

## Impacto económico de los inhibidores en hemofilia tipo A pediátrica

Araceli López-Facundo,<sup>1</sup> Cecilia Rodríguez-Castillejos,<sup>1</sup> Yulia Romero,<sup>2</sup> Juan Gay<sup>3</sup> y Diddier Prada<sup>4\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Hospital Materno Infantil, Estado de México; <sup>2</sup>Zeed Pharmaceutical Solutions, Operaciones Clínicas, Ciudad de México; <sup>3</sup>Tecnología e Información para la Salud, Ciudad de México; <sup>4</sup>Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México. México

### Resumen

**Introducción:** Pocos estudios han evaluado el impacto económico de los inhibidores en hemofilia tipo A en México, especialmente en población pediátrica. **Objetivo:** Determinar el impacto económico que conlleva el desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos con hemofilia tipo A. **Método:** Se evaluaron de forma retrospectiva los pacientes con hemofilia tipo A atendidos en un servicio de hematología pediátrica entre diciembre de 2015 y noviembre de 2017, y se determinaron los costos directos e indirectos a partir de la presencia o ausencia de inhibidores. **Resultados:** El análisis de costos de la población estudiada ( $n = 24$ ) mostró que el diagnóstico, seguimiento, profilaxis, tratamiento y hospitalización de estos pacientes tuvo un costo de \$6 883 187.4 anuales por paciente, de los cuales más de 95 % dependió del uso de factores hemostáticos. El costo anual por paciente en el grupo con inhibidores tuvo un costo de \$5 548 765.0, en comparación con \$1 334 422.4 del grupo sin inhibidores, 4.2 veces superior. **Conclusiones:** Se trata del primer estudio nacional que muestra que el desarrollo de inhibidores en pacientes pediátricos con hemofilia tipo A eleva más de cuatro veces la erogación económica derivada de esta enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** Impacto económico. Costo anual. Hemofilia tipo A. Inhibidores. México.

### Abstract

**Introduction:** Few studies have assessed the economic impact of inhibitors in hemophilia A in Mexico, especially in the pediatric population. **Objective:** To determine the economic impact entailed by the development of inhibitors in pediatric patients with hemophilia A. **Method:** Patients with hemophilia A under the care of a pediatric hematology department between December 2015 and November 2017 were retrospectively assessed. Direct and indirect costs were determined based on the presence or absence of inhibitors. **Results:** The cost analysis of the study population ( $n = 24$ ) showed that diagnosis, follow-up, prophylaxis, treatment and hospitalization of these patients had an annual cost of \$ 6 883 187.4 per patient, out of which more than 95 % depended on the use of hemostatic factors. Annual cost per patient in the group with inhibitors was \$ 5 548 765.0 in comparison with \$ 1 334 422.4 in the group without inhibitors, 4.2 times higher. **Conclusions:** This is the first national study to show that the presence of inhibitors in pediatric patients with hemophilia A increases the cost of the disease more than four times.

**KEY WORDS:** Economic impact. Annual cost. Hemophilia A. Inhibitors. Mexico.

### Correspondencia:

\*Diddier Prada

E-mail: dpradao@incan.edu.mx

Fecha de recepción: 10-09-2018

Fecha de aceptación: 17-05-2019

DOI: 10.24875/GMM.19004674

Gac Med Mex. 2019;155:369-376

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

## Introducción

La hemofilia es una enfermedad congénita rara, caracterizada por anormalidades genéticas que provocan la pérdida del funcionamiento del factor VIII (hemofilia tipo A) o del factor IX (hemofilia tipo B).<sup>1</sup> La prevalencia de la hemofilia tipo A se estima en aproximadamente un caso por cada 5000 a 7000 nacimientos de varones.<sup>2</sup> Los pacientes con hemofilia tipo A o B, especialmente en la forma clínica severa, presentan repetidas hemorragias prolongadas, espontáneas o postraumáticas.<sup>3</sup> La profilaxis, especialmente si se inicia de forma temprana en el transcurso de la vida, se ha asociado con mejores desenlaces articulares.<sup>4</sup> Los pacientes con hemofilia tipo A pueden desarrollar anticuerpos que neutralizan el factor de coagulación VIII que se les administra.<sup>3</sup> Actualmente, el costo del tratamiento es uno de los aspectos más importantes por considerar en esta enfermedad,<sup>5</sup> sin embargo, en nuestro país son pocos los estudios que han llevado a cabo un análisis de costos.<sup>6</sup>

