



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD

**“ESTUDIO FARMACOECONÓMICO DEL MANEJO TERAPÉUTICO EN
POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON EPILEPSIA: COSTO-EFECTIVIDAD, EN
PACIENTES CON EPILEPSIA NO SINDROMÁTICA ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA:
PEREZ LOZANO DIANA LETICIA**

**TUTOR:
DRA. LILIANA CARMONA APARICIO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**COMITÉ TUTOR:
DRA. MARÍA DE LA LUZ NAVARRO ANGULO
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM**

**DR. CARLOS JIMÉNEZ GUTIÉRREZ
POSGRADO DE CIENCIAS MÉDICAS Y ODONTOLÓGICAS, UNAM**

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO DE 2017



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 está 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.

AGRADECIMIENTOS

A través de estas líneas quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que con su soporte científico y humano han colaborado en la realización de este trabajo de investigación.

Quiero agradecer en primer lugar al Posgrado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, UNAM; que ha hecho posible la realización del presente trabajo. También agradecer el apoyo económico brindado, por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, México). Gracias por la ayuda y confianza en mí depositada.

Agradezco a la Dra. Liliana Carmona Aparicio, tutor principal de esta tesis, por su inestimable ayuda y paciencia desde mis primeros pasos por el instituto. Sus aportaciones a esta tesis han sido de mucha importancia, he podido contar con una directora de tesis que ha sabido trasmitirme su experiencia en la investigación clínica.

Al comité tutorial, la Dra. María de la Luz Navarro Angulo, así como al Dr. Carlos Jiménez Gutiérrez, por su colaboración y aportaciones para la escritura de este trabajo.

Agradezco al Instituto Nacional de Pediatría, sede de la presente investigación, a la Dra. Matilde Ruiz García y a todo el servicio de Neurología. Mi más sincero agradecimiento a la Lic. Raquel Serrano Villalobos, Jefa del departamento de control de bienes e inventarios, así como a la Lic. Raquel Ortiz Hernández, de la Dirección de planeación del Instituto Nacional de Pediatría; por su apoyo brindado para la realización de este estudio.

DEDICATORIAS

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía. Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis Padres y hermana, por enseñarme a amar y a dar lo mejor de mi esfuerzo. Papá y Mamá no bastan las palabras para agradecerles por ser el pilar fundamental en todo lo que soy, en toda mi educación, tanto académica, como de la vida, por su incondicional apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mi esposo, con todo mi amor y cariño a Marcos Torres, por su sacrificio y esfuerzo, su ayuda a sido fundamental en la realización de este proyecto, por creer en mi capacidad, aunque hemos pasado momentos difíciles siempre ha estado brindándome su apoyo, comprensión, cariño y amor.

A mis compañeros y amigos, presentes y pasados, quienes sin esperar nada a cambio compartieron su conocimiento, alegrías y tristezas. Y a todas aquellas personas que durante estos años estuvieron a mi lado apoyándome a lograr que este sueño se hiciera realidad.

Gracias a todos.

Índice

ÍNDICE	PÁGINA
RESUMEN	10
1. ANTECEDENTES	14
1.1. Generalidades de Farmacoeconomía	14
1.1.1. Estudio Costo-Efectividad	16
1.1.2. Costos Médicos	18
1.2. Epilepsia	19
1.2.1. Definición y conceptos	19
1.2.2. Epidemiología	20
1.2.3. Etiología	21
1.2.4. Fisiopatología	21
1.2.5. Clasificación	22
1.2.6. Terapéutica de la epilepsia	23
1.3. Farmacoeconomía y epilepsia	31
1.3.1. Industria Farmacéutica en México	32
2. JUSTIFICACIÓN	34
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	35
5. OBJETIVOS	36
5.1. Objetivo General	36
5.2. Objetivos Particulares	36
6. MÉTODOS	36

