

LINEAMIENTOS PARA LA PRIORIZACIÓN (DEFINICIÓN Y EXCLUSIÓN) DE ENFERMEDADES QUE OCASIONAN GASTOS CATASTRÓFICOS Y ACTUALIZACIÓN DE PROTOCÓLOS TÉCNICOS

I. DEL PROCESO DE DEFINICIÓN:

1. SOLICITUD DEFINICIÓN DE ENFERMEDAD QUE OCASIONA GASTOS CATASTRÓFICOS.

1.1 Deberá ingresarse un escrito libre dirigido al Presidente de la Comisión para Definir Tratamientos y Medicamentos Asociados a Enfermedades que Ocasianan Gastos Catastróficos (CDTyMAEOGC), con atención a la Secretaría Técnica, indicando la denominación del trámite como “Definición de Enfermedad que Ocasiona Gastos Catastróficos”.

1.2 El solicitante deberá anexar a su solicitud la siguiente información:

1.2.1 Solicitante:

Hospital del Niño y del Adolescente Morelense

1.2.2 Nombre, cargo y domicilio del solicitante de la Institución Pública prestadora de servicios de atención médica o integrante de la CDTyMAEOGC que solicita la definición:

Dra. Rebeca Borgaro Payró, Directora General
Domicilio Av. de la Salud 1, Benito Juárez, 62765 Emiliano Zapata, Mor

1.2.3 Datos de Contacto del solicitante:

Teléfono 777 362 1170 Correo Electrónico rebeca.borgaro@hnm.org.mx

1.2.4 Motivo de solicitud de definición:

Las Inmunodeficiencias Primarias (IDP), son enfermedades genéticas que afectan el mecanismo de la inmunidad y las personas que nacen con estos defectos enfrentan infecciones recurrentes, persistentes y graves que ponen en riesgo su integridad y su vida. El Consejo de Salubridad General (CSG) ha incorporado en el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) el tratamiento de reemplazo de Inmunoglobulina Humana (IG) para la atención de estas enfermedades. Sin embargo el acceso efectivo a estos tratamientos no está plenamente garantizado. Las personas afectadas por algún tipo de IDP no

derechohabientes y que se han afiliado al Seguro Popular tienen acceso al tratamiento sólo hasta los 5 años de edad, debido a que las IDP están incorporadas en el Programa Seguro Médico Siglo XXI cuya población beneficiaria potencial es la población infantil de 0 a 5 años de edad.

Esto significa que las personas con IDP mayores de 5 años, no serán objeto de su derecho a la protección de la salud al cancelarse el financiamiento al tratamiento que requieren necesariamente para sobrevivir. La consecuencia inmediata es que el Sistema de Salud tendrá que atender las infecciones y complicaciones derivadas de la falta de tratamiento, provocándose con ello, un gasto estimado per cápita de \$3.95 en lugar de un gasto estimado per cápita de \$2.23 cuando se otorga el tratamiento con IG de manera regular.

Por otro lado, la carga económica del acceso privado al tratamiento significa para las familias un gasto de bolsillo en salud (GBS) (FUNDAR, Centro de Análisis e Investigación, A.C., 2012), siendo prácticamente imposible de cubrir, convirtiéndose en gastos catastróficos al superar el 40% de los ingresos del hogar (Peticara M, 2008), por lo que las familias entran en una espiral de pobreza y endeudamiento para continuar con el tratamiento lo que a mediano plazo resultará insostenible.

1.2.5 Categoría a la que corresponde la enfermedad que ocasiona gastos catastróficos, conforme a una de las 10 categorías establecidas en el artículo 13 del Reglamento Interior de CDTyMAEOGC:

Categoría V: Rehabilitación de Largo Plazo

1.2.6 Nombre completo de la enfermedad que solicita conforme a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10), versión vigente al momento de la solicitud de la enfermedad que solicita definir acorde a lo dispuesto por el Centro Mexicano para la Clasificación de Enfermedades y Centro Colaborador para la Familia de Clasificaciones Internacionales de la OMS en México (CEMECE) de la Dirección General de Información en Salud de la Secretaría de Salud.

Grupo: Enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad.

Clave CIE-10 D80 Inmunodeficiencia con predominio de defectos de los anticuerpos.

Clave CIE-10 D81 Inmunodeficiencias combinadas

Clave CIE-10 D82.0 Síndrome de Wiskott Aldrich

Clave CIE-10 D84 Otras inmunodeficiencias

Sin embargo se sugiere el nombre que se le al conjunto de estas enfermedades:
INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

2. DOCUMENTACIÓN QUE ACREDITE EL CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS PREVISTOS EN LOS ARTÍCULO 77 BIS 29 DE LA LEY GENERAL DE SALUD Y 99 DEL REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD EN MATERIA DE PROTECCIÓN SOCIAL EN SALUD.

2.1 Análisis del peso de la Enfermedad

2.1.1 Información epidemiológica de la enfermedad

Las inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo de más de 300 enfermedades genéticas que tienen en común la falla en algún mecanismo de la inducción, ejecución o regulación de la respuesta inmune. (Picard C, 2015)

En México no contamos con estimaciones precisas de la incidencia y prevalencia de estas enfermedades. En los Estados Unidos de América (EUA), un estudio con base poblacional mediante encuesta telefónica representativa a nivel nacional identificó una prevalencia de IDP de 1 en 1,200 personas. (Boyle JM, 2007)

Diferentes estudios han reportado la incidencia de las formas más frecuentes de IDP como la deficiencia selectiva de IgA y la deficiencia de anticuerpos específicos estimadas en 1:500 a 1:600 recién nacidos vivos. (Wall LA, 2015) (Pan-Hammarström Q, 2008) Se calcula que las formas graves de IDP tienen una incidencia aproximada de 1:8,000 recién nacidos vivos. (Smith ECI, 2007)

Si tomamos en cuenta que en México, según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), nacieron en 2015, 2.35 millones de niñas y niños, calculamos entonces que al menos 4,700 niños nacieron ese año con alguna forma de IDP y cerca de 290 con formas graves de IDP.

2.1.2 Impacto social de la enfermedad (años de vida saludable perdidos)

No se cuenta con el dato exacto de los años de vida saludable perdidos en pacientes mexicanos con IDP, sin embargo, un estudio reciente de un grupo de investigadores en la zona del Bajío, México evaluó la carga de la enfermedad de 44 pacientes con IDP. Los autores reportaron un retraso diagnóstico de 2.17 años. Las hospitalizaciones antes del diagnóstico fueron de 0.86/paciente/año con 18.8 días de hospitalización/paciente/año y un costo de al menos USD\$4,915.50 por año/paciente (sin tomar en cuenta costo de medicamentos y honorarios médicos). También estimaron que los pacientes asistieron 0.97 veces/año/paciente a servicios de urgencia con un costo de USD\$44.80 por paciente/año. Cada paciente además recibió en promedio 15 consultas por año antes del diagnóstico con un costo anual por paciente de USD\$510.30. Calcularon una ausencia de 52.7

días/escuela/año/paciente antes del diagnóstico. En 20 pacientes que recibieron tratamiento de reemplazo con IgG, se documentó una disminución significativa en hospitalizaciones/paciente/año (0.93 a 0.09; $P = 0.004$), del número de días de hospitalización/paciente/año (20.57 a 0.22; $P < 0.001$), visitas a urgencias/paciente/año (0.17 a 0; $P < 0.001$), consultas médicas/paciente/año (18 a 3; $P < 0.001$), gastos mensuales/paciente/año (USD\$93.30 a USD\$53.35; $P = 0.025$) y días perdidos de escuela/paciente/año (57.2 a 16; $P < 0.001$). (Guaní-Guerra E, 2017).

En el Cuadro 1, se muestra el resultado del estudio realizado en EUA que evaluó costos y carga de las IDP en términos de: días de hospitalización, días con antibióticos, días de escuela/trabajo perdidos y visitas a urgencias; antes y después del diagnóstico y el inicio de tratamiento. (Modell V, 2016)

Cuadro 1.

Variable	Número de episodios promedio por paciente Pre-diagnóstico.	Número de episodios promedio por paciente Post-diagnóstico.
Otitis Media Persistente	4.2	1.6
Sinusitis	4.6	2.1
Infecciones virales	3.7	1.4
Bronquitis aguda	3.1	0.8
Neumonías bacterianas	2.8	0.6
Bronquiectasias y neumopatía crónica	4.3	1.4
Días de hospitalización	19.8	3.1
Visitas al médico/urgencias	70.8	11.7
Días de antibiótico	166.2	72.8
Días de escuela/trabajo perdidos	33.9	8.9

Cuadro 1. Desenlaces clínicos reportados por médicos. Un total de 85 centros de la red Jeffrey Modell reportaron la frecuencia de dichos eventos 1 año previo al diagnóstico y los que ocurrieron durante el siguiente año de iniciado el tratamiento con IGIV Traducido de: Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo L, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. Immunol Res 2016; 64: 736-753.

Existen numerosos estudios que demuestran una afección importante de la calidad de vida de los pacientes con IDP antes de ser diagnosticados y una mejoría después del diagnóstico y tratamiento apropiados. (Jiang F, 2015) En un estudio mexicano, se encontró una correlación positiva entre las concentraciones séricas de IgG en el último año y la calidad de vida, así como una diferencia significativa en la calidad de vida entre pacientes con secuelas pulmonares por IDP (i.e. bronquiectasias) y los que no las tenían. (Muriel-Vizcaíno R, 2016)

2.1.3 Mortalidad por causas y por grupos de edad, así como mortalidad hospitalaria del Sistema Nacional de Salud.

No se cuenta con información epidemiológica confiable con respecto a la mortalidad por causa de IDP, porque desafortunadamente la mayoría de las veces se consigna como causa de muerte la infección final que la desencadenó. Sin embargo, el Instituto Mexicano del Seguro Social reportó en un período de 10 años (2004 a 2014), 1,653 egresos de hospitalización de pacientes con diagnóstico de base de IDP, la mayoría con defectos predominantemente de anticuerpos, y una incidencia acumulada de 4.07/100,000 altas hospitalarias y mortalidad de 0.45/100,000. El grupo de edad más afectado por inmunodeficiencias primarias es el de 5 a 19 años de edad, mientras que el grupo con mayor mortalidad es el de 0 a 4 años de edad. (Becerril-Ángeles M, 2016).

2.1.4 Número de casos registrados de la enfermedad.

Los casos con diagnóstico de IDP en México son registrados en el sitio web de la Sociedad Latinoamericana de Inmunodeficiencias (LASID) (<https://registrolasid.org>). Al 31 de julio de 2017, han sido registrados 7,225 casos de 16 países de Latinoamérica. México cuenta con 33 centros participantes que han registrado 1,394 pacientes. Consideramos que existe un sub-diagnóstico y sub-registro importante. Sin embargo, no contamos con información precisa del número de pacientes que podrían sumarse al registro actual.

2.1.5 Discapacidad producida por la enfermedad.

Las IDP pueden producir discapacidad en distintos grados para las personas que las padecen. La probabilidad de discapacidad secundaria a IDP aumenta cuando se realiza un diagnóstico tardío y cuando el acceso a tratamiento es limitado. Los pacientes con IDP por defecto en la producción o función de anticuerpos, a partir del primer año de vida, requieren de múltiples hospitalizaciones cada año por infecciones graves (neumonías, gastroenteritis, artritis séptica, meningitis) que se complican dejando secuelas irreversibles principalmente a nivel pulmonar como bronquiectasias y neumopatía crónica, condicionando hipoxia crónica, morbilidad asociada y limitación para la actividad física diaria. Además, las infecciones graves recurrentes y la diarrea persistente, ocasionan de forma secundaria una desnutrición grave que se traduce en complicaciones multi-sistémicas. Todo lo anterior afecta negativamente a los pacientes en su calidad de vida, así como en su participación comunitaria y social. (Boyle ML, 2008) (Muriel-Vizcaíno R, 2016) (Zebracki K1, 2004) Inclusive en primer mundo, un 22.4% de las inmunodeficiencias primarias se diagnostican hasta 10 años después de la primera manifestación clínica. (Morimoto Y, 2008) En EUA cerca del 70% de los pacientes con IDP se reportaron con alguna hospitalización previa al diagnóstico; 17% de ellos cursa con una sola hospitalización previa al diagnóstico, 32% entre 2 y 5 ocasiones, 10% entre 6 y 10 ocasiones y 12% más de 10 hospitalizaciones. A pesar de que algunos diagnósticos se

establecen relativamente temprano, muchos pacientes reportan la presencia de enfermedades graves y/o crónicas antes del diagnóstico, i.e. sinusitis (68%), bronquitis (55%), neumonías (51%), infecciones de repetición del oído (51%), enfermedad diarreica (30%), malabsorción (9%), sepsis (5%), meningitis (4%), hepatitis (3%). (Immune Deficiency Foundation, 1995) De acuerdo a García-Cruz y colaboradores, en México la media de edad para el inicio de síntomas varía para cada tipo de inmunodeficiencia pero como grupo es de 2.6 años, con mediana 2.9 años, y rango de 0.8 a 4.4 años, y la media de edad para el diagnóstico de inmunodeficiencia primaria es de 9.2 años, mediana 5.4 años y un rango entre 1.5 y 32.3 años, estableciendo un retraso promedio de 7 años, para las IDPs que se diagnostican. (García-Cruz ML, 2002) Desafortunadamente el retraso en el diagnóstico que ocurre en nuestro país, se asocia generalmente a un impacto sobre la calidad de vida del paciente, y frecuentemente a complicaciones infecciosas, daño a órganos blanco, e incluso la muerte. (Becerril-Ángeles M, 2016). (Coria-Ramírez E, 2010) (Espinosa-Rosales FJ, 2016) (Muriel-Vizcaíno R, 2016)

2.2 Análisis de Aceptabilidad Social

Los Lineamientos para la Priorización de Enfermedades e Intervenciones que Ocasionan Gastos Catastróficos emitidos por la Comisión en la materia establecen en su Numeral 2.2 que:... “Para los Gastos Catastróficos se deben considerar el daño a la salud del beneficiario afectado, así como la repercusión social y familiar, especialmente cuando éstas afectan a grupos vulnerables”. (Consejo de Salubridad General, 2017)

Vulnerabilidad

La Vulnerabilidad es el grado en que las personas pueden ser susceptibles a las pérdidas, los daños, el sufrimiento y la muerte en función de las condiciones físicas, económicas, sociales e institucionales en que viven. Por ello atender a los llamados grupos vulnerables implica reconocer la carencia de políticas públicas integrales que coloca a las personas en indefensión, inseguridad y exposición a riesgos. (Pizarro R, 2001) La vulnerabilidad no es una condición intrínseca al ser humano sino una situación construida socialmente a través de la discriminación. Se entiende por sujeto vulnerable, a toda persona que ve violentado sus derechos humanos.

Las personas que tienen algún tipo de IDP inician procesos de vulnerabilidad en su salud a partir de la enfermedad de origen genético que padecen. Esta vulnerabilidad se profundiza por el retraso en el diagnóstico y por la falta de acceso a tratamiento. Desde esta perspectiva se puede afirmar que dichos pacientes son vulnerables al no contar con la garantía de su atención a lo largo de todo su ciclo de vida.

2.2.1 Grado de afectación de la autonomía en integridad del paciente.

La autonomía en integridad del paciente es un principio ético que debe guardar la atención de los servicios de salud en respeto a la dignidad de las personas usuarias de dichos servicios; y tiene como base el derecho a la autodeterminación y el derecho a la integridad personal establecidos en la Ley. En el caso de las IDP existen cuatro elementos a considerar:

a) El paciente con IDP, en la gran mayoría de los casos, no presenta lesiones o disfunciones que pongan en riesgo su capacidad cognitiva para ejercer su autonomía en la toma de decisiones. En los casos de pacientes que legalmente no puedan ejercer autonomía por razón de edad o porque no tengan la capacidad de comprender el hecho, existe la previsión en la Ley de la sustitución sobre el otorgamiento del consentimiento informado por quien detente la tutela legal.

b) El desarrollo de investigaciones en México y el mundo sobre las IDP permite tener una base sólida de conocimientos y una serie de herramientas de diagnóstico probadas y aceptadas por la comunidad médica internacional y nacional para ofrecer al paciente opciones de tratamiento basadas en evidencias científicas y la información necesaria para su elección y otorgamiento de consentimiento informado.

c) Los tratamientos médicos actualmente disponibles para las IDP se han ido incorporando paulatinamente en el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) del Consejo de Salubridad General (CSG) y del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del año 2000. Cuando el paciente con IDP tiene acceso a estos tratamientos, tiene altas posibilidades de ver garantizada su toma de decisiones para otorgar consentimiento informado respecto a ellos y preservar su autonomía e integridad.

d) La comunidad médica en México especializada en la atención de las IDP desarrolla una relación médico-paciente basada en el respeto a los derechos humanos de estos últimos, en particular al respeto a los derechos a la intimidad, a la autonomía y a la integridad de las personas que padecen estas enfermedades.

