

Artículo Original

Relación costo-beneficio entre el Emicizumab y el concentrado de factor de la coagulación VIII para el manejo profiláctico de la hemofilia A en pacientes pediátricos

Cost-benefit relationship between Emicizumab and factor VIII coagulation concentrate for the prophylactic management of hemophilia A in pediatric patients

Valeria Pérez-Martínez¹, Ingrid Pérez-Roblero¹, Karla Dzul-Rosado², Gaspar Peniche-Lara³

¹ Facultad de Medicina Humana "Dr. Manuel Velasco Suárez". Universidad Autónoma de Chiapas. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

² Centro de investigaciones regionales "Dr. Hideyo Noguchi", Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, México.

³ Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la relación costo-beneficio entre el HEMLIBRA® y el concentrado de factor de la coagulación VIII en el manejo profiláctico de la hemofilia A en pacientes pediátricos. **Material y métodos.** Estudio observacional descriptivo con diseño no experimental de tipo transversal, se analizaron artículos de investigación científica a partir de los buscadores Pubmed, Scielo, entre otros publicados del 2019 a la fecha. El análisis de costos fue realizado a partir del software Excel. **Resultados:** El costo del tratamiento profiláctico con emicizumab es mayor que el costo en comparación con el tratamiento con FVIII si se estima el esquema terapéutico a un año, sin embargo, se obtienen mejoras en la calidad de vida del paciente y disminuye el número de hemorragias y otras complicaciones con el uso de emicizumab. **Conclusiones:** Es entre 72-86% mayor que el costo del factor VIII sin embargo, el primero disminuye el riesgo de sangrado y otras complicaciones reduciendo el costo global de la terapia al evitar las hospitalizaciones, los traslados, exámenes diagnósticos entre otros, además de que aumenta la calidad de vida del paciente.

Palabras clave: Emicizumab, hemofilia A, factor VIII, profilaxis, tratamiento, pediátricos.

SUMMARY

Objective: To analyze the cost-benefit relationship between emicizumab and coagulation factor VIII concentrate in the prophylactic management of hemophilia A in pediatric patients. **Material and methods:** descriptive observational study with a non-experimental cross-sectional design, scientific research articles from the Pubmed and Scielo search engines were analyzed, among others published from 2019 to date. Cost analysis was performed using Excel software. **Results:** The cost of prophylactic treatment with emicizumab is higher than the cost compared to treatment with FVIII if the therapeutic scheme is estimated in one year, however improvements are obtained in the quality of life of the patient and the number of bleedings decreases. Other complications with the use of emicizumab. **Conclusions:** It is 86% higher than the cost of factor VIII, however, the former decreases the risk of bleeding and other complications, reducing the total cost of therapy by avoiding hospitalizations, transfers, diagnoses, among others, in addition to increasing quality of patient life.

Keywords: Emicizumab, haemophilia A, factor VIII, prophylaxis, treatment, pediatric.

Autor de correspondencia: Dr. Gaspar Fernando Peniche Lara. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán. Avenida Itzáes No. 498 x 59 y 59A Col. Centro. C.P. 97000. Mérida, Yucatán, México. Correo electrónico: gaspar.peniche@correo.uady.mx

Fecha de Recepción: 27 de junio de 2024

Fecha de Aceptación: 28 de noviembre de 2024

Introducción

La hemofilia es un trastorno hemorrágico producido por una alteración en la cascada de la coagulación, se conocen dos variantes: hemofilia A y B, en ambas se observa una disminución de los factores de coagulación VIII y IX respectivamente (1).

Se considera que en el mundo existen un total de 1 250 000 millones de individuos afectados por esta patología (1); en México esta enfermedad se considera “rara” porque se han contabilizado poco más de 6 mil casos de hemofilia (2).