Esta investigación tuvo como objetivo determinar los costos directos e indirectos del manejo de la hemofilia tipo A, con énfasis en el desarrollo de inhibidores.

## Método

Este estudio fue llevado a cabo de forma retrospectiva en el Hospital Materno Infantil del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, unidad Toluca, México. Se evaluaron todos los pacientes pediátricos con hemofilia tipo A atendidos entre diciembre de 2015 y noviembre de 2017 ( $n = 24$ ). Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del hospital. Se llevó a cabo un registro minucioso de las características sociodemográficas, clínicas y de eventos hemorrágicos de los pacientes, incluyendo el tipo de factor administrado, interconsultas requeridas, pruebas de laboratorio requeridas, estudios de imagen y la determinación de factores de coagulación, entre otros.

Para el análisis de costos directos (derivados de la atención de la enfermedad), se tomó como base el año 2016, tomando los costos institucionales de ese año y se llevó a cabo el cálculo en pesos mexicanos. Para los costos indirectos (que no dependen directamente de la enfermedad de base) se obtuvieron los promedios del ingreso por hora trabajada y de las horas trabajadas a la semana en la población ocupada durante 2016

para México, determinados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía, y se incluyeron los días perdidos por hospitalización y los días usados para la atención en las consultas requeridas durante el periodo de estudio por parte de los padres o tutores del paciente.<sup>7,8</sup> Los datos fueron evaluados con el software R® (R Project for Statistical Computing, CRAN, The Comprehensive R Archive Network, Viena).

## Resultados

Las características heredofamiliares y clínicas de los pacientes, tanto en pacientes con y sin inhibidores, se muestran en la Tabla 1. Los detalles de los eventos hemorrágicos se muestran en la Tabla 2.

### Costos directos

El costo por consultas médicas por paciente por año en el grupo sin inhibidores fue de \$757.1 (0.06 % del costo anual total por paciente), en comparación con \$548.0 en el grupo con inhibidores (0.01 %). En relación con las pruebas de laboratorio, el costo estimado por paciente por año para este rubro fue de \$357.0 en el subgrupo sin inhibidores (0.03 % del costo anual total por paciente) y de \$131.8 en el subgrupo con inhibidores (0.01 %). En relación con los estudios de imagen, el costo estimado para este rubro por paciente por año fue de \$722.4 (0.05 % del costo anual total por paciente) en el grupo sin inhibidores, en comparación con \$669.5 (0.05 %) en el grupo con inhibidores. El costo detallado de las consultas médicas, pruebas de laboratorio y de imagen registradas se muestran en la Tabla 3.

### CONSUMO DE FACTORES HEMOSTÁTICOS PARA PROFILAXIS Y EVENTOS HEMORRÁGICOS

El costo anual por paciente del uso de factor VIII para profilaxis fue de \$1 141 240.9 (85.52 % del costo anual total por paciente) en el grupo sin inhibidores y de \$1 783 375.2 (32.12 %) en el grupo con inhibidores. El costo anual de la profilaxis, incluyendo factores VII y VIII, fue de \$36 407 522.3, con un costo anual por paciente de \$1 141 240.9 para el grupo sin inhibidores, en comparación con \$2 944 788.9 en el grupo con inhibidores, lo que representa 2.6 veces más costo por profilaxis, asociado con la presencia de inhibidores. El costo del uso de factores hemostáticos para profilaxis detallado por paciente y durante todo el periodo de estudio se muestra en la Tabla 4.

