



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

“Estudio piloto descriptivo de costo efectividad en Enfermedad Granulomatosa Crónica.”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

ESPECIALISTA EN

ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. RODRIGO VILLAVERDE ROSAS.

TUTOR:

DR. ARMANDO PARTIDA GAYTAN



MÉXICO D. F. 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

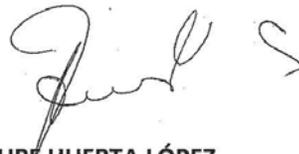
**"Estudio piloto descriptivo de costo efectividad en Enfermedad
Granulomatosa Crónica."**



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS.
DIRECTORA DE ENSEÑANZA.



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.



DR. JOSÉ GUADALUPE HUERTA LÓPEZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA.



DR. ARMANDO PARTIDA GAYTAN.
TUTOR DE TESIS.

Índice	PAGINA
I. Antecedentes y marco teorico	4
II. Planteamiento del problema.....	6
III. Pregunta de investigación	7
IV. Justificación	7
V. Material y Métodos	8
VI. Variables	8
VII. Resultados	10
VIII. Discusión.....	17
IX. Anexos	17

TÍTULO: Estudio piloto descriptivo de costo efectividad en Enfermedad Granulomatosa Crónica

PRESENTA: Dr. Rodrigo Villaverde Rosas

TUTOR: Dr. Armando Partida Gaytán

I. ANTECEDENTES MARCO TEORICO

Concepto:

La Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) es una inmunodeficiencia primaria, derivada de mutaciones en moléculas responsables del estallido respiratorio de los fagocitos..

Epidemiología:

La tasa de incidencia de enfermedad granulomatosa crónica en la población general se estima en 1 por cada 200,000 recién nacidos vivos en todo el mundo. En el registro latinoamericano (LASID), las inmunodeficiencias primarias por defectos en los fagocitos en conjunto comprenden 8.6% de las inmunodeficiencias y específicamente en México representan el 14.1%.

Fisiopatología:

Las mutaciones afectan el complejo nicotinamida adenina dinucleotido fosfato oxidasa (NADPH) oxidasa. La NADPH oxidasa está constituida por seis subunidades: una cadena β glicosilada de 91 kDa (gp91^{phox}), una cadena no glicosilada de 22 kDa (p22^{phox}), y las proteínas p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y p21^{phox}.

Patrón de herencia:

La EGC es una enfermedad determinada genéticamente. Existen dos patrones de transmisión. La forma recesiva ligada al X por mutaciones en gp91^{phox}; constituye la forma más frecuente. Otras formas de la enfermedad son heredadas de forma autosómica recesiva; se llevan en cromosomas distintos al cromosoma "X" y son dadas por mutaciones en p22^{phox}, p47^{phox}, p67^{phox}, p40^{phox} y p21^{phox}.

Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad suelen aparecer en la edad pediátrica, aunque también pueden presentarse hasta la edad adulta. En el 95% de los pacientes el diagnóstico se establece antes de los 5 años de edad, en promedio al año de vida. Las principales manifestaciones se deben a procesos infecciosos repetidos y graves. Las infecciones pueden involucrar cualquier órgano, sistema o tejido del cuerpo, pero la piel, los pulmones, los ganglios linfáticos, el hígado y los huesos son sitios usuales de infección.

Las neumonías suelen ser un problema recurrente y común. Los abscesos en otros órganos, tales como el hígado y el bazo, pueden también ocurrir. Las infecciones de los nódulos linfáticos son también relativamente comunes y pueden afectar los nódulos linfáticos del cuello, axilas o ingle. Los microorganismos implicados en la mayor parte de las infecciones. Los niños con enfermedad granulomatosa crónica ligada al cromosoma X suelen tener un inicio más temprano de los síntomas y manifestaciones más graves. Las infecciones micóticas son la principal causa de muerte en estos pacientes. Los agentes más frecuentes son *Aspergillus fumigatus* y *Aspergillus nidulans*, este último es exclusivo de la enfermedad granulomatosa crónica.

Diagnóstico:

El diagnóstico de la Enfermedad Granulomatosa Crónica (EGC) se sospecha usualmente primero por la presencia de infecciones de importancia como los abscesos del pulmón o hígado. El diagnóstico de EGC se efectúa analizando la función metabólica y la capacidad de destrucción de las células fagocíticas del paciente. Se obtiene sangre del paciente con EGC y se aíslan los fagocitos.

La prueba de reducción de nitroazul de tetrazoilo (NBT) consiste en exponer *in vitro* a los neutrófilos a sustancias bacterianas, como lipopolisacáridos y al compuesto tetrazoilo. La prueba es fácil de realizar, accesible, económica y de gran utilidad en los casos con sospecha de patrón ligado al X; sin embargo, se requiere personal con experiencia para su interpretación.

La citometría de flujo para identificar la oxidación de 1,2,3-dihidrorodamina (1,2,3-DHR) que es el patrón de referencia. Las portadoras pueden identificarse mediante esta muestra, puesto que exhiben dos poblaciones de neutrófilos (reductores y no reductores).

A nivel mundial, se cuenta con una supervivencia a 10, 20, 30 años del 91%, 86% y 54% respectivamente. Sin embargo en nuestro medio (México) Staines y colaboradores de 23 pacientes registrados se registraron 10 muertes con promedio de edad de 3 años 9 meses.

Tratamiento:

El apoyo principal de la terapia es el diagnóstico temprano de la infección, y el uso puntual y agresivo de antibióticos apropiados. En pacientes con EGC que reciben antibióticos profilácticos pueden tener períodos libres de infecciones e intervalos prolongados entre infecciones graves. El agente más frecuentemente recomendado para la profilaxis es una combinación de trimetoprima y sulfametoxazol.

El uso de interferón gamma recombinante humano (INF-g rH) puede mejorar la citotoxicidad intracelular a través de mecanismos diferentes de NADPH oxidasa, disminuyendo la incidencia de eventos infecciosos y mejorando la supervivencia. Sin embargo otros autores han cuestionado dichos beneficios e inclusive han asociado el incremento de eventos autoinmunes en sujetos tratados con dicho medicamento.

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) consiste en reemplazar las células madre hematopoyéticas del sujeto enfermo por las de un donador humano sano capaces de generar estallido respiratorio y entonces curar la enfermedad. Algunos factores han dificultado la evaluación de la eficacia y seguridad de dicha estrategia terapéutica (inmunidad celular intacta y mayor tasa de rechazo de injerto, comorbilidades infecciosas activas al diagnóstico que comprometen el acondicionamiento pre-trasplante, daño tisular a diferentes órganos que incrementa la posibilidad de enfermedad injerto vs hospedero), y una tasa de supervivencia en general "buena" >90% a 10 años. Sin embargo la tendencia actual es favorecer el TCPH lo más temprano posible para favorecer el éxito del mismo y disminuir la tasa de mortalidad tardía (i.e. 20, 30 años).

Los estudios de transferencia genética retroviral utilizando células progenitoras mieloides obtenidas de la sangre periférica de pacientes con EGC han arrojado resultados satisfactorios.

