

Análisis de minimización de costos entre dos tratamientos a demanda de hemofilia A en niños en México. ¿Son los crioprecipitados una opción más económica?

Analysis of cost minimization between two treatments on demand of hemophilia A in children in Mexico. Are the cryoprecipitates a cheaper option?

Guillermo Salinas-Escudero,¹ Io Daiela Castillo-Martínez,² Silvia Martínez-Valverde,¹ Juan Garduño-Espinosa,³ María Fernanda Carrillo-Vega⁴

Resumen

ANTECEDENTES: La hemofilia A es una enfermedad hemorrágica hereditaria cuyo tratamiento es costoso y en países con recursos limitados puede ser un reto para las instituciones de salud.

OBJETIVO: Comparar los costos potenciales de dos alternativas de tratamiento a demanda en pacientes con hemofilia A: manejo con factor y administración de crioprecipitados.

MATERIAL Y MÉTODO: Análisis de minimización de costos realizado en septiembre de 2019 considerando los escenarios de hemartrosis y de hemorragia intracraneal en población menor de 18 años con diagnóstico de hemofilia A y tratamiento a demanda. Los comparadores de tratamiento fueron manejo con FVIII frente a crioprecipitados. Los costos se muestran en dólares estadounidenses (2018).

RESULTADOS: Los costos anuales totales para tratar la hemartrosis fueron entre 5020 y 12,557 con manejo con factor y 10,577 a 51,503 con crioprecipitados. En el caso de hemorragia intracraneal el costo por evento fue entre 9655 y 47,573 con manejo con factor y 16,082 a 87,703 con crioprecipitados. En ambos escenarios los resultados dependieron de la edad del paciente.

CONCLUSIONES: La opción de crioprecipitados representó un incremento en el gasto entre 110-310% frente a manejo con factor en el caso de hemartrosis y de 66-84% en hemorragias intracraneales respecto a manejo con factor. La administración de crioprecipitados quedó descartada por el aumento en el costo y el riesgo de enfermedades infecciosas.

PALABRAS CLAVE: Hemofilia A; factor VIII, México; niños.

Abstract

BACKGROUND: Hemophilia A is a hereditary hemorrhagic disease whose treatment is expensive and in countries with limited resources can represent a challenge for health service.

OBJECTIVE: To compare the potential costs of two treatment on demand in patients with hemophilia A: management with FVIII *versus* cryoprecipitates.

MATERIAL AND METHOD: A cost minimization analysis was developed in September 2019, considering the scenarios of hemarthrosis and intracranial hemorrhage in population < 18 years with diagnosis of hemophilia A and treatment on demand. The treatment comparators were management with FVIII *versus* cryoprecipitates. The costs are presented in US dollars (2018).

¹ Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud, Ciudad de México.

² Servicio de Hematología.

³ Dirección de Investigación. Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México.

⁴ Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Geriátrica, Ciudad de México.

Recibido: 3 de diciembre 2019

Aceptado: 4 de marzo 2020

Correspondencia

Io Daiela Castillo Martínez
dracastillohemato@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Salinas-Escudero G, Castillo-Martínez ID, Martínez-Valverde S, Garduño-Espinosa J, Carrillo-Vega MF. Análisis de minimización de costos entre dos tratamientos a demanda de hemofilia A en niños en México. ¿Son los crioprecipitados una opción más económica? Hematol Méx. 2020 abril-junio;21(2):92-102.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i2.3735

RESULTS: Total annual costs for hemarthrosis were between 5020-12,557 for management with FVIII and 10,577-51,503 for cryoprecipitates. In the case of intracranial hemorrhage, the cost per event was between 9655-47,573 for management with FVIII and 16,082-87,703 for cryoprecipitates. In both scenarios the results depended on the patient's age.

CONCLUSIONS: The cryoprecipitate option represented an increase in costs of 110-310% compared to management with FVIII in the case of hemarthrosis, and 66%-84% in intracranial hemorrhages compared to management with FVIII. The use of cryoprecipitates was ruled out due to the increase in cost and risk of infectious diseases.

KEYWORDS: Hemophilia A; Factor VIII; Mexico; Children.

