

ESTUDIO SOBRE INFORMES DEL USO DE FACTOR VIII ALREDEDOR DEL MUNDO

Jeffrey S. Stonebraker

North Carolina State University
College of Management
Raleigh, NC, Estados Unidos

Mark Brooker

Federación Mundial de Hemofilia
Montreal, QC, Canadá

Robert E. Amand

Biotherapeutic Modeling Group, Inc.
Cary, NC, Estados Unidos

Albert Farrugia

Plasma Protein Therapeutics Association
Annapolis, MD, Estados Unidos

Alok Srivastava

Department of Haematology
Christian Medical College
Vellore, India

Este documento fue originalmente publicado por Blackwell Publishing en *Haemophilia* 2010; 16:33-46. Se reimprime con su autorización.

© 2009 Blackwell Publishing Ltd

La FMH alienta la redistribución de sus publicaciones por organizaciones de hemofilia sin fines de lucro con propósitos educativos. Para obtener la autorización de reimprimir, redistribuir o traducir esta publicación, por favor comuníquese con el Departamento de Comunicación a la dirección indicada abajo.

Esta publicación está disponible en la página Internet de la Federación Mundial de Hemofilia, en **www.wfh.org**. Puede solicitar copias adicionales a la FMH a:

Federación Mundial de Hemofilia
1425 René Lévesque Boulevard West, Suite 1010
Montréal, Québec H3G 1T7
CANADA
Tel. : (514) 875-7944
Fax : (514) 875-8916
Correo electrónico: wfh@wfh.org
Internet: www.wfh.org

El propósito de la serie *Hechos y Cifras* es brindar información general sobre los productos sustitutivos de factor y la administración de la atención para la hemofilia. La Federación Mundial de Hemofilia no se involucra en el ejercicio de la medicina, y bajo ninguna circunstancia recomienda un tratamiento en particular para individuos específicos. Las dosis recomendadas y otros regímenes de tratamiento son revisados continuamente, conforme se reconocen nuevos efectos secundarios. La FMH no reconoce, de modo explícito o implícito alguno, que las dosis de medicamentos u otras recomendaciones de tratamiento en esta publicación sean las adecuadas. Debido a lo anterior, se recomienda enfáticamente al lector buscar la asesoría de un consejero médico y/o consultar las instrucciones impresas que proporciona la compañía farmacéutica antes de administrar cualquiera de los medicamentos a los que se hace referencia en esta monografía.

Las afirmaciones y las opiniones aquí expresadas no necesariamente representan las opiniones, políticas o recomendaciones de la Federación Mundial de Hemofilia, de su Comité Ejecutivo, o de su personal.



ARTÍCULO ORIGINAL *Hemofilia clínica*

Estudio sobre informes del uso de factor VIII alrededor del mundo

J. S. STONEBRAKER*, M. BROOKER**, R. E. AMAND***, A. FARRUGIA† y A. SRIVASTAVA‡

* North Carolina State University, College of Management, Raleigh, NC, USA; ** World Federation of Hemophilia, Montreal, QC, Canada; *** Biotherapeutic Modeling Group, Inc., Cary, NC, USA; † Plasma Protein Therapeutics Association, Annapolis, MD, USA; y ‡ Department of Haematology, Christian Medical College, Vellore, India. Correspondencia: Jeffrey S. Stonebraker, North Carolina State University, College of Management, Raleigh, NC 27695-7229, USA. Tel.: (919)515 0155; fax: (919)515 6943; Correo-e: jeff_stonebraker@ncsu.edu Aceptado después de revisado, 14 de septiembre de 2009

Introducción

La disponibilidad de concentrados de factor VIII (FVIII) incide en el ciclo y el estilo de vida de las personas con hemofilia A [1]. El efecto de la terapia de reemplazo ha mejorado considerablemente la esperanza y la calidad de vida de los pacientes con hemofilia A en países de ingresos elevados [2, 3]. Antes de que se desarrollaran los productos de reemplazo de factor para el tratamiento de la hemofilia en los años sesenta, había poca diferencia en la atención de la hemofilia entre países desarrollados y países en vías de desarrollo [4], en los que el tratamiento inadecuado daba por resultado dolores terribles, deformidades articulares, artropatía, discapacidades y muerte durante la infancia o la vida adulta temprana [5-10]. Se ha calculado que 70-80% de las personas con hemofilia a escala mundial, principalmente en países en vías de desarrollo, reciben tratamiento inadecuado o nulo [11, 12] debido a la falta de disponibilidad y/o asequibilidad de concentrados de factor [12-19]. Incrementar la disponibilidad y el uso de concentrados de FVIII mejorará los resultados de mortalidad y morbilidad para las personas con hemofilia A.

Una política nacional eficaz para la atención de la salud establece la asignación racional de recursos económicos escasos para la atención de necesidades de salud infinitas [20]. Las agencias nacionales de atención de la salud en países de ingresos bajos a menudo tardan en establecer programas para la atención de la hemofilia porque consideran que los recursos económicos disponibles serán insuficientes para establecer de manera exitosa tales programas. Los países de ingresos bajos generalmente no

proporcionan recursos para el tratamiento de trastornos poco comunes, crónicos y costosos (tales como la hemofilia), debido a que orientan sus limitados recursos a aspectos de salud pública que afectan mayores segmentos de la población, tales como planificación familiar, higiene, desnutrición, combate de enfermedades infecciosas [12, 13, 16, 21-24].

Los objetivos principales de esta investigación fueron estudiar, país por país, los informes de uso de FVIII, y determinar si la cantidad de FVIII utilizada para el tratamiento de la hemofilia A era variable entre las diferentes economías nacionales. Investigaciones anteriores han demostrado que el uso de concentrados de FVIII tiende a incrementarse conforme se incrementan los recursos económicos [1, 12, 17, 22, 25-30]. En este estudio analizamos el uso de FVIII en términos de unidades internacionales (UI) per cápita y UI por persona con hemofilia A (PCHA). Ambos pueden resultar útiles para la planificación nacional de la atención de la salud y para la planificación de la producción. Los datos sobre el uso de FVIII (UI per cápita) pueden ser de utilidad para la planificación de la producción cuando la gran mayoría de PCHA ha sido identificada y recibe tratamiento. Debe recordarse que en poblaciones con considerable mortalidad precoz de personas con hemofilia debido a deficiencias en el tratamiento, el consumo per cápita de FVIII no necesariamente refleja la calidad general de la atención debido a que los productos disponibles se proporcionan únicamente a la pequeña población de sobrevivientes. Cuando la gran mayoría de PCHA de un país (por ejemplo, China, India, etc.) no ha sido identificada o no

recibe tratamiento, el uso de FVIII (UI per cápita) no refleja la atención que reciben los pacientes identificados y podría mostrar una carga irreal del gasto en concentrados de FVIII, con el resultado de que un país pudiera no considerar la asignación de recursos para el tratamiento de la hemofilia A. La identificación y cuantificación de la población con hemofilia es, por lo tanto, un elemento esencial para la planificación y administración de la atención.

Métodos

Clasificación económica

Utilizamos la clasificación económica del Banco Mundial [31] para describir las economías nacionales. Las economías se clasifican según el ingreso nacional bruto (INB, indicado siempre en dólares estadounidenses) per cápita en 2006, como lo determina el método del Atlas del Banco Mundial [31]: ingresos bajos: \$905 o menos; ingresos medios bajos: \$906–\$3 595; ingresos medios altos: \$3 596–\$11 115; e ingresos altos: \$11 116 o más. Se hace una distinción adicional entre las economías con ingresos altos, ya sea que el país sea miembro o no de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) [32]. Para evitar los cambios de países de una categoría económica a otra que pudieran ocurrir en diferentes años y con el fin de facilitar la observación de tendencias en grupos consistentes de países a lo largo del tiempo, aplicamos las categorías económicas del año 2006 a todos los años.

Uso de FVIII

Los datos sobre el número informado de UI de FVIII usadas en 104 países los obtuvimos de la empresa *Marketing Research Bureau, Inc.* (MRB) y de la Federación Mundial de Hemofilia (FMH). MRB es una empresa de investigación de mercados que rastrea el número anual de UI de concentrados de FVIII vendidas por país, a escala mundial [33–37]. MRB obtiene esta información mediante entrevistas con la industria y con gobiernos. MRB no recolecta información anual sobre el uso de FVIII en cada país. La FMH es una organización sin fines de lucro que rastrea la disponibilidad de concentrados de factor de coagulación por medio de sus sondeos mundiales anuales [38–42]. Cada año se envían los cuestionarios del sondeo a las organizaciones nacionales miembros (ONM) vinculadas a la FMH. La FMH revisa los cuestionarios completos en busca de inconsistencias y hace un seguimiento con las

ONM en caso necesario. Las ONM participan en el sondeo de manera voluntaria y con datos recabados por ellas mismas. Los países no proporcionan a la FMH información anual sobre el uso de FVIII. Si bien la recolección de datos confiables todavía presenta algunos desafíos, particularmente en países que no cuentan con herramientas básicas de recolección de datos, cada año se logran avances considerables tanto en la calidad como en la cantidad de los datos [17, 22, 26, 43]. Calculamos el promedio del uso de FVIII (UI) informado por MRB y la FMH cuando había datos disponibles para el mismo año, y los comparamos usando una diferencia porcentual:

$$\text{Diferencia porcentual} = \frac{|x - y|}{\left(\frac{x + y}{2}\right)} \times 100$$

en la que x es el uso de FVIII (UI) informado por MRB, e y es el uso de FVIII (UI) informado por la FMH. El uso de FVIII (UI per cápita) de un país se calculó dividiendo el número informado de UI de FVIII usadas entre su población total, en el año pertinente [44]. El uso de FVIII (UI por PCHA) de un país se calculó dividiendo el número informado de UI de FVIII usadas entre el número informado de PCHA [38–42, 45–47].

Análisis estadístico

Para cada país incluido en nuestro estudio utilizamos media, desviación estándar (SD) y coeficiente de variación (CV) a fin de describir su distribución del uso de FVIII. El CV es la SD expresada como porcentaje de la media, y es útil para comparar el grado de variación en conjuntos de datos desiguales. Un análisis de varianza (ANOVA, en inglés) compara las medias de uso de FVIII entre clasificaciones económicas. Se realizaron análisis de regresión país por país a fin de analizar la relación entre el uso de FVIII y el INB per cápita [31], y la relación del uso de FVIII a lo largo del tiempo. La solidez de la relación entre estas variables se evaluó mediante su coeficiente de relación (R). Además, la pendiente de la línea de regresión (m) para el uso de FVIII a lo largo del tiempo ofreció una medida del crecimiento anual del uso de FVIII en un país. Un valor P de ≤ 0.05 se considera estadísticamente importante.