La enfermedad granulomatosa crónica parece ser modelo adecuado para la terapia génica, ya que resulta de un defecto genético único que afecta de manera prácticamente exclusiva el sistema hematopoyético. Vectores retrovirales y lentivirales que proveen una función normal gp91phox, p47 phox, p67phox y reconstituir la actividad de NADPH oxidasa en células deficientes. Un número pequeño de pacientes ha sido tratado con terapia génica. El éxito ha sido bajo y se ha presentado complicaciones inclusive la muerte. Como resultado estudios de estos pacientes e limitan a aquellos pacientes de alto riesgo que no tienen un donador HLA-compatible.

Pronóstico:

La calidad de vida de muchos pacientes con EGC ha mejorado de forma importante con el conocimiento de las anomalías de células fagocíticas y la apreciación de la necesidad temprana de terapias de antibióticos agresivas cuando ocurre la infección. Sin embargo ante procesos infecciosos es frecuente la necesidad de hospitalización, ya que son necesarias pruebas múltiples para localizar el sitio exacto y la causa de dichos procesos, así mismo los antibióticos parenterales suelen ser necesarios para el tratamiento de dichas infecciones. Los intervalos libres de infecciones aumentan con el uso de antibióticos profilácticos y el tratamiento con IFN-g-rH.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En términos generales los pacientes con EGC presentan procesos infecciosos graves, recurrentes y de difícil control que frecuentemente se asocian a secuelas orgánicas con impacto negativo en la calidad de vida, funcionalidad y mortalidad.

El diagnóstico de EGC permite iniciar algunas estrategias terapéuticas de soporte (i.e. profilaxis antimicrobiana con antibióticos e IFN-g-rH) y tratamientos adecuados durante procesos infecciosos, lo que ha demostrado disminuir la frecuencia y gravedad de procesos infecciosos y permitir mayor supervivencia.

El TCPH y la terapia génica son la única opción de tratamiento curativo en estos sujetos. Sin embargo aún no son el tratamiento de primera línea por que la evidencia de su eficacia y seguridad se está generando.

Escenarios clínicos que más frecuentemente llevan al diagnóstico:

Escenario clínico 1: paciente con cuadro clínico característico en quien se realizan pruebas diagnósticas y se documenta defecto en el estallido respiratorio.

Implicaciones: en el peor escenario alguno de los procesos infecciosos termina con la vida del paciente. En el resto de los casos el paciente tiene algún proceso infeccioso grave, persistente o de difícil tratamiento, frecuentemente con daño y/o secuela(s) en algún(os) órgano(s) o sistema(s). Además de iniciar con tratamiento de soporte (i.e. profilaxis antimicrobiana con antibióticos y con IFN-g-rH = constante) se tiene que dar tratamiento de proceso infeccioso activo y de sus complicaciones. Así mismo suele iniciarse el protocolo TCPH. Generalmente este escenario repercute directamente en el pronóstico del tratamiento porque:

- 1) Frecuentemente los gérmenes involucrados son difíciles de erradicar a pesar de antibioticoterapia parenteral apropiada (i.e. micobacterias, hongos, bacterias en abscesos o granulomas).
- 2) El hecho de tener un proceso infeccioso activo dificulta la realización de un TCPH.
- 3) El proceso inflamatorio desencadenado por el/los proceso(s) infeccioso(s) suele favorecer el desarrollo de enfermedad injerto vs huésped disminuyendo la seguridad del TCPH.

Los posibles escenarios del tratamiento y desenlace:

- 1) Tratamiento de la infección activa o crónica fallido con progresión y muerte.
- 2) Tratamiento de la infección activa o crónica no resuelve = infección activa crónica.
- 3) Tratamiento de la infección activa o crónica exitoso = supervivencia = no TCPH por no contar con donador, (vuelve a entrar al escenario 1 y 2 a lo largo de su vida, hasta que logra un TCPH o muere).
- 4) Tratamiento de la infección activa, crónica exitoso = supervivencia = sí TCPH pero fracasa (falla de injerto), (vuelve a entrar al escenario 1, 2 y 4, hasta que se logra un TCPH o muere).
- 5) Tratamiento de la infección activa, crónica exitoso = supervivencia = se logra TCPH exitoso (se considera curado, aunque aún hay un pequeño riesgo de pérdida del injerto).
- 6) Tratamiento de la infección activa, crónica exitoso = supervivencia = sí TCPH pero con EICH (se proporciona tratamiento vs EICH lo que puede resultar en éxito o fracaso).

Escenario clínico 2: paciente sin cuadro clínico, pero con antecedente de un familiar afectado (e.g. hermano, hermana, padre, madre, tíos maternos, sobrinos por rama materna u otros), en quien se realizan pruebas diagnósticas y se documenta defecto en el estallido respiratorio.

Implicaciones: en el mejor escenario el paciente no ha tenido ningún proceso infeccioso y tampoco se ha aplicado vacunación con BCG. En el resto de los casos en nuestro medio (México) suelen haber sido vacunados con BCG y en X% los pacientes desarrollan reacciones adversas a esta vacuna con BCGitis y/o BCGosis. Se inicia tratamiento de soporte (i.e. profilaxis antimicrobiana con antibióticos y con IFN-g-rH = constante) y protocolo de TCPH. Generalmente este escenario permite trasplantar al paciente en mejores condiciones clínicas y con mayores tasas de éxito.

- 1) Tratamiento de la infección activa o crónica (BCG) fallido con progresión y muerte.
- 2) Tratamiento de la infección activa o crónica (BCG) no resuelve = infección activa crónica.
- 3) Tratamiento de la infección activa o crónica (BCG) exitoso = sobrevida = no TCPH por no contar con donador, (vuelve a entrar al escenario 1 y 2 a lo largo de su vida, hasta que logra un TCPH o muere).
- 4) Tratamiento de la infección activa, crónica (BCG) exitoso = sobrevida = sí TCPH pero fracasa (falla de injerto), (vuelve a entrar al escenario 1, 2 y 4, hasta que se logra un TCPH o muere).
- 5) Tratamiento de la infección activa, crónica (BCG) exitoso = sobrevida = se logra TCPH exitoso (se considera curado, aunque aún hay un pequeño riesgo de pérdida del injerto).
- 6) Tratamiento de la infección activa, crónica (BCG) exitoso = sobrevida = sí TCPH pero con EICH (se proporciona tratamiento vs EICH lo que puede resultar en éxito o fracaso).
- 7) TCPH exitoso = curado.
- 8) TCPH fallido = reintentar con mismo donador si es posible (éxito o fracaso).
- 9) TCPH fallido = búsqueda de otro donador, en la espera pueden ocurrir eventos infecciosos y pasar al escenario clínico 1.

En la experiencia del servicio de inmunología de nuestra institución consideramos que el tratamiento ideal de estos pacientes consiste en el diagnóstico temprano y TCPH en las mejores condiciones clínicas y lo antes posible. Consideramos que además es la mejor estrategia desde el punto de vista **costo-efectividad, costo-beneficio, costo-utilidad**.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la diferencia en costos entre los diferentes escenarios de los pacientes con EGC?