En el Seguro Popular los tratamientos de las IDP han sido colocados en el Programa Seguro Médico Siglo XXI por lo que la autonomía en integridad del paciente sólo será efectiva para quienes detenten la tutela de pacientes menores de 5 años de edad quienes constituyen la población potencial de este Programa. (Diario Oficial de la Federación, 2017).

Si bien el Seguro Popular tiene como objeto garantizar el acceso efectivo a los servicios de salud a la población no derechohabiente de la Seguridad Social (Secretaría de Salud, 2013-2018) la toma de decisiones y el consentimiento informado en el acceso a tratamiento para personas con IDP mayores de 5 años de edad, son anuladas en este mecanismo al anularse su acceso a tratamiento.

2.2.2 Daños adicionales al paciente, estigmatización o daño psicológico

De igual manera que ocurre con otras enfermedades caracterizadas por un fuerte componente amenazante para la vida, las personas afectadas por algún tipo de IDP y sus familias presentan diversas emociones, al menos en tres ámbitos:

a) El primero debido al retraso en el diagnóstico, ya que las y los pacientes y sus familias viven por años angustia e incertidumbre al no lograr un diagnóstico oportuno y ver gravemente deteriorada su situación de salud sin encontrar solución, habiendo agotado además recursos económicos disponibles para la familia.

b) Adicionalmente, a consecuencia de las secuelas y discapacidades que las y los pacientes presentan por el retraso en el diagnóstico o la restricción en el acceso a tratamiento, requerirán que las instituciones educativas, laborales y/o comunitarias donde ellos interactúan, realicen ajustes razonables (Naciones Unidas, 2007) para disminuir la restricción de su participación. A menudo la propia discapacidad y/o las medidas de compensación para la accesibilidad de los pacientes a las instituciones, provocan discriminación, rechazo e incluso violencia de parte de quienes se consideran afectados por estas medidas, estigmatizando a los pacientes como personas enfermas con los cuales temen o no desean convivir.

c) Tras el diagnóstico de la enfermedad, el paciente y su familia comienzan un proceso de asimilación y afrontamiento psicológico que, dependiendo de los recursos personales y sociales, pueden derivar en problemas y/o trastornos más o menos agudos y graves: trastornos depresivos o de ansiedad, trastornos adaptativos, síntomas de auto rechazo, culpabilidad por percibirse como una carga para su familia, disminución de la autoestima, alteraciones en las relaciones afectivas, o situaciones de violencia intrafamiliar. Es posible que se produzca una nueva alteración o crisis en el estado emocional del paciente y su familia, ya que la IDP se hace más presente para todos. En este punto es habitual que el paciente genere una sensación continua de miedo ante las consecuencias físicas y sociales de su enfermedad, pudiendo llegar a la alteración de hábitos cotidianos, del ritmo de vida y proyectos personales.

Estas consecuencias psicológicas de la presencia de IDP en la vida de pacientes y sus familias puede contenerse en la medida en que no existan restricciones para el acceso a los tratamientos disponibles en las instituciones de salud lo que otorgaría a estas personas certidumbre y estabilidad emocional.

2.2.3 Efecto del tratamiento en el paciente (curación total, control parcial, disminución del tratamiento).

En 1952 se describió al primer paciente con IDP por el Dr. Ogden Bruton. Se trató de un paciente con agammaglobulinemia ligada a X, cursaba con infecciones recurrentes y episodios de sepsis. Se demostró ausencia de inmunoglobulinas por electroforesis y fue el primer paciente a quien se aplicó inmunoglobulina subcutánea con fines terapéuticos,

traduciéndose en mejoría clínica. A partir de este evento, la inmunoglobulina humana IG se convirtió en el tratamiento de elección para pacientes con deficiencia de anticuerpos. (Eibl MM., 2008)

El uso apropiado de IG para el tratamiento de personas con IDP se traduce en buenas prácticas clínicas, mejorando la duración y calidad de vida de las personas afectadas. (Scheffler-Mendoza SC, 2014)

Los objetivos clínicos del tratamiento con IG incluyen:

- a. Protección contra procesos infecciosos, es decir, que tengan menor frecuencia, gravedad y duración.
- b. Detener la progresión de daño a órganos de choque debido a inflamación crónica por procesos infecciosos y alteración del sistema inmune.
- c. Mejorar la calidad de vida permitiendo funcionalidad e independencia; disminuyendo el número de días de hospitalización, el número de días con enfermedad y permitiendo el desempeño de actividades sociales, laborales y recreativas. (Scheffler-Mendoza SC, 2014)

Indicaciones de la IG en inmunodeficiencias primarias.

Como parte del tratamiento de las inmunodeficiencias primarias, la administración de inmunoglobulina humana se encuentra entre las seis indicaciones autorizadas por la FDA (Food and Drug Administration) a nivel internacional y por COFEPRIS a nivel nacional. Está indicada como terapia de reemplazo para pacientes con deficiencia o ausencia de producción de anticuerpos. (Orange JS H. E., 2006) De acuerdo a consensos internacionales de la IUIS (Unión Internacional de Sociedades de Inmunología) y de la ESID (Sociedad Europea para Inmunodeficiencias) se ha establecido que la terapia con IG debe iniciarse en pacientes con IDP en quienes tengan disminución de niveles séricos de inmunoglobulinas, quienes tengan defectos en la producción de anticuerpos o ambos problemas. (Condino-Neto A, 2014)

Se han establecido niveles de IgG para iniciar el tratamiento, si las concentraciones séricas de IgG son <200 mg/dL. Se excluye hipogammaglobulinemia fisiológica asintomática, en pacientes cuyas concentraciones séricas de IgG están entre 200 y 500 mg/dl y no sufren de infecciones recurrentes; por el contrario si el paciente tiene concentraciones séricas entre 200 y 500 mg/dL y cursa con infecciones recurrentes, se debe tratar como inmunodeficiente. Así mismo si las concentraciones séricas de IgG son > 500 mg/dl y se documenta deficiencia en la producción de anticuerpos específicos a antígenos con infecciones graves y/o recurrentes.

Los pacientes con agammaglobulinemia se caracterizan por ausencia de producción de anticuerpos, lo cual puede ocurrir por ausencia de función de células B maduras. Se ha

demostrado el beneficio reduciendo las infecciones agudas y crónicas. (Orange JS H. E., 2006)

En la inmunodeficiencia común variable (IDCV), la producción de anticuerpos es deficiente con ausencia de respuesta específica de IgG después de un reto antigénico. La IDCV se caracteriza por disminución de la concentración de IgG sérica, al menos dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad y al menos un isotipo de IgM o IgA igualmente disminuido. El uso de IG reduce la frecuencia de infecciones y previene el daño pulmonar. Los pacientes con bronquiectasias y esplenomegalia pueden requerir dosis mayores de reemplazo. (Lucas M, 2010)

En algunos casos de inmunodeficiencia combinada grave, la más grave de las IDP, están presentes las células b y células “natural killer” pero con una función inadecuada. El único tratamiento curativo es el trasplante de células hematopoyéticas pluripotenciales, por lo que antes y después de realizado el trasplante, está indicada la IG. En ocasiones después del trasplante el injerto puede no tener una reconstitución funcional de las células B por lo que los pacientes no producen anticuerpos funcionales. En estos casos está indicado continuar la terapia de reemplazo con IG. (Orange JS H. E., 2006)

En el síndrome hiper-IgM, los pacientes tienen concentraciones séricas de IgG e IgA disminuidas, pero con concentraciones de IgM normales o altas. Existe una deficiencia para realizar cambio de isotipo y generar anticuerpos específicos, favoreciendo infecciones recurrentes. El tratamiento de reemplazo con IG reduce las infecciones. En deficiencia de anticuerpos selectiva, los pacientes tienen concentraciones séricas normales de IgG, pero con producción alterada de anticuerpos específicos incluyendo a antígenos polisacáridos. El tratamiento con IG a dosis sustitutiva está indicado en los casos graves con infecciones recurrentes y mala respuesta, a pesar de tratamiento antibiótico profiláctico. En estos pacientes se recomienda revalorar la evolución de los cuadros infecciosos durante el tratamiento, y en algunos casos es posible suspender el tratamiento.

En niños menores de dos años con hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, con cuadros infecciosos recurrentes y/o graves, el tratamiento con IG reduce la gravedad y frecuencia de las infecciones. (Condino-Neto A, 2014)

Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA). Se caracteriza por niveles de IgG normales con alteración de respuesta de anticuerpos específicos contra proteínas y antígenos polisacáridos. La mitad de los centros donde se tratan pacientes con SWA utilizan infusión de IG, que ha sido eficaz para reducir la incidencia de infecciones. (Orange JS H. E., 2006) Debe administrarse mientras se realiza trasplante de células pluripotenciales hematopoyéticas.

El síndrome hiper-IgE, puede deberse a mutaciones a nivel de STAT 3 (Signal Transducer and Activation of Transcription 3) y DOCK8 (Dedicator of cytoquinesis 8). Estos pacientes tienen niveles normales de IgG, IgM, y normales o bajos de IgA en el primer tipo o niveles de IgG elevados, IgM bajo e IgA alto o bajo en el caso de mutaciones de Dock 8. Tienen defectos en la producción de anticuerpos, pobre respuesta de memoria a vacunas de difteria,

toxoides tetánico, neumococo y *Haemophilus influenzae*. La terapia de reemplazo con IG es benéfica en infecciones respiratorias recurrentes.

En casos de ataxia-telangiectasia, se recomienda aplicar IG si se detecta deficiencia de IgA, de subclases de IgG o deficiencia específica de anticuerpos contra antígenos de polisacáridos.

Actualmente existen dos modalidades principales de tratamiento:

1. Administración intravenosa a dosis de 400 a 600 mg/kg/dosis en intervalos de tres a cuatro semanas.
2. Administración subcutánea a dosis de 100 a 200 mg/kg/dosis en intervalos de una a dos semanas. (Bonilla FA K. D., 2015) La decisión y el consentimiento informado sobre la modalidad de administración, debe tomar en cuenta parámetros clínicos, preferencias y situación social, cultural, y económica del paciente y de su familia.

IG por vía intravenosa (IGIV).

Esta forma de administración logra incrementar en promedio 100 a 200 mg/dl por cada 100 mg/kg/dosis mensual. Su farmacocinética se caracteriza por elevación acentuada de las concentraciones de IgG durante la infusión y en las primeras 24 horas, seguida de una fase alfa, en la que descienden las concentraciones de 30 a 50%, lo que se explica por la redistribución tisular y eliminación de las moléculas de IgG dañadas o que formaron agregados. Posteriormente una fase beta que comienza aproximadamente desde el día cinco, que se caracteriza por disminución gradual de la concentración de IgG debida al catabolismo fisiológico de las inmunoglobulinas, con importante variabilidad individual, y que en algunos casos es necesario estudiar para determinar el intervalo entre dosis que se deben administrar. (Orange JS B. B., 2012)

Algunas situaciones clínicas requerirán lograr concentraciones elevadas de IgG de manera rápida sostenida o ambas, lo que se logra con la administración intravenosa. En general las recomendaciones de las diferentes guías sugieren administrar una dosis inicial de carga de 1 g/kg y posteriormente continuar con 300 a 400 mg/kg dosis cada tres semanas o 400 a 600 mg/kg cada cuatro semanas, pudiéndose modificar el intervalo entre dos y cuatro semanas máximo.

Las principales desventajas de la vía endovenosa son:

- a. dificultad para el acceso venoso;
- b. mayor frecuencia de reacciones adversas asociadas a la infusión, (i.e. dada por cambios en osmolaridad, formación de inmunocomplejos circulantes y activación de complemento; así como reacciones anafilácticas).
- c. El paciente debe acudir a un centro de infusión y ser monitorizado durante la administración requiriendo de un espacio físico y personal profesional de salud con experiencia tanto en la administración del medicamento así como el reconocimiento y tratamiento de las reacciones adversas. (Scheffler-Mendoza SC, 2014)

IG por vía subcutánea (IGSC).

Esta vía es una alternativa segura, eficaz y cómoda para el reemplazo de anticuerpos con inmunoglobulina humana; además, ha permitido reiniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de reacciones graves a IGIV. El tratamiento de reemplazo de anticuerpos con IGSC se ha comparado con IGIV mediante ensayos clínicos y fármaco-económicos. La IGSC tiene la misma eficacia, es más segura, obtiene concentraciones séricas de IgG más estables, mejora la calidad de vida y reduce considerablemente los costos. La tasa de reacciones adversas por el uso de IGSC es menor y puede auto administrarse en pacientes de forma ambulatoria, permite mayor independencia y autonomía, mejor control de la enfermedad y mejor calidad de vida de las y los pacientes. La evidencia de lo anterior, se basa en 13 estudios de eficacia de IGSC, empleada en 482 pacientes y alrededor de 27,500 infusiones. Al igual que con la IGIV hay una relación inversa entre dosis administrada y frecuencia de procesos infecciosos bacterianos graves, como neumonía por bacterias: meningitis, sepsis, osteomielitis, abscesos viscerales o cualquier infección que requieren hospitalización. La administración de IGSC eleva las concentraciones de IgG sérica en 80 a 90 mg/dl por cada 100 mg/kg/do mensual administrada. (Condino-Neto A, 2014)

Diversos estudios que han comparado la calidad de vida y preferencias de los pacientes, han favorecido la modalidad IGSC. (Abolhassani H, 2012) La IGSC ofrece, además, la posibilidad de aplicación por el propio paciente en el domicilio familiar, lo que supone una mejora de su calidad de vida y de la de su familia. Este aspecto se ha evaluado mediante diversos índices y cuestionarios validados, como el índice de calidad de vida (LQI), el Child Health Questionnaire-Parenteral Form 50 (CHQ-PF50) para pediatría y su versión resumida para adultos. (Nicolay U, 2006) Adicionalmente diversos estudios económicos realizados demuestran que el tratamiento domiciliario con IGSC conlleva un ahorro anual importante respecto al tratamiento previo con IGIV. (Gardulf A A. V., 1995) (Gardulf A M. G., 1995)

La infusión domiciliaria de IGSC permite a los pacientes asistir al trabajo o a la escuela sin necesidad de tener que tomarse tiempo de permiso para recibir las infusiones en el hospital. Asimismo, la IGSC se puede administrar con más frecuencia que la IGIV, lo que permite un mejor mantenimiento de niveles séricos estables de IG que son bien tolerados. (Berger M, 2004)

Una revisión reciente de la literatura internacional sobre el uso de IGSC concluyó que el tratamiento administrado en casa estaba asociado a una mejor puntuación en la calidad de vida y con una mayor sensación de salud por parte de adultos, niñas, niños y sus cuidadores. Además, se observó que los costos asociados a la IGSC administrada en casa eran inferiores que los costos del tratamiento en el hospital, incluido el equipamiento, los suministros, la asistencia del personal de enfermería y los traslados de los pacientes al hospital. (Moore ML, 2008)

Acceso a Tratamiento

En la Edición 2000 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos (CBM) del Consejo de Salubridad General (CSG), se incorporó la IG No Modificada con las Claves 5240 y 5244 de administración intravenosa e intramuscular para el tratamiento de Inmunodeficiencias primarias y secundarias, Hipogammaglobulinemia, y Agammaglobulinemia; y en el 2003 en el CBM del Instituto Mexicano del Seguro Social. El CBM DEL CSG no sufrió modificaciones durante los años 2005, 2009, 2010 y 2011. (Secretaría de Salud, 2005) (Secretaría de Salud, 2009) (Secretaría de Salud, 2010) (Secretaría de Salud, 2011)

En la 5ª. Actualización del CBM del CSG 2011, se incluye la IG de administración intravenosa con las Claves 010.000.5696.00, 010.000.5697.00 y 010.000.5698.00 para el tratamiento de Inmunodeficiencia Humoral Primaria: Agammaglobulinemia congénita, Gammaglobulinemia X vinculada a Síndrome de Wiskott-Aldrich.