Resultados

Se recibieron datos de MRB y de la FMH sobre el número informado de UI de FVIII usadas en 104

países. MRB proporcionó datos sobre 74 países, mientras que de la FMH se obtuvieron datos sobre 87 países. De los 104 países considerados en el estudio, 57 de ellos proporcionaron informes de uso de FVIII tanto a la FMH como a MRB; 17 países proporcionaron datos a MRB únicamente, y 30 países solamente proporcionaron datos a la FMH.

De los países que proporcionaron datos sobre el uso de FVIII tanto a MRB como a la FMH, hubo diferencias en lo que cada país informó anualmente. Comparamos los datos de uso de FVIII (UI) informados anualmente de MRB con los de la FMH. Hicimos 64 comparaciones. En 35 instancias, MRB informó mayores niveles de consumo de FVIII que la FMH, con una diferencia promedio de 44%; mientras que la FMH informó mayores niveles de consumo de FVIII que MRB en 29 instancias, con una diferencia promedio de 29%. También comparamos, mediante el análisis ANOVA, las medias del consumo de FVIII provenientes de los datos de MRB y la FMH por clasificación económica, las cuales no resultaron estadísticamente diferentes. Hubo una clara tendencia en los datos informados sobre el uso de FVIII tanto de MRB como de la FMH: el uso de concentrado de FVIII en un país se incrementó conforme lo hizo su capacidad económica.

Uso de FVIII (IU per cápita)

El Cuadro 1 presenta series cronológicas de datos de 1996 a 2006 sobre uso de FVIII (UI per cápita) en 104 países que proporcionaron esta información a MRB y a la FMH. Hubo once observaciones posibles sobre el uso de FVIII correspondientes a los años 1996–2006, inclusive. A partir de estas observaciones se calcularon media, SD, CV, R y pendiente (m). La Figura 1 es un histograma de la media de uso de FVIII en cada país (Cuadro 1). Sesenta y cuatro por ciento de los países informaron un uso de FVIII (UI per cápita) de 1.0 o menor (Fig. 1), siendo Islandia el país con mayor uso. Una UI per cápita equivale a aproximadamente 20 000 UI por paciente, lo que la FMH sugirió como objetivo clínico mínimo para el tratamiento de la hemofilia [26]. La media de uso de FVIII (UI per cápita) en países de ingresos elevados miembros de la OCDE varió de 1.2864 en Corea a 9.0261 en Islandia, mientras que el uso de FVIII en países de ingresos elevados no miembros de la OCDE fue de 0.2326 en Trinidad y Tobago a 4.6512 en Eslovenia; en los países de ingresos medios elevados el rango abarcó de 0.2125 en Rumania a 3.3948 en Hungría; las cifras en países de ingresos medios bajos fueron de 0.0069 en Armenia a 0.9680

en Irán; mientras que en los países de ingresos bajos abarcó de 0.0004 en Nigeria a 0.1287 en Eritrea. Algunos países presentaron un uso de FVIII (UI per cápita) inusualmente elevado en comparación con países de su misma clasificación económica (Fig. 2).

El uso de FVIII (UI per cápita) se incrementó con el transcurso del tiempo en el 90% de los países que obtuvieron valores positivos para R y m (Cuadro 1). La pendiente (m) promedio para países de ingresos elevados miembros de la OCDE fue de 0.1543 UI per cápita por año, en contraste con 0.0556 UI per cápita por año en países de ingresos elevados no miembros de la OCDE; 0.1141 UI per cápita por año en países de ingresos medios elevados; 0.0299 UI per cápita por año en países de ingresos medios bajos; y 0.0182 UI per cápita por año en países de ingresos bajos. Se obtuvieron resultados similares en el caso de países con uso de FVIII de por lo menos 1 UI per cápita ($m = 0.1560$ UI per cápita por año) en comparación con $m = 0.0474$ UI per cápita por año para países con un consumo menor a 1 UI per cápita. Hay muchas naciones con tasas de crecimiento anual que rebasan 0.2 UI per cápita, principalmente entre los países de ingresos elevados miembros de la OCDE. Las pocas excepciones son Hungría ($m = 0.4205$, $R = 0.95$) y República Eslovaca ($m = 0.2815$, $R = 0.98$).

El uso de FVIII (UI per cápita) informado varió considerablemente entre las clasificaciones económicas. El Cuadro 2 presenta la media, SD y CV de cada observación del Cuadro 1, por clasificación económica y resultados del ANOVA. El uso de FVIII aumentó con el incremento de la capacidad económica: el uso de FVIII en los países de ingresos elevados miembros de la OCDE fue de 3.8312 ± 1.9691 UI per cápita (media \pm SD), mientras que el uso de FVIII para las demás clasificaciones económicas fue de 0.6008 ± 0.8618 UI per cápita (media \pm SD). El uso de FVIII fue considerablemente diferente para todas las clasificaciones económicas (Cuadro 2). En un análisis país por país, la media de uso de FVIII (UI per cápita) tuvo una sólida correlación positiva ($R = 0.81$) con la media del INB per cápita [31]. La variabilidad (CV) del uso de FVIII disminuyó con el incremento en la capacidad económica. El CV tuvo una correlación moderadamente negativa ($R = -0.55$) con el INB per cápita [31].

Uso de FVIII (UI por PCHA)

El Cuadro 3 presenta una serie de datos cronológicos de 1998 a 2006 para el uso de FVIII (UI por PCHA) en 88 países que proporcionaron información a

Cuadro 1. El uso de factor VIII (FVIII) informado (UI per cápita) se determinó a partir del número informado de unidades internacionales (UI) de FVIII usadas para el tratamiento de la hemofilia A en un país, de 1996 a 2006 [33–42], dividido entre su población total, en el año relevante [44].

Pais	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Media	SD	CV	R	m	Econ
Albania	NA	NA	NA	NA	NA	0.2269	NA	0.2568	0.2712	0.2536	0.2522	0.2522	0.0160	6%	0.59	0.0049	4
Alemania	4.4561	NA	NA	4.9140	NA	5.4615	5.4555	5.4501	NA	6.4487	6.7763	5.5660	0.8101	15%	0.96	0.2253	1
Arabia Saudita	1.7615	NA	NA	NA	0.9516	NA	NA	1.0320	NA	NA	NA	1.2484	0.4462	36%	-0.86	-0.1095	2
Argelia	NA	NA	NA	NA	NA	0.0795	NA	NA	NA	NA	0.2699	0.1747	0.1346	77%	NA	NA	4
Argentina	NA	NA	0.7011	NA	NA	0.8692	0.7306	0.6578	1.3004	NA	NA	0.8518	0.2630	31%	0.53	0.0608	3
Armenia	NA	0.0039	0.0099	NA	NA	0.0069	0.0042	61%	NA	NA	4						
Australia	NA	2.3565	NA	NA	2.9260	2.9793	3.0096	3.8450	4.1930	4.6323	4.6030	3.5681	0.8627	24%	0.95	0.2822	1
Austria	2.6251	NA	NA	3.6063	NA	NA	3.7934	NA	NA	3.7506	NA	3.4438	0.5517	16%	0.83	0.1188	1
Azerbaiján	NA	0.0499	NA	0.0499	NA	NA	NA	NA	4								
Bangladesh	NA	NA	NA	NA	NA	0.0008	0.0018	0.0032	0.0021	0.0039	0.0044	0.0027	0.0014	51%	0.91	0.0007	5
Barbados	NA	NA	0.3521	NA	0.3521	NA	NA	NA	NA	2							
Bélgica	2.9586	NA	NA	3.1481	NA	NA	3.1156	NA	NA	6.3474	5.7526	4.2645	1.6450	39%	0.85	0.3379	1
Belize	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.1539	0.4183	0.2602	NA	NA	0.2775	0.1330	48%	0.40	0.0532	3
Bielorrusia	NA	NA	NA	NA	NA	0.2000	0.2010	1.5153	0.2031	NA	0.2869	0.4813	0.5792	120%	0.00	-0.0012	4
Bosnia & Herzegovina	NA	0.0768	NA	0.7132	0.3950	0.4500	114%	NA	NA	4							
Brasil	0.1209	NA	0.7432	NA	NA	0.8368	0.9056	0.8802	1.0913	1.1989	1.1832	0.9770	0.1796	18%	0.93	0.0621	3
Bulgania	2.7983	NA	NA	0.1736	NA	1.1075	0.7537	1.0199	1.1161	1.1750	1.1933	0.8325	0.4449	53%	0.90	0.1210	3
Canadá	NA	NA	3.1301	NA	4.0275	NA	NA	NA	3.9118	4.1673	4.3896	3.7374	0.6286	17%	0.91	0.1405	1
Chile	NA	0.0080	NA	0.0826	NA	0.7252	0.8240	NA	0.8698	NA	NA	0.6254	0.3669	59%	0.93	0.1366	3
China	NA	NA	NA	NA	0.0252	NA	NA	0.0247	NA	NA	0.0371	0.0237	0.0120	50%	0.94	0.0029	4
Colombia	NA	0.0345	NA	NA	NA	0.0756	0.1162	0.4121	0.4864	0.6118	0.7463	0.3547	0.2821	80%	0.93	0.0971	4
Corea	NA	1.1514	NA	NA	0.9384	0.8885	1.0790	1.2718	1.1382	1.7219	2.1016	1.2864	0.4170	32%	0.71	0.1013	1
Costa Rica	NA	NA	0.5736	NA	NA	1.9432	NA	1.2093	0.9922	1.4014	NA	1.2239	0.5064	41%	0.34	0.0629	3
Croacia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.1096	1.1057	NA	1.0108	2.4502	1.4191	0.6889	49%	0.69	0.2586	3
Cuba	NA	NA	0.0108	NA	NA	NA	0.0268	0.0222	0.0712	NA	0.0233	0.0309	0.0233	76%	0.44	0.0035	4
Dinamarca	4.0960	NA	NA	3.6124	NA	4.0157	3.7975	3.9532	3.9793	2.8798	NA	3.7620	0.4206	11%	-0.49	-0.0664	1
Ecuador	NA	NA	0.0031	NA	NA	NA	NA	NA	0.0062	0.0389	0.0116	0.0149	0.0164	109%	0.50	0.0023	4
Egipto	0.0125	NA	NA	NA	0.0120	0.1033	0.1014	0.0121	NA	NA	NA	0.0483	0.0494	102%	0.37	0.0067	4
El Salvador	NA	NA	0.0628	NA	NA	0.4018	NA	0.0800	0.5322	NA	NA	0.2692	0.2346	87%	0.55	0.0491	4
Emiratos Árabes Unidos	NA	NA	NA	NA	0.8469	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.8469	NA	NA	NA	NA	2
Eritrea	NA	0.2255	NA	0.0318	0.1287	0.1370	106%	NA	NA	5							
Eslovenia	NA	3.5495	NA	5.7529	NA	4.6512	1.5580	33%	NA	NA	2						
España	2.4827	NA	NA	2.8839	NA	2.1231	2.9477	2.4464	2.0563	3.0474	3.6897	2.7097	0.5416	20%	0.38	0.0630	1
Estados Unidos	2.7349	2.9090	3.3302	3.7851	3.7598	3.8720	3.8424	4.6488	4.5782	5.0859	5.3196	3.9878	0.8402	21%	0.98	0.2471	1
Estonia	NA	NA	NA	NA	NA	0.9538	1.1864	NA	NA	NA	NA	1.0701	0.1645	15%	NA	NA	2
Filipinas	NA	0.0056	NA	NA	0.0052	NA	0.0126	0.0096	0.0111	NA	0.0072	0.0086	0.0030	35%	0.46	0.0004	4