¿Cuál es la estrategia con mejor perfil desde el punto de vista costo-efectividad?

¿Cuál es la estrategia con mejor perfil desde el punto de vista costo-beneficio?

¿Cuál es la estrategia con mejor perfil desde el punto de vista costo-utilidad?

IV. JUSTIFICACIÓN

El Estado está gastando recursos humanos, tecnológicos y económicos en tratar de salvar a estos pacientes que se enferman frecuentemente y/o gravemente. Muchos de éstos pacientes fallecen durante su atención y otros tantos quedan con secuelas o complicaciones, que a su vez generan personas menos productivas y con mayor demanda de los servicios de salud durante toda su vida.

Las estrategias terapéuticas actuales más utilizadas en estos pacientes son la profilaxis antimicrobiana (antibióticos e IFN-g-rH) y el tratamiento apropiado de procesos infecciosos, lo que ha permitido disminuir considerablemente la morbilidad y mortalidad, sin embargo ninguna de ellas es curativa. El TCPH y la terapia génica son las únicas estrategias capaces de corregir el defecto en su origen y por ende curar a estos pacientes. Diversos factores (i.e. alta frecuencia de procesos infecciosos no controlados, y baja disponibilidad de donadores compatibles, respuesta celular inmune del paciente dificulta el injerto) han limitado su uso.

Vale la pena evaluar si el TCPH es una alternativa de tratamiento que no solo permita disminuir la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, sino que resulte en menores costos directos e indirectos.

En su momento también valdrá la pena evaluar si la terapia génica tiene una mejor relación costo-efectividad (i.e. dado que no requiere de encontrar un donador compatible, y posiblemente tenga una eficacia mayor) que el TCPH.

V . MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio descriptivo de costo efectividad.

Población de interés: sujetos con enfermedad granulomatosa crónica.

Muestra: se realizará muestreo por conveniencia de todos los expedientes correspondientes a pacientes con diagnóstico de Enfermedad Granulomatosa Crónica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría a los que tengamos acceso.

Contexto y evaluación de costos: se realizará en base a los tabuladores vigentes del Instituto Nacional de Pediatría, por lo que la información será de carácter local.

Categoría I – costos de organización y operación del programa.

Costos directos (variables + fijos).

Categoría II – costos del paciente y su familia.

Costos directos (gastos del propio bolsillo + recursos que contribuyen al proceso del tratamiento)

Costos indirectos (absentismo laboral)

Costos por ansiedad, dolor, etc, generados por el tratamiento.

Categoría III – costos ajenos al sistema de salud, pacientes o familia.

Consecuencias

Categoría I – cambios en la función física, emocional o social del individuo.

Categoría II – cambios en el uso de recursos a futuro.

Beneficio directo – ahorro en los recursos de salud atribuibles a la intervención.

Beneficio indirecto – ahorros en faltas al trabajo.

Categoría III – cambios en la calidad de vida del paciente y su familia.

Procesos infecciosos, complicaciones, secuelas

VI. VARIABLES

Variable	Definición Conceptual	Categoría	Unidad de Medida
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa continua	Años
Edad de Defunción	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo y su muerte	Cuantitativa continua	Años
Edad al inicio de Síntomas	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento y el inicio de síntomas	Cuantitativa continua	Años
Edad al diagnóstico de IDP	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento y el diagnóstico de EGC	Cuantitativa Continua	Años

Edad al inicio de tratamiento	Tiempo transcurrido desde el día que se inicio tratamiento con interferon gamma, TMP-SMX, Itraconazol	Cuantitativa continua	Años
Edad al ingreso en INP	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento y el ingreso al INP	Cuantitativa continua	Años
Numero de Infecciones antes del Diagnostico	Cantidad de infecciones antes del diagnostico de EGC	Cuantitativa discreta	0-99
Numero de Infecciones en INP	Cantidad de infecciones desde el ingreso al INP	Cuantitativa discreta	0-99
Días totales de Hospitalización Extra INP	Numero de días hospitalizado en un hospital diferente al INP	Cuantitativa continua	Años
Días Totales de Hospitalización INP	Numero de días hospitalizado en INP	Cuantitativa continua	Años
Días Totales UTIP	Numero de días hospitalizado en el servicio de terapia intensiva	Cuantitativa continua	Años

VII. RESULTADOS

Cuadro 1 Características generales de pacientes con EGC de INP						
	Número de caso	Edad al inicio de síntomas	Edad al diagnóstico	Tiempo de retraso de diagnóstico (desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico)	Muertos	Trasplantados
1	1	3	3	0	vivo	sí
2	2	3	9	6	vivo	sí
3	3	5	24	19	vivo	sí
4	4	19	22	3	vivo	sí
5	5	6	15	9	vivo	2
6	6	6	72	66	vivo	no
7	7	24	49	35	vivo	no
8	8	4	120	116	muerto	no
9	9	1	72	71	muerto	no
10	10	2	9	7	muerto	no
11	11	3	48	45	muerto	no
12	12	1	84	83	muerto	no
13	13	5	34	29	muerto	no
14	14	1	9	8	muerto	no
15	15	6	84	78	vivo	no
16	16	1	18	17	vivo	no
17	17	2	21	19	vivo	no
18	18	0	2	2	vivo	sí
Total	N	18	18	18	18	18
	Media	5.11	38.61	34.06	.39	4.89
	Mediana	3.00	23.00	19.00	0.00	2.50
	Mínimo	0	2	0	vivo	0
	Máximo	24	120	116	muerto	18

Cuadro 2 Eventos y hospitalizaciones									
	Número de casos	Numero de eventos previos al diagnóstico	Número de eventos posteriores al diagnóstico e inicio de tratamiento (imukin + TMP/SMX + Itraconazol)	Número de hospitalizaciones previas al diagnóstico	Número de hospitalizaciones posteriores al diagnóstico e inicio de tratamiento (imukin + TMP/SMX + Itraconazol)	Numero de eventos pre TCPH	Número de hospitalizaciones previo al TCPH	Número de eventos posteriores al TCPH	Número de hospitalizaciones posteriores al TCPH
1	1	0	1	0	1	1	1	2	2
2	2	2	4	2	5	6	7	6	3
3	3	1	15	0	15	16	15	152	14
4	4	2	0	2	1	2	2	1	0
5	5	4	1	3	1	5	4	24	16
6	6	6	4	3	3	10	7	0	0
7	7	3	7	1	8	10	9	0	0
8	8	5	3	5	4	8	9	0	0
9	9	2	1	2	1	3	3	0	0
10	10	3	6	0	7	9	7	0	0
11	11	2	2	0	1	4	1	0	0
12	12	5	2	5	2	7	7	0	0
13	13	2	19	0	18	21	18	0	0
14	14	2	1	2	1	3	3	0	0
15	15	22	5	6	7	27	13	0	0
16	16	3	2	3	2	5	5	0	0
17	17	3	11	3	11	14	25	0	0
18	18	1	0	1	0	1	1	0	0
Total	N	18	18	18				18	18
	Media	3.78	4.67	2.11				10.28	1.94
	Mediana	2.50	2.50	2.00				0.00	0.00
	Mínimo	0	0	0				0	0
	Máximo	22	19	6				152	16