La susceptibilidad de los pacientes con hemofilia provoca serias complicaciones tales como el daño articular, hemorragia intracraneal, sangrado muscular además de que disminuye la calidad de vida del paciente (3). Se dice que las personas sometidas a un tratamiento profiláctico tienen una disminución significativa de estas complicaciones antes mencionadas.

El emicizumab es uno de los manejos profilácticos más actuales para hemofilia A, se trata de un anticuerpo biespecífico humanizado debido a que se une a los factores IXa y X formando el complejo necesario en la cascada de la coagulación para la hemostasia eficaz, imitando así la función que realiza el factor VIII (FVIII) de la coagulación en la hemostasia (4).

Otro tratamiento profiláctico utilizado es el concentrado de FVIII, el cual es una proteína especial implicada en la coagulación de la sangre (5); con el propósito de realizar la función del FVIII deficiente.

Debido a que en la actualidad se utilizan de forma continua ambos medicamentos, el propósito del estudio es analizar la relación costo-beneficio entre el emicizumab y el concentrado de factor de la coagulación VIII en el manejo profiláctico de la hemofilia A en pacientes pediátricos tomando en cuenta el valor económico, los efectos benéficos para salud observados en ensayos clínicos y los efectos adversos de cada fármaco respectivamente.

Material y métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional y descriptivo con un diseño no experimental de tipo transversal. Primeramente, se estudiaron

diversos artículos de investigación científica obtenidos del motor de búsqueda PubMed y Scielo, la selección de los artículos requería el cumplimiento de algunos criterios, entre ellos: que abordarán algún tema relacionado con la efectividad del Emicizumab, cuya fecha de publicación fuera del 2019 a la actualidad y que incluyeran las palabras clave: Emicizumab, tratamiento, profilaxis, costo-beneficio, hemofilia A. Además de ello, se recurrió a las Guías de Práctica Clínica (GPC) emitidas por el Instituto Mexicano del Seguro Social y a los protocolos terapéuticos de salubridad general para establecer los esquemas terapéuticos y dosificaciones adecuadas. Los cálculos de los costos según cada fármaco se realizaron con la ayuda del software Excel, estos costos fueron obtenidos de sitios web de farmacias especializadas.

Resultados

Se encontraron varias presentaciones del concentrado de FVIII de la coagulación sanguínea. Para aquellas personas con hemorragia por hemofilia A específicamente, se encuentran: Kovaltry® (Octocog Alfa), Beriate P®, Haemoctin®, Octanate® y Fandhi®. Sin embargo, existen otros para la hemorragia en personas con hemofilia A y que tienen relación con la enfermedad de Von Willebrand (VW) en la cual destaca: Haemate P® y Wilate® (6). En el caso del emicizumab la presentación única es el Hemlibra®.

Para realizar este comparativo se tomó en cuenta el costo del fármaco Octocog alfa obtenido de una farmacia especializada de manera particular, pues si tomamos en cuenta que solo 2800 pacientes hemofílicos de los 6000 totales que se estima existen en México tienen la cobertura del Instituto Mexicano del Seguro Social (7), sería poco justo realizar la estimación en base a los costos manejados por esta institución. La presentación del fármaco Octocog alfa seleccionada para la estimación de costos fue de 250 UI. En cuanto al emicizumab, el costo también se obtuvo de una farmacia especializada y para la estimación se tomó en cuenta la presentación de 30 mg/ml (Tabla 1).

TABLA 1. Costos actuales del emicizumab y del concentrado de FVIII.

