RCEI: una mayor tasa de descuento en los costos (6%) y no se aplicó descuentos sobre los resultados en salud (el costo

del manejo SD corresponde al 36.10% del costo del abordaje con profilaxis), en tanto que en el presente estudio se ubicaron en 17.7%.

Daliri y colaboradores⁴² reportaron un costo de \$4,929.2 pesos por sangrado evitado. Sin embargo, en su estudio se realizó un modelaje con un horizonte temporal a 6 meses, el cual emplea resultados de un estudio multicéntrico retrospectivo y en el que no se controlaron algunas variables relevantes. Entre estas se encuentra una diferencia estadísticamente significativa en el peso de los dos grupos de pacientes, que fue muy bajo para los pacientes del grupo de manejo profiláctico. Como resultado, el consumo de UI por kg parte del manejo con SD representó el 52.2% del consumo de profilaxis y, por consecuencia, el costo reportado por el manejo con SD es de solo 55% del costo de profilaxis, lo que permite pensar en un posible sesgo dentro del estudio.

Smith y colaboradores⁴³ reportaron un costo de \$22,172 pesos por sangrado evitado en pacientes del rango de edad de 3-20 años, que se estimó asumiendo una reducción del número de sangrado para ambos grupos conforme aumentaba la edad. La mejora en términos de reducción de sangrados en profilaxis es de 56.37% respecto de SD. En cambio, el costo correspondiente al manejo con SD respecto del manejo con profilaxis se ubicó en 30%. Lo anterior lleva a suponer que las diferencias en términos del modelo están dadas por los procedimientos quirúrgicos que el autor asumió dentro del modelo (dos cirugías con costo promedio de \$646,275 pesos cada una), lo que impactó directamente en el incremento de los costos de SD y a mejores resultados del RCEI de profilaxis.

Lippert y colaboradores⁴⁴ reportaron en su estudio una RCEI de \$127,745 pesos por sangrado evitado en

pacientes menores de 30 años de edad en Alemania y de \$271,626 pesos para pacientes mayores en Suecia. Sin embargo, los resultados no son directamente comparables, ya que ambos estudios se enfocaron a población adulta, con utilidades menores a las encontradas en nuestro estudio. En parte, esto se debió a que son poblaciones en su mayoría con comorbilidades (tales como hepatitis B, hepatitis C y VIH). En este caso, los costos correspondientes al manejo de SD van del 22 al 51% del costo del manejo con profilaxis.

El principal componente de costo de los pacientes tratados con profilaxis corresponde al costo del FVIII como se encuentra reportado en diferentes países (Alemania, US, Canadá, México).^{20,45,46} En algunos casos, este representa entre 72 y 96%.²¹⁻²⁵

Debido a que en diversos estudios²¹⁻²⁵ se ha identificado que el costo del manejo de los pacientes con hemofilia A está determinado en un alto porcentaje por los costos del FVIII, en este estudio se decidió realizar el modelaje únicamente con los costos correspondientes a los factores de coagulación y el costo de las consultas de urgencias. En ese sentido se excluyeron los costos de las hospitalizaciones, procedimientos quirúrgicos, exámenes de gabinete y laboratorio, debido a que la aplicación de los factores de coagulación en este modelo se realiza en su mayoría de forma ambulatoria.

Las probabilidades de transición para el número de sangrados en el modelo del presente estudio están basadas en el trabajo de Fischer y colaboradores.²⁷ Se tiene conciencia de que, si bien se podría optar por incluir únicamente los resultados correspondientes a población infantil del estudio de Manco-Johnson y colaboradores,⁴⁷ este únicamente reporta los resultados hasta los 6 años de edad. Por ello, se consideró que los reportados por Fischer y colaboradores,²⁷ que combinan los resultados de los estudios de población adulta, podrían ofrecer una mejor certidumbre en nuestro modelaje, que corresponde a una población que inicia en etapa infantil y transita a una etapa juvenil.

Dentro de las limitantes de este modelo se encontró la imposibilidad de tener estudios realizados en cohortes mexicanas donde se pudiera evaluar la eficacia de ambas alternativas de manejo (SD y profilaxis), así como de las correspondientes mediciones de calidad de vida relacionada con los diferentes tipos de manejo a lo largo del tiempo en diferentes grupos de edad.