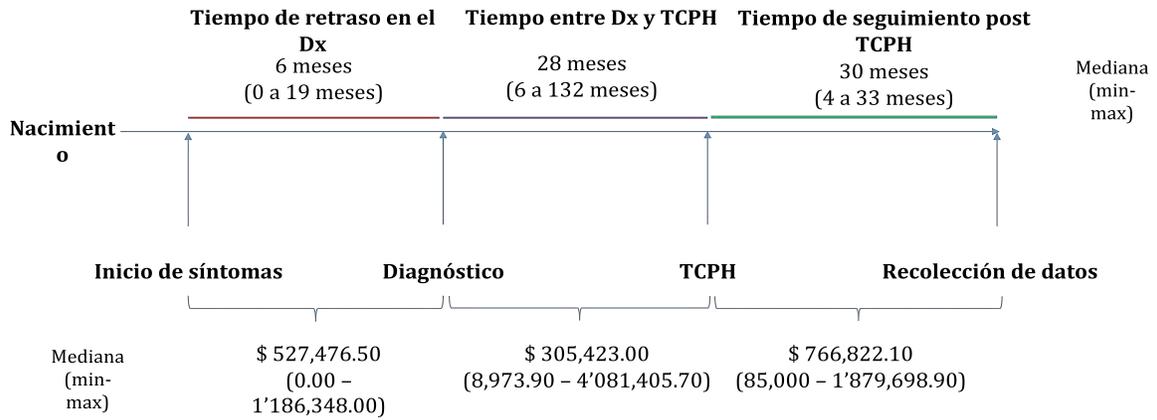
Cuadro 3 Eventos pre Diagnostico			
Evento	N	Evento	N
Absceso Cervical	8	Infección de vías aéreas superiores	11
Artritis Séptica	2	Pielonefritis	1
Absceso Axilar	1	Varicela	1
Síndrome de Activación de Macrófago	1	Gastroenteritis probablemente infecciosa	2
Tuberculosis esplénica	1	Absceso Inguinal	1
Tuberculosis ganglionar	2	BCGitis	2
Tuberculosis Pulmonar	1	Celulitis	1
Neumonía	8	Colecistitis	1
Neumonía Complicada	3	Fiebre sin foco	1
Otitis Media Aguda	8	Fiebre tifoidea	1
Estreñimiento	1	Sepsis	1
Estomatitis Herpética	1	Absceso Hepático	2
Infección de herida quirúrgica	1	Absceso perianal	3
Parafimosis	1	Total	65

Cuadro 4 Eventos post diagnostico			
Evento	No	Evento	No
Absceso Cervical	15	Infección de vías urinarias	2
Osteomielitis	7	Hematuria	1
Absceso en piel	1	Artritis Séptica	2
Absceso en tobillo	1	Infección Asociada a Catéter	1
Sinusitis	3	Sepsis	1
Otitis media	1	Choque Séptico	2
Neumonía	19	Fiebre sin foco	9
Neumonía complicada	2	Activación de Macrófago	1
Aspergilosis Pulmonar	7	Absceso Hepático	7
Tuberculosis Pulmonar	1	GEPI	3
Tuberculosis esplénica	1	Herpes Zoster	2
Tuberculosis ganglionar	1	Estomatitis Herpética	1

Hepatitis	1	Pielonefritis	2
		Total	94

Cuadro 5 Eventos post TCPH			
Evento	No	Evento	No
EICH Cutaneo	4	Tuberculosis Ganglionar	1
EICH Gastrointestinal	4	Absceso Orbitario	1
Neumonia	3	Herpes Zoster	1
GEPI	2	Estenosis Esofagica	1
Fiebre y Neutropenia	1	Dilataciones Esofagica	6
GEPI	3		
		Total	27

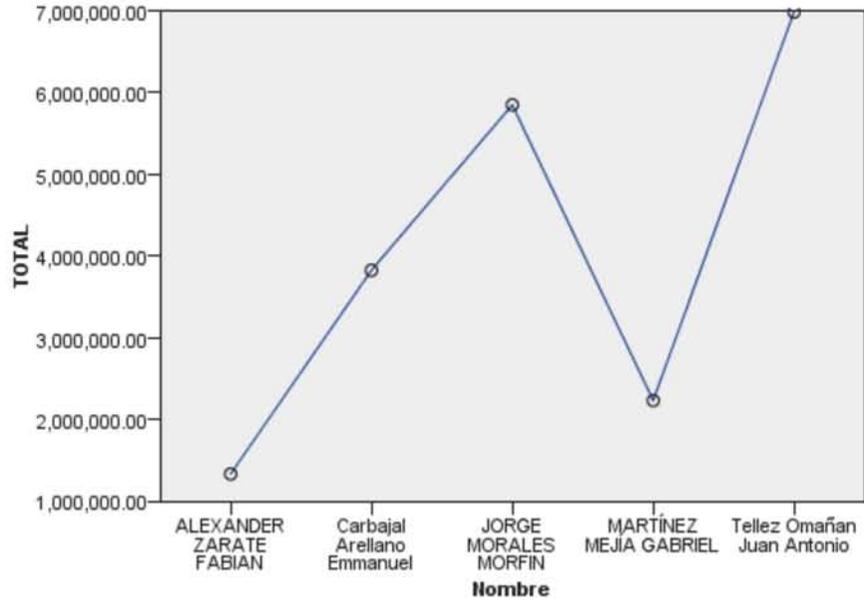
En pacientes trasplantados



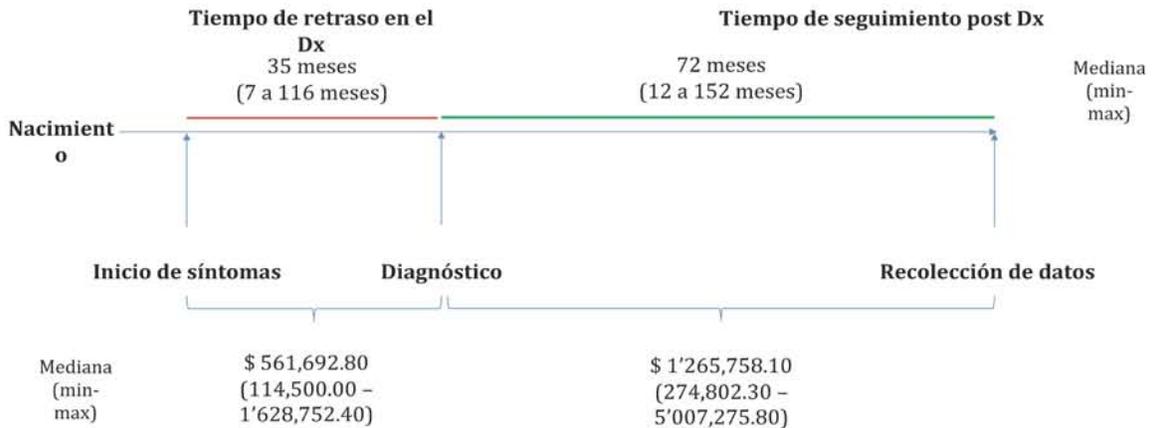
Medias estimadas

Objetivo: TOTAL

Se muestran los gráficos de medias estimadas para los diez efectos principales significativos ($p < .05$).