6.1. Clasificación del estudio	37
6.2. Población de estudio	37
6.3. Ubicación del estudio	38
6.4. Procedimiento	38
6.5. Criterios de selección	39
6.6. Variables de estudio	40
6.7. Sistema Administrativo de Costos para los FAE'S	45
6.8. Análisis estadísticos e interpretación de los datos	45
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	46
8. RESULTADOS	46
8.1. Características demográficas de la población con epilepsia no sindrómica del INP	47
8.2. Principales Características Clínicas (Tipos de etiología y de crisis convulsivas, así como antecedentes heredo-familiares, y desarrollo psicomotor) de la población epiléptica	51
8.3. Estrategias terapéuticas en el manejo del paciente pediátrico con epilepsia no sindrómica	54
8.4. Costos médicos directos variables y anuales, más frecuentes asociados a los pacientes pediátricos	56
8.5. Identificación de la efectividad de las estrategias terapéuticas en base a las características clínicas de estos pacientes	60
8.6. Árbol de decisiones en base a los costos y efectividad de las estrategias terapéuticas	61
9. DISCUSIÓN	63
10. CONCLUSIONES	67
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	69
12. ANEXOS	73
12.1. Anexo A: Formato de recolección de datos	73
12.2. Anexo B: Cuadro de búsqueda bibliográfica	76

ÍNDICE DE CUADROS	PÁGINA
Cuadro 1: Terapéutica: FAE'S en México	25
Cuadro 2: FAE'S en México	27
Cuadro 3: Variables de estudio	41
Cuadro 4: Distribución de los niveles socioeconómicos en cuanto a la procedencia de pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	50
Cuadro 5: Distribución de la asistencia escolar de acuerdo a la procedencia de pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	51
Cuadro 6: Costos anuales correspondientes a pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	57
Cuadro 7: Costo anual subsidiado y total realizado por pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	58
Cuadro 8: Costo anual subsidiado por nivel socioeconómico realizado por pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	59
Cuadro 9: Costo anual subsidiado por fármaco realizado por pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	59
Cuadro 10: Costo anual subsidiado por año realizado por pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	59
Cuadro 11: Determinación de variables asociadas a control de crisis en pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	61

ÍNDICE DE GRÁFICOS	PÁGINA
Gráfico 1: Distribución del género en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	47
Gráfico 2: Distribución de los grupos etáreos en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 del 2015	48
Gráfico 3: Distribución de los niveles socioeconómicos en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	48
Gráfico 4: Distribución de la asistencia y grado escolar en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	49
Gráfico 5: Distribución de la etiología en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	52
Gráfico 6: Distribución del tipo de crisis en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	52
Gráfico 7: Distribución de los antecedentes heredo-familiares en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	53
Gráfico 8: Distribución del desarrollo psicomotor en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	53
Gráfico 9: Distribución de los FAE'S en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	55
Gráfico 10: Distribución del control de crisis vs el tratamiento farmacológico en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	55
Gráfico 11: Distribución de los costos variables anuales correspondientes a pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	57
Gráfico 12: Distribución del costo anual total correspondiente a pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero	58

del 2014 a diciembre del 2015	
Gráfico 13: Distribución del control de crisis en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	60

ÍNDICE DE FIGURAS	PÁGINA
Figura 1: Evaluación farmacoeconómica	16
Figura 2: Representación cronológica de la introducción de los FAE'S y su relación con la generación a la que corresponden	24
Figura 3: Procedencia de los pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	49
Figura 4: Árbol de decisiones en base a los costos y efectividad de las estrategias terapéuticas en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015	62

LISTA DE ABREVIATURAS

INP:	Instituto Nacional de Pediatría
FE:	Farmacoeconomía
Ca²⁺:	Calcio
Cl:	Cloro
FAEs:	Fármacos antiepilépticos
GABA:	Acido gamma aminobutírico
NICE	"National Institute for Clinical Excellence"
ACE:	Análisis costo-efectividad
ILAE:	"International League Against Epilepsy"
EEG:	Electroencefalograma
K⁺:	Potasio
LICE:	Liga Internacional Contra la Epilepsia
AVP:	Ácido Valproico
LEV:	Levetiracetam
mg/kg:	Miligramo por Kilogramo
n:	Número
Na⁺:	Sodio
NMDA:	Receptor N-metil- D-Aspartato
NOM:	Norma Oficial Mexicana
p:	Probabilidad
PPSE:	Potenciales postsinápticos excitadores
RM:	Resonancia magnética
SNC:	Sistema Nervioso Central
Sx:	Síndrome
TAC:	Tomografía axial computarizada
UNAM:	Universidad Nacional Autónoma de México