A partir de la Edición 2012 del CBM del CSG se incorpora la IGSC con las Claves 010.000.5641.00 (1650mg), y 010.000.5642.00 (3300mg) para la atención de IDP como terapia de reemplazo, sin modificación en el CBM en su Edición 2013 y en su Edición 2014. (Secretaría de Salud, 2012) (Secretaría de Salud, 2013) (Secretaría de Salud, 2014)

En 2015 se publicó en el Diario Oficial de la Federación, la 5ª. Actualización de la Edición 2014 del CBM del CSG (Diario Oficial de la Federación, 2015) con la incorporación de IGSC con las claves y concentraciones 010.000.6025.00 (1g), clave 010.000.6026.00 (2g) y clave 010.000.6027.00 (4g) para el tratamiento de reemplazo en IDP.

La IGSC con dichas claves y concentraciones quedó incorporado al CBM del CSG en su Edición 2015, sin modificación alguna en el CBM Edición 2016. (Secretaría de Salud, 2015) (Secretaría de Salud, 2016)

En cuanto al Sistema de Protección Social en Salud, mejor conocido como Seguro Popular, definido en la Ley como el mecanismo por el cual el Estado garantizará el acceso efectivo, oportuno, de calidad, sin desembolso al momento de su utilización y sin discriminación a los servicios médico-quirúrgicos, farmacéuticos y hospitalarios que satisfagan de manera integral las necesidades de salud de las personas no derechohabientes, (Secretaría de Salud, 2014) la atención a las IDP definidas como *enfermedades de la sangre y de los órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad*, no esta incluida en el Catálogo Universal de Servicios de Salud (Anexo I/2017), (Secretaría de Salud, 2017) sino en el Catálogo de las Intervenciones del Programa Seguro Médico Siglo XXI, con clave CIE-10 D80 para Inmunodeficiencia con predominio de defectos de anticuerpos, clave D81 para Inmunodeficiencias combinadas, clave D82.0 para Síndrome de Wiskott Aldrich y clave D84 para otras inmunodeficiencias. Esta situación es sumamente grave ya que el Programa Seguro Médico Siglo XXI tiene como objetivo financiar, mediante un esquema público de aseguramiento médico universal, la atención de las niñas y los niños **menores de cinco años de edad**, que no sean derechohabientes de alguna institución de seguridad social, a efecto de contribuir a la disminución del empobrecimiento de las familias por motivos de salud; es decir **sus beneficiarios son únicamente niñas y niños menores de 5 años de edad**. (Secretaría de Salud, 2014)

Las Reglas de Operación de este Programa, publicadas en el Diario Oficial de la Federación el 30 de diciembre 2016, para el ejercicio fiscal 2017 (Diario Oficial de la Federación, 2017) establecen como criterios de elegibilidad para ser considerado beneficiario: *a) ser residentes en el territorio nacional; b) ser menor de cinco años de edad*, enfatizando que dicha atención debe ser **sin distinción o restricción que tenga por efecto impedir o anular el reconocimiento o el ejercicio de los derechos de las personas**, pero al mismo tiempo restringiéndola por razón de edad; y *c) no ser derechohabientes de la seguridad social o contar con algún otro mecanismo de previsión social en salud*.

La orientación a este grupo de edad, se establece para disminuir los riesgos asociados a la muerte neonatal y las afecciones originadas en el periodo perinatal, así como la prevención de daños a la salud y discapacidades que se dan en mayor número en este periodo de la vida, también la mortalidad asociada a las infecciones y la desnutrición de niñas y niños de 0 a 5 años de edad. (Diario Oficial de la Federación, 2017)

Al estar incorporada la atención de las IDP en el Programa Seguro Médico Siglo XXI, las y los pacientes a partir de que cumplen 5 años de edad, **quedan sin acceso al financiamiento de su tratamiento** y son colocados por el propio sistema que debe garantizar su derecho a la protección de la salud, **en grave riesgo de contraer infecciones recurrentes, persistentes, graves y letales concomitantes a las Inmunodeficiencias Primarias** impactando económicamente con ello al sistema de salud al tener que atender dichas infecciones y con la alta probabilidad de que la niña o el niño con IDP, al final y después de procesos de daño estructural, sufrimiento y dolor, pierda su vida.

2.2.4 Grado de discapacidad del paciente debido a la enfermedad

En general, cuando las IDP evolucionan sin diagnóstico y/o sin tratamiento, los pacientes requieren de múltiples hospitalizaciones cada año por infecciones graves (neumonías, gastroenteritis, artritis séptica, meningitis) que se complican dejando secuelas irreversibles como bronquiectasias pulmonares y desnutrición grave que se traducen en limitaciones de su actividad y restricciones a su participación comunitaria y social.

En estos casos se presentan dos tipos de discapacidad: discapacidad moderada (39% de pacientes) y discapacidad grave (21% de pacientes) (Boyle ML, 2008). Discapacidad moderada es aquella donde las secuelas de la enfermedad causan una disminución de la capacidad de la persona para realizar algunas de sus actividades, y discapacidad grave es aquella donde las secuelas causan la imposibilidad de realizar la mayoría de sus actividades. En ambos casos se ve restringida la participación social del paciente. Las personas con complicación pulmonar suelen perder sus ingresos al no poder permanecer en su empleo y en los casos de personas que asistían a la escuela, la mayoría se ve obligada a migrar de sistemas escolarizados a sistemas de educación abiertos que realizan en casa con ayuda de su cuidador que también tuvo que abandonar su empleo.

De acuerdo a estudio realizado bajo la escala del Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (Pane S, 2006), si una persona con IDP tiene una complicación pulmonar, cada

año de retraso en el diagnóstico o de falta de acceso a tratamiento repercute en la disminución de 2.8 puntos porcentuales en su calidad de vida. (Muriel-Vizcaíno R, 2016)

2.2.5 Carga que representa la enfermedad para el paciente

No existe un instrumento específico para medir calidad de vida en personas con IDP en México. El Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) es el cuestionario que ha sido más utilizado en niñas y niños con este diagnóstico y sus familiares (Zebracki K1, 2004) y existen algunos reportes la gran mayoría de ellos en ensayos clínicos en los que se ha utilizado para comparar dos o más tratamientos, pero hay muy poca información a escala mundial de la calidad de vida en las personas con IDP y sus familias y es casi nula en el caso de nuestro país.

Sin embargo algunos aspectos relevantes observados y que representan una carga para el paciente y sus familiares son los siguientes:

a) El hecho de que las y los pacientes con defectos en la producción de anticuerpos requieran recibir IGIV cada tres o cuatro semanas de manera permanente, les obliga a ellos y a sus familiares a desplazarse a un centro de atención médica donde pueda aplicarse el medicamento, con la consiguiente pérdida de días de escuela para los pacientes en edades escolares, de trabajo tanto para las personas responsables del cuidado del paciente, como de personas adultas con IDP. (Muriel-Vizcaíno R, 2016)

b) Para las personas de escasos recursos económicos, no derechohabientes y afiliadas al Seguro Popular, el desplazamiento del paciente y de su cuidador, tiene un impacto negativo en la economía familiar, resultando en ocasiones en la imposibilidad de acudir regularmente a la administración de la IGIV en el centro hospitalario lo que deriva en aumento del riesgo de infecciones para el paciente.

En ambos casos la disponibilidad de IGSC de aplicación autónoma sin necesidad de acudir al centro hospitalario, tiene un impacto positivo en reducción de esta carga.

c) Para las y los pacientes mayores de 5 años de edad no derechohabientes afiliados al Seguro Popular, y cuyo tratamiento no está garantizado por las razones ya expuestas, la carga económica del acceso privado al tratamiento significa un aumento considerable en el gasto de bolsillo en salud (GBS) (FUNDAR, Centro de Análisis e Investigación, A.C., 2012), siendo prácticamente imposible de cubrir, convirtiéndose en gastos catastróficos al superar el 40% de los ingresos del hogar (Peticara M, 2008), por lo que las familias entran en una espiral de pobreza y endeudamiento para continuar con el tratamiento lo que a mediano plazo resultará insostenible.

d) Efecto de lo anterior es que adolescentes integrantes de la familia, con frecuencia se ven obligados a desertar del ámbito escolar incorporándose a trabajos informales para apoyar a la economía familiar, reproduciéndose condiciones que impactarán negativamente en su calidad de vida.

2.3 Evolución de la enfermedad

2.3.1 Descripción de la enfermedad

Las IDPs son enfermedades de origen genético, por lo que en la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas se presentan durante toda la vida.

Las manifestaciones principales que tienen los pacientes con IDPs son una susceptibilidad mayor a infecciones, a desarrollar fenómenos de autoinmunidad o auto-inflamación y el desarrollo de neoplasias. El cuadro clínico varía de acuerdo al gen afectado. Además, hoy en día se sabe que un buen número de IDPs se diagnostican en la edad adulta. Por tal motivo, es necesario ampliar la cobertura de tratamiento a pacientes con estas enfermedades de todas las edades.

2.3.2 Historia natural de la enfermedad

Las niñas y niños afectados por IDPs de anticuerpos que no son diagnosticados y/o tratados de manera oportuna, padecen infecciones bacterianas respiratorias recurrentes en tracto respiratorio alto y bajo (sinusitis, otitis media, neumonías) y de tracto gastrointestinal por bacterias, parásitos y virus (*E.coli*, *Giardia lamblia*, norovirus) que con frecuencia se vuelven crónicas y se complican dejando secuelas irreversibles como bronquiectasias pulmonares y afectando gravemente la nutrición y crecimiento de estos niños. Estos pacientes también sufren con frecuencia de artritis séptica o meningitis viral, antes de ser diagnosticados o cuando no reciben un tratamiento oportuno e integral. (Costa-Carvalho BT, 2014) (Wood P S. S., 2007) (Aghamohammadi A, 2011)

En general, cuando la enfermedad sigue el curso natural sin tratamiento, los pacientes requieren de múltiples hospitalizaciones cada año por infecciones graves (neumonías, gastroenteritis, artritis séptica, meningitis) y fallecen en la segunda década de la vida por complicaciones asociadas a desnutrición y daño pulmonar crónico que se complica en forma secundaria con insuficiencia cardíaca. En promedio, el número de días de hospitalización por año en pacientes con IDP sin tratamiento es 19.8, reduciéndose hasta 3.1 después de iniciado el tratamiento adecuado. Asimismo, el número de infecciones, el número de consultas médicas, el número de visitas a urgencias, días con antibiótico y los días perdidos de trabajo/escuela se reducen considerablemente tras el inicio del tratamiento (ver Cuadro 1). (Jiménez-Córdoba I, 2000) (Guaní-Guerra E, 2017) (Modell V, 2016)

La IGIV se empezó a utilizar en Europa y EUA como terapia de reemplazo de anticuerpos en los años 80, con evidencia desde entonces que los pacientes que reciben este tratamiento tienen menos infecciones recurrentes, menos secuelas, menos hospitalizaciones y mejoran su sobrevivencia. Lo anterior se ejemplifica en pacientes mexicanos desde el año 2000, en que se reportó la experiencia con el uso de IGIV en pacientes con IDP del Instituto Nacional de Pediatría tratados entre 1970 y 1999. Hasta el año 2000, la mayoría de los pacientes se

trataban con IG intramuscular (IGIM) ya que el acceso a IGIV era muy difícil, sin embargo este reporte evidenció que los pacientes que recibían IGIV tenían significativamente menos infecciones y complicaciones secundarias que aquellos que recibían IGIM y que los que no recibían tratamiento, demostrando también una reducción significativa en el número de hospitalizaciones necesarias y de secuelas a largo plazo. (Jiménez-Córdoba I, 2000)

En reportes más recientes, se ha corroborado el impacto que tiene el tratamiento con IG en la evolución de la enfermedad, en pacientes con inmunodeficiencias primarias. A pesar de todo lo anterior, todavía un buen número de pacientes en el país no pueden recibir este tratamiento debido a falta de recursos o porque las regulaciones actuales en el sector salud no protegen a los pacientes con IDP de todas las edades. (Guaní-Guerra E, 2017)

Las IDP son enfermedades crónicas, graves que si no reciben un diagnóstico y un tratamiento oportunos evolucionan hacia el deterioro progresivo de los pacientes que las padecen, afectando su estado físico y mental, limitando su productividad y su calidad de vida considerablemente. Las complicaciones más frecuentes en los pacientes con IDP son la neumopatía crónica, bronquiectasias, rinosinusitis crónica, hipoacusia, encefalopatía hipóxico-isquémica, anquilosis de articulaciones, talla baja. (Jiménez-Córdoba I, 2000) (Guaní-Guerra E, 2017)

Existe evidencia clara de que el tratamiento inadecuado de pacientes con IDP tanto pediátricos como adultos, afecta considerablemente su calidad de vida en todas las esferas: física, mental y social. En un estudio mexicano, se encontró una correlación negativa entre las concentraciones séricas de IgG en el último año y la calidad de vida, así como una diferencia significativa en la calidad de vida entre pacientes con bronquiectasias y los que no las tenían. (Rider NL, 2017) (Aghamohammadi A M. A., 2011) (Titman P, 2014) (Vargas-Pieck A, 2011)

2.3.3 Etiología de la enfermedad

La etiología de las IDP es genética. Las IDP son un grupo de más de 300 enfermedades hereditarias, ocasionadas por mutaciones en genes involucrados en el desarrollo, maduración y/o función del sistema inmune. (Bousfiha A, 2015)

2.3.4 Cuadro clínico

Las IDP se caracterizan principalmente por una susceptibilidad incrementada a infecciones, pero también pueden presentar manifestaciones auto-inmunitarias, inflamatorias, y neoplásicas. Las IDP predominantemente de anticuerpos se caracterizan por infecciones recurrentes a partir de los seis meses de vida principalmente otitis media aguda, sinusitis y neumonías causadas por microorganismos encapsulados, diarrea crónica frecuentemente asociada a giardiasis, y en algunos casos también artritis séptica, encefalitis y pioderma gangrenoso; en la exploración física a menudo se observa ausencia de tejido linfóide (amígdalas, ganglios linfáticos). Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave

inician a edades más tempranas, a partir de las primeras semanas de vida y presentan infecciones graves (neumonía, sepsis) bacterianas, así como infección por gérmenes oportunistas como hongos (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis jirovec.*, etc.) también presentan diarrea crónica con desnutrición y reacciones adversas a vacunas con agentes vivos; principalmente BCG y rotavirus.

La mayoría de los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave mueren antes del año de edad sin tratamiento. En las IDP con defectos de fagocitosis la edad de presentación es variable, pero suelen manifestarse con neumonías de repetición, abscesos cutáneos y de tejidos profundos recurrentes, mayor susceptibilidad a infección por micobacterias (principalmente derivado de vacunación con BCG al nacimiento) y a infecciones por hongos, principalmente *Aspergillus spp.* que condicionan grave daño pulmonar y morbilidad en los pacientes; también pueden presentar enfermedad inflamatoria intestinal y defectos en la cicatrización. (Sullivan K, 2014) (Ramírez-Vargas N, 2011) (García-García T, 2016) (Gathmann B, 2014) (Ramírez-Vargas N A.-O. S.-M., 2014) (Marciano BE, 2014).

2.3.5 Comorbilidades asociadas.

Las complicaciones más frecuentes en los pacientes con IDP son la desnutrición, neumopatía crónica, bronquiectasias, rinosinusitis crónica, hipoacusia, encefalopatía hipóxico-isquémica, anquilosis de articulaciones, talla baja. (Jiménez-Córdoba I, 2000) (Guaní-Guerra E, 2017).

2.3.6 Evolución de la enfermedad.

Las IDP son enfermedades crónicas. Sin diagnóstico y tratamiento oportunos evolucionan hacia el deterioro progresivo y la muerte de los pacientes que las padecen. Las niñas y niños afectados por IDP padecen desde los primeros años de vida infecciones bacterianas respiratorias recurrentes (sinusitis, otitis media, neumonías) y de tracto gastrointestinal por bacterias, parásitos y virus (*E.coli*, *Giardia lamblia*, norovirus) que con frecuencia producen secuelas irreversibles como bronquiectasias pulmonares y afectando gravemente la nutrición y crecimiento de estos niños. (Sullivan K, 2014).