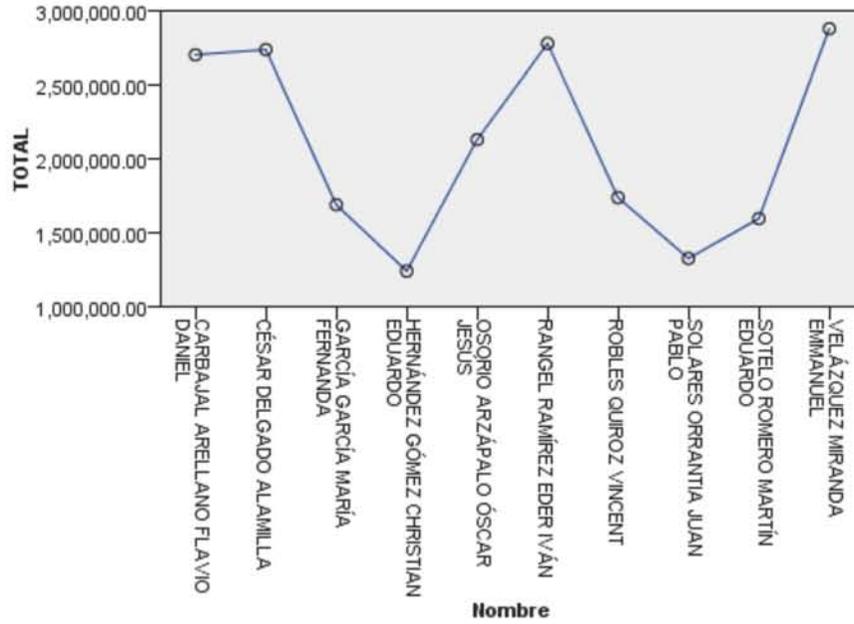
En pacientes no trasplantados



Medias estimadas

Objetivo: TOTAL

Se muestran los gráficos de medias estimadas para los diez efectos principales significativos ($p < .05$).



Costos totales TCPH vs NO TCPH

NO TCPH

\$ 2'129,470.30
(1'240,650.00 - 5'124,363.00)

TCPH

\$ 3'825,349.10
(1'332,054.70 - 6'981,634.70)