Factor VII de la coagulación sanguínea ⁸		Emicizumab ⁹	
Dosis de la presentación	Precio*	Dosis de la presentación	Precio*
KOVALTRY Solución inyectable. Cada caja con un frasco ampula con liofilizado contiene 250 UI.	\$245.94 USD	HEMLIBRA Solución inyectable. Caja con un frasco ampula con 30 mg/mL.	\$1741.01 AUD
KOVALTRY Solución inyectable. Cada caja con un frasco ampula con liofilizado contiene 500 UI.	\$491.83 USD	HEMLIBRA Solución inyectable. Caja con un frasco ampula con 60 mg/0.4mL	\$3482.02 USD
KOVALTRY Solución inyectable. Cada caja con un frasco ampula con liofilizado contiene 1000 UI.	\$983.65 USD	HEMLIBRA Solución inyectable. Caja con un frasco ampula con 105 mg/0.7mL.	\$6093.54 USD
KOVALTRY Solución inyectable. Cada caja con un frasco ampula con liofilizado contiene 2000 UI.	\$1965.25 USD	HEMLIBRA Solución inyectable. Caja con un frasco ampula con 150 mg/mL.	\$8705.06 USD

*Los precios fueron calculados en dólares en base al valor de cambio en pesos mexicanos del día 13 de julio de 2023.

Así mismo, se consultaron las dosis terapéuticas de ambos medicamentos para estimar el costo aproximado de cada esquema durante un año. La dosis para un manejo profiláctico con concentrado del factor VIII (CFC FVIII) es de 15-25 UI/kg 3 días a la semana (10). Mientras que la dosis recomendada de emicizumab es de 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguida por una dosis de mantenimiento a partir de la semana 5 de 1,5 mg/kg una vez por semana (11). Ambos productos terapéuticos se aplicaron a un paciente hipotético neonato de 2 meses con 5.5 kg de peso (Tabla 2). Cabe resaltar que existen estudios que respaldan el uso de emicizumab en pacientes de dos meses y sus buenos resultados, sin embargo, la investigación en este campo se mantiene activa (12).

La diferencia de los costos entre ambos tratamientos, tomando en cuenta al emicizumab

como un 100% debido a su alto valor; el tratamiento con concentrado de factor VIII representa solo un 14-28% con respecto al precio del emicizumab, es decir, que el costo se eleva hasta en un 72-86%.

En cuanto a los beneficios y/o desventajas tanto del concentrado de FVIII, así como del emicizumab existen diferencias significativas, no solo hablando en un aspecto económico, sino también lo que representan estos medicamentos sobre la calidad de vida de las personas (Tabla 3).

Discusión

La cascada de coagulación representa uno de los procesos más importantes para el organismo pues comprende una serie de factores proteicos que se activan cuando se produce alguna lesión, su finalidad es formar un coágulo de fibrina que limite el sangrado en el sitio de lesión. Como se ha mencionado previamente, en la fisiopatología de la hemofilia A el factor de coagulación VIII es

TABLA 2. Costos aproximados de acuerdo al esquema terapéutico en un neonato.

CFC FVIII frasco ampola de 250 UI				EMICIZUMAB frasco ampola de 30 mg/mL.		
Periodo	Dosis	Cantidad	Precio*	Dosis	Cantidad	Precio*
1 semana	CFC FVIII 20 UI/kg 3 días a la semana.	1 1/2 frascos	\$490.82 USD	La dosis de mantenimiento a partir de la semana 5 es de 1,5 mg/kg una vez por semana.	1 frasco	\$1741.01 USD
1 mes		6 frascos	\$1475.66 USD		2 frascos	\$3482.02 USD
1 año		72 frascos	\$17707.89 USD		14 frascos	\$24374.17 USD

*Los precios fueron calculados en dólares en base al valor de cambio en pesos mexicanos del día 13 de julio del 2023

el que se encuentra en deficiencia, su síntesis se lleva a cabo en el hígado, concretamente en las células endoteliales sinusoidales, su formación está codificada por el gen F8 que se localiza en el brazo distal del cromosoma X. Las mutaciones presentes en el gen son las responsables de la patología y de todas ellas se considera que la más común es la delección del intrón 22 (13).

El patrón de herencia de la hemofilia A está completamente ligada al sexo: las mujeres son portadoras de la enfermedad pero no presentan manifestaciones de la misma, sin embargo con cada embarazo existe un 25% de riesgo de concebir a un hijo varón afectado y 25% de riesgo de concebir a una hija portadora, en términos

TABLA 3. Beneficios y desventajas de acuerdo con el tratamiento profiláctico.