En general, cuando las IDP siguen su evolución natural sin tratamiento, los pacientes requieren de múltiples hospitalizaciones cada año por infecciones graves y fallecen a edades tempranas por complicaciones. (Guaní-Guerra E, 2017) El tratamiento adecuado impacta positivamente sobre la evolución de la enfermedad, ya que disminuye el número y la gravedad de infecciones, disminuyendo secundariamente las complicaciones y comorbilidades, mejorando el estado general de los pacientes y su esperanza de vida. (Boyle ML, 2008) (Modell V, 2016)

2.3.7 Pronóstico de la enfermedad.

Sin tratamiento, la mayoría de los pacientes con IDP desarrollan complicaciones graves en los primeros años de vida, y mueren en las primeras dos décadas de la vida. Los pacientes con inmunodeficiencia combinada grave mueren en el primer año de vida sin el tratamiento adecuado, que incluye realizar un TCPH.

2.3.8 Existencias de instituciones públicas prestadoras de servicios de atención médica de la enfermedad que solicita definir.

Según el último reporte en julio de 2017, del registro latinoamericano de pacientes con IDP (Registro LASID, <https://registrolasid.org/estadisticas.html>) existen 24 centros (públicos y privados) en el país que han atendido y registrado pacientes con diagnóstico confirmado de IDP:

- Instituto Nacional de Pediatría.
- Servicio de Investigación de Inmunogenética y Alergia del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER).
- Hospital Infantil del Estado de Chihuahua.
- Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del IMSS, Monterrey.
- Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.
- Clínica de Inmunodeficiencias del Hospital de Especialidades del C.M.N. Siglo XXI del IMSS.
- Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS.
- Hospital Central Militar.
- Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE).
- Grupo del Bajío para el estudio e Investigación en Inmunodeficiencias Primarias.
- Hospital General de Playa del Carmen, Secretaría de Salud (SSA).
- Hospital Cima, Hermosillo.
- Hospital para el Niño Poblano.
- Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas.
- Hospital del Niño Morelense
- Hospital Infantil de México “Federico Gómez”.
- Hospital de la Niñez Oaxaqueña.
- Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”.
- FAVIP, Pachuca de Soto.
- Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer.
- Hospital Naval de Alta Especialidad.
- Hospital Infantil Universitario.
- Hospital para el Niño de Toluca.
- Hospital General Regional 1 “Dr. Carlos MacGregor”.

Además de los centros enlistados, existen inmunólogos mexicanos que ofrecen atención en consultorio particular a pacientes con IDP. Seguramente existen más centros en el país que atienden pacientes con IDP y que no están representados en este registro de pacientes.

Resulta relevante recalcar que existen profesionales capacitados y centros hospitalarios preparados para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con IDP en el IMSS, ISSSTE, Secretaría de Salud y hospitales privados.

2.3.9 Nivel de atención en la que se realiza el diagnóstico.

La gran mayoría de IDP pueden ser diagnosticadas mediante una historia clínica completa, un alto índice de sospecha por parte del médico, y con el apoyo de estudios de laboratorio básicos como son una biometría hemática y niveles séricos de inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgE). Estos recursos están disponibles en la gran mayoría de hospitales en el país, y en todos los niveles de atención médica de nuestro sistema de salud. Resulta indispensable que el diagnóstico se sospeche por médicos de primer contacto para iniciar un tratamiento oportuno y mejorar la evolución y pronóstico de pacientes con IDP.

2.3.10 Nivel de atención en la que se realiza el tratamiento.

La administración de IGIV requiere la colocación de un acceso venoso periférico, personal de enfermería y médico que vigilen la infusión y conozcan los potenciales efectos adversos de la IG. Tomando en cuenta lo anterior, se puede administrar la IG en el primer y segundo niveles de atención médica, siempre y cuando se capacite correctamente al personal. Respecto a la IGSC, se capacita a los familiares o al propio paciente para su administración y son ellos mismos quienes aplican el medicamento en su domicilio.

Si se mejora el acceso y la cobertura con IG para pacientes con IDP, el tratamiento se podría administrar en cualquier comunidad de nuestro país, limitando costos de traslado y días de escuela/trabajo perdidos para los pacientes y sus familias, además de disminuir los costos para el Sistema de Salud. Descentralizar la atención de pacientes con IDP exclusivamente en centros de tercer y cuarto nivel permitiría también disminuir la carga asistencial en dichos centros, permitiendo disminuir tiempos de espera y saturación de los servicios de especialidad y alta especialidad para la atención de pacientes con IDP.

Si se mejora el acceso y la cobertura con IG para pacientes con IDP, el tratamiento se podría administrar en cualquier comunidad de nuestro país, limitando costos de traslado y días de escuela/trabajo perdidos para los pacientes y sus familias, además de disminuir los costos para el Sistema de Salud. Descentralizar la atención de pacientes con IDP exclusivamente en centros de tercer y cuarto nivel permitiría también disminuir la carga asistencial en dichos centros, permitiendo disminuir tiempos de espera y saturación de los servicios de especialidad y alta especialidad para la atención de pacientes con IDP.

2.4 Estudio de impacto económico para el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos, conforme a lo establecido en la Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica

http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/2016/GCEEE_2016_Julio_20_2016.pdf

1. Alcance y objetivos

Las inmunodeficiencias primarias (IDP), son un grupo de más de 300 enfermedades genéticas que tienen en común la falla en algún mecanismo de la inducción, ejecución o regulación de la respuesta inmune. (Picard C, 2015)

En México no contamos con estimaciones precisas de la incidencia y prevalencia de estas enfermedades. En los Estados Unidos de América (EUA), un estudio con base poblacional mediante encuesta telefónica representativa a nivel nacional identificó una prevalencia de IDP de 1 en 1,200 personas. (Boyle JM, 2007)

Diferentes estudios han reportado la incidencia de las formas más frecuentes de IDP como la deficiencia selectiva de IgA y la deficiencia de anticuerpos específicos estimadas en 1:500 a 1:600 recién nacidos vivos. (Wall LA, 2015) (Pan-Hammarström Q, 2008) Se calcula que las formas graves de IDP tienen una incidencia aproximada de 1:8,000 recién nacidos vivos. (Smith ECI, 2007)

Si tomamos en cuenta que en México, según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), nacieron en 2015, 2.35 millones de niñas y niños, calculamos entonces que al menos 4,700 niños nacieron ese año con alguna forma de IDP y cerca de 290 con formas graves de IDP.

Aproximadamente el 85% de las IDP tienen un sistema inmune humoral incompetente y requieren terapia de reemplazo de inmunoglobulina G (IG) por vía intravenosa (IGIV) o subcutánea (IGSC). La ausencia o disfunción de un sistema inmune humoral deja a los sujetos en vulnerabilidad para procesos infecciosos por diversos microorganismos y el retraso en su diagnóstico y tratamiento específico con IGIV o IGSC, produce gran daño clínico al paciente, y deterioro progresivo de su estado físico, mental, funcionalidad, productividad y calidad de vida. (Boyle JM, 2007) (Gathman B., 2014) (Guaní-Guerra E, 2017) (Muriel-Vizcaíno R, 2016) (Vargas-Pieck A, 2011) En un estudio mexicano, se encontró una correlación positiva entre las concentraciones séricas de IgG en el último año y la calidad de vida, así como una disminución significativa en la calidad de vida de pacientes con complicaciones establecidas (i.e. bronquiectasias). (Muriel-Vizcaíno R, 2016)

Además, el no tratar adecuadamente a los pacientes con IDP genera gastos innecesarios a las instituciones por la atención de las múltiples infecciones que se presentan en estos pacientes. A largo plazo la no administración de IGIV o IGSC es más costosa para pacientes, sistemas de salud y para la sociedad en general. (Aris Angelis, 2015) (Guaní-

Guerra E, 2017) (Guillevin L, 2013) (López-Bastida J., 2010) (Modell V, 2016) (Gardulf A A. V., 1995) (Gardulf A M. G., 1995) (Abolhassani H, 2011).

En México, hasta la mitad de pacientes con IDP reportan la necesidad de utilizar ahorros familiares, vender propiedades o pedir préstamos para poder cubrir los gastos del tratamiento con IGIV o IGSC. (Guani-Guerra E, 2017)

Conocer la carga de enfermedad y el impacto que tienen las IDP para la sociedad y los sistemas de salud en nuestro país, permitirá establecer intervenciones y políticas de salud que mejoren la situación clínica y económica de nuestros pacientes mexicanos.

El objetivo del estudio fue estimar el uso de recursos y los costos que representa, por una parte, el manejo de las niñas y niños con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria y su tratamiento específico con IGIV o IGSC y por otra, el retraso en el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones infecciosas ante la falta de tratamiento específico (i.e. IGIV o IGSC).

Por lo que formulamos la siguiente pregunta de investigación bajo el formato del constructo PICO (i.e. Pacientes o Población, la Intervención de interés, la Comparación con otra intervención, y el desenlace de interés u Outcome). (Richardson WS, 1995)

P = pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencia primaria

I = tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina G (IG) por vía intravenosa IGIV o subcutánea (IGSC)

C = no dar tratamiento con reemplazo de IGIV o IGSC

O = impacto económico (minimización de costos, costo/efectividad, costo/beneficio, costo/utilidad).

Pregunta de Investigación

¿Es más eficiente, en términos de costo y eficacia, dar tratamiento específico (inmunoglobulina) a pacientes con diagnóstico de Inmunodeficiencias Primarias comparado con el manejo actual de sólo atención de infecciones?

Específicamente la tecnología sanitaria objeto del estudio de evaluación económica (EEE) es el tratamiento de reemplazo con inmunoglobulina G humana (intravenosa o subcutánea) en pacientes con IDP. Indicación aprobada por COFEPRIS y registrada en el Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del Consejo de Salubridad General.

En la literatura científica existen publicados diversos estudios de evaluaciones económicas del tratamiento de pacientes con IDP con IGIV o IGSC mostrando el beneficio del tratamiento en términos de costo/efectividad, costo/beneficio, y costo/utilidad. También se han publicado algunos estudios de minimización de costos entre diferentes formulaciones y/o vías de administración (i.e. IGIV vs IGSC), favoreciendo el uso de IGSC.

Realizamos una búsqueda en Medline a través de PubMed con los términos: ("economics"[MeSH Terms] OR "economics"[All Fields] OR "economic"[All Fields]) AND ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR

"immunoglobulin"[All Fields])) AND (("replantation"[MeSH Terms] OR "replantation"[All Fields] OR "replacement"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) y obtuvimos 87 resultados. Posterior a su lectura y búsqueda manual de otras publicaciones de interés consideramos los siguientes estudios como relevantes y pertinentes para proveer de antecedentes a este estudio de evaluación económica:

Estimación de costos directos anuales de sujetos con IDP no diagnosticados – sistema de salud EUA.

El costo promedio anual por paciente no diagnosticado con IDP es de USD\$42,039.00, conformado por costos médicos directos de atención ambulatoria USD\$22,558.00 y USD\$12,983.00 de atención hospitalaria. Los sujetos afectados acudieron a un médico 27.2 veces más por año y se hospitalizaron 0.7 veces más, con promedio de hospitalización de 5 días. (Bonnet P, 2008)

Estimación de carga económica de pacientes con IDP antes y después del diagnóstico y tratamiento específico con IGIV o IGSC – sistema de salud de EUA.

El diagnóstico de IDP y tratamiento específico con IGIV o IGSC representó disminución de costos generados por procesos infecciosos agudos de USD\$25,299.00 a USD\$7,115.00, por procesos infecciosos graves de USD\$34,229.00 a USD\$4,588.00, por neumonías bacterianas de USD\$28,249.00 a USD\$6,053.00, por días con infección crónica USD\$2,175.00 a USD\$612.00, por días con antibiótico de USD\$946.00 a USD\$414.00, por días de hospitalización de USD\$29,792.00 a USD\$7,913.00, por días perdidos de escuela y/o trabajo de USD\$6,195.00 a USD\$1,625.00, por visitas a médico/hospital/urgencias USD\$11,875.00 a USD\$1,977.00. (Modell V G. B., 2011)

De manera global el costo anual por paciente previo al diagnóstico de IDP fue de USD\$138,760.00. El diagnóstico y tratamiento específico con IGIV o IGSC disminuyó los costos a USD\$60,297.00/paciente/año, resultando en un ahorro promedio de USD\$78,166.00 por paciente por año. (Modell V G. B., 2011)

La carga económica de las IDP no diagnosticadas y tratadas con IGIV o IGSC se ha estimado en USD\$40 billones. (Modell V G. B., 2011)

Otro estudio estimó un ahorro mínimo de USD\$25,342.00 por paciente por año al comparar los costos de pacientes antes y después del diagnóstico de IDP y tratamiento específico con IVIG. (Boyle ML, 2008)

Estimación de la carga económica de inmunodeficiencia común variable (IDCV) – sistema de salud de Irán:

La estimación de costo total anual (i.e. costos directos, costos indirectos, y costos intangibles) por paciente con diagnóstico de IDCV fue de USD\$274,200.00 (rango

de incertidumbre USD\$244,458.00 a USD\$303,860.00). tomando en cuenta la prevalencia reportada en Irán, la carga económica de IDCV resulta en USD\$200 millones. (Sadeghi B, 2015)

El modelo Markov estimó el costo anual de un paciente en USD\$134,700.00 antes del diagnóstico y USD\$128,200 después del diagnóstico y tratamiento con IGIV, generando un ahorro de USD\$6,500.00 por paciente por año y de USD\$4'875,000.00 por año al sistema de salud de Irán. (Sadeghi B, 2015)

El diagnóstico y tratamiento específico con IGIV mejoró la calidad de vida de los sujetos y de acuerdo a los modelos Markov representa un ahorro potencial de US\$29,500 por paciente de acuerdo a la comparación de QALY antes después del diagnóstico. (Sadeghi B, 2015)

De acuerdo a los modelos Markov con el supuesto de aceptación de pago de USD\$50,000/QALY, el costo IGIV USD\$21,273.00 como referencia, resulta en QALY 0.648, y el costo de IGSC USD\$20,065.00; QALY 0.675, obtuvo una relación incremental costo/efectividad de USD\$35,900/QALY documentando costo-efectividad.