Cuadro 1 (viene)

País	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Media	SD	CV	R	m	Econ
Finlandia	2.0878	NA	NA	2.9435	NA	NA	3.5749	NA	NA	4.4444	4.4346	3.4970	1.0093	29%	0.99	0.2415	1
Francia	2.3454	NA	NA	3.0538	NA	2.8575	3.2498	NA	6.5980	5.6984	5.0555	4.1227	1.6403	40%	0.82	0.3813	1
Georgia	NA	NA	NA	NA	NA	0.2936	0.2059	0.2521	0.2147	0.4139	NA	0.2760	0.0845	31%	0.47	0.0249	4
Grecia	0.9218	NA	NA	1.0065	NA	1.1776	1.2907	1.5048	1.6082	2.1577	2.5861	1.5317	0.5784	38%	0.89	0.1554	1
Guatemala	NA	NA	0.0644	NA	NA	0.1678	NA	NA	0.3227	NA	NA	0.1849	0.1300	70%	0.99	0.0430	4
Honduras	NA	NA	0.0129	NA	NA	NA	NA	0.1369	0.1576	0.1910	0.0005	0.0998	0.0873	87%	0.35	0.0097	4
Hong Kong	NA	0.6876	NA	NA	1.0207	NA	NA	1.9117	NA	NA	2.2434	1.4658	0.7319	50%	0.98	0.1853	2
Hungría	1.4156	NA	NA	1.9043	NA	2.4276	3.1189	NA	5.0727	4.7244	5.1004	3.3948	1.5622	46%	0.95	0.4205	3
India	NA	NA	0.0058	NA	0.0069	0.0052	0.0065	0.0057	0.0089	0.0149	0.0075	0.0077	0.0031	41%	0.56	0.0007	5
Indonesia	NA	0.0016	NA	NA	0.0024	0.0140	0.0032	0.0055	NA	0.0109	0.0165	0.0077	0.0060	78%	0.70	0.0014	4
Irak	NA	0.0146	NA	NA	0.0146	NA	NA	NA	NA	4							
Irán	NA	NA	NA	NA	0.9074	0.4493	0.8904	0.9338	0.8738	1.4405	1.2808	0.9680	0.3188	33%	0.75	0.1102	4
Irlanda	6.8700	NA	NA	3.4639	NA	3.2367	4.5593	4.8315	5.1143	4.4865	5.3542	4.7396	1.1369	24%	-0.19	-0.0646	1
Islandia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.3868	11.034	9.2491	7.4341	NA	9.0261	1.5304	17%	-0.39	-0.4643	1
Israel	2.1142	NA	NA	NA	2.3011	NA	NA	3.3308	NA	NA	NA	2.5820	0.6551	25%	0.89	0.1669	2
Italia	1.9344	NA	NA	2.4403	NA	NA	3.1350	NA	NA	4.8597	5.1039	3.4946	1.4255	41%	0.97	0.3332	1
Jamaica	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0419	NA	NA	NA	NA	0.0419	NA	NA	NA	NA	4
Japón	NA	1.6354	NA	NA	1.9522	NA	NA	1.9491	NA	2.2780	1.9511	1.9532	0.2272	12%	0.76	0.0466	1
Jordania	0.1407	NA	NA	NA	0.3126	NA	NA	0.2593	NA	NA	0.2924	0.2512	0.0769	31%	0.72	0.0130	4
Kenia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0001	NA	0.0263	NA	NA	0.0132	0.0185	140%	NA	NA	5
Kuwait	0.6902	NA	NA	NA	0.4039	NA	NA	0.8100	NA	NA	NA	0.6347	0.2086	33%	0.21	0.0123	2
Lesoto	NA	0.1837	0.1837	NA	NA	NA	NA	4									
Letonia	NA	NA	NA	NA	NA	0.5421	0.5786	0.6223	0.8197	1.4492	1.5439	0.9260	0.4532	49%	0.92	0.2234	3
Líbano	NA	NA	NA	NA	0.4507	NA	0.3877	0.1748	0.5923	NA	NA	0.4014	0.1736	43%	0.06	0.0065	3
Lituania	NA	NA	NA	NA	NA	0.4163	0.5450	NA	NA	NA	1.1074	0.6896	0.3675	53%	1.00	0.1389	3
Luxemburgo	NA	NA	NA	NA	NA	7.4830	7.4157	NA	NA	NA	NA	7.4494	0.0476	1%	NA	NA	1
Macedonia	NA	NA	NA	NA	NA	0.0992	0.1236	NA	0.4433	1.2291	NA	0.4738	0.5274	111%	0.89	0.2580	4
Malasia	NA	0.3600	NA	NA	0.7820	0.4458	0.4161	0.5257	0.3894	0.4090	0.3881	0.4645	0.1377	30%	-0.23	-0.0110	3
México	NA	NA	0.1257	NA	NA	0.2876	0.2359	0.3180	0.3377	0.3999	0.4939	0.3141	0.1173	37%	0.95	0.0416	3
Moldavia	NA	0.0275	NA	NA	0.0275	NA	NA	NA	NA	4							
Mongolia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0275	0.0249	0.1941	NA	NA	0.0822	0.0969	118%	0.86	0.0833	5
Nepal	NA	NA	NA	NA	NA	0.0070	0.0063	NA	NA	0.0071	0.0118	0.0081	0.0025	31%	0.73	0.0008	5
Nigeria	NA	0.0004	NA	0.0004	NA	NA	NA	NA	5								
Noruega	2.7372	NA	NA	3.2056	NA	2.6947	3.0432	NA	NA	3.5568	NA	3.0475	0.3554	12%	0.68	0.0723	1
Nueva Zelanda	NA	4.2405	NA	NA	5.1459	2.6883	6.3724	10.656	4.4421	10.338	9.7556	6.7049	3.1165	46%	0.66	0.7056	1
Países Bajos	4.2492	NA	NA	4.8061	NA	NA	4.6575	NA	NA	5.4508	NA	4.7909	0.4990	10%	0.89	0.1152	1
Palestina	NA	0.4044	NA	0.5143	0.4593	0.0777	17%	NA	NA	4							
Panamá	NA	NA	0.7825	NA	NA	0.9564	0.0816	0.0802	0.3470	NA	0.8441	0.5153	0.3949	77%	-0.18	-0.0259	3

Cuadro 1 (viene)