Factor VIII de la coagulación sanguínea		Emicizumab	
Beneficios	Desventajas	Beneficios	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> El inicio profiláctico con este tratamiento en niños ≤ 3 años tiene una menor incidencia con respecto a episodios hemorrágicos y de hemartrosis. Es más económico para hemofilia A sin inhibidores. Disminuye al mínimo el riesgo de padecer complicaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> Una de las principales complicaciones es el desarrollo de anticuerpos anti-FVIII (inhibidores). El precio del medicamento al existir inhibidores se eleva debido a la administración de complejo coagulante anti-inhibidor del factor VIII. Formación de accesos venosos por el número de punciones a los que son sometidos. Mayor número de hospitalizaciones. 	<ul style="list-style-type: none"> Puede ser utilizado en pacientes con inhibidores y sin ellos. Beneficios en la salud física, deportiva y académica. Descenso de hemorragias. Baja tasa de eventos adversos. Menor número de hospitalizaciones. Reducción de la carga del cuidador. 	<ul style="list-style-type: none"> Tiene un costo muy elevado. Reacciones en el lugar de la inyección. Puede padecer eventos tromboticos y microangiopatía trombotica. Desarrollo de anticuerpos anti drogas

generales existe un 50% de probabilidades de concebir a un hijo varón afectado y 50% de probabilidad de concebir a una hija portadora (14).

La gravedad de la hemoglobina A dependerá del nivel plasmático de VIII, la forma leve se definirá como un nivel de actividad <1%, la forma moderada es en la que se reconoce un nivel de actividad de entre 1-5% y la forma grave es aquella que se percibe con un nivel de actividad de <40% (15).

Históricamente se ha concluido que la mejor manera de tratar a la hemofilia es a través de la profilaxis, es decir, administrar fármacos que disminuyan el número de episodios hemorrágicos, aunque esta forma de manejo se creía más útil para los pacientes con hemofilia grave, hoy en día se sabe que puede ser de utilidad para las formas moderada y grave de la enfermedad (16).

En México el manejo profiláctico se basa en la aplicación de concentrado de factor de coagulación (CFC), es decir un concentrado de FVIII para reponer el que hace falta de manera congénita. En México existen cuatro esquemas terapéuticos específicos: primario, secundario, terciario e intermitente. (Tabla 4).

La finalidad de este tratamiento es disminuir al mínimo los riesgos de tener complicaciones y mejorar la calidad de vida del paciente por lo que

se ha buscado iniciar con este tipo de tratamiento lo más pronto posible, se ha demostrado que el inicio de la terapia profiláctica con FVIII en niños ≤ 3 años tuvieron una menor incidencia en episodios hemorrágicos y de hemartrosis de 0.35 a 0.12 eventos por paciente por mes, en comparación de aquellos que iniciaron el tratamiento después de los 3 años en los que los eventos de hemartrosis fueron de 0.62 y 0.25 por paciente por mes.

Además de lo anterior se ha visto que en los pacientes que iniciaron tratamiento profiláctico temprano (≤ 3 años) no presentaron ningún tipo de dato radiológico de artropatía, en comparación con el 46% de los pacientes que iniciaron una profilaxis tardía y si presentaron artropatía (14). Una de las principales complicaciones relacionadas con el uso de este fármaco es el desarrollo de “inhibidores”, estos son anticuerpos anti-FVIII son IgG que se dirigen en contra de los epítomos específicos del factor inhibiendo sus funciones (17).

Los pacientes con el fenotipo de hemofilia severa son los más propensos a desarrollar inhibidores (anticuerpos anti-FVIII), otros antecedentes como los antecedentes familiares inhibitorios, el tipo de mutación del gen F8, intensidad del tratamiento son factores que también determinan el desarrollo o no de estos anticuerpos (18).