58%

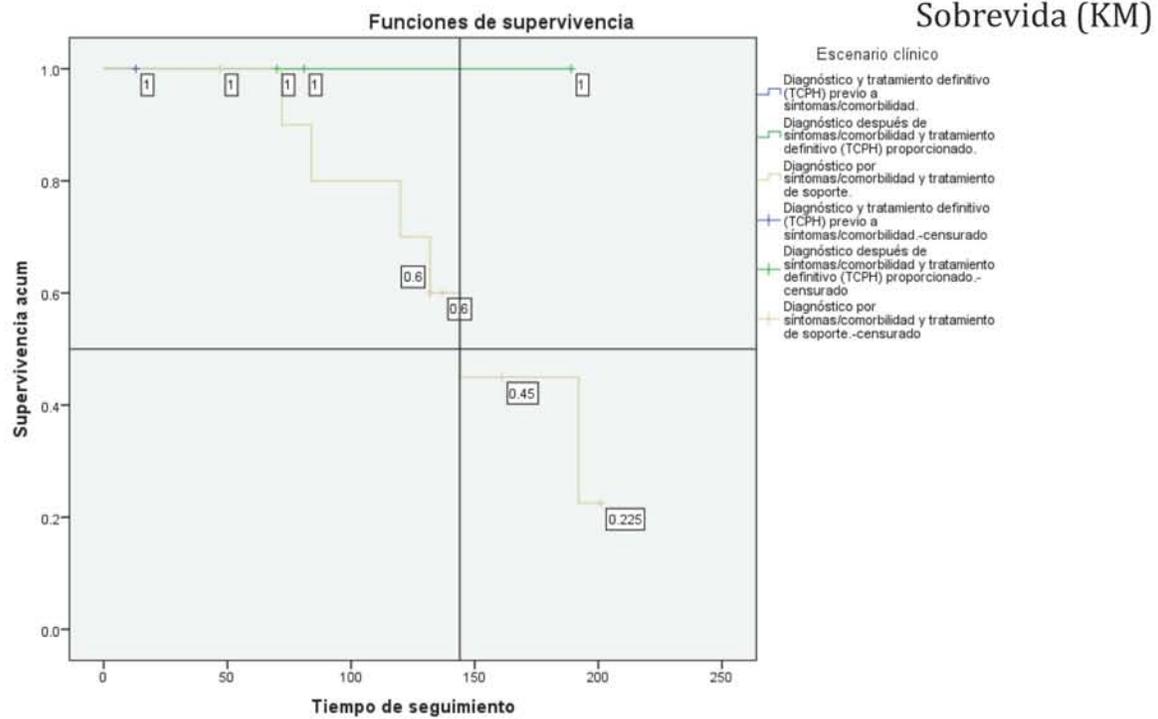
Mortalidad

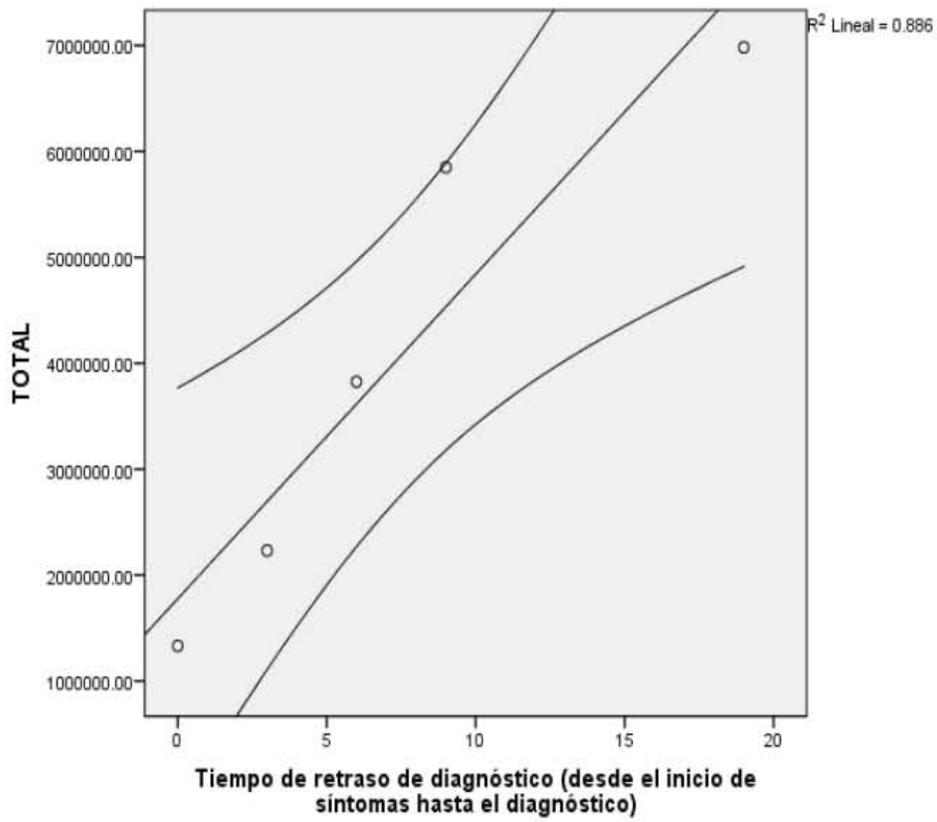
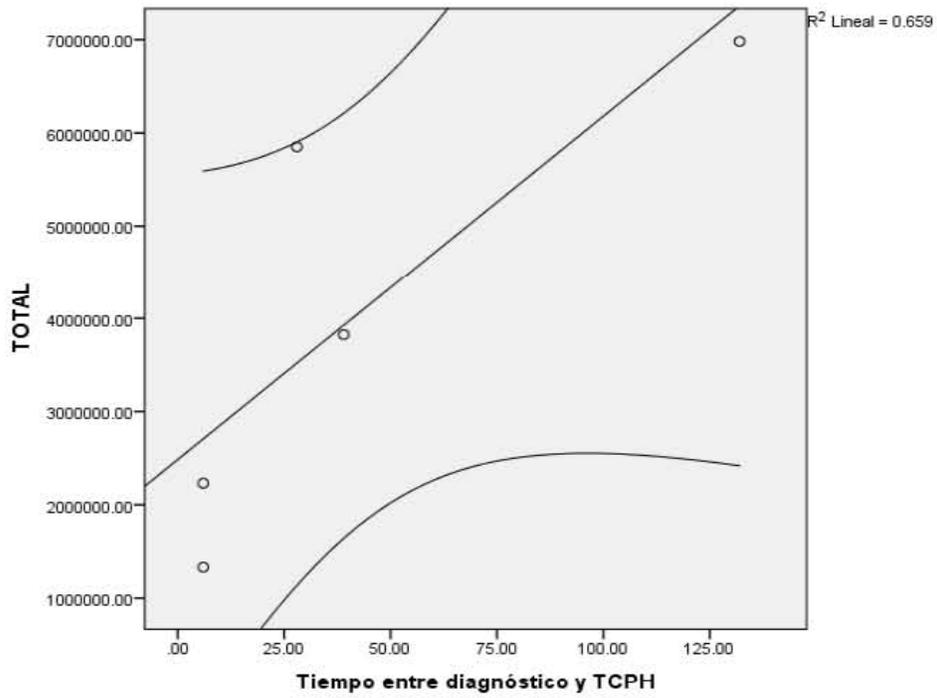
0%

Índice de costo efectividad incremental:

cada unidad de porcentaje de incremento en sobrevida nos cuesta \$29,239.28

Costos totales TCPH vs NO
TCPH





Coefficientes^a

Modelo	Coefficients no estandarizados		Coefficients tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95.0% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	1445656.018	476434.748		3.034	.094	-604277.252	3495589.288
Tiempo entre diagnóstico y TCPH	-40669.423	20586.649	-.893	-1.976	.187	-129246.624	47907.777
Tiempo de retraso de diagnóstico (desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico)	583071.266	147177.542	1.792	3.962	.058	-50182.585	1216325.117

a. Variable dependiente: TOTAL

VIII. DISCUSIÓN

En cuanto al Transplante de células progenitoras hematopoyéticas. Se ha demostrado que posterior al mismo el paciente presenta menor infecciones e ingresos hospitalarios, mejorando el crecimiento comparando aquellos transplantados con los no transplantados. Se tienen datos de que los pacientes con enfermedad granulomatosa crónica tienen una morbilidad importante y que presentan una infección grave cada 3.4 años; tiene un evento quirúrgico cada 4,8 años y una admisión hospitalaria cada 1,4 años. Posterior al transplante solo se observaron infecciones graves en aquellos pacientes que no se habían transplantado.

La adenitis supurativa y neumonía fueron las infecciones más frecuentes.

Se ha reportado que el 60% de los pacientes que se transplantan suspenden los medicamentos profilácticos 1 año después del transplante, lo que pudiera ser motivante en los adolescentes. Sin el transplante es absolutamente necesario continuar con la profilaxis antibiótica y antifúngica.

La mortalidad asociada con el TCPH es baja (15%) y se presenta en los primeros 2 años después del transplante. Algunas series reportan éxito en el TCPH hasta del 100%, realizando TCPH en la mitad de los pacientes. No se cuentan con estudios que hablen del pronóstico del TCPH en México, sin embargo consideramos que la comparación no sería válida ya que el éxito de TCPH depende de varios factores siendo el más importante el tipo de donador y las condiciones de los pacientes al momento del TCPH.

En el estudio realizado, se revisaron 18 casos representativos de enfermedad granulomatosa crónica, de los cuales se eliminaron 2 por pérdida de seguimiento en el Instituto, de los 16 pacientes 15 fueron del sexo masculino y 1 femenino siendo lo esperado por el patrón de herencia ligado al X, la media de inicio de síntomas fue de 9 meses, con un mínimo de 0 aquel con sospecha diagnóstica de manera prenatal, la edad al diagnóstico con media 38 meses y con un retraso en el diagnóstico de 34 meses en promedio.

IX ANEXO

**Absceso superficial que requiere hospitalización, pero sin choque séptico, sin ventilación mecánica.
Considerando proceso de 10 días.**

sin hospitalización (sin día cama)	Costo unitario	Costo total	Costo unitario	Costo total
Valoración pediatra (1 al día)	\$610.00	\$6,100.00	\$793.00	\$7,930.00
Valoración subespecialista (3 interconsultas x día)(infecto, inmuno, otro)	\$849.00	\$25,470.00	\$1,103.70	\$33,111.00
Valoración y orientación nutricional	\$242.00	\$2,420.00	\$314.60	\$3,146.00
Esquema antibiótico (esquema = cefalosporina + vancomicina + clindamicina)	\$2,000.00	\$20,000.00	\$2,600.00	\$26,000.00
Venopunción (5 eventos)	\$229.00	\$1,145.00	\$297.70	\$1,488.50
Catéter (1 evento)	\$5,506.00	\$5,506.00	\$7,157.80	\$7,157.80
Biometría hemática (1 día por 5 días)	\$129.00	\$645.00	\$167.70	\$838.50
PCR(3x)	\$48.00	\$144.00	\$62.40	\$187.20
Tiempos (TP y TTP) con fibrinógeno (2x)	\$461.00	\$922.00	\$599.30	\$1,198.60
PFH's (AST, ALT, BD, BT, FA, Albumina, PT, GGT) (2x)	\$1,332.00	\$2,664.00	\$1,731.60	\$3,463.20
PFRs (Urea, Cr, NA, K, Cl, Ca, P, Mg, Glu) (3x)	\$1,010.00	\$3,030.00	\$1,313.00	\$3,939.00
Hemocultivo (4x - 2por evento por 2 eventos)	\$608.00	\$2,432.00	\$790.40	\$3,161.60
Drenaje de absceso	\$2,898.00	\$2,898.00	\$3,767.40	\$3,767.40
Cultivo de drenaje de absceso (2x)	\$700.00	\$1,400.00	\$910.00	\$1,820.00
Cultivo de micobacterias (1x)	\$1,020.00	\$1,020.00	\$1,326.00	\$1,326.00
Baciloscopía	\$203.00	\$609.00	\$263.90	\$791.70
Día laboral (padre/tutor) (10x)	\$240.00	\$2,400.00	\$240.00	\$2,400.00
TOTAL		\$78,805.00		\$101,726.50
				\$105,000.00
TOTAL REDONDEADO				