ANTECEDENTES

En todo el mundo existen 304,362 personas con problemas de coagulación. Según la Federación Mundial de Hemofilia (FMH),¹ la hemofilia representa 61.5% de la población con problemas de coagulación, seguida de la enfermedad de von Willebrand en 24.6% y de otras enfermedades hemorrágicas en 13.9%.¹ De los 187,183 casos estimados de hemofilia por la FMH, 80.8% corresponden a hemofilia A, 16.2% a hemofilia B y 1.54% se consideran hemofilia sin clasificar.¹

La hemofilia es un trastorno hemorrágico hereditario caracterizado por la deficiencia funcional o cuantitativa de los factores VIII o IX. En términos clínicos, se manifiesta por hemorragias localizadas principalmente en los músculos y las articulaciones, según el nivel de factor deficiente.² La hemofilia tipo A se caracteriza por la deficiencia del factor VIII y afecta a 1 de cada 10,000 personas.^{3,4}

De acuerdo con la Federación Mundial de Hemofilia, 75% de las personas con problemas de coagulación en todo el mundo no cuentan con un tratamiento adecuado y la mayoría se encuentra en países en vías de desarrollo,⁵ por lo que se observan importantes diferencias de

disponibilidad de recursos para diagnóstico y tratamiento según el nivel de ingreso de cada país. La utilización del tratamiento en todo el mundo tiene media *per cápita* de factor VIII de 0.53 IU según la Federación Mundial de Hemofilia. En países de ingreso alto la media (mediana) *per cápita* es de 5.93 (5.76) UI, en los países de ingreso medio alto es de 1.76 (1.75) UI, en los de ingreso medio bajo es de 0.18 (0.15) UI y de 0.04 (0.02) UI en los de ingreso bajo. Al analizar la cantidad de tratamiento por paciente, por país y por nivel de ingreso, se observa que los países de ingresos altos administran 89,223 (89,223) UI de factor VIII, los de ingreso medio alto 38,284 (28,996) UI, los de ingreso medio bajo 7697 (4430) UI y los de ingreso bajo 7747 (7903) UI. En México en 2016 se tuvo un consumo de 181,694,344 unidades de factor VIII, de las que 90% son derivados de plasma y 10% factor recombinante. El consumo *per cápita* es de 1.425 unidades, lo que representa solo 15% del consumo *per cápita* de países como Estados Unidos o 16% en Reino Unido, en México 90% del factor VIII proviene de derivados de plasma y 10% de recombinante.⁶

La cantidad de factor requerido para detener los episodios hemorrágicos depende de la localización del sangrado, el más común es la

hemartrosis (70 a 80%), que se manifiesta en las rodillas, los codos y los tobillos; las de muñeca, hombros y cadera son menos frecuentes. El segundo tipo de sangrado más frecuente aparece en los músculos y los tejidos blandos (de 10 a 20%), otros sangrados se manifiestan en el cuello o la garganta (5 y 10%), mientras que los sangrados en el sistema nervioso central se registran en menos de 5% de los casos.⁷

Las guías clínicas recomiendan el uso de liofilizados de factor VIII o IX derivados de plasma sometidos a procesos de inactivación viral o liofilizados recombinantes, como tratamiento de elección en lugar de crioprecipitados o plasma fresco congelado para el tratamiento de la hemofilia y otros trastornos hereditarios de la coagulación,⁴ por la efectividad, calidad y seguridad que ofrecen. El tratamiento en el paciente con hemofilia A se caracteriza por dos esquemas: el tratamiento a demanda, que se aplica cuando hay evidencia de una hemorragia y la profilaxis, que se aplica periódicamente para prevenir las hemorragias, evitando el daño de las articulaciones y preservando la función músculo esquelética.

Contexto situacional

En México se identifican 5693 personas con diagnóstico de hemofilia,⁶ de las que 81.8% corresponden a hemofilia A, 12.1% a hemofilia B y 6.1% a hemofilia sin clasificar.⁶ Asimismo, 29% de la población con hemofilia A se encuentra en el grupo de edad de 0-18 años.⁶ En México no existen datos del porcentaje de pacientes que reciben un manejo profiláctico y a demanda.