TABLA 4. Esquemas profilácticos en México¹⁴.

Tipo de profilaxis	Definición	Objetivo clínico
Primario	Aplicación continua de CFC después del primer evento de hemartrosis en articulaciones grandes, sin artropatía detectada mediante clínica o estudios de imagen y antes de los 3 años.	Prevenir o minimizar la incidencia de sangrados y artropatía hemofílica. Así como su impacto en el desarrollo psicosocial de los niños y calidad de vida.
Secundario	Aplicación continua de CFC después de 2 o más hemartrosis en articulaciones grandes, pero antes de una artropatía crónica documentada.	Reducir el riesgo y frecuencia de sangrados, el desarrollo de la articulación diana y/o artropatía; mantener el nivel de calidad de vida adecuado.
Terciario	Aplicación continua de CFC después de una artropatía crónica documentada por clínica y radiografías simples.	Reducir la frecuencia de sangrado y detener o retrasar la progresión de la artropatía; mejorar la calidad de vida; prevenir el riesgo de sangrado por comorbilidades.
Intermitente	Tratamientos que se aplican para prevenir hemorragias que no excedan las 45 semanas al año.	Prevención de hemorragias por periodos cortos de tiempo.

Siempre que se observe una respuesta inadecuada a la reposición de FVIII deficiente, sobre todo si había respondido bien con anterioridad, se debe sospechar de la formación de inhibidores. El diagnóstico debe ser siempre debe ser confirmado con el ensayo Bethesda (14).

La formación de inhibidores no solo representa un problema evidente para la salud del paciente, en quien vuelven a existir todos los riesgos que se buscaba evitar con la profilaxis y que ya fueron mencionados, sino también un problema económico ya que el complejo coagulante anti-inhibidor del factor VIII es más costoso que el concentrado de factor de coagulación VIII.

Otras de las complicaciones que se deben tener en cuenta son las dificultades con los accesos venosos por el número de punciones a los que son sometidos, los pacientes requieren inyección intravenosa de FVIII por lo menos tres veces a la semana debido a que la vida media del FVIIIa es bastante corta (8-12 horas), la regularidad de la aplicación del fármaco también puede influir de manera negativa con el apego terapéutico.

En la actualidad existen nuevas alternativas terapéuticas que buscan reducir al mínimo posibles complicaciones y efectos adversos, entre las propuestas más nuevas se encuentra el fármaco emicizumab.

El Emicizumab fue recientemente aprobado y en la actualidad se considera que existen un total de 11,500 pacientes en el mundo que reciben este medicamento (19). Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico y recombinante; mejora la hemostasia al unir el factor IX activado y el factor X para sustituir el FVIII activado (FVIIIa) faltante. El emicizumab no funciona reponiendo el FVIIIa deficiente sino que cataliza el factor X para que emule la acción del FVIIIa.

Los ensayos clínicos HAVEN han demostrado que el emicizumab reduce las tasas de eventos hemorrágicos cuando se compara con el tratamiento a demanda y la profilaxis con factor VIII; HAVEN 1 y 2 son ensayos clínicos que finalizaron mientras HAVEN 3 y 4 siguen en curso; de los resultados de estos estudios se observa que de un total de 152 pacientes mayores de 12

años sin inhibidores a los que se les asignó de manera aleatoria profilaxis con emicizumab obteniendo que redujo la aparición de hemorragias anuales tratadas en un 96-97% en comparación con los pacientes tratados con esquema a demanda y una reducción de 68% de las hemorragias en comparación con los pacientes tratados con FVIII (16).

Otra de los rasgos más importantes del emicizumab es que puede ser utilizado en pacientes que ya presentan inhibidores y en quienes no los presentan, en el estudio HAVEN 1 en pacientes < 12 años se obtuvo un 99% de reducción de riesgo de hemorragia con emicizumab como fármaco profiláctico (16).