País	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Media	SD	CV	R	m	Econ
Paquistán	NA	0.0019	NA	NA	0.0028	0.0020	0.0020	0.0029	NA	0.0087	0.0029	0.0033	0.0024	72%	0.53	0.0004	5
Perú	NA	0.0469	NA	NA	NA	0.1654	NA	NA	0.1975	0.1650	0.1087	0.1367	0.0595	44%	0.55	0.0099	4
Polonia	0.4844	NA	NA	1.1901	NA	1.0942	1.6042	1.3905	NA	1.6494	1.5732	1.2837	0.4113	32%	0.90	0.1068	3
Portugal	1.1932	NA	NA	1.5527	NA	2.1768	2.1451	2.8904	2.8427	2.5867	2.9989	2.2983	0.6586	29%	0.94	0.1886	1
Puerto Rico	NA	1.9898	NA	NA	1.9898	NA	NA	NA	NA	2							
Reino Unido	2.8563	NA	NA	3.7341	NA	3.1695	3.7529	3.2676	NA	4.7089	4.1855	3.6678	0.6365	17%	0.76	0.1395	1
República Checa	1.2528	NA	NA	1.4653	NA	NA	2.0584	NA	NA	2.5903	NA	1.8417	0.6044	33%	0.98	0.1535	1
República Dominicana	NA	NA	0.0045	NA	NA	0.0088	0.0277	NA	0.0107	NA	0.0321	0.0167	0.0123	73%	0.71	0.0029	4
República Eslovaca	NA	NA	NA	1.5964	NA	2.5241	2.4777	2.7474	2.9516	3.4713	3.6841	2.7789	0.6932	25%	0.98	0.2815	3
Rumania	NA	NA	NA	0.3597	NA	0.0817	0.1323	0.0916	NA	0.2242	0.3855	0.2125	0.1341	63%	0.17	0.0089	3
Rusia	0.1714	NA	NA	0.4736	NA	NA	0.4446	0.2724	0.1685	1.5678	2.9182	0.8595	1.0293	120%	0.63	0.1827	3
Senegal	NA	0.0029	0.0029	NA	NA	NA	NA	5									
Serbia*	NA	NA	NA	NA	NA	0.1798	0.2358	0.3277	0.2128	0.5062	0.8489	0.3852	0.2558	66%	0.84	0.1155	3
Singapur	NA	0.7642	NA	NA	0.3236	0.6102	0.4803	0.5686	NA	NA	0.9299	0.6128	0.2129	35%	0.33	0.0230	2
Siria	0.1085	NA	NA	NA	0.2301	NA	NA	0.1509	NA	NA	NA	0.1632	0.0618	38%	0.42	0.0074	4
Sri Lanka	NA	0.0527	NA	NA	0.0781	0.0654	0.0179	27%	NA	NA	4						
Sudáfrica	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.5152	0.5097	0.4838	0.6154	0.5915	0.5431	0.0570	10%	0.72	0.0258	3
Sudán	NA	0.0332	0.0593	0.0846	0.0591	0.0257	44%	1.00	0.0257	5							
Suecia	5.6171	NA	NA	6.0404	NA	7.5541	6.7981	6.9895	NA	6.8903	NA	6.6482	0.7001	11%	0.74	0.1634	1
Suiza	2.6220	NA	NA	2.7766	NA	2.8113	2.8113	3.0295	3.1614	3.1555	3.6511	3.0023	0.3249	11%	0.87	0.0862	1
Tailandia	NA	0.0238	NA	NA	0.0824	NA	NA	0.0563	NA	NA	0.0079	0.0426	0.0333	78%	-0.29	-0.0025	4
Taiwán	NA	0.9428	NA	NA	1.2210	NA	NA	1.4820	NA	NA	1.5693	1.3038	0.2825	22%	0.98	0.0713	NA
Trinidad y Tobago	NA	0.2326	NA	0.2326	NA	NA	NA	NA	2								
Turquía	0.1854	NA	NA	NA	0.7556	0.2284	0.4793	0.3693	0.5831	0.6852	0.9537	0.5300	0.2660	50%	0.68	0.0568	3
Ucrania	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.0167	NA	NA	NA	0.3222	0.1694	0.2160	128%	NA	NA	4
Uruguay	NA	NA	0.3693	NA	NA	0.8195	1.3857	1.1544	1.1419	NA	NA	0.9742	0.3936	40%	0.85	0.1457	3
Uzbequistán	NA	0.0018	0.0018	NA	NA	NA	NA	5									
Venezuela	NA	NA	0.3054	NA	NA	NA	0.2718	0.9701	0.4579	0.8357	1.9137	0.7924	0.6182	78%	0.69	0.1518	3
Vietnam	NA	0.0008	NA	NA	0.0025	0.0187	0.0184	NA	NA	NA	0.0035	0.0079	0.0053	105%	-0.02	-0.0001	5
Zimbabue	NA	NA	NA	NA	NA	0.1188	0.0097	NA	NA	NA	0.2410	0.1232	0.1157	94%	0.78	0.0340	5

*En 1992, Yugoslavia era una federación formada por Serbia y Montenegro. En 2003, su nombre cambió a Unión de los Estados de Serbia y Montenegro, y se abolió oficialmente el nombre de Yugoslavia. En 2006, Serbia y Montenegro declararon su independencia.

SD, desviación estándar; CV, coeficiente de variación; NA, no disponible, no se proporcionaron datos; R, coeficiente de correlación; m, pendiente de la línea de regresión; Econ, clasificación económica [31]; 1: Ingresos elevados y miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) [32]; 2: Ingresos elevados, no miembros de la OCDE; 3: Ingresos medios elevados; 4: Ingresos medios bajos; 5: Ingresos bajos. A Taiwán el Banco Mundial no le asignó una clasificación económica.

MRB y la FMH. Hubo nueve posibles observaciones sobre el uso de FVIII correspondientes a los años 1998–2006, inclusive. A partir de estas observaciones se calcularon media, SD, CV, *R* y pendiente (*m*). La Figura 3 es un histograma de la media del uso de FVIII de cada país. Cincuenta y tres por ciento de los países informaron un uso de FVIII (UI por PCHA) de 20 000 o menor (Fig. 3), siendo Arabia Saudita el país con mayor uso. La media del uso de FVIII (UI por PCHA) entre países de ingresos elevados miembros de la OCDE fue de 24 712 en la República Checa a 114 333 en Alemania, mientras que el uso de FVIII en países de ingresos elevados no miembros de la OCDE abarcó de 14 940 en Singapur a 191 736 en Arabia Saudita; en países de ingresos medios elevados el rango fue de 3 913 en Rumania a 43 907 en Turquía; en países de ingresos medios bajos fue de 133 en Armenia a 35 088 en Guatemala; y en países de ingresos bajos varió de 48 en Uzbequistán a 24 721 en Eritrea. Algunos países presentaron un uso de FVIII (UI por PCHA) inusualmente elevado en comparación con países de su misma clasificación económica (Fig. 4).

El uso de FVIII (UI por PCHA) se incrementó con el transcurso del tiempo en el 74% de los países que obtuvieron valores positivos para *R* y *m* (Cuadro 3). La pendiente (*m*) promedio para países de ingresos elevados miembros de la OCDE fue de 2 906 UI por PCHA por año, en contraste con 2 198 UI por PCHA por año para países de ingresos elevados no miembros de la OCDE; 1 184 UI por PCHA por año para países de ingresos medios elevados; 213 UI por PCHA por año para países de ingresos medios bajos; y 271 UI por PCHA por año para países de ingresos bajos. Se obtuvieron resultados similares para países con un uso de FVIII de por lo menos 20 000 UI por PCHA (*m* = 2 233 UI por PCHA por año) en comparación con *m* = 503 UI por PCHA por año para países con un consumo menor a 20 000 UI por PCHA. La tasa de crecimiento de Italia fue la mayor con 8 378 UI por PCHA por año, seguida de Francia con 8 204 UI por PCHA por año, Alemania con 7 899 UI por PCHA por año, y Hungría con 6 345 UI por PCHA por año.

El uso de FVIII (UI por PCHA) informado varió considerablemente entre las clasificaciones económicas. El Cuadro 4 presenta la media, SD y CV de cada observación del Cuadro 3, por clasificación económica y resultados del ANOVA. El uso de FVIII aumentó con el incremento de la capacidad económica: el uso de FVIII en los países de ingresos elevados miembros de la OCDE fue de

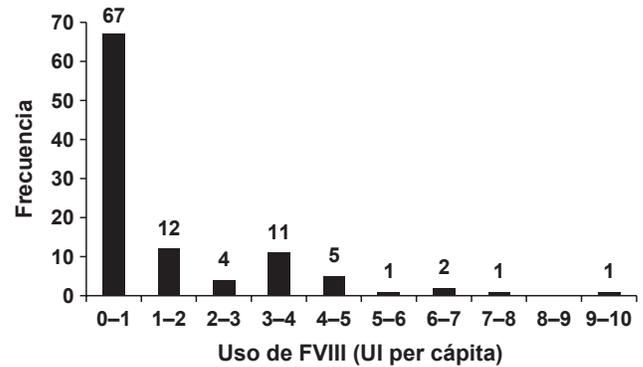


Figura 1. Histograma del uso de factor VIII (FVIII) (UI per cápita) para cada uno de los 104 países del Cuadro 1. Las cifras encima de cada barra representan el número (frecuencia) de países con una media de uso de FVIII dentro del rango indicado en el eje de abscisas.

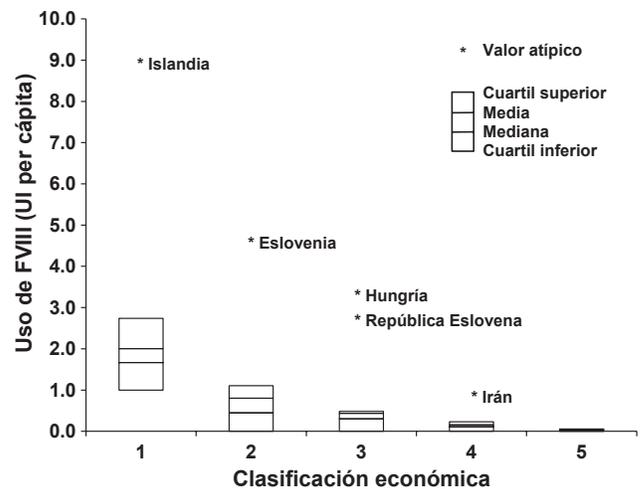


Figura 2. Plano de distribución con la clasificación económica en el eje de abscisas y el uso de factor VIII (FVIII) (UI per cápita) en el eje de ordenadas. Los valores del uso de FVIII representan la media del uso de FVIII para cada uno de los 104 países del Cuadro 1. La clasificación económica [31] es la siguiente: 1: Ingresos elevados y miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) [32]; 2: Ingresos elevados, no miembros de la OCDE; 3: Ingresos medios elevados; 4: Ingresos medios bajos; 5: Ingresos bajos. *Un valor atípico queda fuera de dos desviaciones estándar de la media.

64 111 \pm 27 792 UI por PCHA (media \pm SD), mientras que el uso de FVIII para las demás clasificaciones económicas fue de 16 449 \pm 19 695 UI por PCHA (media \pm SD). El uso de FVIII fue considerablemente diferente para todas las clasificaciones económicas, excepto por la comparación entre países de ingresos elevados miembros de la OCDE y países de ingresos elevados no miembros de la OCDE. En un análisis país por país, la media de uso de FVIII (UI por PCHA) tuvo una correlación positiva moderada ($R = 0.69$) con la media del INB per cápita [31]. La variabilidad (CV) del uso de FVIII disminuyó con el incremento en la capacidad económica. El CV tuvo una correlación moderadamente negativa ($R = -0.56$) con el INB per cápita [31].

Discusión

Las estrategias de tratamiento para profilaxis, cirugía e inhibidores varían de un país a otro e inciden en la cantidad de FVIII utilizado. Por lo tanto, se debe ser cuidadoso al llegar a conclusiones sobre políticas respecto al uso de FVIII para un país sin antes revisar su norma de atención. Por ejemplo, cuando el número de PCHA se subinforma en un país y su norma de atención para el tratamiento de pacientes con inhibidores es administrar grandes cantidades de FVIII, el uso de FVIII (UI por PCHA) informado podría ser mayor a lo que en realidad se utiliza por paciente. Podría argumentarse que un mayor número de UI por PCHA significa que se están administrando mejores cuidados. Por otro lado, un mayor uso de FVIII podría significar que el tratamiento se administra de manera excesiva. Sencillamente no es posible saber lo que es correcto a partir de los datos informados sin tener una comprensión de las modalidades de tratamiento de un país. No obstante, el uso de factor per cápita y por paciente constituyen piezas del panorama general y las tendencias globales del uso de FVIII son claras.