**Tabla 1. Características heredofamiliares y clínicas de los pacientes pediátricos con hemofilia tipo A\***

Variables	Sin inhibidores (n = 19)		Con inhibidores (n = 5)		p
Continuas	Media/Mediana*	DE/RIC	Media/Mediana*	DE/RIC	
Edad al diagnóstico (meses)	16.00	28.00	9.50	7.50	0.346
Edad al momento del estudio (años)	11.64	3.72	9.67	3.74	0.060
Factor VIII al diagnóstico (%)	0.03	0.02	0.03	0.03	0.996
Primer factor VIII registrado (%)	0.01	0.03	0.04	0.41	0.354
Número de familiares afectados	3.00	3.50	2.00	0.00	0.717
Categorías	n	%	n	%	
Sexo					
Masculino	19	100.0	5	100.0	
Severidad al diagnóstico					0.504
Leve	2	10.5	0	0.0	
Moderada	10	52.6	4	80.0	
Severa	7	36.8	1	20.0	
Recibió tratamiento a domicilio					1.000
Sí	9	47.4	2	40.0	
No	10	52.6	3	60.0	
Tratamiento en el domicilio**					0.058
Factor VII	0	0.0	2	66.7	
Factor VIII	10	100.0	1	33.3	
Sin dato**	9		2		
Articulación diana (previa)***					0.622
No	14	77.8	5	100.0	
Sí	4	22.2	0	0.0	
Sin dato**	1				

\*Dependiendo de la normalidad de la variable. Hospital Materno Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, diciembre de 2015 a noviembre de 2017.

\*\*No incluido en la distribución de frecuencias.

\*\*\*La articulación diana se definió como la presencia de una articulación que sangra al menos en tres ocasiones en un periodo de 1 a 3 meses.

DE=desviación estándar. RIC=Rango intercuartílico.

El costo anual por paciente por uso de factor VIII para la atención de eventos hemorrágicos fue de \$187 851.0 (14.08 % del costo anual total por paciente) en el grupo sin inhibidores y de \$37 422.0 (0.67 %) en el grupo con inhibidores. El costo del uso de factor VIII para la atención de eventos hemorrágicos, detallado por paciente, así como el costo durante todo el periodo de estudio y el costo anual individual se muestran en la Tabla 5. El costo anual por paciente por uso de factor VII para profilaxis fue de \$1 161 413.7 (20.92 % del costo anual total por paciente) y para la atención de eventos hemorrágicos de \$2 560 105.4 en el grupo con inhibidores (46.11 %). El factor VII no se administró a los pacientes sin inhibidores.

### ATENCIÓN INTRAHOSPITALARIA

Los porcentajes de eventos de atención hospitalaria, motivo de hospitalización y necesidad de factor

VIII para cada uno de los grupos (sin inhibidores y con inhibidores) se muestran en la Tabla 6.

### Costos indirectos

Se cuantificaron 260 días perdidos por la cohorte. El costo anual por paciente, por los días de ausentismo laboral en el grupo sin inhibidores fue de \$1550.6 (0.12 % del costo anual total por paciente), en comparación con \$329.4 (0.02 %) en el grupo con inhibidores.

### Costos totales

El costo total estimado de la atención de los pacientes con hemofilia A durante el periodo de estudio fue de \$106 226 940.2, con un costo anual de \$53 113 470.1 para los 24 pacientes incluidos, lo que representó un costo de \$13 766 374.7 por paciente