Resumen

ANTECEDENTES: La farmacoeconomía es el estudio de los costos y beneficios de los tratamientos y tecnologías médicas. Esta constituye una herramienta importante para la toma de decisiones y para mejorar los niveles de eficiencia en el sistema de salud. En farmacoeconomía existen cuatro tipos principales de análisis: costo-beneficio, costo-efectividad, costo-utilidad y minimización de costos. Los cuatro miden los costos de los cuidados de salud, pero difieren entre sí en la medida y la expresión de los beneficios obtenidos con estos cuidados. Mientras que los costos de la atención se suelen clasificar en cuatro tipos: costos médicos directos (personal sanitario, gastos hospitalarios, medicamentos, etc); costos no médicos directos, que son los necesarios para recibir atención médica (por ejemplo, transporte); costos indirectos, que son los de la morbilidad y mortalidad por la enfermedad, y costos intangibles, los correspondientes al dolor y el sufrimiento causado por la enfermedad. Una evaluación económica puede incluir solo algunos o la totalidad de estos costos.

Por otra parte, una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes es la epilepsia, que afecta del 0.5 al 1% de la población mundial. Presenta una incidencia del 1.8 % en la población infantil a nivel mundial. Es considerada como un problema de salud pública por parte de la Organización Mundial de la Salud. En México afecta aproximadamente a 1.5 millones de habitantes, y se observa una prevalencia en la población infantil de 12 hasta 23 casos por cada 1000, lo que la hace la primera causa de consulta en el servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría. El tratamiento se basa en fármacos antiepilépticos y un manejo integral para el paciente y su familia, que contemple el desarrollo de habilidades cognitivas, deportivas, laborales y emocionales. Sin embargo, el 30% de estos pacientes no responderá con la administración de múltiples fármacos antiepilépticos, y del 5 al 27% pueden presentar al menos un episodio de estado epiléptico durante el curso

de la enfermedad, con una tasa de secuelas del 4 al 40%, y esto aumento el riesgo de mortalidad.

Hasta el momento el estudio del impacto económico en el manejo de la epilepsia viene referido por autores como Pérez-Galdos quien analizo los costos de la epilepsia en una población general, y concluyó los costos directos de consulta especializada y antiepilépticos. En México (2006), por ejemplo, García-Conteras reporto el costo médico directo de la Epilepsia Parcial Refractaria, así como el costo sanitario anual. Sin embargo, estos estudios aún no describen los costos médicos directos totales (consulta, hospitalización, estudios clínicos y medicamentos), tampoco han analizado el costo efectividad de dos terapéuticas farmacológicas, por lo que mediante este estudio se busca conocer el costo-efectividad de las principales monoterapias en la epilepsia no sindromática, en una población pediátrica.

OBJETIVO: Realizar un análisis farmacoeconómico mediante el análisis costo-efectividad de los tratamientos farmacológicos en población pediátrica con epilepsia no sindromática del Instituto Nacional de Pediatría (INP), del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo realizado en el INP, mediante la captura de datos correspondientes a las variables de estudio provenientes de los expedientes de pacientes diagnosticados con epilepsia, del periodo previamente mencionado, y un análisis estadístico inferencial que derivo a determinar el costo-efectividad de la población estudiada. El estudio farmacoeconómico se realizó mediante un análisis costo-efectividad, los costos consistieron en costos médicos directos; mientras que las variables utilizadas para medir la efectividad fueron tomadas acorde a la experiencia clínica-investigación, del Servicio de Neurología (responsable Dra. Matilde Ruiz García) y del Laboratorio de Neurociencia (responsable Dra. Liliana Carmona Aparicio), definiendo de esta manera las variables a través de las cuales se midió la efectividad farmacológica, con independencia del tipo de tratamiento. El análisis se realizó con horizonte temporal de 2 años, por método de micro-costeo. Se realizó un análisis estadístico de tipo descriptivo de la información previamente recolectada, utilizando el programa

SPSS. Con los resultados establecimos una variable final de costos y una variable final de efectividad y determinamos mediante el modelo de árbol de decisiones, el antiepiléptico más costo efectivo, utilizando el programa TreePlan-204.