El uso de FVIII informado difiere considerablemente a través de las economías nacionales, aun entre los países más ricos. El uso de FVIII informado es considerablemente mayor en países de ingresos elevados miembros de la OCDE que en países de ingresos elevados no miembros de la OCDE, en países de ingresos medios elevados, en los de ingresos medios bajos y en los de ingresos bajos. La terapia de reemplazo de factor VIII se encuentra disponible en países de ingresos elevados miembros de la OCDE, pero a menudo no está disponible en

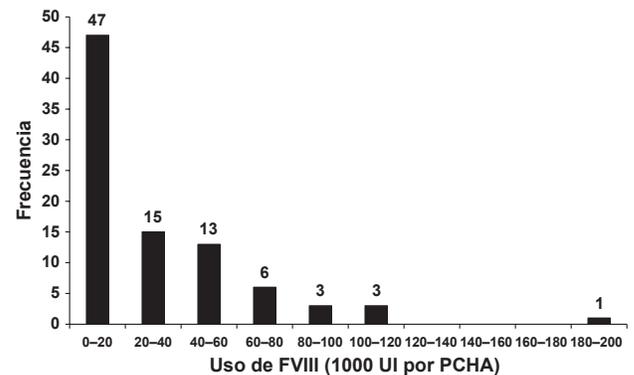


Figura 3. Histograma del uso de factor VIII (FVIII) (UI por persona con hemofilia A o PCHA) para cada uno de los 88 países del Cuadro 3. Las cifras encima de cada barra representan el número (frecuencia) de países con una media de uso de FVIII dentro del rango indicado en el eje de abscisas.

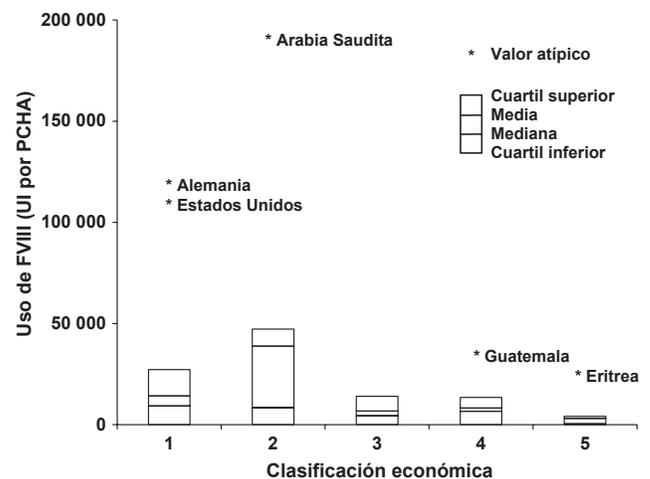


Figura 4. Plano de distribución con la clasificación económica en el eje de abscisas y el uso de factor VIII (FVIII) (UI por persona con hemofilia A o PCHA) en el eje de ordenadas. Los valores del uso de FVIII representan la media del uso de FVIII para cada uno de los 88 países del Cuadro 3. La clasificación económica [31] es la siguiente: 1: Ingresos elevados y miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) [32]; 2: Ingresos elevados, no miembros de la OCDE; 3: Ingresos medios elevados; 4: Ingresos medios bajos; 5: Ingresos bajos. *Un valor atípico queda fuera de dos desviaciones estándar de la media.

países con menor desarrollo económico, con algunas excepciones, debido a la falta de capacidad/voluntad de gobiernos/compañías de seguros médicos para pagar el tratamiento y/o a la inexistencia de un abastecimiento disponible de concentrados de FVIII.

Algunos países consumen más concentrados de FVIII cuando se les compara con otros de su misma clasificación económica en uso de FVIII (UI per cápita): Islandia, Eslovenia, Hungría, República Eslovaca e Irán; y en uso de FVIII (UI por PCHA): Alemania, Estados Unidos, Arabia Saudita, Guatemala y Eritrea. Islandia –el país de ingresos elevados miembro de la OCDE con el menor número de habitantes– sobresale por usar una enorme cantidad de factor per cápita. Esto puede explicarse por el hecho de que Islandia trata a sus pacientes con apego a las normas de los países del norte europeo (que se encuentran entre las más elevadas del mundo) combinado con el hecho de que Islandia tiene la mayor prevalencia de hemofilia A informada, de 38.6 por 100 000 varones [48]. Islandia constituye una pequeña población aislada en la que el efecto fundador [49] probablemente contribuya a su elevada tasa de prevalencia. El uso de FVIII (UI por PCHA) de Islandia es menor que la media de uso de FVIII (UI por PCHA) para países de ingresos elevados miembros de la OCDE. Eslovenia, Hungría y la República Eslovaca constituyen interesantes ejemplos que definitivamente ameritan una mayor investigación. Los matrimonios consanguíneos son comunes en Irán y, por ende, se observan

trastornos de la coagulación con más frecuencia que en muchos otros países [50, 51]. Esta gran población de pacientes está acompañada por una de las mayores cantidades de UI de FVIII por PCHA para su clasificación económica (Cuadro 3), lo que sugiere que la identificación de una considerable población de pacientes y las labores de cabildeo a través del Centro de Hemofilia de Irán han incidido en el consumo de FVIII hasta niveles mayores a los esperados con base en su situación económica [52]. Arabia Saudita consume la mayor cantidad de UI de FVIII por PCHA. Esto podría atribuirse a su baja prevalencia de hemofilia A informada, de 1.0 por 100 000 varones [48]. Cabe mencionar que Arabia Saudita informó sobre PCHA para un año (2003), mientras que sus informes de uso de FVIII (UI per cápita) fueron de 1.7615 en 1996, 0.9516 en 2000 y 1.0320 en 2003. Dada su consistencia en el consumo durante este periodo, Arabia Saudita probablemente ha tenido los mismos niveles de uso de FVIII (UI por PCHA) desde 1996. Alemania y Estados Unidos también sobresalen por utilizar una enorme cantidad de UI de FVIII por PCHA. De manera similar, las tasas de prevalencia de hemofilia A informadas para Alemania y Estados Unidos son de 10.0 por 100 000 varones, y de 8.0 por 100 000 varones, respectivamente [48]. En el caso de Estados Unidos, la prevalencia informada se basa exclusivamente en pacientes que utilizan para su atención centros de tratamiento de hemofilia financiados por el gobierno federal, los cuales constituyen cerca del 70% de todos los pacientes identificados [53].

Cuadro 2. Análisis estadístico del uso de factor VIII (FVIII) informado (UI per cápita) por clasificación económica [31] para los datos de uso de FVIII anual del Cuadro 1.

Clasificación económica	Media	SD	CV	n	N	P compara clasificaciones económicas			
						(2)	(3)	(4)	(5)
Países de ingresos elevados OCDE (1)	3.8312	1.9691	51%	158	25	<0.001	<0.001	<0.001	0.001
Países de ingresos elevados no OCDE(2)	1.4000	1.2381	88%	27	11		0.042	<0.001	<0.001
Países de ingresos medios elevados (3)	0.9665	0.9481	98%	134	23			<0.001	<0.001
Países de ingresos medios bajos (4)	0.2130	0.3073	144%	114	31				<0.001
Países de ingresos bajos (5)	0.0274	0.0564	206%	46	13				
Países en (2)–(5)	0.6008	0.8618	143%	321	78				
Países del G7	3.8964	1.3051	33%	48	7				
Todos los países	1.6633	2.0125	121%	483	104				

P compara la media de uso de FVIII para las clasificaciones económicas, usando un análisis de varianza (ANOVA).

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos [32]; SD: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; n: número de observaciones anuales de uso de FVIII en el Cuadro 1 para cada clasificación económica; N: número de países en cada clasificación económica; los países del G7 son: Canadá, Francia, Alemania, Italia, Japón, Reino Unido y Estados Unidos.

A Taiwán el Banco Mundial no le asignó una clasificación económica, pero fue incluido en el análisis de todos los países

Cuadro 3. El uso de factor VIII (FVIII) informado (UI por PCHA – persona con hemofilia A) se determinó a partir del número informado de unidades internacionales (UI) de FVIII usadas para el tratamiento de la hemofilia A en un país, de 1998 a 2006 [33–42], dividido entre el número informado de personas con hemofilia A en dicho país, en el año relevante [38–42, 45–47].