**Tabla 2. Eventos hemorrágicos en pacientes pediátricos con hemofilia tipo\***

Características	Sin inhibidores (n = 19)			Con inhibidores (n = 5)			Total por categoría
	Eventos (n)	%	Eventos por paciente (n)	Eventos (n)	%	Eventos por paciente (n)	
Tipo de hemorragia							
Articular	73	64.60	3.84	21	75.00	4.20	94
Mucosas	26	23.01	1.37	5	17.86	1.00	31
Muscular	8	7.08	0.42	2	7.14	0.40	10
Trauma craneoencefálico	4	3.54	0.21	0	0.00	0.00	4
Hemorragia por trauma directo	1	0.88	0.05	0	0.00	0.00	1
Sin dato	1	0.88	0.05	0	0.00	0.00	1
Subtotal	113	100.00	5.95	28	100.00	5.60	141
Lugar anatómico							
Miembros inferiores	41	36.28	2.16	12	42.86	2.40	53
Miembros superiores	28	24.78	1.47	8	28.57	1.60	36
Mucosas	27	23.89	1.42	5	17.86	1.00	32
Muscular	6	5.31	0.32	1	3.57	0.20	7
Desconocido	6	5.31	0.32	0	0.00	0.00	6
Sistema nervioso central	2	1.77	0.11	0	0.00	0.00	2
Otros	3	2.65	0.16	2	7.14	0.40	5
Subtotal	113	100.00	5.95	28	100.00	5.60	141
Pacientes con articulación diana*							
Sí	4	83.34	0.21	0	79.17	0.00	4
No	15	16.66	0.79	5	20.83	1.00	20
Subtotal	19	100.00	1.00	5	100.00	1.00	24
Eventos hemorrágicos que recibieron factor hemostático**							
Sí	101	89.38	5.32	28	100	5.60	129
No	3	2.65	0.16	0	0.0	0.00	3
Sin dato	9	7.96	0.47	0	0.0	0.00	9
Subtotal	113	100.00	5.95	28	100.00	5.60	141

\*Hospital Materno Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, diciembre de 2015 a noviembre de 2017.

\*Definida como la presencia de una articulación que sangra al menos en tres ocasiones en un periodo de 1 a 3 meses.

\*\*Número de administraciones de factor VIII en el periodo de estudio y en todos los pacientes evaluados. ISSEMYM = Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

para todo el periodo de estudio y un costo anual promedio por paciente de \$6 883 187.4. El costo anual por paciente en el grupo sin inhibidores fue de \$1 334 422.4 en comparación con \$5 548 765.0 en el grupo con inhibidores, lo que representa un costo 4.2 veces mayor en el grupo con inhibidores. Como se observa en la Tabla 7, más de 95 % del costo anual dependió del uso de factores de coagulación (factores VIII y VII), principalmente para profilaxis (\$61 200 907.8 en todo el periodo de estudio para el factor VIII y \$11 614 136.8 para el factor VII), pero también para el tratamiento de los eventos hemorrágicos y fue diferencial entre los subgrupos, con 99.6 % para el uso de factor VIII en el subgrupo sin inhibidores, en comparación con 32.8 % en el grupo con inhibidores. Sin embargo, el costo en el grupo con inhibidores por uso de factor VII correspondió a 67 % del costo anual por paciente, el cual no fue requerido en el grupo sin inhibidores.

## Discusión

En este estudio se encontró que la hemofilia tipo A presenta alta morbilidad, así como un impacto económico importante, el cual aumenta 4.2 veces en presencia de inhibidores. Se incluyeron todas las fuentes potenciales de costos en hemofilia tipo A y se describieron de forma detallada (consultas, estudios de laboratorio e imagen, atención de los eventos hemorrágicos, costos indirectos, etcétera) para un análisis holístico del impacto económico de la hemofilia (tipo A, dado que no se registraron casos de hemofilia tipo B) y de la presencia de inhibidores en población pediátrica.

Esta investigación es una continuación del trabajo académico que ha desarrollado nuestro grupo en relación con los costos de la hemofilia en México.<sup>9</sup> El análisis de costos mostró que más de 95 % de los costos depende del uso de factores de coagulación, lo cual coincide con los hallazgos de múltiples publicaciones internacionales.<sup>8-10</sup> Vale la pena resaltar que