Estimación económica de IGSC aplicada en domicilio versus IGIV administrada en hospital – sistema de salud de Suecia:

El costo anual total de IGIV se acerca a los USD\$13,200.00, mientras que IGSC se acerca a los US\$3,100.00. El uso de IGSC en domicilio versus IGIV en hospital podría ahorrar USD\$10,100.00 por paciente por año en el sistema de salud de Suecia. (Gardulf A A. V., 1995)

Estimación de costo efectividad de la terapia de reemplazo con IGIV o IGSC en Reino Unido:

Considerando que no existen evaluaciones económicas de comparaciones directas (i.e. concurrentes y paralelas) de IGIV o IGSC versus no tratamiento. La información disponible ha permitido establecer la relación de costo incremental/efectividad (ICER) del tratamiento de reemplazo con IGIV en sujetos con IDP fue de £30,168/QALY – documentando que el tratamiento con IGIV e IGSC es costo-efectiva en el sistema de salud del Reino Unido. (Liu Z, 2005)

Comparación de IGIV en hospital vs IGSC en domicilio - sistema de salud de Canadá:

Minimización de costos (IGIV en hospital vs IGSC en domicilio con técnica de “puja en jeringa”): El tratamiento con IGSC con redujo los costos por paciente al sistema de salud canadiense en C\$5,736.00 (\$5,035.00 a \$8,739.00) por paciente en un período de 3 años (principalmente por menor uso de personal sanitario). (Martin A, 2012)

Modelo de impacto presupuestal: asumiendo 50% de sujetos con IDP tratados con IGIV cambiaran a IGSC, el ahorro en los primeros 3 años sería de \$1,308 millones (\$1,148 a 2,454 millones) o 37% (36-42%) del presupuesto dirigido a personal y abasto. Esta figura se incrementaría a \$ 1,962 millones o 56% del presupuesto total. (Martin A, 2012)

La evidencia clínica sugiere similitudes entre IGIV e IGSC en términos de desenlaces medidos, con excepción en calidad de vida, que es mayor para pacientes tratados con IGSC. Los análisis de minimización de costos y costo-utilidad se desarrollaron para comparar IGSC autoadministrada, versus IGIV administrada en hospital y el caso hipotético de IGIV administrada en casa. La administración de IGIV en hospital se asoció con menos años de vida ajustados para calidad (QALYS) comparado con IGIV administrada en casa o IGSC con 0.648 vs 0.659 y 0.675, respectivamente, así como mayores costos: C\$21,273.00.00 versus \$19,433.00 y C\$20,065.00. (Ho C, 2008)

El tratamiento con IGSC es la intervención más costo-efectiva con un ICER de C\$39,500.00/QALY. IGSC produce más QALYs (0.675 versus 0.659 de IGIV en domicilio y de 0.648 de IGIV en hospital). El análisis de impacto presupuestal mostró que el sistema de salud canadiense podría ahorrar C\$700 por paciente por año si cambia de IGIV en hospital a IGSC en domicilio. Asumiendo la prevalencia de IDP de 0.0004, y cambiando al 75% de los pacientes con IDP tratados con IGIV a IGSC en domicilio, reflejaría un ahorro de C\$9 millones por año. (Ho C, 2008)

Comparación de IGIV en hospital vs IGIV en domicilio vs IGSSC - sistema de salud de Francia:

Información derivada de simulación – Cambiar de IGIV en hospital a IGSC con bomba de infusión en domicilio supone un ahorro de € 797/año/paciente, y cambiar de IGIV en hospital a IGIV en domicilio supone un ahorro de € 6,099/año/paciente. (Beauté J, 2009) Este acercamiento minimiza el ahorro potencial del uso de IGSC debido al uso de un equipo costoso (i.e. bomba de infusión subcutánea – que representa un gasto anual de € 7,354/paciente). Existe amplia evidencia de que la técnica de puja en jeringa es igual de efectiva, segura y tolerable que usar una bomba de infusión. (Shabaninejad H, 2016) Retirando dicho dispositivo la simulación de minimización de costos favorecería a IGSC en domicilio con técnica de puja en jeringa. (Beauté J, 2009)

Información derivada de micro-costeo en campo - minimización de costos (IGIV en hospital vs IGSC en domicilio con bomba de infusión): El tratamiento con IGSC en domicilio con bomba de infusión representó un costo 25% menor que IGIV en hospital. (Beauté J, 2009)

Comparación de formulación de IGIV liofilizada al 6% versus IGIV líquida al 10% - sistema de salud de Holanda.

El uso de formulación líquida de IGIV al 10% disminuye €59.42 por paciente por infusión, lo que considerando un promedio de 17 infusiones por año representa un ahorro de € 1,010.14 por paciente por año. (Kallenberg CGM, 2007)

Comparación de IGIV administrada en hospital versus formulación de IGSC al 20% administrada en domicilio – sistema de salud de Japón.

Esta evaluación se realizó bajo la perspectiva social y se reportó en términos de puntajes de índice de calidad de vida (LQI) con incremento de 1.01 puntos en el análisis global y de 1.08 en el análisis por protocolo. Esto además generó una disminución del 60% en pérdida de productividad laboral, representando un ahorro mensual por paciente de JPY 10,875.00 bajo este concepto. (Igarashi A, 2014)

Estos estudios muestran los contextos locales o regionales donde fueron desarrollados, y no necesariamente implican resultados transferibles en nuestro sistema de salud. Sin embargo, dichos estudios han servido como evidencia de referencia para establecer un consenso global para implementar políticas de salud que apoyan el tratamiento específico de IDP con IGIV e IGSC como tratamiento de primera línea para IDPs con compromiso del sistema inmune humoral a dosis apropiadas y de por vida. (Chapel H, 2014) Los sistemas de salud de Reino Unido, Francia, Alemania, España, Italia, Estados Unidos de América, Argentina, Brasil, Puerto Rico, Suecia, Suiza contemplan el tratamiento con IGIV e IGSC de pacientes con diagnóstico de IDP independientemente de la edad y peso.

2. Perspectiva del análisis

Esta evaluación económica se hizo bajo la perspectiva del sector público de salud como pagador, conformado por el conjunto de instituciones: SSA, IMSS, ISSSTE, SEDENA, SEMAR y PEMEX. Específicamente desarrollamos un estudio observacional, retrospectivo, de evidencia real (i.e. costos médicos directos) y que evalúa la carga económica de las IDP en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) de pacientes afiliados al Sistema de Protección Social en Salud.

3. Opciones a comparar

Este estudio buscó la estimación del impacto económico que representa **dar un tratamiento específico de reemplazo de anticuerpos con inmunoglobulina humana normal por vía intravenosa (IVIG) de manera periódica cada 21-28 días a dosis de 400-800 mg/kg/dosis o subcutánea de manera periódica cada semana o cada 15 días (IGSC) a dosis de 100-200 mg/kg/dosis, versus no darlo.** El grupo de pacientes de interés corresponde a **sujetos con el diagnóstico de IDP** con defecto en la producción y/o función de anticuerpos (i.e. inmunodeficiencia humoral primaria, agammaglobulinemia congénita, gammaglobulinemia X vinculada, Síndrome Wiskott-Aldrich). Las IDP son enfermedades genéticas y por tanto las manifestaciones acompañan a los sujetos afectados durante toda su vida, por lo que **la duración del tratamiento es en la mayoría de los casos de por vida.**

El tratamiento de reemplazo con IG provee de anticuerpos como moléculas monoméricas de IgG policlonales, poliespecíficas con un perfil de subclases (i.e. IgG1-4) fisiológico y con actividad biológica completa de sus regiones Fab (fracción de unión al antígeno o antigen-binding fraction) y Fc (fracción cristalizable), permitiendo unión al antígeno, neutralización de toxinas, opsonización, facilitación de fagocitosis, activación de inmunoreceptores en neutrófilos y macrófagos, y activación de complemento. La terapia de reemplazo persigue un objetivo bioquímico de normalizar las concentraciones de IgG y un objetivo clínico de disminuir la frecuencia y gravedad de procesos infecciosos en el sujeto tratado. La FDA define eficacia de un producto de IG cuando logra disminuir el número de infecciones bacterianas graves a < 1 evento por año-paciente. (U.S. Food & Drug Administration, 2008)

La inmunoglobulina humana normal (IG) está incluida en Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos dentro del Grupo No. 7 (Enfermedades inmunoalérgicas) con las siguientes indicaciones aprobadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios:

- Uso intravenoso: inmunodeficiencia humoral primaria (IHP), agammaglobulinemia congénita, gammaglobulinemia X vinculada, síndrome Wiskott-Aldrich, púrpura trombocitopénica idiopática, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
- Uso subcutáneo: inmunodeficiencia humoral primaria (IHP), agammaglobulinemia congénita, gammaglobulinemia X vinculada, síndrome Wiskott-Aldrich.

Los pacientes con IDP por defecto en la producción o función de anticuerpos, a partir del primer año de vida, requieren de múltiples hospitalizaciones cada año por infecciones graves (neumonías, gastroenteritis, artritis séptica, meningitis) que se complican dejando secuelas irreversibles principalmente a nivel pulmonar como bronquiectasias y neumopatía crónica, condicionando hipoxia crónica, morbilidad asociada y limitación para la actividad física diaria. Además, las infecciones graves recurrentes y la diarrea persistente, ocasionan de forma secundaria una desnutrición grave que se traduce en complicaciones multisistémicas. Todo lo anterior afecta negativamente a los pacientes en su calidad de vida, así como en su participación comunitaria y social. (Boyle ML, 2008) (Murriel-Vizcaíno R, 2016) (Zebracki K1, 2004)

La comparación de interés en la que se basó este estudio considero por una parte el manejo de los niños con diagnóstico de IDP y su tratamiento con IGIV o IGSC versus la atención de las complicaciones infecciosas ante la falta de tratamiento con IGIV o IGSC.

Los productos de inmunoglobulina humana para uso intravenoso o subcutáneo disponibles en nuestro país incluyen:

Registro	Producto	Laboratorio	Presentaciones disponibles
COFEPRIS / SSA - Uso Intravenoso			
394M2014 SSA	Intratect	Biotest Pharma AG	5% y 10% (IV)

404M96 SSA	Octagam	Octapharma, SA de CV	5% y 10% (IV)
058M93 SSA	Sandoglobulina	CSL Behring AG	3% al 12% (IV)
194M95 SSA	Flebogamma	Grifols México, SA de CV	5% (IV)
206M94 SSA	Pentaglobin	Biotest Pharma AG	5% (IV) (50mg/ml de los cuales: IgG 38mg IgM 6mg IgA 6mg)
215M2009 SSA	Gamunex	Talecris Biotherapeutics	10% (IV / SC)
290M2009 SSA	Kiovig LIQ	Baxter, SA	10% (IV)
189M2008 SSA	Kedrigamma	Kedrion	5% (IV)
103M2012 SSA	Tegeline	LFB	5% (IV)
020M2012 SSA	Higlobin	CSL Behring AG	10% (IV)
COFEPRIS / SSA - Uso subcutáneo			
104M2008 SSA	Subglobin	Octapharma, SA de CV	16.5% (SC)
226M2014 SSA	Hizentra	CSL Behring AG	20% (SC)
COFEPRIS / SSA - Uso intramuscular			
60871 SSA	Beriglobina P	CSL Behring GmbH	320mg/2ml (IM)
592M99 SSA	Gammaglobulina humana pasteurizada	Grifols México, SA de CV	320mg/2ml y 800mg/5ml (IM)

La administración de IGIV requiere la colocación de un acceso venoso periférico, personal de enfermería y médico que vigilen la infusión y conozcan los potenciales efectos adversos de la IG. Tomando en cuenta lo anterior, se puede administrar la IG en el primer y segundo niveles de atención médica, siempre y cuando se capacite correctamente al personal (i.e. enfermería, médico general).

La administración de IGSC, requiere de capacitación a los familiares o al propio paciente para su administración y son ellos mismos quienes aplican el medicamento en su domicilio. Si se mejora el acceso y la cobertura con IG para pacientes con IDP, el tratamiento se podría administrar en cualquier comunidad de nuestro país, limitando costos de traslado y días de escuela/trabajo perdidos para los pacientes y sus familias, además de disminuir los costos para el Sistema de Salud.

4. Tipos de evaluación

Acorde con la Guía GCEEE-2016V1 del Consejo de Salubridad General para evaluar la inclusión de medicamentos, los estudios recomendados para ser presentados pueden ser costo-efectividad, costo-utilidad o minimización de costos.

Sin embargo, en este caso en particular no se está solicitando la inclusión de un producto a un cuadro básico sino la comparación de dos intervenciones de salud.

Para este fin, se considero que un estudio de carga económica permite no sólo comparar las alternativas de diagnóstico y tratamiento sino además permite evaluar cada una de las complicaciones por separado y además estima el uso de recursos para cada generador de costos.

Adicionalmente y en base a la Guía GCEEE-2016V1, se desarrolló un análisis de impacto presupuestal cuantitativo sobre las consecuencias financieras que provocará la adopción y difusión de la nueva intervención de salud sobre el presupuesto.

Para el desarrollo de este estudio se definió un modelo de análisis que permitiera definir generadores de costo, derivados tanto de las etapas de la historia natural de la enfermedad como de las alternativas terapéuticas y la atención de las complicaciones.

El costeo por separado de cada generador facilitó además hacer análisis independiente de cada alternativa y estimar comparaciones de diferentes escenarios terapéuticos. Para definir el impacto económico se evaluaron los costos en que incurre el tratamiento de estos pacientes y el manejo de sus complicaciones.

Con este método además se buscó la estimación del impacto que representa dar un tratamiento específico contra no darlo y dar respuesta a la hipótesis de que podrían existir ahorros significativos con la homologación de un protocolo clínico para pacientes de todas las edades.

El tipo de evaluación económica seleccionada fue un análisis de costos, empleando una metodología de microcosteo para estimar los costos directos de la atención y el uso de cédulas médico-económicas como herramienta para estimar la utilización de recursos.

La perspectiva utilizada para el análisis se desarrolló desde el punto de vista de las Instituciones del Sistema Nacional de Salud (costos médicos directos).

Las fuentes de costos fueron establecidas a partir del tabulador de cuotas de recuperación del Instituto Nacional de Pediatría en el nivel más alto (Nivel K). Esta es una fuente pública puede ser consultada directamente en dicho instituto.

Finalmente generamos un análisis de impacto presupuestal permitiendo cuantificar las consecuencias financieras que provocarían la adopción y difusión del tratamiento específico de pacientes con IDP con IVIG o IGSC, y cuya proyección en el tiempo se muestra en resultados.

5. Datos de eficacia/efectividad y seguridad

Diferentes revisiones sistemáticas y meta-análisis han documentado eficacia, efectividad y seguridad del tratamiento de reemplazo con IGIV e IGSC en pacientes con IDP.

(Shabaninejad H, 2016) (Song J, 2015) (Abolhassani H S. M., 2012) (Orange JS B. B., 2012) (Orange JS G. W., 2010)

Dada la baja incidencia y prevalencia de las IDPs, su gravedad y el establecimiento empírico de la IVIG como tratamiento estándar en sujetos con IDP humoral, no existen ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo evaluando la eficacia y seguridad de IVIG o IGSC. Los estudios realizados a la fecha han sido comparaciones históricas (estudios de antes y después, series de casos, estudios de cohorte retrospectivos o ambispectivos, etc...). Desde finales de 1999 la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (U.S. Food and Drug Administration) estableció los criterios para evaluar la eficacia, efectividad y seguridad de productos de IGIV o IGSC en un formato de ensayo clínico aleatorizado controlado, paralelo, y de no inferioridad en comparación con un producto previamente autorizado, evaluando la variable de interés principal de tasa anual de infección bacteriana grave (i.e. bacteremia/sepsis, meningitis bacteriana, osteomielitis/artritis séptica, neumonía bacteriana, y absceso visceral), que debe ser < 1 evento por año paciente, con un nivel estadístico de significancia < 0.01

Los principales desenlaces de eficacia y efectividad con efecto positivo (favorece la intervención con IGIV/IGSC) han sido:

- Concentraciones de IgG sérica obtenidos con el tratamiento.
- Tasa anualizada de procesos infecciosos.
- Tasa anualizada de procesos infecciosos bacterianos graves.
- Incidencia y tasa anualizada de días perdidos laborales o escolares.
- Incidencia y tasa anualizada de hospitalizaciones por proceso infeccioso.
- Incidencia y tasa anualizada de días con antibiótico.
- Calidad de vida.
- Satisfacción con la intervención.

Los principales desenlaces de seguridad estudiados han sido:

- Frecuencia de eventos adversos.
- Tasa de eventos adversos por número de infusiones.

Respaldada por esta evidencia la administración de IGIV/IGSC es el tratamiento de primera línea para pacientes con diagnóstico de IDP con compromiso en la función humoral (i.e. deficiencia en la producción y/o función de anticuerpos). (Secretaría de Salud, 2016) (U.S. Food and Drug Administration, 2016) (U.S. Food and Drug Administration, 2017) (European Medicines Agency, 2016).

En términos de eficacia, las dos intervenciones presentan resultados basados en la reducción del número y gravedad de las infecciones que estos pacientes presentan habitualmente.

Por una parte, en la bibliografía del estudio se refieren todos los artículos consultados y que fueron obtenidos de las principales fuentes de información médico-científica: MEDLINE, Pubmed, Cochrane, IMBIOMED y LILACS.