Desde la perspectiva del prestador de servicios de salud, el tratamiento recomendado para niños con hemofilia A debería ser profiláctico, aunque este manejo pudiera implicar mayores costos (en un momento específico), respecto al tratamiento a demanda.^{3,4} No obstante, en países como México que se caracterizan por restricción

de recursos en salud, el tratamiento a demanda suele preferirse y basarse en los esquemas de manejo de la Federación Mundial de Hemofilia.⁴

Una opción ante la ausencia del factor FVIII, es la administración de crioprecipitados. El costo de los crioprecipitados podría ser más bajo si la unidad médica tiene un banco de sangre y los produce. No obstante, su administración se asocia con el riesgo de enfermedades como virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC) y, por tanto, con mayores costos respecto a la seguridad del paciente.

Ante la inquietud de evaluar estas alternativas que permitan a las instituciones públicas de salud decidir sobre opciones de tratamiento menos costosas, el objetivo de este estudio es comparar los costos potenciales de dos alternativas de tratamiento a demanda en pacientes con hemofilia A: manejo con factor con respecto a la administración de crioprecipitados.

MATERIAL Y MÉTODO

Evaluación económica de tipo minimización de costos, realizada en septiembre de 2019, la medida de efectividad del análisis fue el alivio del sangrado. La evaluación de minimización asume la misma efectividad entre FVIII y crioprecipitados con tratamiento a demanda en niños con hemofilia A con el fin de detener las hemorragias. Por lo que únicamente se centra en estimar los costos asociados con cada alternativa.

El costo de cada alternativa incluyó los costos médicos relacionados con el tratamiento y el costo de los eventos adversos relacionados con esa alternativa (entiéndase el perfil de seguridad).

El modelo planteó dos escenarios potenciales correspondientes a dos tipos de sangrado. El primero correspondió a un caso de hemartrosis,

la hemorragia más frecuente en los pacientes con hemofilia A (70-80%) y el segundo correspondió a un paciente con sangrado del sistema nervioso central no quirúrgico (< 5%).⁴ El promedio anual estimado de hemartrosis fue de 20 para el primer escenario⁸ y de un evento único para el sangrado en sistema nervioso central.

El modelo muestra los costos anuales del tratamiento para un paciente de 0-18 años de edad (resultados ajustados por peso y talla). El horizonte temporal del análisis es de un año, por lo que no se aplica una tasa de descuento.

Por poner un ejemplo: el cálculo del costo estimado del tratamiento para un niño de 3 a 10 años sería igual a la sumatoria del costo anual de las edades de 3 a 10 años y en su caso aplicar una tasa de descuento para esos años.

La utilización de recursos se estimó usando las siguientes dosis recomendadas por el protocolo de atención para niños con hemofilia A donde cada 1 UI de FVIII eleva 2% la actividad del factor plasmático⁷ y las concentraciones deseadas reportadas en las guías para el tratamiento de la hemofilia (**Cuadro 1**).^{4,9}

Cuadro 1. Dosis de factores de coagulación de acuerdo con el nivel de actividad deseado

Hemofilia A		
Tipo de tratamiento	Sin restricción de recursos	
Tipo de sangrado	Nivel deseado	Duración (días)
Articular	40%	1-2, tal vez más si la respuesta es inadecuada
Sistema nervioso central		
Inicial		
Mantenimiento (etapa 1)	100%	1-7
Mantenimiento (etapa 2)	50%	8-21

Elaborado a partir de información reportada por la Federación Mundial de Hemofilia.⁴

Las tablas de peso y edad utilizadas en el modelo corresponden a las elaboradas por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de 0-18 años de edad.^{10,11}

La utilización de recursos para el manejo de ambos episodios de sangrado se estimó de acuerdo con el manejo reportado en las guías de práctica clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Hemofilia Pediátrica (**Cuadro 2**).²

En el caso del manejo hospitalario se incluyen varios componentes. El primero es la hospitalización, que corresponde al número de días recomendado en las guías clínicas para cada tipo de sangrado (piso o terapia intensiva según el escenario). El segundo componente son los liofilizados del factor administrado. El tercero, estudios de gabinete, laboratorio o ambos y, finalmente, en el caso de infecciones el costo del manejo hospitalario corresponde a cada una de esas infecciones ajustado por la probabilidad de incurrir en ella (VIH, VHB y VHC). Para esta última variable se usó el costo reportado en los Grupos Relacionados de Diagnóstico (GRDs) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

En el **Cuadro 3** se muestra el concentrado de los costos unitarios de adquisición de los diferentes insumos para llevar a cabo los dos tipos de manejo evaluados en el presente ejercicio.