**Tabla 3. Recursos consumidos por los pacientes pediátricos con hemofilia tipo A\***

Variables	Sin inhibidores (n = 19)				Con inhibidores (n = 5)				Total por categoría (\$ MXN)
	Eventos (n)	Costo individual* (MXN)	Costo total en el estudio** (\$ MXN)	Costo anual por paciente (\$ MXN)	Eventos (n)	Costo individual** (\$ MXN)	Costo total en el estudio** (\$ MXN)	Costo anual por paciente (\$ MXN)	
Consultas médicas	147	195.7	28 767.9	757.1	28	195.7	5 479.6	548.0	34 247.5
Estudios de laboratorio									
Biometría hemática	3	150.0	450.0	11.8	1	150.0	150.0	15.0	600.0
Determinación del factor VIII de coagulación	8	1 240.0	9 920.0	261.1	2	1 240.0	2 480.0	65.3	12 400.0
Tiempos de coagulación	6	309.0	1 854.0	48.8	2	309.0	618.0	16.3	2 472.0
Hepatitis B y C	1	1 341.0	1 341.0	35.3	1	1 341.0	1 341.0	35.3	2 682.0
Subtotal	18	3 040.0	13 565.0	357.0	6	3 040.0	4 589.0	131.8	18 154.0
Estudios de gabinete									
Tomografía axial computarizada	3	1 937.0	5 811.0	152.9	5	1 937.0	9 685.0	254.9	15 496.0
Radiografía	10	292.5	2 925.0	77.0	0	292.5	0.0	0.0	2 925.0
Resonancia nuclear magnética	2	7 878.0	15 756.0	414.6	2	7 878.0	15 756.0	414.6	31 512.0
Ultrasonografía	1	708.0	708.0	18.6	0	708.0	0.0	0.0	708.0
Electroencefalograma	3	751.0	2 253.0	59.3	0	751.0	0.0	0.0	2 253.0
Subtotal	19	11 566.5	27 453.0	722.4	7	11 566.5	25 441.0	669.5	52 894.0
Subtotal			83 350.9	2 193.4			40 098.6	1 055.2	123 449.5

\*Costo de cada evento (consulta, prueba de laboratorio, etcétera). Hospital Materno Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, diciembre de 2015 a noviembre de 2017.

\*\*Incluye los costos de todos los eventos durante todo el periodo de estudio.

\$ MXN = pesos mexicanos.

**Tabla 4. Días recibidos y unidades administradas de factor VIII para profilaxis en pacientes pediátricos con hemofilia tipo A (n = 24)\***

Paciente	Días recibidos (n)	UI promedio diarias recibidas	UI totales recibidas durante el estudio	Costo por unidad (% MXN)	Costo por paciente (\$ MXN)	Costo anual individual (\$ MXN)
Sin inhibidores						
1	719	591.7	425 408.3	13.9	5 896 159.5	2 948 079.8
2	547	1 163.5	636 413.5	13.9	8 820 690.6	4 410 345.3
3	482	455.4	219 482.1	13.9	3 042 022.5	1 521 011.3
4	377	631.3	237 981.3	13.9	3 298 420.1	1 649 210.1
5	598	167.0	99 866.0	13.9	1 384 142.8	692 071.4
6	633	250.0	158 250.0	13.9	2 193 345.0	1 096 672.5
7	148	143.0	21 164.0	13.9	293 333.0	146 666.5
8	612	625.0	382 500.0	13.9	5 301 450.0	2 650 725.0
9	644	192.9	124 251.8	13.9	1 722 129.3	861 064.6
10	552	476.6	263 062.5	13.9	3 646 046.3	1 823 023.1
11	572	189.6	108 472.0	13.9	1 503 421.9	751 711.0
12	564	250.0	141 000.0	13.9	1 954 260.0	977 130.0
13	489	461.3	225 592.0	13.9	3 126 705.1	1 563 352.6
14	21	750.0	15 750.0	13.9	218 295.0	109 147.5
15	279	250.0	69 750.0	13.9	966 735.0	483 367.5
Subtotal	7 237	6 597.2	3 128 943.4		43 367 156.0	
Con inhibidores						
1	238	600.0	142 800.0	13.9	1 979 208.0	989 604.0
2	313	1 250.0	391 250.0	13.9	5 422 725.0	2 711 362.5
3	628	690.8	433 815.8	13.9	6 012 686.8	3 006 343.4
4	429	462.6	198 455.4	13.9	2 750 591.8	1 375 295.9
5	207	581.6	120 385.3	13.9	1 668 540.1	834 270.0
Subtotal	1 815	3 585.0	1 286 706.5		17 833 751.7	

\*Hospital Materno Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, diciembre de 2015 a noviembre de 2017.