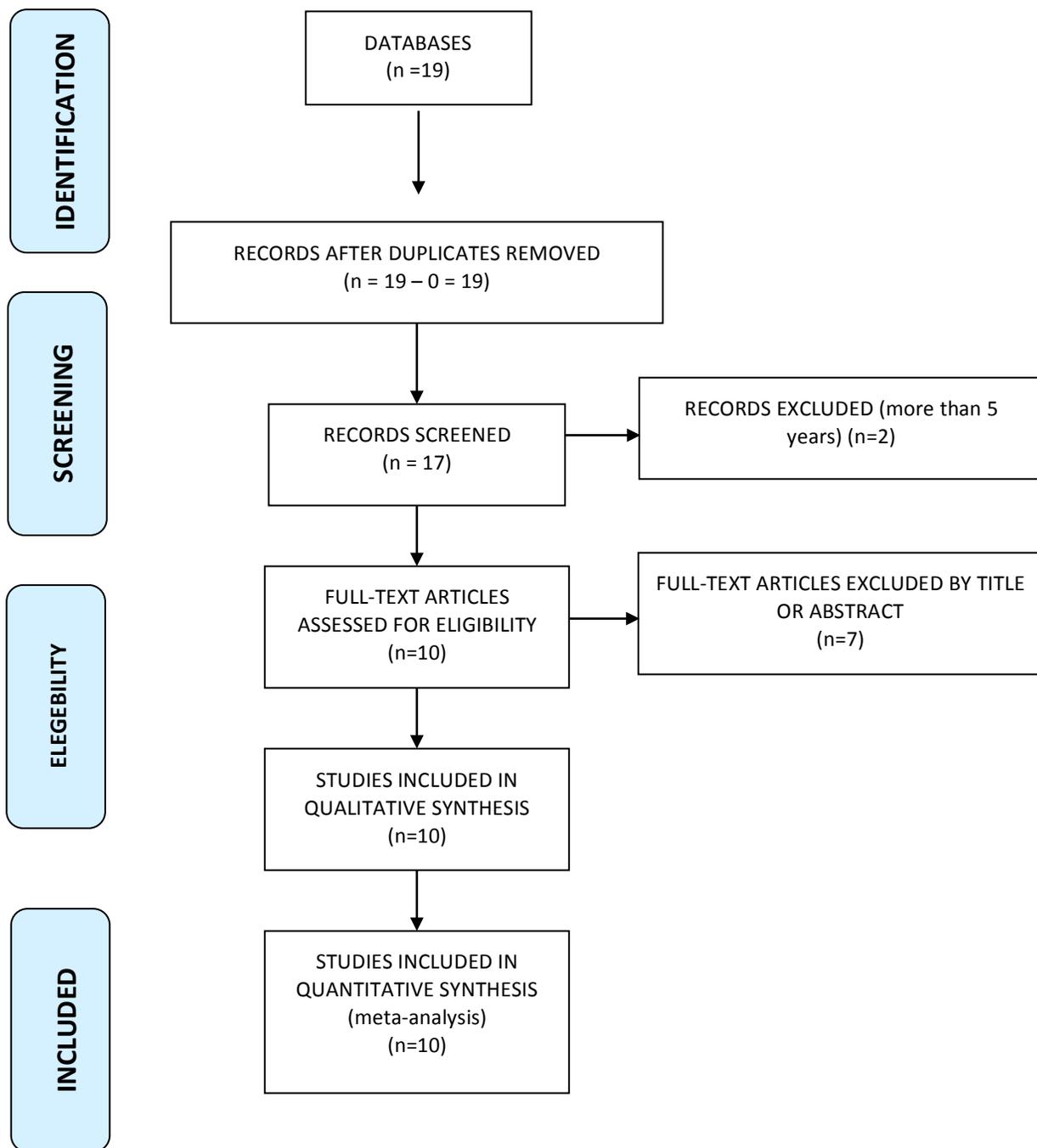
De acuerdo con la metodología PICO, los términos MeSH de la investigación utilizados fueron: (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields])) AND "primary immunodeficiency"[All Fields] AND ("economics"[Subheading] OR "economics"[All Fields] OR "cost"[All Fields] OR "costs and cost analysis"[MeSH Terms] OR ("costs"[All Fields] AND "cost"[All Fields] AND "analysis"[All Fields]) OR "costs and cost analysis"[All Fields]).

Por otra parte, al ser un estudio observacional, retrospectivo, de evidencia real, la información clínica relevante se obtuvo a partir de los propios expedientes clínicos de cada uno de los 109 pacientes evaluados.

Como criterios de inclusión se consideraron los estudios publicados sobre el diagnóstico específico de Inmunodeficiencia Primaria y sus variantes: Agammaglobulinemia, Inmunodeficiencia Común Variable, Inmunodeficiencia Combinada y Otras Inmunodeficiencias Primarias.

Como criterios de exclusión no se incluyeron los estudios sobre pacientes con diagnóstico de inmunodeficiencias secundarias o adquiridas.

La metodología PRISMA se ilustra a continuación:



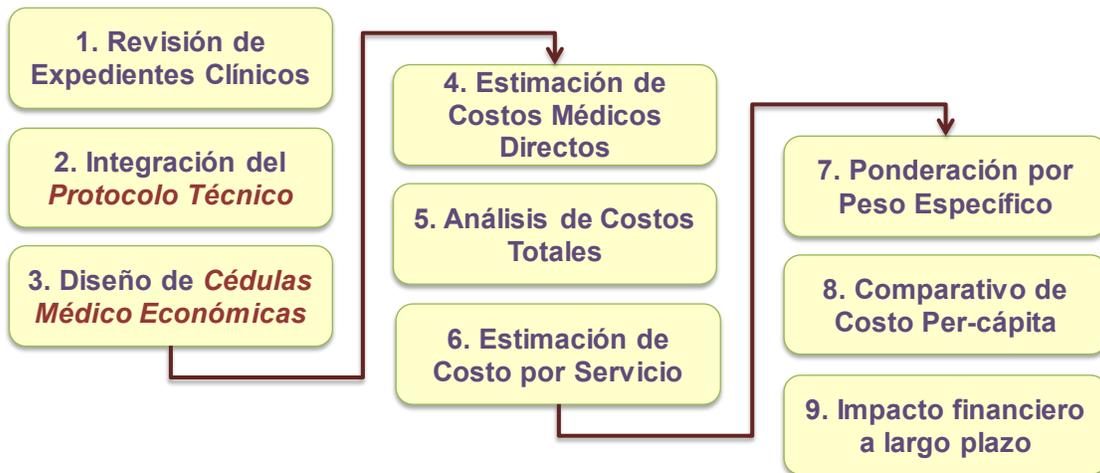
6. Medida y evaluación de resultados

La medida de resultados se basó en el costo y frecuencia de las infecciones presentadas con y sin tratamiento específico. No se evaluaron los costos de reacciones adversas por no ser estadísticamente significativos.

Para determinar un protocolo homologado de atención y definir el uso real de recursos en salud se realizó una revisión exhaustiva y se consultaron diferentes fuentes de la literatura médica publicada. Además de ello, la revisión de expedientes clínicos y la colaboración directa del grupo de inmunólogos pediatras participantes en el estudio, permitió definir el grado de heterogeneidad en los tratamientos establecidos y establecer un protocolo homologado.

A partir del protocolo y acorde con la metodología para la estimación de costos (Figura 3.1) se definieron los generadores de costo y se diseñaron las cédulas médico económicas para facilitar el microcosteo del uso de recursos.

Figura 3.1 Metodología para la Estimación de Costos.



Los generadores de costo derivaron tanto del flujo natural que el paciente recorre para la atención de su enfermedad pasando por los diferentes servicios hospitalarios, como también de las posibles complicaciones propias de la historia natural de la enfermedad.

En la siguiente figura se esquematiza cómo fueron seleccionados los generadores de costo.

Figura 5.2 Generadores de Costo.



Derivado de esta esquematización los generadores de costo seleccionados fueron:

- Diagnóstico y tratamiento de agammaglobulinemia
- Diagnóstico y tratamiento de inmunodeficiencia común variable
- Diagnóstico y tratamiento de inmunodeficiencia combinada
- Diagnóstico y tratamiento de otras inmunodeficiencias
- Diagnóstico y tratamiento de neumonía

- Diagnóstico y tratamiento de otitis media aguda
- Diagnóstico y tratamiento de IRA/faringoamigdalitis
- Diagnóstico y tratamiento de sinusitis
- Diagnóstico y tratamiento de artritis séptica
- Diagnóstico y tratamiento de gastroenteritis
- Diagnóstico y tratamiento de meningitis

7. Utilización de recursos y costos

Para estimar el uso de los recursos utilizados para diagnóstico, tratamiento y manejo de las complicaciones de IDP en sus diferentes variantes, tales como recursos humanos, infraestructura física, estudios necesarios y medicamentos, se diseñaron cédulas médico-económicas para cada uno de los generadores de costos explicados previamente.

Las cédulas médico-económicas contienen cinco apartados principales que costean por separado la utilización de recursos:

- Recursos Humanos. Se refiere al costo generado por consulta médica general, de especialidad y subespecialidad.
- Urgencias. Se refiere a la utilización del servicio hospitalario de urgencias.
- Hospitalización. Se refiere a la utilización del servicio de hospitalización y en su caso, de terapia intensiva.
- Auxiliares de diagnóstico. Se refiere al uso de análisis de laboratorio y estudios de gabinete necesarios en cada generador de costo.
- Tratamiento farmacológico. Se refiere al uso de medicamentos y establece un promedio general o ponderado de las alternativas terapéuticas.

En todos los casos se evaluó el costo de cada generador por separado, a saber: costo por uso de recursos humanos (incluyendo los costos por consultas e interconsultas), costo por servicio utilizado (horas en urgencias, días cama en hospitalización, días cama en terapia intensiva y horas en cirugía), costo unitario y total por los análisis de laboratorio y los estudios de gabinete, y el costo por las diferentes alternativas de tratamiento, tanto para el tratamiento específico (inmunoglobulinas endovenosas y subcutáneas a diferentes concentraciones) como el tratamiento de las infecciones (antibióticos y antiinflamatorios).

Acorde con la guía GCEEE-2016V1 todo el análisis consideró únicamente costos médicos directos desde la perspectiva del Instituto Nacional de Pediatría así como los costos médicos ocasionados directamente como consecuencia del insumo para la salud bajo estudio.

En el estudio no se consideraron los costos asociados al mantenimiento de equipos, actualizaciones de software y hardware y los correspondientes a los consumibles, accesorios y refacciones, Tampoco se consideró el costo de capacitación especializada para el personal.

Tampoco se consideraron los costos directos no médicos ocurridos fuera de los servicios médicos ni los costos indirectos referidos a pérdida de productividad remunerada o no.

Las cantidades y los costos de los recursos utilizados se presentan por separado y desde la perspectiva del Instituto Nacional de Pediatría y se describen en suficiente detalle, a nivel de micro-costeo, como costos unitarios y costos totales.

La principal fuente de costos utilizada para evaluar el uso de recursos fue el tabulador de cuotas de recuperación del propio instituto a nivel K (costo real). Para el caso de los medicamentos los costos utilizados fueron obtenidos directamente de las licitaciones públicas más recientes y se refieren directamente en el estudio.

La metodología empleada para el desarrollo del estudio se definió a partir de un modelo de análisis que permitiera definir generadores de costo, derivados tanto de las etapas de la historia natural de la enfermedad como de las alternativas terapéuticas y la atención de las complicaciones.

El costeo por separado de cada generador facilitó además hacer análisis independiente de cada alternativa y estimar comparaciones de diferentes escenarios terapéuticos. Para definir el impacto económico se evaluaron los costos en que incurre el tratamiento de estos pacientes y el manejo de sus complicaciones.

Con este método además se buscó la estimación del impacto que representa dar un tratamiento específico contra no darlo y dar respuesta a la hipótesis de que podrían existir ahorros significativos con la homologación de un protocolo clínico para pacientes de todas las edades.

8. Horizonte temporal del análisis

Se incluyeron 109 casos de pacientes con IDP, registrados y atendidos durante el período de 2010 a 2017 en el Instituto Nacional de Pediatría correspondiendo a: Agammaglobulinemia 20%, Inmunodeficiencia Común Variable 13%, Inmunodeficiencia Combinada 33%, Otras IDP humorales 34%.

Para definir el horizonte del estudio se consideró el uso de recursos a partir de la información registrada en los expedientes clínicos de los 109 casos y posteriormente se determinó el costo anual de cada uno de ellos.

Sin embargo para el análisis de impacto presupuestal se realizó una proyección que consideró cinco años por retraso diagnóstico y once años después de inicio de tratamiento, haciendo un horizonte de 16 años.

9. Tasa de descuento para costos y beneficios

Con base en la guía GCEEE-2016V1 y tomando en cuenta los principios de preferencias inter-temporales y de costo de oportunidad, se consideró una tasa de descuento del 5% anual.

10. Modelización

Dado el tipo de estudio realizado, carga económica de la enfermedad por evidencia de vida real, no fue necesario extrapolar datos de estudios clínicos internacionales.

El modelo se realizó a partir de la historia natural de la enfermedad representando los elementos más relevantes, que fueron definidos como generadores de costo y se evaluó tanto la frecuencia como su peso económico.

La simplicidad y flexibilidad del modelo facilita la toma de decisiones y explica con claridad las variables utilizadas en el ejercicio de modelación y las fuentes de donde fueron obtenidas.

11. Variabilidad e incertidumbre

Aun cuando en el caso de evaluaciones económicas completas se requiere realizar un análisis de sensibilidad para reducir la incertidumbre, para este estudio de carga de la enfermedad se consideró que la variación de los parámetros afectaría de la misma forma ambas intervenciones de salud y por ello no se desarrolló. De cualquier forma la modelización permite modificar los parámetros a juicio de los decisores.

12. Equidad

Este tema se trata de manera más amplia en el apartado de Aceptabilidad Social.

13. Presentación de resultados

El número total de casos registrados con diagnóstico de IDP en el Instituto Nacional de Pediatría del período 2010 a 2017 fue de 109 (agammaglobulinemia 20%, inmunodeficiencia común variable 13%, inmunodeficiencia combinada 33% y otras inmunodeficiencias 34%).

Figura 4.1 Casos totales de IDP en el INP

CASOS TOTALES (INP)		
Tabla de Incidencia por tipo de IDP	Casos	Porcentaje
Agammaglobulinemia	22	20%
Inmunodeficiencia Común Variable	14	13%
Inmunodeficiencia Combinada	36	33%
Otras IDP	37	34%
Total	109	

El número de infecciones anuales que se presentaron por pacientes antes de tratamiento fue de 21.7 veces y después de tratamiento 9.6 veces. La infección que más se presentó antes de tratamiento fue sinusitis 4.6 veces por año contra 2 veces después de tratamiento.

Figura 4.2 Infecciones al año antes y después de tratamiento.

INFECCIONES AL AÑO Fuentes: (1) Jeffrey Model (2) INP				
TIPO	SIN TX		CON TX	
	Número	Porcentaje	Número	Porcentaje
Neumonía	2.8	12.9%	0.6	2.8%
Otitis Media Aguda	4.2	19.3%	2	9.2%
IRA / Faringoamigdalitis	6	27.6%	4	18.4%
Sinusitis	4.6	21.2%	2	9.2%
Artritis séptica	0.1	0.5%	0.01	0.0%
Gastroenteritis Infecciosa	4	18.4%	1	4.6%
Meningitis Viral	0.03	0.1%	0.003	0.0%
Total	21.73		9.613	

Los costos médicos directos estimados para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones más frecuentes se muestran en la siguiente tabla.

Figura 4.3 Costo directo de las infecciones.

	COSTOS DIRECTOS DE INFECCIONES EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS					
	Consultas	Urgencias	Hospitalización	Estudios	Medicamentos	Costo total
Neumonía	18,765.00	3,768.00	99,953.00	22,483.00	467.84	145,436.84
Otitis Media Aguda	3,004.00	-	-	202.00	186.09	3,392.09
IRA / Faringoamigdalitis	2,376.00	-	-	202.00	28.35	2,606.35
Sinusitis	3,004.00	-	-	2,341.00	292.89	5,637.89
Artritis séptica	36,135.00	1,884.00	36,020.00	10,527.00	709.03	85,275.03
Gastroenteritis	18,629.00	4,396.00	11,096.00	3,856.00	222.23	38,199.23
Meningitis	19,503.00	5,024.00	46,482.00	10,712.00	12.00	81,733.00
TOTALES	\$101,416.00	\$ 15,072.00	\$ 193,551.00	\$50,323.00	\$ 1,918.43	362,280.43

El total anualizado de costos directos de las infecciones más comunes se estimó en 362 mil pesos (Consultas \$101,416; Urgencias \$15,072.00 Hospitalización \$193,551.00 Estudios \$50,323.00 y Medicamentos \$1,918.43).

La intervención más costosa fue diagnóstico y tratamiento de neumonía, cuya utilización de recursos estimada fue de 145 mil pesos.