Las fuentes de información de los costos corresponden a las bases de datos de compras y de cuotas de recuperación del Hospital Infantil de México Federico Gómez¹² de 2017; sin embargo, éstas se complementan con información disponible dentro del sistema de salud en México, como es el costo de la unidad de crioprecipitado¹³ y del manejo de los diferentes eventos adversos de los GRDs del IMSS.¹⁴

Todos los costos están reportados en dólares estadounidenses, con un tipo de cambio: pesos

Cuadro 2. Supuestos y utilización de recursos

Manejo	Descripción	Frecuencia	Fuente
Escenario 1			
Sin restricción de recursos /crioprecipitado	Consulta de urgencias	-1	
	Hospitalización general (hospitalización piso)	-1	
	Estudio de ultrasonido	-2	Federación Mundial de Hemofilia ⁴
Escenario 2			
Sin restricción de recursos /crioprecipitado	Consulta de urgencias	-1	Federación Mundial de Hemofilia ⁴
	Hospitalización general (hospitalización piso)	-14	
	Hospitalización en unidad de cuidados intensivos	-7	
	Interconsulta Hematología	-14	
	Interconsulta Neurocirugía	-3	
	Electrolitos	-8	
	Biometría hemática completa	-8	
	Tomografía	-2	
	Función renal	-8	
	Función hepática	-8	

mexicanos 19.03: 1.0 dólares estadounidenses.¹⁵ No se usó ninguna tasa de descuento a pesar de que las guías mexicanas para la realización de estudios fármaco-económicos recomiendan aplicar una tasa de 5% anual,¹⁶ debido a que estas tasas de descuento aplican para estimaciones superiores a un año y en este caso la estimación realizada corresponde a estimaciones anuales del costo de tratamiento en los diferentes años de edad del niño.

Asimismo, debido a que la inflación promedio para México durante los últimos 20 años ha sido de 5.2%,¹⁷ se cancelaría el efecto de aplicar esa tasa de descuento recomendada sobre los costos.

En cuanto al perfil de seguridad de las alternativas, en el caso del tratamiento con factor VIII debido a

los procesos de inactivación viral de los liofilizados, el riesgo de transmitir virus, como VIH, VHB y VHC, es cercano a cero; sin embargo, no se observa la misma efectividad contra virus no desarrollados; como el parvovirus (B19), picornavirus y circovirus.¹⁸⁻²¹ Cuando se procesa plasma y por ende los crioprecipitados, las pruebas de alta sensibilidad, como las de ácidos nucleicos, disminuyen el riesgo de contaminación de los productos, pero no limitan la transmisión²² y se mantiene el riesgo de transmitir virus identificados.²³

Para la alternativa de manejo con crioprecipitados, en nuestro modelo se utilizó el riesgo de infección de VIH, VHB y VHC en niños, usando dos fuentes. La primera corresponde a las tasas de infección reportadas para México por el Centro Nacional de Transfusión Sanguínea (CNTS),

Cuadro 3. Costos unitarios

Descripción	Presentación	Costo unitario	Costo por UI de FVIII	Fuente
Factores de coagulación				
Factor antihemofílico humano	Solución inyectable (250 UI). Cada frasco ampolla con liofilizado contiene: factor antihemofílico humano 250 UI	78.51	0.31	Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Crioprecipitado	Solución inyectable (10 mL). Cada bolsa contiene una unidad de crioprecipitado, equivalente a 80 UI de factor VIII de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM-253-SSA1-201)	49.13	0.61	Instituto Nacional de Pediatría ¹³
Recursos hospital				
Consulta de Urgencias		8.36		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Interconsulta		4.47		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Día en hospitalización general		73.20		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Día en hospitalización terapia intensiva		188.22		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Estudios de laboratorio y gabinete				
Biometría hemática completa		10.14		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Función hepática		5.46		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Función renal		21.86		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Ultrasonido		37.62		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Tomografía		161.85		Hospital Infantil de México Federico Gómez ¹²
Costo por manejo anual de las complicaciones				
Costo anual de VIH (GRD #976)	VIH con condiciones mayores	3613.73		Grupos relacionados de diagnóstico IMSS ¹⁴
Costo anual de VHB (GRD #443)	Trastornos del hígado, excepto neoplasia maligna, cirrosis y hepatitis alcohólica sin CC/CCM	2305.68		Grupos relacionados de diagnóstico IMSS ¹⁴
Costo anual de VHC (GRD #443)	Trastornos del hígado, excepto neoplasia maligna, cirrosis y hepatitis alcohólica sin CC/CCM	2305.68		Grupos relacionados de diagnóstico IMSS ¹⁴

Las cifras se muestran en dólares estadounidenses.