UI = unidades internacionales, \$ MXN = pesos mexicanos.

**Tabla 5. Días recibidos y unidades administradas de factor VIII para la atención de eventos hemorrágicos en pacientes pediátricos con hemofilia tipo A (n = 24)\***

Paciente	Días recibidos (n)	UI promedio diarias recibidas	UI totales recibidas durante el estudio	Costo por unidad (\$ MXN)	Costo por paciente (\$ MXN)	Costo anual individual (\$ MXN)
Sin inhibidores						
1	3	608.3	1 825.0	13.9	25 294.5	12 647.3
2	6	2 333.3	14 000.0	13.9	194 040.0	97 020.0
3	6	500.0	3 000.0	13.9	41 580.0	20 790.0
4	3	916.7	2 750.0	13.9	38 115.0	19 057.5
5	76	2 220.5	168 754.5	13.9	2 338 938.0	1 169 469.0
6	1	500.0	500.0	13.9	6 930.0	3 465.0
7	3	750.0	2 250.0	13.9	31 185.0	15 592.5
8	32	1 103.9	35 325.1	13.9	489 605.8	244 802.9
9	5	1 450.0	7 250.0	13.9	100 485.0	50 242.5
10	21	500.0	10 500.0	13.9	145 530.0	72 765.0
11	3	625.0	1 875.0	13.9	25 987.5	12 993.8
12	2	500.0	1 000.0	13.9	13 860.0	6 930.0
13	47	583.3	27 416.7	13.9	379 995.0	189 997.5
14	26	571.4	14 857.1	13.9	205 920.0	102 960.0
15	7	2 000.0	14 000.0	13.9	194 040.0	97 020.0
16	39	921.9	35 953.1	13.9	498 310.3	249 155.2
17	26	937.5	24 375.0	13.9	337 837.5	168 918.8
18	24	1 291.7	31 000.0	13.9	429 660.0	214 830.0
19	222	533.3	118 400.0	13.9	1 641 024.0	820 512.0
Subtotal	552	18 846.8	515 031.6		7 138 337.6	
Con inhibidores						
1	2	750.0	1 500.0	13.9	20 790.0	10 395.0
2	2	5 000.0	10 000.0	13.9	138 600.0	69 300.0
3	31	500.0	15 500.0	13.9	214 830.0	107 415.0
Subtotal	35	6 250.0	27 000.0		374 220.0	

\*Hospital Materno Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, diciembre de 2015 a noviembre de 2017.

UI = unidades internacionales, \$ MXN = peso mexicanos.

**Tabla 6. Eventos de atención hospitalaria en pacientes pediátricos con hemofilia tipo A con y sin inhibidores (n = 24)\***

Eventos	Total (n)	Sin inhibidores (n = 19)		Con inhibidores (n = 5)		p
		Eventos (n)	%**	Eventos (n)	%**	
Eventos de atención hospitalaria	59	46	100.00	13	100.00	
Consulta al servicio de urgencias	49	37		12		0.043
Atención en sala de urgencias sin hospitalización	33	28	75.68	5	41.67	
Atención en sala de urgencias con hospitalización	9	4	10.81	5	41.67	
Hospitalización por hematología	7	5	13.51	2	16.67	
Motivo de hospitalización						< 0.001
Profilaxis	22	22	47.83	0	0.00	
Hemorragia	10	1	2.17	9	69.23	
Infección	5	5	10.87	1	7.69	
Trauma	2	2	4.35	0	0.00	
Cirugía	1	1	2.17	0	0.00	
Otros	8	5	10.87	2	15.38	
Desconocido	11	10	21.74	1	7.69	
Necesidad de factor VIII durante la hospitalización						0.0148
Sí	35	30	83.33	5	41.67	
No	13	6	16.67	7	58.33	
Desconocido	11	10		1		

\*Hospital Materno Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, diciembre de 2015 a noviembre de 2017.