Con base en la frecuencia estimada de infecciones por paciente y los costos de las mismas, el total estimado antes del tratamiento fue de 626 mil pesos y después de tratamiento fue de 155 mil pesos.

Figura 4.4 Costo anual de las infecciones por paciente, antes y después de tratamiento.

	COSTO DE EVENTOS AL AÑO			
	SIN TX		CON TX	
	FREC	TOTAL	FREC	TOTAL
Neumonía	2.80	407,223.14	0.60	87,262.10
Otitis Media Aguda	4.20	14,246.79	2.00	6,784.19
IRA / Faringoamigdalitis	6.00	15,638.07	4.00	10,425.38
Sinusitis	4.60	25,934.30	2.00	11,275.78
Artritis séptica	0.10	8,527.50	0.01	852.75
Gastroenteritis	4.00	152,796.93	1.00	38,199.23
Meningitis	0.03	2,451.99	0.00	245.20
Total Anual	21.73	626,818.73	9.61	155,044.63
		Reducción	75.3%	\$ 471,774

El costo total de las infecciones por año en todos los casos registrados del INP antes de tratamiento fue de 68.3 millones de pesos

Figura 4.5 Costo total anual de las infecciones por todos los pacientes del INP antes de tratamiento.

COSTO TOTAL DE LOS CASOS DEL INP	
COSTO INFECCIONES	626,818.73
CASOS	109
COSTO TOTAL	68,323,241.43

Por otra parte, el costo unitario anualizado por diagnóstico y tratamiento de las IDP por paciente, incluyendo el costo de las infecciones que se presentan después de tratamiento fue de 354 mil pesos (Consultas \$8,876; Urgencias \$5,024; Hospitalización \$2,241; Estudios \$2,668; Medicamentos 180,652; Infecciones \$155,044)

Figura 4.6 Costo unitario anualizado del diagnóstico y tratamiento de las IDP.

COSTO UNITARIO POR TRATAMIENTO DE IDP						
Consultas	Urgencias	Hospital	Estudios	Medicamentos	Infecciones	Costo total
8,876.00	5,024.00	2,241.00	2,668.00	180,652.82	155,044.63	354,506.45

Este costo total estimado para pacientes diagnosticados y tratados se multiplicó por el número de casos totales del INP y produjo la cantidad de 38.6 millones de pesos.

Figura 4.7 Costo total del manejo de las IDP en todos los casos registrados en el INP.

	COSTO TOTAL POR CASOS EN EL INP	
	N	TOTAL
Agammaglobulinemia	22	7,799,141.90
Inmunodeficiencia Común Variable	14	4,963,090.30
Inmunodeficiencia Combinada	36	12,762,232.20
Otras IDP	37	13,116,738.65
Total Anual	109	38,641,203.06

De esta forma se obtuvo un comparativo de costos mostrando que después de iniciar el tratamiento el ahorro estimado anual fue de 29.6 millones de pesos considerando a todos los 109 casos registrados en el INP.

Considerando la población de referencia del INP (población de 17.3 millones) los costos anuales per cápita estimados fueron de \$3.95 antes de tratamiento y \$2.23 después de tratamiento.

Figura 4.8 Comparativo de costos directos totales para todos los casos registrados en el INP.

COMPARATIVO DE COSTOS POR NÚMERO DE CASOS EN INP		
N=34	TOTAL	COSTO PER CÁPITA
Sin tratamiento (retraso diagnóstico)	\$ 68,323,241.43	\$ 3.95
Diagnóstico y tratamiento de IDP's	\$ 38,641,203.06	\$ 2.23
DIFERENCIA	\$ 29,682,038.37	\$ 1.71

Finalmente la corrida financiera estimó que el retraso por 5 años (lo que habitualmente sucede), en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes implica un gasto de hasta 3.1 millones de pesos por paciente y que sólo alcanza a ser recuperado hasta 14 años después, es decir 9 años después de iniciado el tratamiento.

14. Transferibilidad de resultados

El estudio es suficientemente transparente en la descripción de los datos e hipótesis utilizadas en el modelo, de tal manera que es posible transferir los resultados y conclusiones a otros contextos distintos. De hecho el modelo distingue claramente entre la eficacia, efectividad y costo de las intervenciones y facilita la modificación de los parámetros, lo que le da la flexibilidad para transferir los resultados.

15. Limitaciones del estudio

El estudio de evaluación económica basada en evidencia real no consideró antibióticos de segunda elección. Para el estudio sólo se consideraron medicamentos de primera elección basados en la práctica del Instituto Nacional de Pediatría.

16. Conclusiones

El diagnóstico y tratamiento oportuno de las IDP con IG disminuye el costo per cápita de la atención clínica hospitalaria en 1.87 pesos mexicanos (3.96 vs 2.10 pesos mexicanos; $p < 0.001$), lo que representa un ahorro aproximado del 47% anual.

Este ahorro en el costo per cápita podría utilizarse para incluir nuevas intervenciones de salud en los catálogos de beneficios que se ofrecen a la población afiliada.

17. Conflicto de interés

El Dr. Francisco Javier Espinosa Rosales, el Dr. Juan Carlos Bustamante Ogando y la Lic. Mayela García Ramírez, declaran no tener conflicto de interés

El Dr. Humberto Maciel es empleado de CSL Behring.

El Dr. Armando Partida Gaytán es empleado de GlaxoSmithKline México.

2.5 Medicamentos incluidos en el Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud

La inmunoglobulina humana normal (IG) está incluida en Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos dentro del Grupo No. 7 (Enfermedades inmunoalérgicas) con las siguientes indicaciones aprobadas por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios:

- Uso intravenoso: inmunodeficiencia humoral primaria (IHP), agammaglobulinemia congénita, gammaglobulinemia X vinculada, síndrome Wiskott-Aldrich, púrpura trombocitopénica idiopática, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica.
- Uso subcutáneo: inmunodeficiencia humoral primaria (IHP), agammaglobulinemia congénita, gammaglobulinemia X vinculada, síndrome Wiskott-Aldrich.

La IG es un medicamento costo/efectivo para el tratamiento de reemplazo de las IDP con defecto en la producción y/o función de anticuerpos. (Shabaninejad H, 2016) (Song J, 2015) (Abolhassani H S. M., 2012) (Orange JS B. B., 2012) (Orange JS G. W., 2010)

La IG es el tratamiento de primera línea para IDP con defecto en la producción y/o función de anticuerpos. Existen diversas formulaciones aprobadas por FDA, EMA y específicamente en nuestro país COFEPRIS:

Registro	Producto	Laboratorio	Presentaciones disponibles
COFEPRIS / SSA - Uso Intravenoso			
394M2014 SSA	Intratect	Biotest Pharma AG	5% y 10% (IV)
404M96 SSA	Octagam	Octapharma, SA de CV	5% y 10% (IV)
058M93 SSA	Sandoglobulina	CSL Behring AG	3% al 12% (IV)
194M95 SSA	Flebogamma	Grifols México, SA de CV	5% (IV)
206M94 SSA	Pentaglobin	Biotest Pharma AG	5% (IV) (50mg/ml de los cuales: IgG 38mg IgM 6mg IgA 6mg)
215M2009 SSA	Gamunex	Talecris Biotherapeutics	10% (IV / SC)

290M2009 SSA	Kiovig LIQ	Baxter, SA	10% (IV)
189M2008 SSA	Kedrigamma	Kedrion	5% (IV)
103M2012 SSA	Tegeline	LFB	5% (IV)
020M2012 SSA	Higlobin	CSL Behring AG	10% (IV)
COFEPRIS / SSA - Uso subcutáneo			
104M2008 SSA	Subglobin	Octapharma, SA de CV	16.5% (SC)
226M2014 SSA	Hizentra	CSL Behring AG	20% (SC)
COFEPRIS / SSA - Uso intramuscular			
60871 SSA	Beriglobina P	CSL Behring GmbH	320mg/2ml (IM)
592M99 SSA	Gammaglobulina humana pasteurizada	Grifols México, SA de CV	320mg/2ml y 800mg/5ml (IM)

2.6 Adherencia a normas éticas profesionales.

Las principales preocupaciones desde el punto de vista ético que involucran la atención a pacientes con IDP son las derivadas de la marginación o exclusión de las y los pacientes y sus familias de una vida social integral, así como de los ocasionados por una falla en la cobertura de todas las necesidades en atención a la salud para estas personas. Dado que el tratamiento oportuno y adecuado previene complicaciones peligrosas y permite a pacientes con IDP llevar una vida normal, garantizar su acceso al tratamiento es una prioridad también desde el punto de vista ético. (Borski K, 2015) (Norheim OF, 2016)

2.6.1 Existencia de Guías de la Práctica Clínica.

Uno de los requisitos para poder cumplir con las obligaciones hacia los pacientes con IDP, desde el punto de vista científico, pero también ético es demostrar la utilidad de los tratamientos y la existencia de guías de práctica clínica que avalen las intervenciones médicas necesarias para estos pacientes.

Existen múltiples guías de práctica clínica publicadas por sociedades internacionales de especialistas que avalan el uso de IG en pacientes con IDP con el fin de mejorar su pronóstico y su calidad de vida. La efectividad y seguridad del tratamiento con IG ha sido demostrada mediante la realización de estudios clínicos, y es respaldada por los grupos más importantes de especialistas en la materia. (Schroeder HW, 2012)

Dado que el tratamiento adecuado con IG es uno de los aspectos más importantes en el tratamiento de la mayoría de pacientes con IDP, se han desarrollado múltiples guías para el

uso de IGIV e IGSC. A continuación, enlistamos las guías clínicas más relevantes que sustentan el uso de IG en pacientes con IDP, y que demuestran que es un tratamiento probado y aceptado a nivel mundial como indispensable para mejorar la salud de estos pacientes:

- A) Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. (Condino-Neto A, 2014)
- B) I Consenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Imunodeficiências Primárias. (Costa-Carvalho BT C.-N. A., 2010)
- C) EU PID Consensus Statement Executive Summary. Consensus Conference on Primary Immunodeficiencies 2006. (European Primary Immunodeficiency Consensus Statement, 2006)
- D) Use of intravenous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: a working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. (Yong PL, 2010)
- E) Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. (Orange JS H. E., 2006)
- F) The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. (Shehata N, 2010)
- G) Eight Guiding Principles for Effective Use of IVIG for Patients with Primary Immunodeficiency. (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2011)
- H) Immune Deficiency Foundation (IDF). Clinical Focus on Primary immunodeficiencies: “Diagnostic Approaches to Antibody Deficiencies”. 2015; 17. (Sullivan KE, 2015)
- I) Immune Deficiency Foundation (IDF). Clinical Focus on Primary immunodeficiencies: “Subcutaneous Immunoglobulin Replacement”. (Bonilla FA D. C., 2015)
- J) Immune Deficiency Foundation (IDF) Guide for Nurses: “Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases. (Buckley RH, 2016)

2.6.2 Existencia de personal de la salud para la atención de la enfermedad (certificado y/o capacitado).

En nuestro país, existen médicos especializados en el diagnóstico y tratamiento de las IDP. La sub-especialidad en Alergia e Inmunología Clínica está avalada por la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y por la Secretaría de Educación Pública, incluye en su programa de estudios el conocimiento sobre diagnóstico y tratamiento de las IDP, y puede ser realizada tanto por médicos internistas como por pediatras en distintos centros hospitalarios del país. El Consejo Mexicano de Alergia e Inmunología (CONICA, <http://www.conica.org.mx>), el Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA, <http://cmica.org.mx>) y el Colegio Mexicano de Pediatras Especialistas en Alergia e Inmunología Clínica (COMPEDIA, <http://www.compedia.org.mx>) certifican a los

médicos con esta especialidad en el país. Además, desde 2009 existe un Curso de Alta Especialidad en Inmunodeficiencias avalado por la UNAM e impartido en el Instituto Nacional de Pediatría.

Hasta el momento actual, existen 33 centros en el país que han registrado pacientes con IDP en el registro de LASID. Dichos centros cuentan con inmunólogos especializados y capacitados para atender a estos pacientes. En años recientes, médicos de primer contacto y especialistas se han ido familiarizando con el diagnóstico de IDP y con el uso de IG, y existen centros con personal médico y de enfermería bien capacitados para la administración de IGIV e IGSC. Además, la Fundación Mexicana para Niñas y Niños con Inmunodeficiencias Primarias A.C. (FUMENI) en conjunto con inmunólogos certificados imparte anualmente cursos-taller para mejorar el conocimiento sobre diagnóstico y tratamiento de IDP entre médicos de primer contacto en diferentes Estados de la República Mexicana. A la fecha ha capacitado a más de 4000 médicas y médicos de primer contacto.

Es importante recalcar que los requisitos para la administración de IGIV consisten en: la colocación de un acceso venoso periférico, personal de enfermería y médico que vigilen la infusión y conozcan los potenciales efectos adversos de la IG. Por tal motivo, se puede capacitar a personal médico y paramédico en el primer y segundo niveles de atención médica para lograr administrar el tratamiento a todos los pacientes con IDP. Respecto a la IGSC, se capacita a los familiares o al propio paciente para su administración y son ellos mismos quienes aplican el medicamento en su domicilio.

Referencias

- Abolhassani H, A. A. (2011). Health policy for common variable immunodeficiency: burden of the disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 21(6), 454-8.
- Abolhassani H, S. M. (2012). Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol*, 32(6), 1180-92.
- Abolhassani H, S. M. (2012). Home-based subcutaneous immunoglobulin versus hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol*, 32(6), 1180-92. doi:10.1007/s10875-012-9720-1
- Aghamohammadi A, B. A. (2011). Impact of delayed diagnosis in children with primary antibody deficiencies. *J Microbiol Immunol Infect*, 44(3), 229-34.
- Aghamohammadi A, M. A. (2011). Health-Related Quality of Life in Primary Antibody Deficiency. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 10(1), 47-51. doi:010.01/ijaai.4751
- American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. (2011). *Eight Guiding Principles for Effective Use of IVIG for Patients with Primary Immunodeficiency*. Retrieved from <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/11/Guiding-Principles-I.pdf>
- Aris Angelis, D. T. (2015). Socio-economic burden of rare diseases: A systematic review of cost of illness evidence. *Health Policy*, 119, 964-979.
- Beauté J, L. P. (2009). Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol*, 160, 240-245. doi:10.1111/j.1365-2249.2009.04079.x
- Becerril-Ángeles M, N.-V. M.-P.-R. (2016). Hospital Discharges and Mortality for PID in Mexico from 2004 to 2014. *17th Annual Meeting of the European Society for Immunodeficiencies*. Barcelona.
- Berger M. (2004). Subcutaneous immunoglobulin replacement in primary immunodeficiencies. *Clin Immunol*, 112(1), 1-7.
- Bonilla FA, B. I.-C.-R. (2016). ICON: international consensus document for common variable immunodeficiency (CVID). *J Allergy Clin Immunol Pract*, 36(3), 173-178.
- Bonilla FA, D. C. (2015, June). *Clinical Focus on Primary immunodeficiencies: "Subcutaneous Immunoglobulin Replacement"*. Retrieved from https://primaryimmune.org/sites/default/files/publications/ClinicalFocus_SCIG_2015_1.pdf
- Bonilla FA, K. D. (2015). Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 136(5), 1186-1205.
- Bonnet P. (2008). *Undiagnosed primary immunodeficiency disorders are associated with substantial healthcare cost and resource use*. Retrieved from Baxter International Inc.: http://baxter.com.sg/press_room/press_releases/2008/03-15-08-burden_of_illness.html
- Borski K. (2015). Ethical Issues in Rare Diseases. *Developmental Period Medicine*, 19(4), 533-5.
- Boyle JM, B. R. (2007). Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol*, 27(5), 497-502.