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C; CC: complicaciones, comorbilidad o ambas; CCM: complicaciones, comorbilidad mayor o ambas.

éste reporta tasas de infección para VIH de 5.68 por millón de unidades transfundidas (UT), en el caso de VHB de 125.99 por millón por UT y en el caso de VHC de 71.41 por millón de UT.²⁴ La segunda fuente son las tasas de infección reportadas en Estados Unidos (máximos y mínimos), éstas reportan para VIH un riesgo de 1:1.5 a 1:4.3 (mínimo-máximo) por millón de UT, para VHB de 1:0.282 a 1:0.357 (mínimo-máximo) por millón de UT y para VHC de 1:2.0 por millón de UT.²⁴⁻²⁶

El riesgo de infección en el escenario con crioprecipitados se estimó considerando el total de unidades transfundidas en el paciente y se ajustó por el número de sangrados anuales estimados para hemartrosis.⁸

El modelo asumió que los pacientes tratados con crioprecipitados tuvieron un riesgo de infección proporcional a la cantidad de unidades requeridas específicamente para ese año de edad y que el costo relacionado con infección se obtenía multiplicando el costo anual de manejo de cada una de las tres complicaciones por el riesgo específico estimado para cada una de ellas.

Los costos del modelo se reportan en tres componentes. El primero de ellos corresponde al factor antihemofílico humano (FVIII) o crioprecipitados que se usan directamente para cada una de las diferentes alternativas. El segundo componente comprende el costo médico asociado con la implementación de esa alternativa (consultas, días de hospitalización, estudios de gabinete, laboratorio, interconsultas). Finalmente, el costo médico vinculado con el perfil de seguridad de cada una de las alternativas (manejo de las infecciones de acuerdo con el riesgo reportado de las mismas para VIH, VHC y VHB).

RESULTADOS

El costo del anual correspondiente al manejo por episodios (bajo demanda) de las dos diferentes

alternativas de manejo en niños con hemofilia A indica que en el caso de hemartrosis los costos anuales promedio por manejo con factor fueron de 8345 dólares estadounidenses (USD) y en el caso de crioprecipitados éstos se ubicaron en 27,429 USD. En el caso de la hemorragia intracraneal no quirúrgica el costo promedio para manejo con factor fue de 25,171 USD, en tanto que en el caso de crioprecipitados fue de 45,572 USD (**Cuadro 4**).

Los costos de todas las alternativas de manejo se incrementan a medida que aumenta la edad del menor, por la mayor cantidad de unidades que se requieren en un evento de sangrado. Sin embargo, la forma en que éstos incrementan tiene diferentes patrones. En el caso de hemartrosis con manejo con factor el crecimiento de los costos ocurre de forma escalonada, asociada con la presentación del manejo con factor, en tanto que con crioprecipitados el crecimiento de los costos es más lineal en relación con la edad del menor (**Cuadro 4**).

En los resultados de hemorragia intracraneal no quirúrgica, se repite el patrón encontrado previamente en el caso del manejo con factor y con crioprecipitados los costos se muestran con una relación directa con la edad del menor (**Cuadro 4**).

El manejo con crioprecipitados resulta más costoso frente a su comparador. En el caso de hemartrosis, el costo con crioprecipitado fue entre 1.1 y 3.1 veces el valor de este último del costo del manejo con factor. En hemorragias intracraneales las diferencias en el costo que representaba el manejo con crioprecipitado frente al manejo con factor fue entre 66 y 84% más (**Cuadro 4**).