País	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Media	SD	CV	R	m	Econ
Albania	NA	NA	NA	2 834	NA	3 463	3 571	3 239	3 333	3 288	284	9%	0.56	83	4
Alemania	NA	76 145	NA	113 924	NA	112 052	NA	131 443	138 101	114 333	24 090	21%	0.94	7 899	1
Arabia Saudita	NA	NA	NA	NA	NA	191 736	NA	NA	NA	191 736	NA	NA	NA	NA	2
Argelia	NA	NA	NA	NA	4 458	NA	NA	NA	9 615	7037	3647	52%	NA	NA	4
Argentina	19 189	NA	NA	20 237	NA	15 097	29 113	NA	NA	20 909	5 902	28%	0.39	864	3
Armenia	NA	NA	NA	NA	NA	76	191	NA	NA	133	82	61%	NA	NA	4
Australia	NA	NA	56 000	57 700	NA	NA	95 357	72 595	68 478	70 026	15 806	23%	0.57	3 454	1
Austria	NA	88 218	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	88 218	NA	NA	NA	NA	1
Bangladesh	NA	NA	NA	698	NA	2 476	1 509	2 278	2 390	1 870	760	41%	0.75	295	5
Bélgica	NA	54 514	NA	NA	51 364	NA	NA	NA	NA	52 939	2 227	4%	NA	NA	1
Belice	NA	NA	NA	NA	NA	15 714	6 364	NA	NA	11 039	6 612	60%	NA	NA	3
Bielorrusia	NA	NA	NA	4 274	NA	31 712	4 167	NA	6 037	11 547	13 471	117%	-0.11	-720	4
Bosnia-Herzegovina	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3 000	NA	28 000	15 500	17 678	114%	NA	NA	4
Brasil	NA	NA	NA	27 327	NA	29 569	37 174	41 397	32 525	33 599	5 708	17%	0.65	1 925	3
Bulgaria	NA	2 881	NA	17 221	NA	15 686	17 059	17 949	18 107	14 817	5 910	40%	0.80	1 803	3
Canadá	53 097	NA	64 375	NA	NA	NA	56 281	58 700	60 877	58 666	4 307	7%	0.25	319	1
Chile	2 041	NA	NA	12 609	14 493	NA	NA	NA	NA	9 714	6 712	69%	0.99	3 207	3
Colombia	2 590	NA	NA	6 452	NA	18 595	19 685	27 067	29 285	17 279	10 775	62%	0.97	3 574	4
Corea	NA	NA	36 102	33 387	40 748	NA	41 399	59 688	70 965	47 048	14 899	32%	0.90	5 637	1
Costa Rica	26 543	NA	NA	60 938	NA	37 407	31 259	43 624	NA	39 954	13 376	33%	0.16	771	3
Croacia	NA	NA	NA	NA	15 528	15 528	NA	10 407	29 848	17 828	8 369	47%	0.51	2 352	3
Cuba	NA	NA	NA	NA	NA	922	2 753	NA	866	1 514	1 074	71%	-0.21	-151	4
Dinamarca	NA	61 935	NA	65 549	NA	63 393	66 563	44 318	NA	60 352	9 144	15%	-0.48	-1 836	1
Ecuador	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1 667	475	1 071	843	79%	NA	NA	4
Egipto	NA	NA	320	1 983	1 983	NA	NA	NA	NA	1 429	960	67%	0.87	832	4
El Salvador	3 472	NA	NA	13 457	NA	2 544	15 284	NA	NA	8 689	6 613	76%	0.44	1 102	4
Eritrea	NA	NA	NA	NA	NA	NA	44 627	NA	4 815	24 721	28 152	114%	NA	NA	5
Eslovenia	NA	NA	NA	NA	NA	44 514	NA	NA	NA	44 514	NA	NA	NA	NA	2
España	NA	68 986	NA	43 272	NA	51 372	55 000	81 335	98 438	66 400	20 721	31%	0.56	4 426	1
Estados Unidos	88 611	102 232	99 121	101 033	NA	123 833	119 075	130 778	135 378	112 508	16 969	15%	0.96	5 590	1
Estonia	NA	NA	NA	36 111	44 722	NA	NA	NA	NA	40 417	6 089	15%	NA	NA	2
Filipinas	NA	NA	1 286	NA	NA	1 456	1 343	NA	785	1 217	297	24%	-0.62	-74	4
Finlandia	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100 497	99 703	100 100	561	1%	NA	NA	1
Francia	NA	49 587	NA	NA	NA	NA	NA	119 804	93 899	87 763	35 508	40%	0.87	8 204	1
Georgia	NA	NA	NA	7 062	NA	8 162	5 510	9 953	NA	7 671	1 870	24%	0.38	414	4
Grecia	NA	18 836	NA	19 210	NA	24 475	25 381	33 544	40 288	26 955	8 435	31%	0.91	2 928	1
Guatemala	NA	NA	NA	NA	NA	NA	35 088	NA	NA	35 088	NA	NA	NA	NA	4
Honduras	1 530	NA	NA	NA	NA	11 842	9 028	9 886	18	6 461	5 318	82%	0.22	380	4
Hungría	NA	26 035	NA	24 636	31 574	NA	58 629	54 457	65 019	43 392	17 972	41%	0.93	6 345	3
India	NA	NA	NA	1 599	NA	2 128	1 918	1 770	854	1 654	487	29%	-0.48	-121	5
Indonesia	NA	NA	3 676	31 250	NA	9 205	NA	12 805	17 211	14 829	10 433	70%	0.03	143	4
Irak	NA	NA	NA	NA	NA	NA	795	NA	NA	795	NA	NA	NA	NA	4
Irán	NA	NA	20 994	10 453	NA	22 125	17 678	25 707	22 613	19 928	5 318	27%	0.54	1 234	4
Irlanda	NA	42 208	NA	39 063	NA	58 490	57 792	47 539	58 701	50 632	8 860	17%	0.71	2 412	1
Islandia	NA	NA	NA	NA	NA	56 140	48 393	38 605	NA	47 713	8 787	18%	-1.00	-8 768	1

Cuadro 3 (viene)

País	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Media	SD	CV	R	m	Econ
Italia	NA	40 986	NA	NA	NA	NA	NA	72 686	111 235	74 969	35 180	47%	0.90	8 378	1
Japón	NA	NA	NA	NA	NA	64 780	NA	73 984	61 627	66 797	6 421	10%	-0.06	-243	1
Jordania	NA	NA	10 345	NA	NA	NA	NA	NA	8 292	9 318	1 452	16%	NA	NA	4
Kenia	NA	NA	NA	NA	8	NA	2 416	NA	NA	1 212	1 703	141%	NA	NA	5
Lesoto	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	22 906	22 906	NA	NA	NA	NA	4
Letonia	NA	NA	NA	17 067	NA	17 262	21 812	36 660	34 311	25 422	9 417	37%	0.86	4 206	3
Líbano	NA	NA	NA	NA	38 462	NA	26 687	NA	NA	32 574	8 326	26%	NA	NA	3
Lituania	NA	NA	NA	13 063	NA	NA	NA	NA	29 485	21 274	11 612	55%	NA	NA	3
Macedonia	NA	NA	NA	1 183	1 479	NA	6 040	NA	NA	2 901	2 723	94%	0.96	1 713	4
Malasia	NA	NA	26 569	15 119	NA	18 284	13 150	12 387	11 556	16 178	5 629	35%	-0.82	-1 995	3
México	NA	NA	NA	19 581	NA	19 463	18 008	15 683	17 930	18 133	1 575	9%	-0.70	-577	3
Mongolia	NA	NA	NA	NA	NA	2 175	14 177	NA	NA	8 176	8 487	104%	NA	NA	5
Nepal	NA	NA	NA	2 612	2 412	NA	NA	1 450	1 984	2 114	515	24%	-0.82	-177	5
Nigeria	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1 563	NA	1 563	NA	NA	NA	NA	5
Noruega	NA	56 078	NA	NA	NA	NA	NA	58 304	NA	57 191	1 574	3%	NA	NA	1
Nueva Zelanda	NA	NA	30 696	24 350	NA	58 000	71 795	77 496	42 063	50 733	21 842	43%	0.64	6 017	1
Países Bajos	NA	60 880	NA	NA	NA	NA	NA	61 379	NA	61 130	353	1%	NA	NA	1
Palestina	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14 705	NA	19 048	16 876	3 071	18%	NA	NA	4
Panamá	14 800	NA	NA	16 523	NA	1 214	5 101	NA	12 731	10 074	6 600	66%	-0.42	-901	3
Paquistán	NA	NA	NA	NA	NA	1 139	NA	2 189	353	1 227	921	75%	-0.25	-150	5
Perú	NA	NA	NA	NA	NA	NA	21 559	12 931	6 834	13 774	7 399	54%	-1.00	-7 362	4
Polonia	NA	24 610	NA	21 807	NA	27 761	NA	29 302	29 000	26 496	3 213	12%	0.82	916	3
Portugal	NA	37 176	NA	52 428	NA	57 863	61 002	55 463	63 705	54 606	9 419	17%	0.89	3 220	1
Reino Unido	NA	39 467	NA	36 942	NA	38 953	NA	42 506	41 270	39 828	2 149	5%	0.69	515	1
República Checa	NA	24 712	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	24 712	NA	NA	NA	NA	1
República Dominicana	NA	NA	NA	446	1 429	NA	NA	NA	NA	937	695	74%	NA	NA	4
República Eslovaca	NA	19 069	NA	32 227	NA	33 945	36 384	NA	44 209	33 167	9 118	27%	0.96	3 240	3
Rumania	NA	6 462	NA	1 455	NA	1 594	NA	3 816	6 241	3 913	2 416	62%	0.05	46	3
Rusia	NA	12 411	NA	NA	NA	2 867	3 932	27 651	52 499	19 872	20 760	104%	0.57	4 361	3
Senegal	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	354	354	NA	NA	NA	NA	5
Serbia ¹	NA	NA	NA	4 839	NA	8 500	5 316	12 441	22 868	10 793	7 403	69%	0.81	3 105	3
Singapur	NA	NA	8 125	15 823	12 658	NA	NA	NA	23 153	14 940	6 322	42%	0.91	2 198	2
Sudáfrica	NA	NA	NA	NA	NA	19 512	17 358	21 707	20 028	19 651	1 793	9%	0.42	589	3
Sudán	NA	NA	NA	NA	NA	NA	4 633	NA	9 609	7 121	3 519	49%	NA	NA	5
Suecia	NA	75 565	NA	NA	NA	94 427	NA	NA	NA	84 996	13 337	16%	NA	NA	1
Suiza	NA	42 675	NA	48 235	NA	51 361	49 095	51 149	52 750	49 211	3 594	7%	0.91	1 249	1
Tailandia	NA	NA	25 381	NA	NA	16 509	NA	NA	454	14 115	12 635	90%	-0.99	-4 154	4
Turquía	NA	NA	135 526	20 708	NA	25 362	26 365	24 510	30 974	43 907	45 005	103%	-0.62	-12 059	3
Uruguay	7 935	NA	NA	17 928	NA	25 253	24 971	NA	NA	19 022	8 131	43%	0.99	3 027	3
Uzbequistán	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	48	48	NA	NA	NA	NA	5
Venezuela	9 433	NA	NA	NA	NA	24 176	10 623	17 614	38 774	20 124	11 991	60%	0.64	2 445	3
Vietnam	NA	NA	966	NA	NA	NA	NA	NA	347	657	438	67%	NA	NA	5
Zimbabue	NA	NA	NA	5 055	417	NA	NA	NA	10 556	5 342	5 076	95%	0.79	1 510	5

¹En 1992, Yugoslavia era una federación formada por Serbia y Montenegro. En 2003, su nombre cambió a Unión de los Estados de Serbia y Montenegro, y se abolió oficialmente el nombre de Yugoslavia. En 2006, Serbia y Montenegro declararon su independencia.

SD: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; NA: no disponible, no se proporcionaron datos; R: coeficiente de correlación; m: pendiente de la línea de regresión; Econ: clasificación económica [31]: 1: Ingresos elevados y miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) [32]; 2: Ingresos elevados, no miembros de la OCDE; 3: Ingresos medios elevados; 4: Ingresos medios bajos; 5: Ingresos bajos.