\*\*En relación con el total de los eventos.

**Tabla 7. Costo de la atención de pacientes pediátricos con hemofilia tipo A\***

	Costo total en el periodo de estudio (\$ MXN)	Costo por paciente en el periodo de estudio (\$ MXN)	Costo anual (\$ MXN)	Costo anual por paciente (\$ MXN)	%**
Sin inhibidores (n=19)					
Consultas	28 767.9	1 514.1	14 384.0	757.1	0.06
Estudios de laboratorio	13 565.0	713.9	6 782.5	357.0	0.03
Estudios de gabinete	27 453.0	1 444.9	13 726.5	722.4	0.05
Factor VIII					
Profilaxis	43 367 156.0	2 282 481.9	21 683 578.0	1 141 240.9	85.52
Eventos hemorrágicos	7 138 337.6	375 702.0	3 569 168.8	187 851.0	14.08
Factor VII					
Profilaxis	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
Eventos hemorrágicos	0.0	0.0	0.0	0.0	0.00
Consulta al servicio de urgencias	14 911.0	784.8	7 455.5	392.4	0.03
Hospitalización	58 936.8	3 101.9	29 468.4	1 551.0	0.12
Costos indirectos	58 923.0	3 101.2	29 461.5	1 550.6	0.12
Total	50 708 050.3	2 668 844.8	25 354 025.2	1 334 422.4	100.00
Con inhibidores (n = 5)					
Consultas	5 479.6	1 095.9	2 739.8	548.0	0.01
Estudios de laboratorio	4 589.0	263.6	2 294.5	131.8	0.01
Estudios de gabinete	25 441.0	1 339.0	12 720.5	669.5	0.05
Factor VIII					
Profilaxis	17 833 751.7	3 566 750.3	8 916 875.9	1 783 375.2	32.12
Eventos hemorrágicos	374 220.0	74 844.0	187 110.0	37 422.0	0.67
Factor VII					
Profilaxis	11 614 136.8	2 322 827.4	5 807 068.4	1 161 413.7	20.92
Eventos hemorrágicos	25 601 054.3	5 120 210.9	12 800 527.2	2 560 105.4	46.11
Consulta al servicio de urgencias	4 836.0	967.2	2 418.0	483.6	0.01
Hospitalización	42 864.1	8 572.8	21 432.0	4 286.4	0.08
Costos indirectos	12 517.3	658.8	6 258.7	329.4	0.02
Total	55 518 889.9	11 097 530.0	27 759 444.9	5 548 765.0	100.00

\*Hospital Materno Infantil, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, diciembre de 2015 a noviembre de 2017.

\*\*Porcentaje del costo anual por paciente. \$ MXN = pesos mexicanos.

la mayoría de los pacientes (> 90 %) recibió factores hemostáticos para el tratamiento de la enfermedad y un buen porcentaje de estos, tratamiento profiláctico. Esto sugiere que en México, a pesar de las limitaciones económicas, se está procurando llevar a cabo esquemas similares a los recomendados por la World Federation of Hemophilia y las Guías Mexicanas de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hemofilia en Población Pediátrica.<sup>11,12</sup> Estas intervenciones tienen un impacto sustancial en relación con la disminución en la frecuencia de eventos hemorrágicos y en la morbilidad asociada, así como en la discapacidad a largo plazo.<sup>13,14</sup> Este estudio también mostró elevada frecuencia de hemorragias en las mucosas, lo cual pudiera estar relacionado con un bajo

reporte de este tipo de sangrados, dado su bajo impacto sobre la morbilidad de los pacientes.