Al evaluar el costo del tratamiento médico de los pacientes con hemofilia A con las dos alternativas (**Cuadro 4**), se encontró un costo

Cuadro 4. Resumen de costos por esquema de manejo y tipo de sangrado

A. Sangrado articular								
Edad (años)	Factor VIII				Crioprecipitado			
	Costo de hemoderivados	Costo del manejo médico	Costo por infecciones	Costo total	Costo de hemoderivados	Costo del manejo médico	Costo por infecciones	Costo total
1	1884	3136	0	5020	7370	3136	71	10,577
2	1884	3136	0	5020	9581	3136	93	12,809
3	1884	3136	0	5020	10318	3136	100	13,554
4	3768	3136	0	6904	11,792	3136	114	15,042
5	3768	3136	0	6904	13,266	3136	128	16,530
6	3768	3136	0	6904	15,476	3136	150	18,762
7	3768	3136	0	6904	16,950	3136	164	20,251
8	3768	3136	0	6904	19,161	3136	186	22,483
9	3768	3136	0	6904	21,372	3136	207	24,715
10	5652	3136	0	8788	23,583	3136	228	26,948
11	5652	3136	0	8788	26,531	3136	257	29,924
12	5652	3136	0	8788	29,479	3136	285	32,900
13	7537	3136	0	10,673	33,164	3136	321	36,621
14	7537	3136	0	10,673	37,586	3136	364	41,086
15	9421	3136	0	12,557	41,271	3136	400	44,806
16	9421	3136	0	12,557	44,218	3136	428	47,783
17	9421	3136	0	12,557	47,903	3136	464	51,503
B. Sangrado intracraneal								
Edad (años)	Factor VIII				Crioprecipitado			
	Costo de hemoderivados	Costo del manejo médico	Costo por infecciones	Costo total	Costo de hemoderivados	Costo del manejo médico	Costo por infecciones	Costo total
1	6594	3060	0	9655	12,897	3060	125	16,082
2	8243	3060	0	11,303	16,766	3060	162	19,989
3	11,540	3060	0	14,600	18,056	3060	175	21,291
4	11,540	3060	0	14,600	20,635	3060	200	23,895
5	13,189	3060	0	16,249	23,215	3060	225	26,500
6	13,189	3060	0	16,249	27,084	3060	262	30,406
7	14,838	3060	0	17,898	29,663	3060	287	33,011
8	18,135	3060	0	21,195	33,532	3060	325	36,917
9	19,783	3060	0	22,844	37,401	3060	362	40,824
10	21,432	3060	0	24,492	41,271	3060	400	44,730
11	24,729	3060	0	27,789	46,429	3060	450	49,939
12	26,378	3060	0	29,438	51,588	3060	499	55,148
13	31,324	3060	0	34,384	58,037	3060	562	61,659
14	32,972	3060	0	36,032	65,775	3060	637	69,472
15	37,918	3060	0	40,978	72,224	3060	699	75,983
16	39,567	3060	0	42,627	77,382	3060	749	81,192
17	44,513	3060	0	47,573	83,831	3060	812	87,703

Las cifras se muestran en dólares estadounidenses.

médico promedio anual adicional por parte del tratamiento de crioprecipitados respecto a manejo con factor de 19,084 USD en el caso de hemartrosis y de 20,401 USD en el caso de hemorragia intracraneal no quirúrgica. Por tanto, el manejo con crioprecipitado fue la alternativa más costosa en el escenario de hemartrosis y de hemorragia intracraneal frente a manejo con factor.

En cuanto al costo de manejo correspondiente al perfil de seguridad de las alternativas, se encontró que el manejo con factor tiene un nivel de riesgo que, aunque no es nulo, sí es cercano a 0 y, por tanto, no se incluyeron en esta estimación, por consiguiente, solo se muestran los resultados correspondientes a infecciones asociadas con la administración del crioprecipitado en VIH, VHB y VHC. Se muestran tres estimaciones de acuerdo con diferentes riesgos de infección, el de Estados Unidos baja, Estados Unidos alta y el riesgo reportado para México. La tasa de infecciones reportada para México es, por mucho, superior a la reportada por Estados Unidos para las tres infecciones, situación que se refleja en un costo de tratamiento entre 40.5 y 56.2 veces mayor al costo de tratamiento en Estados Unidos según el nivel de riesgo reportado (**Cuadro 5**).

Se encontraron dos patrones de comportamiento de costos de atención por infecciones. El primer patrón corresponde al escenario de hemorragia articular, en donde el costo de atención se reduce a medida que aumenta la edad de inicio del tratamiento del menor con hemofilia A, situación que se explica por el hecho que mientras menos sea la edad del niño, mayor será el tiempo que recibirá unidades transfundidas de crioprecipitado y, por tanto, mayor es el riesgo acumulado de infección y el costo médico relacionado con el manejo de las infecciones (**Cuadro 4**).