OMA que requiere hospitalización, pero sin choque séptico, sin ventilación mecánica. Considerando proceso de 10 días.

sin hospitalización (sin día cama)	Costo unitario	Costo total	Costo unitario	Costo total
Valoración pediatra (1 al día)	\$610.00	\$6,100.00	\$793.00	\$7,930.00
Valoración subespecialista (3 interconsultas x día)(infecto, inmuno, otorrino).	\$849.00	\$25,470.00	\$1,103.70	\$33,111.00
Valoración y orientación nutricional	\$242.00	\$2,420.00	\$314.60	\$3,146.00
Esquema antibiótico (esquema = cefalosporina + aminoglicósido u otro)	\$500.00	\$5,000.00	\$650.00	\$6,500.00
Venopunción (5 eventos)	\$229.00	\$1,145.00	\$297.70	\$1,488.50
Catéter (1 evento)	\$5,506.00	\$5,506.00	\$7,157.80	\$7,157.80
Biometría hemática (1 día por 3 días)	\$129.00	\$387.00	\$167.70	\$503.10
PCR(1x)	\$48.00	\$48.00	\$62.40	\$62.40
Tiempos (TP y TTP) con fibrinógeno (1x)	\$461.00	\$461.00	\$599.30	\$599.30
PFH's (AST, ALT, BD, BT, FA, Albumina, PT, GGT) (1x)	\$1,332.00	\$1,332.00	\$1,731.60	\$1,731.60
PFRs (Urea, Cr, NA, K, Cl, Ca, P, Mg, Glu) (1x)	\$1,010.00	\$1,010.00	\$1,313.00	\$1,313.00
Hemocultivo (4x - 2por evento por 2 eventos)	\$608.00	\$2,432.00	\$790.40	\$3,161.60
Día laboral (padre/tutor) (10x)	\$240.00	\$2,400.00	\$240.00	\$2,400.00
TOTAL		\$53,711.00		\$69,104.30
TOTAL REDONDEADO				\$70,000.00

sin hospitalización (sin día cama)	Costo unitario	Costo total	Costo unitario	Costo total
valoración pediatra x 2 ocasiones	\$610.00	\$1,220.00	\$793.00	\$1,586.00
valoración especialista (ONG / Infectólogo) x 2 ocasiones cada uno	\$849.00	\$3,396.00	\$1,103.70	\$4,414.80
Esquema antibiótico (esquema = cefalosporina + aminoglicósido u otro)	\$1,000.00	\$1,000.00	\$1,300.00	\$1,300.00
Biometría hemática 1 evento	\$129.00	\$129.00	\$167.70	\$167.70
PCR (1x)	\$48.00	\$48.00	\$62.40	\$62.40
Día laboral (padre/tutor) (2x)	\$240.00	\$480.00	\$240.00	\$480.00
TOTAL				\$8,010.90

Fiebre que requiere hospitalización, pero sin choque séptico, sin ventilación mecánica. Considerando proceso de 10 días

sin hospitalización (sin día cama)	Costo unitario	Costo total	Costo unitario	Costo total
Valoración pediatra (1 al día)	\$610.00	\$6,100.00	\$793.00	\$7,930.00
Valoración subespecialista (3 interconsultas x día)(infecto, inmuno, otro)	\$849.00	\$25,470.00	\$1,103.70	\$33,111.00

Valoración y orientación nutricional	\$242.00	\$2,420.00	\$314.60	\$3,146.00
Esquema antibiótico (esquema = cefalosporina + aminoglicósido u otro)	\$500.00	\$5,000.00	\$650.00	\$6,500.00
Venopunción (5 eventos)	\$229.00	\$1,145.00	\$297.70	\$1,488.50
Catéter (1 evento)	\$5,506.00	\$5,506.00	\$7,157.80	\$7,157.80
Biometría hemática (1 día por 3 días)	\$129.00	\$387.00	\$167.70	\$503.10
PCR(1x)	\$48.00	\$48.00	\$62.40	\$62.40
Tiempos (TP y TTP) con fibrinógeno (1x)	\$461.00	\$461.00	\$599.30	\$599.30
PFH's (AST, ALT, BD, BT, FA, Albumina, PT, GGT) (1x)	\$1,332.00	\$1,332.00	\$1,731.60	\$1,731.60
PFRs (Urea, Cr, NA, K, Cl, Ca, P, Mg, Glu) (1x)	\$1,010.00	\$1,010.00	\$1,313.00	\$1,313.00
Hemocultivo (4x - 2por evento por 2 eventos)	\$608.00	\$2,432.00	\$790.40	\$3,161.60
Examen General de Orina (3x)	\$234.00	\$702.00	\$304.20	\$912.60
Día laboral (padre/tutor) (10x)	\$240.00	\$2,400.00	\$240.00	\$2,400.00
TOTAL		\$53,711.00		\$70,016.90

TOTAL REDONDEADO

\$70,000.00

IVU que requiere hospitalización, pero sin choque séptico, sin ventilación mecánica. Considerando proceso por día.

sin hospitalización (sin día cama)	Costo unitario	Costo total	Costo unitario	Costo total
Valoración pediatra (1 al día)	\$610.00	\$610.00		
Valoración subespecialista (3 interconsultas x día)(inmunólogo, infectólogo, gastroenterólogo)	\$849.00	\$2,547.00		
Valoración y orientación nutricional	\$242.00	\$242.00		
Esquema antibiótico (ceftriaxona)	\$500.00	\$500.00		
Venopunción (2 eventos)	\$229.00	\$458.00		

Biometría hemática (1)	\$129.00	\$129.00
PFH's (AST, ALT, BD, BT, FA, Albumina, PT, GGT) (1x)	\$1,332.00	\$1,332.00
PFRs (Urea, Cr, NA, K, Cl, Ca, P, Mg, Glu) (1x)	\$1,010.00	\$1,010.00
Gasometría arterial (2x)	\$261.00	\$522.00
Lactato (2x)	\$144.00	\$288.00
Día laboral (padre/tutor) (21x)	\$240.00	\$240.00
Rehidratación oral	\$10.00	\$10.00
Coprocultivo (1x)	\$685.00	\$685.00
Coproparasitoscópico (3x -seriado)	\$556.00	\$556.00
TOTAL		\$9,129.00