En virtud de los elevados costos del tratamiento con factores de coagulación, los costos indirectos parecieran ser bajos (0.02 % del costo total), sin embargo, esto puede tener grandes implicaciones en las familias de los pacientes afectados. El presente estudio explora todas las fuentes potenciales de costos dentro del proceso de atención de pacientes con hemofilia a partir de la revisión de los expedientes particulares. Otros análisis han tratado de recrear el panorama del impacto e impacto económico a partir de cuantificaciones más subjetivas (encuestas a especialistas),<sup>11</sup> pero que contribuyen a un mejor entendimiento del impacto nacional de esta enfermedad.



El presente estudio tiene importantes limitaciones, por ejemplo, corresponde a pacientes atendidos en una sola institución; a pesar de ello, aporta información valiosa dado que la hemofilia sigue siendo una enfermedad poco frecuente, además de caracterizar de forma detallada a 24 casos pediátricos, de los cuales aproximadamente 20 % desarrolló inhibidores. El bajo número de casos también limitó los abordajes estadísticos multivariados, los cuales son fundamentales para determinar asociaciones independientes, por lo que las conclusiones clínicas siguen siendo limitadas.

Nuestra investigación demuestra, bajo la perspectiva de una institución pública nacional, que el desarrollo de inhibidores en población pediátrica con hemofilia tipo A aumenta sustancialmente los costos de la enfermedad.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a Novo Nordisk México S.A. de C.V., el apoyo financiero necesario para la realización del presente estudio y al respecto declaran que no tienen ningún interés competente, más allá que el haber recibido el patrocinio. El diseño del estudio, levantamiento y análisis de datos, así como la redacción del presente documento y su sometimiento para publicación se llevaron a cabo bajo absoluta autonomía.

## Bibliografía

1. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM, ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9:700-710.
2. Qu Y, Nie X, Yang Z, Yin H, Pang Y, Dong P, et al. The prevalence of hemophilia in mainland China: a systematic review and meta-analysis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2014;45:455-466.
3. Valentino LA, Hakobyan N, Enockson C, Simpson ML, Kakodkar NC, Cong L, et al. Exploring the biological basis of haemophilic joint disease: experimental studies. *Haemophilia*. 2012;18:310-318.
4. Ljung R, Grottenkort-Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169:777-786.
5. Rocino A, Cortesi PA, Scalone L, Mantovani LG, Crea R, Gringeri A, et al. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors: effectiveness and cost analysis in an European Cohort (The ITER Study). *Haemophilia*. 2016;22:96-102.
6. Carlos-Rivera F, Gasca-Pineda R, Majluf-Cruz A, García-Chávez J. Economic impact of hemophilia type A and B in Mexico. *Gac Med Mex*. 2016;152:19-29.
7. Zhou ZY, Koerper MA, Johnson KA, Riske B, Baker JR, Ullman M, et al. Burden of illness: direct and indirect costs among persons with hemophilia A in the United States. *J Med Econ*. 2015;18:457-65.
8. Shrestha A, Eldar-Lissai A, Hou N, Lakdawalla DN, Batt K. Real-world resource use and costs of haemophilia A-related bleeding. *Haemophilia*. 2017;23(4):e267-e275.
9. Castillón-Benavides NK. Impacto económico del tratamiento de pacientes pediátricos con hemofilia tipo A en el Hospital Materno Infantil de ISSEMyM [tesis de posgrado]. México: Universidad Autónoma del Estado de México; 2016.
10. Gringeri A, Mantovani LG, Scalone L, Mannucci PM, COCIS Study Group. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood*. 2003;102:2358-2363.
11. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Linas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-e47.
12. Secretaría de Salud. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de hemofilia en adultos. México: Secretaría de Salud; 2010.
13. Fernandes S, Carvalho M, Lopes M, Araújo F. Impact of an individualized prophylaxis approach on young adults with severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost*. 2014;40:785-789.
14. Balkaransingh P, Young G. Novel therapies and current clinical progress in hemophilia A. *Ther Adv Hematol*. 2018;9:49-61.