Como es bien sabido uno de los principales obstáculos que sobrevienen con esta patología son los cambios que los pacientes experimentan en relación a su calidad de vida, existen muchas actividades que son retiradas de su cotidianidad con la finalidad de evitar posibles riesgos. Como se mencionó previamente, mejorar estos aspectos en la vida de los pacientes es uno de los principales objetivos del tratamiento profiláctico por ello recalamos que, otra de las mejoras observadas con el emicizumab son las relacionadas con la salud física, los deportes y la escuela.

Estos beneficios son el resultado de los efectos benéficos que presenta el emicizumab, entre estos los que más destacan son el descenso de las tasas de sangrado, aumento de la resolución de la articulación diana, una baja tasa de eventos adversos y un menor número de hospitalizaciones. Se especula que otra de las razones de este cambio se debe al retiro de los dispositivos de acceso venoso central que, en muchas ocasiones, están presentes en muchos de estos pacientes.

La profilaxis con emicizumab ha resultado en una reducción potencial de la carga del cuidador, estos refirieron que existe una menor preocupación por el desarrollo de inhibidores de FVIII y del riesgo de hemorragia que esto conlleva (20).

Por supuesto que, como con cualquier otro medicamento existen riesgos potenciales por los efectos adversos; los que se han registrado en

relación con el fármaco son: reacciones en el lugar de la inyección esto es lo más común y en la mayor parte de los casos es bastante leve y no requiere atención especial ni tampoco contraindica la aplicación del medicamento; eventos tromboticos y microangiopatía trombotica han sido varios los casos reportados y los que cobran mayor relevancia en la actualidad aunque vale la pena mencionar que estos casos han sido resueltos con éxito y en muchas ocasiones los pacientes han regresado al régimen con emicizumab sin presentar complicaciones nuevamente; desarrollo de anticuerpos anti drogas, el único caso en donde los anticuerpos tienen potencial neutralizador hasta el momento es el de un niño de 6 años que tuvo que suspender el emicizumab por la pérdida de efectividad, en todos los demás casos los anticuerpos formados no presentaban potencial neutralizador o bien lo perdían al cabo de algunas semanas. En cuanto a las fatalidades, no se puede asociar ninguna de las muertes que se han presentado hasta el momento con el emicizumab (16).

Conclusión

El emicizumab representa una nueva alternativa para los pacientes que padecen hemofilia A, diversos estudios concluyen que es un fármaco efectivo, que mejora exponencialmente la calidad de vida de los pacientes y sobre todo no se relaciona con la formación de inhibidores. La diferencia entre los costos del tratamiento con emicizumab y el tratamiento con concentrado de factor VIII es de un 72-86% siendo el más elevado el del emicizumab, sin embargo, debe tomarse en cuenta que la reducción de eventos hemorrágicos y de las complicaciones producen una disminución del valor global pues se reducen los costos de hospitalización, consultas al médico, estudios de laboratorio y gabinete, transportación e incluso disminuye el absentismo escolar del paciente y laboral del cuidador. Resaltamos que, a pesar de los datos expuestos en este artículo, la selección del tipo de tratamiento debe ser basado en las necesidades, prioridades y recursos del paciente.