Perforación intestinal por 21 días

Sin hospitalización (sin día cama)	Costo unitario	Costo total	Costo unitario	Costo total
Valoración pediatra (1 al día)	\$610.00	\$9,150.00	\$793.00	\$11,895.00
Valoración subespecialista (al día)(3 de UTIP + 3 interconsultas x día - infectólogo, inmunólogo, cirujano)	\$849.00	\$76,410.00	\$1,103.70	\$99,333.00
Valoración y orientación nutricional	\$242.00	\$3,630.00	\$314.60	\$4,719.00
Esquema antibiótico/antimicótico (1 al día - Cefepima + vancomicina + anfotericina/fluco)	\$2,000.00	\$30,000.00	\$2,600.00	\$39,000.00
Venopunción (5 eventos)	\$229.00	\$1,145.00	\$297.70	\$1,488.50
Catéter (1 evento)	\$5,506.00	\$5,506.00	\$7,157.80	\$7,157.80
Biometría hemática (1 día por 10 días)	\$129.00	\$1,290.00	\$167.70	\$1,677.00
Radiografía de tórax (1 día por 10 días)	\$409.00	\$4,090.00	\$531.70	\$5,317.00
PCR(5x)	\$48.00	\$240.00	\$62.40	\$312.00
Tiempos (TP y TTP) con fibrinógeno (2x)	\$461.00	\$922.00	\$599.30	\$1,198.60
PFH's (AST, ALT, BD, BT, FA, Albumina, PT, GGT) (2x)	\$1,332.00	\$2,664.00	\$1,731.60	\$3,463.20

PFRs (Urea, Cr, NA, K, Cl, Ca, P, Mg, Glu) (5x)	\$1,010.00	\$5,050.00	\$1,313.00	\$6,565.00
Hemocultivo (4x - 2por evento por 2 eventos)	\$608.00	\$2,432.00	\$790.40	\$3,161.60
Gasometría arterial (3 diarias por 3 días)	\$261.00	\$2,349.00	\$339.30	\$3,053.70
Lactato (3 diarios por 3 días)	\$144.00	\$1,296.00	\$187.20	\$1,684.80
Procalcitonina (2)	\$840.00	\$1,680.00	\$1,092.00	\$2,184.00
Día laboral (padre/tutor) (15x)	\$240.00	\$3,600.00	\$240.00	\$3,600.00
Tomografía axial computada (simple y contrastada) x1	\$3,707.00	\$3,707.00	\$4,819.10	\$4,819.10
TOTAL				\$200,629.30
TOTAL REDONDEADO				\$200,000.00

EICH que requiere hospitalización, sin choque séptico, sin ventilación mecánica. Considerando proceso de 10 días.

sin hospitalización (sin día cama)	Costo unitario	Costo total	Costo unitario	Costo total
Valoración pediatra (1 al día)	\$610.00	\$6,100.00	\$793.00	\$7,930.00
Valoración subespecialista (3 interconsultas x día)(infecto, inmuno, TCPH)	\$849.00	\$25,470.00	\$1,103.70	\$33,111.00
Valoración y orientación nutricional	\$242.00	\$2,420.00	\$314.60	\$3,146.00
Esquema antibiótico (esquema = cefalosporina + vancomicina + metronidazol)	\$2,000.00	\$20,000.00	\$2,600.00	\$26,000.00
Venopunción (5 eventos)	\$229.00	\$1,145.00	\$297.70	\$1,488.50
Catéter (1 evento)	\$5,506.00	\$5,506.00	\$7,157.80	\$7,157.80
Biometría hemática (1 día por 5 días)	\$129.00	\$645.00	\$167.70	\$838.50
PCR(3x)	\$48.00	\$144.00	\$62.40	\$187.20
Tiempos (TP y TTP) con fibrinógeno (2x)	\$461.00	\$922.00	\$599.30	\$1,198.60
PFH's (AST, ALT, BD, BT, FA, Albumina, PT, GGT) (2x)	\$1,332.00	\$2,664.00	\$1,731.60	\$3,463.20
PFRs (Urea, Cr, NA, K, Cl, Ca, P, Mg, Glu) (5x)	\$1,010.00	\$5,050.00	\$1,313.00	\$6,565.00
Hemocultivo (4x - 2por evento por 2 eventos)	\$608.00	\$2,432.00	\$790.40	\$3,161.60
Día laboral (padre/tutor) (10x)	\$240.00	\$2,400.00	\$240.00	\$2,400.00
TOTAL		\$74,898.00		\$96,647.40
TOTAL REDONDEADO				\$210,000.00

Pielonefritis que requiere hospitalización, pero sin choque séptico, sin ventilación mecánica. Considerando proceso de 10 días.				
sin hospitalización (sin día cama)	Costo unitario	Costo total	Costo unitario	Costo total
Valoración pediatra (1 al día)	\$610.00	\$6,100.00	\$793.00	\$7,930.00
Valoración subespecialista (3 interconsultas x día)(infecto, inmuno, nefro o uro).	\$849.00	\$25,470.00	\$1,103.70	\$33,111.00
Valoración y orientación nutricional	\$242.00	\$2,420.00	\$314.60	\$3,146.00
Esquema antibiótico (esquema = cefalosporina + aminoglicósido u otro)	\$500.00	\$5,000.00	\$650.00	\$6,500.00
Venopunción (5 eventos)	\$229.00	\$1,145.00	\$297.70	\$1,488.50
Catéter (1 evento)	\$5,506.00	\$5,506.00	\$7,157.80	\$7,157.80
Biometría hemática (1 día por 5 días)	\$129.00	\$645.00	\$167.70	\$838.50
PCR(3x)	\$48.00	\$144.00	\$62.40	\$187.20
Tiempos (TP y TTP) con fibrinógeno (2x)	\$461.00	\$922.00	\$599.30	\$1,198.60
PFH's (AST, ALT, BD, BT, FA, Albumina, PT, GGT) (2x)	\$1,332.00	\$2,664.00	\$1,731.60	\$3,463.20
PFRs (Urea, Cr, NA, K, Cl, Ca, P, Mg, Glu) (3x)	\$1,010.00	\$3,030.00	\$1,313.00	\$3,939.00
Examen General de Orina (5x)	\$234.00	\$1,170.00	\$304.20	\$1,521.00
Hemocultivo (4x - 2por evento por 2 eventos)	\$608.00	\$2,432.00	\$790.40	\$3,161.60
Cultivo de micobacterias (1x)	\$1,020.00	\$1,020.00	\$1,326.00	\$1,326.00
Baciloscofia	\$203.00	\$609.00	\$263.90	\$791.70
Día laboral (padre/tutor) (10x)	\$240.00	\$2,400.00	\$240.00	\$2,400.00
TOTAL		\$60,677.00		\$78,160.10
TOTAL REDONDEADO				\$80,000.00