- Boyle ML, S. C. (2008). *Immune Deficiency Foundation*. Retrieved from https://www.primaryimmune.org/sites/default/files/publications/Impact-of-Intravenous-Immunoglobulin_1.pdf
- Buckley RH, Y. M. (2016). *Immune Deficiency Foundation (IDF) Guide for Nurses: "Immunoglobulin Therapy for Primary Immunodeficiency Diseases"*. Retrieved from <https://primaryimmune.org/sites/default/files/publications/IDF-Guide-for-Nurses-4th-Edition.pdf>
- Chapel H, P. J. (2014). Primary Immune Deficiencies – Principles of Care. *Front Immunol*, 5, 627. doi:10.3389/fimmu.2014.00627
- Condino-Neto A, C. C. (2014). Guidelines for the use of human immunoglobulin therapy in patients with primary immunodeficiencies in Latin America. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 42(3), 245-260.
- Consejo de Salubridad General. (2017). *Gastos Catastróficos*. Retrieved from Lineamientos: http://csg.gob.mx/descargas/pdfs/gastos_catastroficoss/lineamientos/Lineamientos_Priorizacion_Enfermedades_Ocasionan_Gastos_CatastrOficos_26.06.2017.pdf
- Coria-Ramírez E, E.-P. S.-R.-C.-G. (2010). Panorama epidemiológico de las inmunodeficiencias primarias en México. *Revista Alergia México*, 57(5), 159-163.
- Costa-Carvalho BT, C.-N. A. (2010). I COnsenso Brasileiro sobre o Uso de Imunoglobulina Humana em Pacientes com Inmunodeficiencias Primarias. *Rev Bras Alerg Immunopatol*, 10, 104-16.
- Costa-Carvalho BT, G. A.-R. (2014). Attending to Warning Signs of Primary Immunodeficiency Diseases Across the Range of Clinical Practice. *J Clin Immunol*, 34(1), 10-22.
- Diario Oficial de la Federación. (2015). *5ta Actualización de las Ediciones 2014 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Grupo 7 Enfermedades Inmunológicas*. Retrieved from http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5419140&fecha=08/12/2015
- Diario Oficial de la Federación. (2017). *Reglas de Operación del Programa Seguro Médico Siglo XXI para el Ejercicio Fiscal 2017*. Retrieved from http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5468228&fecha=30/12/2016
- Diario Oficial de la Federación. (2017). *Reglas de Operación del Programa Seguro Médico Siglo XXI, para el ejercicio fiscal 2017*. Retrieved from <http://www.seguro-popular.gob.mx/images/Contenidos/sxxi/Reglas%20de%20Operaci%C3%B3n%20Programa%20SMSXXI%202017.pdf>
- Eibl MM. (2008). History of Immunoglobulin Replacement. *Immunol Allergy Clin N Am*, 737-764.
- Espinosa-Rosales FJ, E.-P. S.-B.-G.-N.-S.-M.-C.-J.-V.-C.-G.-C. (2016). Current epidemiological view of PID in Mexico. *17th Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies*, (pp. ESID6-0423). Barcelona, Spain.
- European Medicines Agency. (2016). *EMEA-001797-PIP01-15*. Retrieved from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Paediatric-investigation-plan_summary/2016/07/WC500210082.pdf
- European Primary Immunodeficiency Consensus Statement. (2006). *European Primary Immunodeficiency Consensus Statement*. Retrieved from http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2005/action1/docs/action1_2005_frep_01_en.pdf

- FUNDAR, Centro de Análisis e Investigación, A.C. (2012). *Acceso económico a la salud*. Retrieved from <http://www.fundar.org.mx/mexico/pdf/accesoeconomico.pdf>
- García-Cruz ML, C. R.-M.-P. (2002). Registro de inmunodeficiencias primarias en pacientes mexicanos en una institución de tercer nivel: experiencia de 30 años. *Alergia e Inmunol Pediatr*, 11, 48-66.
- García-García T, S.-B. A.-H. (2016). Clinical and Mutational features of X-linked agammaglobulinemia in Mexico. *Clin Immunol*, 165, 38-44. doi:10.1016/j.clim.2016.02.010
- Gardulf A, A. V. (1995). Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*, 345(8946), 365-9.
- Gardulf A, M. G. (1995). A comparison of the patient-borne costs of therapy with gamma globulin given at the hospital or at home. *Int J Technol Assess Health Care*, 11(2), 345-353.
- Gathman B., C. M. (2014). Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 134, 116-126.
- Gathmann B, M. N. (2014). Clinical Picture and Treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*, 134(1), 116-126. doi:10.1016/j.jaci.2013.12.1077
- Guaní-Guerra E, J.-R. A.-R.-Á.-G.-R.-M. (2017). Disease burden for patients with primary immunodeficiency diseases identified at reference hospitals in Guanajuato, Mexico. *PLoS One*, 12(4), e0175767. doi:10.1371/journal.pone.0175867
- Guillevin L. (2013). Pharmacoeconomics of immunoglobulins and indications for their use. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 13(Suppl 2), S53-5.
- Hernández-Gómez JR. (2010). *Tratado de Derecho Constitucional*. Ariadna.
- Ho C, M. S. (2008). *Subcutaneous Versus Intravenous Immunoglobulin for Primary Immunodeficiencies: Systemic Review and Economic Evaluation*. (O. C. Health, Ed.) Retrieved from http://www.unhospitals.org/rainbow/services/allergy-immunology/~media/uh/documents/services/rainbow-466_immunoglobulin-primary-immunodeficiencies_to_e.ashx
- Igarashi A, K. H. (2014). Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. *Clin Ther*, 36(11), 1616-24. doi:10.1016/j.clinthera.2014.08.007.
- Immune Deficiency Foundation. (1995). *Immune Deficiency Foundation*. Retrieved from IDF Resource Center: <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2011/04/Primary-Immune-Deficiency-Diseases-in-America-The-First-National-Survey-of-Patients-and-Specialists-1995.pdf>
- Instituto Mexicano del Seguro Social. (2017). *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos Grupo 7 Enfermedades Inmunoalérgicas*. Retrieved from <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/pdf/cuadros-basicos/G07-EI.pdf>
- Jiang F, T. T. (2015). Health-related quality of life in patients with primary immunodeficiency disease. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 11(27), eCollection 2015. doi:10.1186/s13223-015-0092-y
- Jiménez-Córdoba I, C.-B. Y.-P. (2000). Inmunoglobulina en el tratamiento de inmunodeficiencias humorales. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 9(2), 50-56.
- Kallenberg CGM. (2007). A 10% ready-to-use intravenous human immunoglobulin offers potential economic advantages over a lyophilized product in the treatment of

- primary immunodeficiency. *Clinical and Experimental Immunology*, 150, 437-441. doi:10.1111/j.1365-2249.2007.03520.x
- Liu Z, A. E. (2005). *The effectiveness and cost effectiveness of immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency and chronic lymphocytic leukaemia: a systematic review and economic evaluation*. Retrieved from University of Birmingham - Finished REP Reports in order of year/report number.: www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/projects/HaPS/PHEB/WMHTAC/REP/reports-list.aspx
- López-Bastida J., O.-M. J. (2010). Cost of Illness and Economic Evaluation in Rare Diseases. En P. d. SC. (Ed.), *Rare Diseases Epidemiology, Advances in Experimental Medicine and Biology* (págs. 273-282). Springer.
- Lucas M, L. M.-G. (2010). Infection outcomes in patients with common variable immunodeficiency disorders: relationship to immunoglobulin therapy over 22 years. *J Allergy Clin Immunol*, 125, 1354-1360.
- Marciano BE, H. C. (2014, April). BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *Journal of allergy and clinical immunology*, 133(4), 1134-1141.
- Martin A, L. L. (2012). Economic benefits of subcutaneous rapid push versus intravenous immunoglobulin infusion therapy in adult patients with primary immune deficiency. *Transfusion Medicine*, 23, 55-60. doi:10.1111/j.1365-3148.2012.01201.x
- Modell V, G. B. (2011). Global study of primary immunodeficiency diseases (PI)-diagnosis, treatment and economic impact: an updated report from the Jeffrey Modell Foundation. *Immunol Res*, 51, 61-70. doi:10.1007/s12026-011-8241-y
- Modell V, Q. J. (2016). Primary Immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res*, 64, 736-753.
- Moore ML, Q. J. (2008). Subcutaneous immunoglobulin replacement therapy for primary antibody deficiency: advancements into the 21st century. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 101(2), 114-21.
- Morimoto Y, R. J. (2008). Immunodeficiency overview. *Prim Care*, 35(1), 159-73.
- Muriel-Vizcaíno R, T.-G. G.-B.-N.-P.-R. (2016). Calidad de vida de los pacientes con inmunodeficiencias primarias de anticuerpos. *Acta Pediatr Mex*, 37(1), 17-25.
- Naciones Unidas. (2007). *Convención sobre los derechos de las personas con discapacidad*. Retrieved from <http://www.un.org/disabilities/documents/convention/convoptprot-s.pdf>
- Nicolay U, K. P. (2006). Health-related quality of life and treatment satisfaction in North American patients with primary immunodeficiency diseases receiving subcutaneous IgG self-infusions at home. *J Clin Immunol*, 26(1), 65-72.
- Norheim OF. (2016). Ethical priority setting for universal health coverage: challenges in deciding upon fair distribution of health services. *BMC Med*, 11(14), 75.
- Oliveira-Junior EB, Z. N.-M.-G.-A.-P.-R.-J. (2015). Clinical and Genotypic Spectrum of Chronic Granulomatous Disease in 71 Latin American Patients: First Report From the LASID Registry. *Pediatric Blood & Cancer*, 62(12), 2101-2107.
- Orange JS, B. B. (2012). Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol*, 169(2), 172-181.

- Orange JS, G. W. (2010). Impact of through IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: A meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol*, 137(1), 21-30.
- Orange JS, H. E. (2006). Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 117(Suppl 4), S525-53.
- Pane S, S. M. (2006). *Instrumentos de calidad de vida relacionada con la salud en la edad pediátrica. Revisión sistemática de la literatura: actualización*. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/230554725_Instrumentos_de_calidad_de_vida_relacionada_con_la_salud_en_la_edad_pediatica_Revision_sistemica_de_la_literatura_actualizacion
- Pan-Hammarström Q, H. L. (2008). Antibody deficiency diseases. *Eur J Immunol*, 38, 327-33. doi:10.1002/eji.200737927
- Peticara M. (2008). *Incidencia de los gastos de bolsillo en salud en siete países latinoamericanos*. Retrieved from Comisión Económica para América Latina y el Caribe: http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/6146/1/S0800166_es.pdf
- Picard C, A.-H. W. (2015). Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*, 35(8), 696-726.
- Pizarro R. (2001). *Comisión Económica para América Latina y el Caribe*. Retrieved from La vulnerabilidad social y sus desafíos: una mirada desde América Latina: http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/4762/1/S0102116_es.pdf
- Ramírez-Vargas N, A.-O. S.-M. (2014). Clinical and Immunological features of common variable immunodeficiency in mexican patients. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 42(3), 235-40.
- Ramírez-Vargas N, B.-R. L.-P.-G. (2011). Diagnóstico de enfermedad granulomatosa crónica; pacientes y portadoras. *Revista Alergia México*, 58(2), 120-5.
- Richardson WS, W. M. (1995). The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club*, 123(3), A12-3.
- Rider NL, K. C. (2017). Health-Related Quality of Life in Adult Patients with Common Variable Immunodeficiency Disorders and Impact of Treatment. *J Clin Immunol*, 37(5), 461-475. doi:10.1007/s10875-017-0404-8
- Sadeghi B, A. H. (2015). Economic burden of common variable immunodeficiency: annual cost of disease. *Expert Review of Clinical Immunology*, 11(5), 681-688. doi:10-1586/1744666X.2015.1029457
- Scheffler-Mendoza SC, P.-G. A.-N. (2014). Inmunoglobulina humana en inmunodeficiencias primarias. *Acta Pediatr Mex*, 34(6), 323-331.
- Schroeder HW, D. C. (2012). Review of intravenous immunoglobulin replacement therapy trials for primary humoral immunodeficiency patients. *Infection*, 40, 601-11.
- Secretaría de Salud. (2005). *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos*. Retrieved from <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7753.pdf>
- Secretaría de Salud. (2009). *Cuadro Básico de Medicamentos*. Retrieved from http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/med/historico/MEDICAMENTOS_2009.pdf

- Secretaría de Salud. (2010). *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos*. Retrieved from http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/med/historico/EDICION_2010_MEDICAMENTOS.pdf
- Secretaría de Salud. (2011). *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos*. Retrieved from http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/med/historico/EDICION_2011_MEDICAMENTOS.pdf
- Secretaría de Salud. (2012). *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos*. Retrieved from http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/med/historico/EDICION_2012_MEDICAMENTOS.pdf
- Secretaría de Salud. (2013). *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos*. Retrieved from http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/med/historico/EDICION_2013_MEDICAMENTOS-_link.pdf
- Secretaría de Salud. (2013-2018). *Misión y Visión del Seguro Popular*. Retrieved from <http://www.seguro-popular.gob.mx/images/Contenidos/cartel.pdf>
- Secretaría de Salud. (2014). *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos*. Retrieved from http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/2015/EDICION_2014_MEDICAMENTOS.pdf
- Secretaría de Salud. (2014). *Seguro Médico Siglo XXI*. Retrieved from <http://www.seguro-popular.gob.mx/index.php/servicios/seguro-medico-siglo-xxi/que-es-el-seguro-medico-siglo-xxi-smsxxi>
- Secretaría de Salud. (2014). *Seguro Popular*. Retrieved from <http://www.seguro-popular.gob.mx/index.php/conocenos/seguro-popular-1>
- Secretaría de Salud. (2015). *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos*. Retrieved from http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/med/historico/EDICION_2015_MEDICAMENTOS.pdf
- Secretaría de Salud. (2016). *Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos*. Retrieved from http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/CB2014/index/EDICION_2016_MEDICAMENTOS.pdf
- Secretaría de Salud. (2017). *Comisión Nacional de Protección Social en Salud*. Retrieved from Catálogo Universal de Servicios de Salud: http://www.seguro-popular.gob.mx/images/Contenidos/gestion/ANEXO_I_2017.pdf
- Shabaninejad H, A. A. (2016). A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol*, 12(5), 595-602. doi:10.1586/1744666X.2016.1155452
- Shehata N, P. V. (2010). The use of immunoglobulin therapy for patients with primary immune deficiency: an evidence-based practice guideline. *Transfus Med Rev*, 24(1), S28-50.
- Smith ECI, O. H. (2007). Genetically Determined Immunodeficiency Diseases: A Perspective. In S. E. Ochs HD, *Primary Immunodeficiency Diseases. A molecular and genetic approach*. (p. 14). New York: Oxford University Press.
- Song J, Z. L. (2015). 20% subcutaneous immunoglobulin for patients with primary immunodeficiency diseases: A systematic review. *Int Immunopharmacol*, 25(2), 457-64. doi:10.1016/j.intimp.2015.01.016
- Sullivan K, S. R. (2014). In S. R. Sullivan K, *Stiehm's Immune Deficiencies*. Elsevier.

- Sullivan KE, O. J. (2015, October). *Immune Deficiency Foundation*. Retrieved from <https://primaryimmune.org/sites/default/files/publications/IDF-Clinical-Focus-Diagnostic-Approaches-to-Antibody-Deficiencies-2015.pdf>
- Titman P, A. Z.-P. (2014). Quality of life in children with primary antibody deficiency. *J Clin Immunol*, 34(7), 844-52. doi:10.1007/s10875-014-0072-x
- U.S. Food & Drug Administration. (2008, June). *Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (Human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency*. Retrieved from <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/blood/ucm072130.htm>
- U.S. Food and Drug Administration. (2016, 05 16). *Immune Globulin Intravenous (IGIV) Indications*. Retrieved from Vaccines, Blood & Biologics: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm133691.htm>
- U.S. Food and Drug Administration. (2017, 08 25). *Immune Globulins*. Retrieved from Vaccines, Blood & Biologics: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm127589.htm>
- Vargas-Pieck A, B.-O. J.-V.-R. (2011). Calidad de vida en Inmunodeficiencias Primarias. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*, 20(2), 57-64.
- Wall LA, D. V. (2015). Specific Antibody Deficiencies. *Immunol Allergy Clin North Am*, 35(4), 659-670.
- Wood P. (2012). Human normal immunoglobulin in the treatment of primary immunodeficiency diseases. *Ther Clin Risk Manag*, 8, 157-67.
- Wood P, S. S. (2007). Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol*, 149(3), 410-23.
- Yong PL, B. J. (2010). Use of intra-venous immunoglobulin and adjunctive therapies in the treatment of primary immunodeficiencies: a working group report of and study by the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy Asthma and Immunology. *Clin Immunol*, 135, 255-263.
- Zebracki K1, P. T. (2004). Health-related quality of life of children with primary immunodeficiency disease: a comparison study. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 93(6), 557-61.