El patrón contrario se encontró en el escenario de los sangrados intracraneales. Este escenario

es un evento aislado y por tal motivo no se va acumulando el riesgo a través del tiempo, sino que el riesgo depende del número de unidades que se transfunden en un momento específico, por tanto, mientras más grande sea el paciente, mayor será el número de unidades, el riesgo de infección y el costo médico asociado con el manejo de las infecciones (**Cuadro 4**).

DISCUSIÓN

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica crónica, potencialmente discapacitante cuyo tratamiento implica la inversión de recursos económicos importantes para la adquisición de liofilizados de factores de coagulación y que repercute en el presupuesto de las instituciones de salud.

Los liofilizados son tratamientos costosos, por lo que su demanda y administración dependen del ingreso de los países. Actualmente la demanda de factor VIII solo se cubre en 66% por factores recombinantes, 30% proviene de derivados de plasma y el restante 4% de otras fuentes.⁴

Las tasas más altas de administración de liofilizados ocurren en países de primer mundo, como Estados Unidos (87%), Europa (59%), América del Sur (59%), en tanto que en África solo se administra en 17%.⁴

El pensamiento de que los crioprecipitados son una alternativa de tratamiento para los pacientes frente al alto costo de los liofilizados resulta erróneo, como lo demuestra este trabajo, primero por el costo que representa la producción del mismo, además del costo relacionado con el manejo de las enfermedades infecciosas.

Los resultados de infecciones implicarían un costo mayor para las instituciones de salud de acuerdo con los resultados encontrados. Las estimaciones en México reportan una tasa más

Cuadro 5. Costo de atención médica de infecciones asociadas con la administración de crioprecipitado

Edad (años)	Hemorragia articular			Sangrado intracraneal		
	Riesgo					
	Estados Unidos bajo	Estados Unidos alto	México	Estados Unidos bajo	Estados Unidos alto	México
1	1.27	1.76	71.35	2.22	3.08	124.86
2	1.65	2.29	92.76	2.88	4.01	162.32
3	1.77	2.47	99.89	3.11	4.31	174.81
4	2.03	2.82	114.16	3.55	4.93	199.78
5	2.28	3.17	128.43	3.99	5.55	224.75
6	2.66	3.70	149.84	4.66	6.47	262.21
7	2.92	4.05	164.11	5.10	7.09	287.18
8	3.30	4.58	185.51	5.77	8.01	324.64
9	3.68	5.11	206.92	6.43	8.94	362.10
10	4.06	5.63	228.32	7.10	9.86	399.56
11	4.56	6.34	256.86	7.99	11.09	449.51
12	5.07	7.04	285.40	8.87	12.33	499.45
13	5.70	7.92	321.08	9.98	13.87	561.88
14	6.47	8.98	363.89	11.31	15.71	636.80
15	7.10	9.86	399.56	12.42	17.26	699.23
16	7.61	10.56	428.10	13.31	18.49	749.18
17	8.24	11.44	463.78	14.42	20.03	811.61

Las cifras se muestran en dólares estadounidenses.

alta de infecciones que en Estados Unidos debido a que los bancos de sangre en México no cuentan de forma generalizada con las técnicas de análisis más sensibles, como son las de ácidos nucleicos por restricciones presupuestales en la mayor parte de las instituciones de salud. La recomendación de la administración de crioprecipitados es inviable en países como el nuestro, por lo que se sugiere seguir con las recomendaciones de países de primer mundo que recomiendan la sustitución con liofilizados seguros y menos costosos.

CONCLUSIÓN

La opción de crioprecipitados, aunque de inicio pudiera parecer más económica, representó un

incremento en el gasto entre 110 y 310% frente a los pacientes que fueron manejados con factor VIII en el caso de hemartrosis y de 66-84% en los pacientes con hemorragia intracraneal. La administración de crioprecipitados quedaría descartada por el aumento en el costo y el riesgo de enfermedades infecciosas.

REFERENCIAS

1. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2015. Montreal, Quebec, Canadá: World Federation of Hemophilia; 2016.
2. Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento de Hemofilia Pediátrica. Actualización 2012. México: Secretaría de Salud; 2012.
3. Bolton-Maggs PH, Pasi KJ. Haemophilias A and B. *Lancet* (London, England). 2003;361(9371):1801-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13405-8.