Suecia, uno de los países pioneros en el tratamiento de la hemofilia, ha tenido un crecimiento notable en su demanda de uso de FVIII durante las últimas tres décadas. 'En Suecia contamos con suficientes cantidades de concentrados de factor VIII y factor IX disponibles, y los centros de tratamiento de hemofilia no tienen restricciones respecto al uso de dicho tratamiento' [54, p. 515]. En 1974, Suecia usó 3.25 millones de UI de FVIII [54], lo que equivale a 0.40 UI per cápita o 7 454 UI por PCHA. El uso de FVIII (UI per cápita) en Suecia fue de 6.89 en 2005 (Cuadro 1); o sea que se incrementó 17 veces o tuvo un crecimiento del 10% anual desde 1974. De manera similar, el uso de FVIII (UI por PCHA) en Suecia fue de 94 427 en 2003 (Cuadro 3), es decir que aumentó 12 veces o mostró un crecimiento del 9% anual desde 1974. El INB per cápita de Suecia se ha quintuplicado, o ha tenido un crecimiento del 5% anual, al pasar de de \$8 130 en 1974 a \$40 950 en 2005 [31]. Este fenomenal crecimiento da lugar a las siguientes preguntas: ¿Ha alcanzado Suecia un nivel estable en el uso de FVIII? El consumo de los países que actualmente consumen las cantidades que Suecia consumía en 1974, ¿crecerá al mismo ritmo durante los próximos 30 años? ¿Existe un nivel objetivo para la demanda de uso de FVIII en cada país? ¿Cómo podría esto incidir en la planificación nacional de la atención de la salud y en la planificación de la producción? La evolución de la atención se demuestra radicalmente en Suecia, donde un consumo de 0.40 UI per cápita en 1974 llevó a la ausencia de restricciones en la asignación del tratamiento. Esto quiere decir que, al igual que la oferta está en función de la demanda, lo opuesto también se aplica. En Australia, el nivel objetivo de FVIII en 2003 era de 3.3 UI per cápita [55]. Un año después, el gobierno australiano aprobó la administración de productos recombinantes, liberando el acceso de los pacientes a los productos de las limitantes impuestas por una política de autosuficiencia para los derivados de plasma [56]. El uso actual es de 4.6 UI per cápita y continua creciendo conforme médicos y pacientes tienen acceso a opciones de tratamiento sin restricciones impuestas por limitaciones en el abastecimiento de derivados de plasma. El análisis de la evolución de la atención revela la relativa rentabilidad de los diferentes niveles de tratamiento, que desemboca en la situación de las economías desarrolladas en donde el 70% del factor lo consume aproximadamente el 25% de los pacientes, ya sea para lograr la tolerancia de inhibidores o como terapia profiláctica [15, 57]. Esta información es de gran importancia para la

asignación de recursos, particularmente en países en vías de desarrollo en los que la prioridad es alcanzar niveles de tratamiento que garanticen no solo la supervivencia de los pacientes, sino una buena salud musculoesquelética que les permita llevar vidas independientes y productivas.

El verdadero desafío es ofrecer un método para calcular la demanda 'objetivo' en cada país a fin de permitir una mejor planificación del abastecimiento de la capacidad de producción y uso de los concentrados de FVIII [58]. La mayoría de los pronósticos para la demanda de FVIII que utiliza la industria se valen de datos históricos de ventas a fin de predecir la demanda de mercado (ventas) futura y, por ende, la producción de FVIII. Los métodos de pronóstico usuales que suponen que el comportamiento previo sirve para predecir el comportamiento futuro [59] a menudo son adecuados, pero son poco útiles para pronosticar la demanda en mercados con abastecimiento restringido [60] que han sido limitados por una insuficiente disponibilidad del producto. Reconociendo que las ventas pasadas estuvieron limitadas por el abastecimiento de FVIII, y dadas la gran variabilidad en el uso de FVIII entre los países y las consecuencias de no proporcionar un tratamiento adecuado a las personas con hemofilia, recomendamos la elaboración de modelos de demanda terapéutica latente (DTL) específicos por país. Definimos a la DTL como la demanda subyacente que representa la manera en la que los médicos recetarían el tratamiento y la manera en la que los pacientes seguirían o acatarían el tratamiento recetado si hubiera un amplio abastecimiento de FVIII disponible y asequible. Al elaborar dichos modelos de DTL por país, cada nación podría identificar las barreras que actualmente impiden un uso más amplio de concentrados de FVIII, y las mejores prácticas de tratamiento podrían compartirse con la comunidad mundial de hemofilia. No obstante, un impedimento importante para este proceso es la falta de datos adecuados que correlacionen los resultados musculoesqueléticos a largo plazo con la dosificación. A pesar de décadas de experiencia a escala mundial con la terapia de reemplazo de factor, permanece sin definirse la dosis ideal para lograr el objetivo que un determinado país pudiera elegir; por ejemplo, únicamente evitar una discapacidad importante, en el nivel más económico de uso, en comparación con la preservación de articulaciones normales en la medida de lo posible mediante la profilaxis continua, en un nivel

Cuadro 4. Análisis estadístico del uso de factor VIII (FVIII) informado (UI por persona con hemofilia A o PCHA) por clasificación económica [31] para los datos de uso de FVIII anual del Cuadro 3.

Clasificación económica	Media	SD	CV	n	N	P compara clasificaciones económicas			
						(2)	(3)	(4)	(5)
Países de ingresos elevados OCDE (1)	64 111	27 792	43%	99	24	0.139	<0.001	<0.001	<0.001
Países de ingresos elevados no OCDE(2)	47 105	60 130	128%	8	4		0.004	<0.001	<0.001
Países de ingresos medios elevados (3)	22 943	17 205	75%	104	23			<0.001	<0.001
Países de ingresos medios bajos (4)	9 658	9 479	98%	75	24				0.003
Países de ingresos bajos (5)	3 986	7 937	199%	33	13				
Países en (2)–(5)	16 449	19 695	120%	220	64				
Países del G7	82 899	33 463	40%	32	7				
Todos los países	31 241	31 510	101%	319	88				

P compara la media de uso de FVIII para las clasificaciones económicas, usando un análisis de varianza (ANOVA).

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos [32]. SD: desviación estándar; CV: coeficiente de variación; n: número de observaciones anuales de uso de FVIII en el Cuadro 1 para cada clasificación económica; N: número de países en cada clasificación económica. Los países del G7 son: Canadá, Francia, Alemania, Italia, Japón, Reino Unido y Estados Unidos.

superior de uso. Amplias variaciones en el uso de FVIII, incluso entre países de ingresos elevados miembros de la OCDE, reiteran aún más la falta de prácticas basadas en pruebas con respecto a la dosificación. Por lo tanto, hasta no contar con datos adecuados disponibles, seguirá siendo difícil realizar proyecciones exactas de las necesidades nacionales de concentrados de factor de coagulación.

Es probable que haya un incremento general en la cantidad de UI de concentrado de FVIII usada para el tratamiento de la hemofilia A. Las tendencias indican que el uso de FVIII se ha estado incrementando a un ritmo mayor con el aumento de la capacidad económica. Las tendencias también sugieren que el consumo de FVIII se ha estado incrementando a un mayor ritmo en países que consumen más de 1 UI per cápita o 20 000 UI por PCHA. La pregunta que prevalece es, conforme aumenta la producción de FVIII, ¿seguirá este llegando desproporcionadamente a aquellos países que ya utilizan la mayor cantidad de FVIII o el incremento en la producción permitirá que el resto del mundo se empareje? Esta información es esencial para que las agencias nacionales encargadas de la atención de la salud determinen prioridades presupuestales realistas al planificar la asignación de mayores recursos necesaria para mejorar el tratamiento de pacientes con hemofilia A [1, 17, 61].

Esta información también es importante para que las empresas farmacéuticas fabricantes entiendan la demanda a fin de: (1) planificar la producción adecuada de concentrados de FVIII [62] y (2)

ayudar a evitar la escasez de concentrados de FVIII en el futuro. La falta de datos de salud sobre el tratamiento de personas con hemofilia A ha sido un impedimento para los esfuerzos de planificación de recursos de las agencias nacionales encargadas de la atención de la salud, a escala mundial [1, 17, 22, 26]. Mejoras en la recolección de datos y la vigilancia pueden dar por resultado una mejor administración y planificación de los requisitos y recursos para la atención de la salud [1, 17, 26, 61, 63] al identificar tendencias y necesidades de los pacientes, y al destacar las mejores prácticas de tratamiento entre los países. Un incremento en el abastecimiento de concentrados de FVIII mejor adaptados a la DTL, junto con el financiamiento adecuado de la atención de la hemofilia, podrían ayudar a alcanzar los beneficios de regímenes de tratamiento más intensivos, tales como la profilaxis, en todo el mundo. Por último, si bien el INB se correlaciona con el uso de FVIII, hay claramente otros factores que explican las diferencias entre países similares desde el punto de vista económico. Estos factores posiblemente incluyan actitudes nacionales respecto a la atención de la salud, organización de la administración de la atención, y el papel que desempeñan los pacientes en la toma de decisiones acerca de su propia atención.

En este análisis no se incluyó el crioprecipitado para el tratamiento de la hemofilia A, cuyo uso se sabe es considerable en países pobres y en vías de desarrollo. El efecto de esto sobre la progresión del tratamiento hacia la ruta de elección, concentrados seguros y estables, es debatible. Este análisis tampoco abarca

a la hemofilia B (uso de factor IX) y otros trastornos de la coagulación. En particular, no nos fue posible distinguir entre el uso de concentrados de FVIII derivados de plasma para el tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand y de la hemofilia A. La reciente reiteración por parte de la Organización Mundial de la Salud de que los concentrados de factor para el tratamiento de la hemofilia constituyen medicamentos esenciales [64, 65] debería contribuir a garantizar que los sistemas de atención de la salud sigan tratando de optimizar los tratamientos y aborden algunas de las anomalías percibidas a través de este estudio.

Agradecimientos

Agradecemos a los evaluadores editoriales anónimos de *Haemophilia*.

Agradecemos a Mark W. Skinner, presidente de la Federación Mundial de Hemofilia, por su útil revisión y sugerencias para el documento.