Otra de las limitaciones del presente estudio es que no se incluyeron eventos adversos dentro del modelo, debido a que existe controversia entre si alguno de los concentrados (rFVIII o pdFVIII) genera un mayor riesgo en términos de inhibidores.^{48,49} Tampoco se consideró el deterioro articular debido a los sangrados y los posibles requerimientos quirúrgicos o de remplazo de las articulaciones, ya que, aunque existe evidencia de correlación entre el número de sangrados en una articulación con el daño en la misma (índice Pettersson),⁵⁰ el modelo no permite identificar el número de sangrados subsecuentes en una misma articulación y, por lo tanto, al incluirse dicho criterio y asumir que estos se presentaban en una articulación específica, se podría estar sobre-estimando el impacto de los sangrados. En este mismo sentido, tampoco existe un criterio bien definido del tipo de manejo quirúrgico que se debe realizar para un determinado número de sangrados, es decir, si en algunos casos aplicaría una artroscopia o un remplazo de articulación.

Finalmente, debido a que las fuentes de información utilizadas en el modelaje son fuentes secundarias de las que no se tiene una relación directa que afecte al paciente, y debido a que no se realiza ningún juicio de asignación del gasto en esta enfermedad respecto a otras enfermedades, no se presentan en el estudio problemas de consideraciones éticas.

El tratamiento con profiláctico con rFVIII en pacientes con hemofilia A muestra un impacto favorable en la reducción del número de hemorragias que reportan los pacientes durante su empleo. De forma paralela, conlleva a una mejoría en la calidad de vida reportada en dichos pacientes, la cual, dependiendo de las restricciones presupuestales, se podría ubicar como una alternativa costo-efectiva.

Autor de correspondencia: Mtro. Kely Rely
Correo electrónico: kelyr@hotmail.com

REFERENCIAS

1. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2011. Canada; 2013. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1488.pdf>.
2. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Canada; 2012. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf>
3. Skinner MW. WFH: closing the global gap—achieving optimal care. *Haemophilia* 2012;18(suppl 4):1-12.

4. Zaiden R, Jardine LF, Lorenzana A, Besa EC, Crouch GD, Sawaf H, et al. Hemophilia A. Medscape Reference. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/779322-overview#showall>
5. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* 2003;361:1801-1809.
6. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothchild C, Ingerslev J, et al. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001;85:560.
7. Rodríguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012;18:8-16.
8. Liras A. Recombinant proteins in therapeutics: haemophilia treatment as an example. *Int Arch Med* 2008;1:4.
9. Secretaría de Salud. Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica. México; 2009.
10. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guías de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica. México; 2009.
11. Keeling D, Tait C, Makris M. Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organization (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008;14:671-684.
12. Colvin BT, Astermark J, Fischer K, Gringeri A, Lassila R, Schramm W, et al. European principles of haemophilia care. *Haemophilia* 2008;14:361-374.
13. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias—from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773-1779.
14. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Rosendaal G, et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 2002;8:745-752.
15. Berntorp E, Astermark J, Björkman S, Blanchette VS, Fisher K, Giangrande PL, et al. Consensus perspectives on prophylactic therapy for haemophilia: summary statement. *Haemophilia* 2003;9(suppl 1):1-4.
16. Miners A. Revisiting the cost-effectiveness of primary prophylaxis with clotting factor for the treatment of severe haemophilia A. *Haemophilia* 2009;15:881-887.
17. Rosendaal G, Lafeber F. Prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia—cost versus benefit. *N Engl J Med* 2007;357:603-605.
18. Lippert B, Berger K, Berntorp E, Giangrande P, van den Berg M, Schramm W, et al. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:477-485.
19. Global Market Access Solutions. ADVATE European Value Dossier. Baxter Healthcare.
20. Risenborough N, Oh P, Blanchette V, Curtin J, Hitzler J, Feldman BM. Cost-utility analysis of Canadian tailored prophylaxis, primary prophylaxis and on-demand therapy in young children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2008;14:743-752.
21. Ljung R. Prophylactic therapy in haemophilia. *Blood Rev* 2009;23:267-274.
22. Heemstra H, Zwaan T, Kern M, Feldman B, Blanchette V, Hemels MEH, et al. Long term cost of illness study for severe hemophilic children in Toronto. *Value in Health* 2003;6:339-340 [Abstract PPT5].
23. Notas Fiscales. Indicadores Financieros y Fiscales. Tipo de cambio peso-dólar. 2 de agosto 2012. Disponible en: <http://www.notasfiscales.com.mx/indicadores.html>
24. Bureau of Labor Statistics. Consumer Price Index 1913-2012. Disponible en: <ftp://ftp.bls.gov/pub/special.requests/cpi/cpi.txt>
25. Martínez-Murillo C, Quintana S, Ambriz R, Benitez H, Berges A, Collazo J, et al. An economic model of haemophilia in Mexico. *Haemophilia* 2004;10:9-17.
26. Wyeth Research. Protocol No. 3082B2-310-WW. A randomized two-way blinded crossover-design study to establish the bioequivalence of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII, moroctocog alfa [AF-CC]) with a full-length recombinant factor VIII preparation (FLrFVIII, Advate), followed by an open-label trial of the safety and efficacy of moroctocog alfa (AF-CC) in previously treated patients with hemophilia A. US Food & Drug Administration 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/Fractionated-PlasmaProducts/ucm056034.htm>
27. Fischer K, Pouw ME, Lewandowski D, Janssen MP, van den Berg HM, van Hout BA. A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica* 2011;96:738-743. doi:10.3324/haematol.2010.029868
28. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Croughs T, et al. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. The French Study Group. *Haemophilia* 2000;6:23-32.
29. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Rosendaal G, Prejs R, Grobbee DE, et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001;7:446-452.
30. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Portal de Transparencia. IMSS va a comprar, IMSS compró. Periodo enero-julio 2012. Disponible en: <http://transparencia.imss.gob.mx/trnsp/ncompro.aspx?c=1>
31. Diario Oficial de la Federación (DOF). Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Costos Unitarios de Atención Médica. Miércoles 9 de mayo, 2012.
32. Consejo Nacional de Población (CONAPO). Proyecciones de la población de México 2005-2050. Disponible en: http://www.conapo.gob.mx/en/CONAPO/Proyecciones_de_la_poblacion_de_Mexico_2005-2050
33. Academia Mexicana de Pediatría. Tabla de talla y pesos del niño mexicano. Disponible en: http://www.drscope.com/tablas/tabla_01.htm
34. Cámara Nacional de la Industria del Vestido (CANAVE). ¿Cuánto mide México? El tamaño sí importa. 2012. Disponible en: http://www.canave.org.mx/detalleNoticias.php?id_nota=832
35. Consejo de Salubridad General (CSG). Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México; 2008. Disponible en: http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/GUXA_EVAL_ECON25082008_2_ech.pdf
36. Banco de México (BANXICO). Datos económicos y financieros de México. Disponible en: <http://www.banxico.org.mx/>