Referencias

1. Valentino LA, Khair K. Prophylaxis for hemophilia A without inhibitors: treatment options and considerations. *Expert Review of Hematology*. 2020;13(7):731-743. doi:10.1080/17474086.2020.1775576
2. Instituto Nacional de Salud Pública . Participa +. Gobierno de México. Published 2020. <https://www.insp.mx/avisos/5325-dia-mundial-hemofilia-salud-publica.html>
3. Cortesi PA, Castaman G, Trifirò G, et al. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Inhibitors. *Thrombosis and Haemostasis*. 2019;120(02):216-228. doi:10.1055/s-0039-3401822
4. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de emicizumab (Hemlibra®) en hemofilia A con inhibidores del factor VIII. Ministerio de sanidad, consumo y bienestar social. 2019;1:1-7. doi:<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/1PT-emicizumab-Hemlibra-hemofilia-A.pdf>
5. Agencia española de medicamentos y productos de sanidad. PROSPECTO FACTOR VIII 200 UI/ML OCTAPHARMA POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCION INYECTABLE. CIMA. S.f. Accessed July 12, 2023. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/83775/P_83775.html
6. Clínica Universidad de Navarra. Factor VIII. . CUN. S.f. Accessed July 13, 2023. <https://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/medicamentos/factor-viii>
7. Instituto Mexicano del Seguro Social. Con medicamentos de vanguardia atiende IMSS cerca del 50 por ciento de los pacientes con hemofilia . “Acercando el IMSS al Ciudadano.” Published 2023. Accessed July 13, 2023. <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/202305/241>
8. Prixz. Kovaltry. Prixz | Farmacia a Domicilio. 2023. Accessed July 13, 2023.

- https://prixz.com/?s=Kovaltry&post_type=product
9. Farmacias Especializadas. HEMLIBRA. FESA. 2023. Accessed July 12, 2023. https://www.farmaciaspecializadas.com/searchresults?Ntt=Hemlibra*&Rdm=790&searchType=simple&type=search
 10. Consejo de salubridad general. HEMOFILIA. COMISIÓN PARA DEFINIR TRATAMIENTOS Y MEDICAMENTOS ASOCIADOS A ENFERMEDADES QUE OCASIONAN GASTOS CATASTRÓFICOS. PROTOCOLO TÉCNICO. Published September 14, 2021. Accessed July 10, 2023. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/725954/Protocolo_final_de_hemofilia.pdf
 11. Roche Group. Guía de inicio y dosificación para comenzar con Hemlibra. HEMLIBRA® . Published 2023. Accessed July 13, 2023. <https://www.hemlibra.com/content/dam/gene/hemlibra/pdfs/patient/esp/hemlibra-medication-guide-spanish.pdf>
 12. Garcia J, Zia A. Real-world case series and summary of current literature of infants and toddlers with severe hemophilia A with inhibitor on prophylaxis with emicizumab. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021;68(5). doi:10.1002/pbc.28942
 13. Berntorp E, Fischer K, Hart DP, et al. Haemophilia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2021;7(1). doi:10.1038/s41572-021-00278-x
 14. López-Arroyo JL, Pérez-Zúñiga JM, Merino-Pasaye LE, et al. Consensus on hemophilia in Mexico. *Gaceta Médica de México*. 2023;157(91). doi:10.24875/gmm.m21000463
 15. Castaman G, Di Minno G, De Cristofaro R, Peyvandi F. The Arrival of Gene Therapy for Patients with Hemophilia A. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(18):10228. doi:10.3390/ijms231810228
 16. Wang CP, Young G, Thornburg CD. Safety evaluation of emicizumab prophylaxis in individuals with haemophilia A. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2021;20(4):387-396. doi:10.1080/14740338.2021.1893303
 17. Duboscq C, Ceresetto JM, Arias M, Forastiero R. Detección de inhibidor adquirido específico de factor VIII. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*. 50(2):223-232.
 18. Garagiola I, Palla R, Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Thrombosis Research*. 2018;168:20-27. doi:10.1016/j.thromres.2018.05.027
 19. Roche Group. HEMLIBRA® (emicizumab-kxwh)|Preguntas frecuentes. Hemlibra. Accessed July 13, 2023. <https://www.hemlibra.com/patient/acerca-de-HEMLIBRA/preguntas-frecuentes.html>
 20. Mancuso ME, Mahlangu J, Sidonio R Jr, et al. Health-related quality of life and caregiver burden of emicizumab in children with haemophilia A and factor VIII inhibitors—Results from the HAVEN 2 study. *Haemophilia*. 2020;26(6):1009-1018. doi:10.1111/hae.14183