Divulgaciones

A. Farrugia proporciona servicios por contrato a la Asociación de Terapéuticos de Proteína de Plasma (*Plasma Protein Therapeutics Association*), la cual representa a los fabricantes de concentrados de factor VIII usados para el tratamiento de la hemofilia. A. Srivastava ha recibido fondos para la investigación de la hemofilia del programa de premios de Bayer (*Bayer Hemophilia Awards*). Los demás autores declararon no tener intereses que pudieran percibirse como causantes de un conflicto o sesgo.

Referencias

1. Evatt BL. Demographics of hemophilia in developing countries. *Sem Thromb Hemostasis* 2005; 31: 489-94.
2. Aledort LM. Unsolved problems in haemophilia. *Haemophilia* 1998; 4: 341-5.
3. Lee CA. Towards achieving global haemophilia care - World Federation of Hemophilia programmes. *Haemophilia* 1998; 4: 463-73.
4. Isarangkura P. Haemophilia care in the developing world: benchmarking for excellence. *Haemophilia* 2002; 8: 205-10.
5. Ikkala E, Helske T, Myllylä, Nevanlinna HR, Pitkänen P, Rasi V. Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland in 1930-79. *Br J Haematol* 1982; 52: 7-12.
6. Larsson SA. Life expectancy of Swedish haemophiliacs, 1831-1980. *Br J Haematol* 1985; 59: 593-602.
7. Skinner MW. Treatment for all: a vision for the future. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 3): 169-73.
8. Srivastava A, Chuansumrit A, Chandy M, Duraiswamy G, Karagus C. Management of haemophilia in the developing world. *Haemophilia* 1998; 4: 474-80.
9. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E *et al*. Haemophilia in Poland. *Haemophilia* 2006; 12: 52-7.
10. Zhang L, Li H, Zhao H, Zhang X, Li L, Yang R. Retrospective analysis of 1,312 patients with haemophilia and related disorders in a single Chinese institute. *Haemophilia* 2003; 9: 696-702.
11. Jones P. Haemophilia: a global challenge. *Haemophilia* 1995; 1: 11-13.
12. O'Mahony B, Black C. Expanding hemophilia care in developing countries. *Sem Thromb Hemostasis* 2005; 31: 561-8.
13. Ayob Y. Management of hemophilia in resource-limited countries. *Transf Alt Transf Med* 2008; 10: 70-4.
14. Bolton-Maggs PHB. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol* 2005; 132: 671-82.
15. Evatt BL. The natural evolution of haemophilia care: developing and sustaining comprehensive care globally. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 3): 13-21.
16. Poon M-C, Luke K-H. Haemophilia care in China: achievements of a decade of World Federation of Hemophilia treatment centre twinning activities. *Haemophilia* 2008; 14: 879-88.
17. Skinner MW. WFH - the cornerstone of global development: 45 years of progress. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl 3): 1-9.
18. Srivastava A. Factor replacement therapy in haemophilia - are there models for developing countries? *Haemophilia* 2003; 9: 391-6.
19. Tezanos Pinto M, Ortiz Z. Haemophilia in the developing world: successes, frustrations and opportunities. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 4): 14-9.
20. Schramm W, Berger K. Economics of prophylaxis treatment. *Haemophilia* 2003; 9(Suppl 1): 111-6.
21. Antunes SV. Haemophilia in the developing world: the Brazilian experience. *Haemophilia* 2002; 8: 199-204.

22. Evatt BL, Robillard L. Establishing haemophilia care in developing countries: using data to overcome the barrier of pessimism. *Haemophilia* 2000; 6: 131–4.
23. Kar A, Potnis-Lele M. Descriptive epidemiology of haemophilia in Maharashtra, India. *Haemophilia* 2001; 7: 561–7.
24. Srivastava A. Choice of factor concentrates for haemophilia: a developing world perspective. *Haemophilia* 2001; 7: 117–22.
25. Bohn RL, Schramm W, Bullinger M, Van den Berg M, Blanchette V. Outcome measures in haemophilia: more than just factor levels. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 1): 2–8.
26. Evatt BL. Observations from Global Survey 2001: an emerging database for progress. *Haemophilia* 2002; 8: 153–6.
27. Farrugia A. Safety and supply of hemophilia products: worldwide perspectives. *Haemophilia* 2004; 10: 327–33.
28. O'Mahony B. WFH: back to the future. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 4): 1–8.
29. Shapiro AD. A global view on prophylaxis: possibilities and consequences. *Haemophilia* 2003; 9(Suppl 1): 10–8.
30. Stonebraker JS, Amand RE, Nagle AJ. A country-by-country comparison of FVIII concentrate consumption and economic capacity for the global haemophilia community. *Haemophilia* 2003; 9: 245–50.
31. World Bank Group. *World Development Indicators 2007*. (<http://www.worldbank.org>). Washington, DC: World Bank, 2007.
32. Organisation for Economic Co-operation and Development. *The OECD*, (<http://www.oecd.org>). Paris, France: OECD, 2008.
33. Marketing Research Bureau, Inc. *The Plasma Fractions Market in the Middle East – 2003*. Orange, CT, 2004.
34. Marketing Research Bureau, Inc. *The Plasma Fractions Market in Central and South America – 2004*. Volumes A and B. Orange, CT, 2005.
35. Marketing Research Bureau, Inc. *The Plasma Fractions Market in Europe – 2005*. Orange, CT, 2006.
36. Marketing Research Bureau, Inc. *The Plasma Fractions Market in the United States – 2006*. Orange, CT, 2007.
37. Marketing Research Bureau, Inc. *The Plasma Fractions Market in Asia and Pacific – 2006*. Orange, CT, 2007.
38. World Federation of Hemophilia. *Report on the WFH Global Survey 2002*. Montreal, Canada: WFH, 2002.
39. World Federation of Hemophilia. *Report on the WFH Global Survey 2003*. Montreal, Canada: WFH, 2004.
40. World Federation of Hemophilia. *Report on the Annual Global Survey 2004*. Montreal, Canada: WFH, 2005.
41. World Federation of Hemophilia. *Report on the Annual Global Survey 2005*. Montreal, Canada: WFH, 2006.
42. World Federation of Hemophilia. *Report on the Annual Global Survey 2006*. Montreal, Canada: WFH, 2007.
43. Jones P, Robillard L. The World Federation of Hemophilia: 40 years of improving haemophilia care worldwide. *Haemophilia* 2003; 9: 663–9.
44. United Nations. *World Population Prospects: The 2006 Revision and World Urbanization Prospects: The 2005 Revision*, <http://esa.un.org/unpp>. New York, NY: UN, 2006.
45. World Federation of Hemophilia. *WFH Global Survey on Hemophilia 1999 edition*. Montreal, Canada: WFH, 1999.
46. World Federation of Hemophilia. *WFH Global Survey on Hemophilia 2000 edition*. Montreal, Canada: WFH, 2000.
47. World Federation of Hemophilia. *Report on the WFH Global Survey 2001*. Montreal, Canada: WFH, 2001.
48. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Soucie JM, Walker I, Brooker M. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. *Haemophilia*, in press.
49. Helgason A, Nicholson G, Stefansson K, Donnelly P. A reassessment of genetic diversity in icelanders: strong evidence from multiple loci for relative homogeneity caused by genetic drift. *Ann Hum Genetics* 2003; 67: 281–97.
50. Karimi M, Yarmohammadi H, Ardeshiri R, Yarmohammadi H. Inherited coagulation disorders in southern Iran. *Haemophilia* 2002; 8: 740–4.
51. Ziaei JE, Dolatkah R, Dastgiri S *et al*. Inherited coagulation disorders in the northwestern region of Iran. *Haemophilia* 2005; 11: 424–6.
52. Mehdizadeh M, Kardoost M, Zamani G, Baghaeepour MR, Sadeghian K, Pourhoseingholi MA. Occurrence of haemophilia in Iran. *Haemophilia* 2009; 15: 348–51.

53. Soucie JM, Evatt B, Jackson D, and the Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Occurrence of hemophilia in the United States. *Am J Hematol* 1998; 59: 288–94.
54. Nilsson IM. Management of haemophilia in Sweden. *Thromb Haemostasis* 1976; 35: 510–21.
55. Australian Health Ministers' Advisory Council Blood and Blood Products Committee Report of the working party on the supply and use of Factor VIII and Factor IX in Australia (2003) On <http://www.nba.gov.au/pubs/pdf/factor-viii-ix.pdf>.
56. Australian Government Department of Health (2004) Government response to the Senate Inquiry into Hepatitis C and the Blood Supply. On <http://www.health.gov.au/internet/ministers/publishing.nsf/650f3eec0dfb990fca25692100069854/5180d4f9ab576ff4ca2570120024bf2e?OpenDocument>.
57. Schramm W, Szucs TD. State-of-the-art principles and practices of medical economics. *Haemophilia* 1998; 4: 491–7.
58. Ananyeva N, Khrenov A, Darr F, Summers R, Sarafanov A, Saenko E. Treating haemophilia A with recombinant blood factors: a comparison. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1061–70.
59. Diebold FX. *Elements of Forecasting, 2nd edn.* South-Western, Cincinnati, OH, 2001.
60. Linton JD. Determining demand, supply, and pricing for emerging markets based on disruptive process technologies. *Technol Forecast Social Change* 2004; 71: 105–20.
61. Ludlam CA, Lee RJ, Prescott RJ *et al.* Haemophilia care in central Scotland 1980–94. I. Demographic characteristics, hospital admissions and causes of death. *Haemophilia* 2000; 6: 494–503.
62. Stonebraker JS, Amand RE, Bauman MV, Nagle AJ, Larson PJ. Modelling haemophilia epidemiology and treatment modalities to estimate unconstrained factor VIII demand. *Haemophilia* 2004; 10: 18–26.
63. Srivastava A, Hoots WK, Soucie JM, Ludlam CA. Linking the world with training and research for improving haemophilia care. *Haemophilia* 2008; 14(Suppl 3): 43–8.
64. World Federation of Hemophilia. WHO confirms hemophilia treatment products as 'essential medicines' on <http://www.wfh.org/index.asp?lang=EN>, 2006.
65. World Health Organisation. 14th edition (March 2005) Essential Medicines on http://whqlibdoc.who.int/hq/2005/a87017_eng.pdf, 2005.



1425 René Lévesque Blvd. W., Suite 1010 Montréal, Québec H3G 1T7 CANADA
Tel.: +1 (514) 875-7944 Fax: +1 (514) 875-8916
www.wfh.org