- SielInternet/consultarDirectorioInternetAction.do?accion=consultarCuadroAnalitico&idCuadro=CA126§or=12&locale=es
37. Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Censo de Población y Vivienda 2010. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/ccpv/cpv2010/principales2010.aspx>
 38. Briggs A, Sculpher M, Buxton M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ* 1994;3:95-104.
 39. Comisión Europea. Asuntos Económicos y Financieros. Disponible en: http://ec.europa.eu/economy_finance/focuson/inflation/inflation_and_eu_es.htm
 40. Banco de México (BANXICO). Mercado cambiario (Tipos de cambio). Disponible en: <http://www.banxico.org.mx/portal-mercado-cambiario/index.html>
 41. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Assessing the effectiveness and cost-effectiveness of prophylaxis against bleeding in patients with severe haemophilia and severe von Willebrand's disease. *J Intern Med* 1998;244:515-522.
 42. Daliri AA, Haghparast H, Mamikhani J. Cost-effectiveness of prophylaxis against on-demand treatment in boys with severe hemophilia A in Iran. *Int J Technol Assess Health Care* 2009;25:584-587.
 43. Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 1996;129:424-431.
 44. Lippert B, Berger K, Berntorp E, Giangrande P, van den Berg M, Schramm W, et al. Cost effectiveness of haemophilia treatment: a cross-national assessment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005;16:477-485.
 45. Colombo GL, Di Matteo S, Mancuso ME, Santagostino E. Cost-utility analysis of prophylaxis versus treatment on demand in severe hemophilia A. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011;3:55-61.
 46. Miners AH, Sabin CA, Tolley KH, Lee CA. Cost-utility analysis of primary prophylaxis versus treatment on-demand for individuals with severe haemophilia. *Pharmacoeconomics* 2002;20:759-774.
 47. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357:535-544.
 48. Pipe SW. Recombinant clotting factors. *Thromb Haemost* 2008;99:840-850.
 49. World Federation of Hemophilia (WFH). The World Federation of Hemophilia's Fifth Global Forum on the Safety and Supply of Treatments for Bleeding Disorders. Proceedings. Canada: World Federation of Hemophilia; 2007. Disponible en: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1275.pdf>
 50. Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta Radiol* 2002;43:528-532.