4. Federación Mundial de Hemofilia. Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2012.
5. World Federation of Hemophilia. Transtornos de la coagulación 2018 [updated marzo 2016. Available from: <https://www.wfh.org/es/page.aspx?pid=781>.
6. World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2016. Montreal, Quebec, Canadá: World Federation of Hemophilia; 2017 October 2017.
7. Björkman SBE. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokin* 2001;40(11):815-32. DOI: 10.2165/00003088-200140110-00003.
8. Carlos-Rivera F, Gasca-Pineda R, Majluf-Cruz A, Garcia-Chavez J. [Economic impact of hemophilia type A and B in Mexico]. *Gac Med Mex* 2016;152(1):19-29.
9. Srivastava A BA, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation Of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47. 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.
10. Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud. Nacimiento a 36 meses: Niños Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad. 2001.
11. Centro Nacional de Estadísticas de Salud en colaboración con el Centro Nacional para la Prevención de Enfermedades Crónicas y Promoción de Salud. 2 a 20 años: Niños Percentiles de Estatura por edad y Peso por edad. 2001.
12. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tabulador de Cuotas de Recuperación 2017. 2017.
13. Instituto Nacional de Pediatría. Tabulador de Cuotas de Recuperación 2018. México: Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud; 2018.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS: 2014. IMSS, editor. México 2014. 478 p.
15. Sistema de Información Económica. Serie Histórica del Tipo de cambio [Internet]. Banxico. 2018 [cited 22/08/2018]. Available from: <http://www.banxico.org.mx/SielInternet/consultarDirectorioInternetAction.do?sector=6&idCuadro=CF373&accion=consultarCuadro&locale=es>.
16. (CSG) CdSG. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México. In: de CidCByC, Salud IdS, editores. México: Consejo de Salubridad General; 2015. p. 1-56.
17. Sistema de Información Económica. Índices de Precios al Consumidor y UDIS [Internet]. Banco Nacional de México. 2018 [cited 20 Agosto 2018]. Available from: <http://www.banxico.org.mx/SielInternet/consultarDirectorioInternetAction.do?accion=consultarCuadro&idCuadro=CP154&locale=es>.
18. Yee TT, Lee CA, Pasi KJ. Life-threatening human parvovirus B19 infection in immunocompetent haemophilia. *Lancet* (London, England) 1995;345(8952):794-5. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90673-8.
19. Ludlam CA, Powderly WG, Bozzette S, Diamond M, Koerper MA, Kulkarni R, et al. Clinical perspectives of emerging pathogens in bleeding disorders. *Lancet* (London, England) 2006;367(9506):252-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68036-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68036-7).
20. Di Minno A, Canaro MI, Ironside JW, et al. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: (un)predictable risks and evolving threats. *Semin Thromb Hemost* 2013;47(5):779-93. doi: 10.1055/s-0033-1354420.
21. Farrugia A. Safety issues of plasma-derived products for treatment of inherited bleeding disorders. *Semin Thromb Hemostasis* 2016;42(5):583-8. doi: 10.1055/s-0036-1571314.
22. Geng Y, Wu CG, Bhattacharyya SP, Tan D, Guo ZP, Yu MY. Parvovirus B19 DNA in Factor VIII concentrates: effects of manufacturing procedures and B19 screening by nucleic acid testing. *Transfusion* 2007;47(5):883-9. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2007.01205.x.
23. Evatt B, Austin H, Leon G, Ruiz-Saez A, de Bosch N. Hemophilia treatment. Predicting the long-term risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 2000;6 Suppl 1:128-32. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2000.00057.x.
24. Arroyo A TH, Estrada C, Rojo J. Estimated risk for transfusion transmitted infectious diseases in Mexico. *Vox Sanguinis* 2011;101(Suppl. 1):194.
25. Zou S, Stramer SL, Notari EP, Kuhns MC, Krysztof D, Musavi F, et al. Current incidence and residual risk of hepatitis B infection among blood donors in the United States. *Transfusion* 2009;49(8):1609-20. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02195.x.
26. Zou S, Musavi F, Notari EP, Stramer SL, Dodd RY. Prevalence, incidence, and residual risk of major blood-borne infections among apheresis collections to the American Red Cross Blood Services, 2004 through 2008. *Transfusion* 2010;50(7):1487-94.