RESULTADOS: De enero 2014 a diciembre 2015 el número de expedientes con diagnóstico de Epilepsia (clasificación CIE 10 de G40.9) fue de 410, de estos 96 pacientes cumplieron criterios de inclusión, de los cuales se tomaron las frecuencias de todos los FAE'S; obteniendo los dos FAE'S más prescritos, dando un total de 45 expedientes, 48.9% (n=22) correspondientes a Ácido Valproico y 51.1% (n=23) a Levetiracetam, con los cuales se realizó el análisis estadístico de este estudio. 51% (n=23) eran del género femenino y 49% (n=22) del género masculino. Para la edad se obtuvieron rangos: 35.5% comprendió el grupo de lactantes menores; seguido del 15.5% de escolares. Con una media de 2.8. En nivel socioeconómico, los tres primeros estratos representaron el 100% con 21.9% (n=16) pacientes en nivel I, 26% (n=19) en el II y 5.5% (n=4) en el III, finalmente se encontró 8.2% (n=6) en el nivel 1X el cual se encuentra por debajo de la clasificación socioeconómica. Los principales lugares de procedencia de los pacientes fueron: Ciudad de México 53.3% (n=24), seguido por el Estado de México 22.2% (n=10), Guerrero 8.8% (n=4), Veracruz 6.6% (n=3) y 2.2% (n=1) en Michoacán, Oaxaca, Puebla y Querétaro. Predomino la etiología sintomática 73.3% (n=33), seguido por 13.3% (6 n=) de criptogénica y 11.1% (n=5) de Idiopática. Además, en esta población se observó un 73.3% (n=33) de crisis focales, 20% (n=9) de crisis focales secundariamente generalizadas y un 4.4% (n=2) de generalizadas. Se obtuvieron como antecedentes heredo-familiares relevantes: prematuros 11.1 % (n=5), hipoxia 6.7% (n=3), 35.6% (n=16) no tuvieron antecedentes. El desarrollo psicomotor fue anormal en un 55.6% (n=25). La asistencia escolar de los pacientes fue de 24.4% (n=11), mientras que el 60% (n=27) no asistía a la escuela (esto debido a su edad ya que la mayoría pertenece al grupo de lactantes menores). Los grados escolares predominantes fueron preescolar, primero y segundo de primaria, con un porcentaje de 6.6% (n=3) para cada uno. El nivel escolar más alto fue de tercero de secundaria 4.4% (n=2). En tratamiento farmacológico el Levetiracetam presento un mayor porcentaje de control absoluto con 44%(n=20). El Ácido Valproico presento mayor porcentaje en control parcial 8.9% (n=4), mientras que en control absoluto obtuvo 40% (n=18). Lo

que muestra claramente que la diferencia en el control de crisis absoluto de ambos fármacos es de 4%. Se determinaron los costos anuales, por método de microcosteo, se obtuvo un monto total de \$2,009,120.11MN en el periodo de estudio. Por lo que se generó un gasto anual de \$1,004,560.00MN en promedio. El monto total gastado en estudios clínicos fue de \$445,239.00MN; el costo de consultas fue de \$166,830MN; mientras que el costo por hospitalización alcanzó los \$174,855.00MN. De los cuatro costos principales reportados el más elevado fue el costo por medicamento, el cual se consideró de forma anual y ascendió a \$1,222,196.00MN. Los pacientes que utilizaron Ácido Valproico como fármaco de base (48.8%), gastaron en estudios clínicos \$429,689.00MN, \$81,871.00MN en consultas y \$86,533.00MN en hospitalización. El gasto que produjo comprar el Ácido Valproico como medicamento fue de \$56,161.00MN. En total este medicamento generó \$654,254.00MN gastados por esta patología. Mientras que los pacientes con Levetiracetam como antiepiléptico principal (51.1%), gastaron en estudios clínicos \$792,507.00MN, \$84,959.00MN en consultas y \$88,322.00MN en costos por hospitalización. El costo por el medicamento fue de \$389,079.00MN. Por lo que el uso del Levetiracetam produjo un gasto total de \$1,354,866.00MN, \$700,612.00MN más que el Ácido Valproico. Mientras que el gasto subsidiado por parte del instituto fue de \$1,906,463.34MN, para esta patología. Finalmente, el modelo de árbol de decisiones, realizado mediante el programa TreePlan-204; muestra que la alternativa 1 (Ácido Valproico) obtiene un valor más costo-efectivo, sobre la alternativa 2 (Levetiracetam) en el tratamiento farmacológico de los pacientes con Epilepsia.

CONCLUSIONES: En el presente estudio pudimos concluir con relación a los costos de los esquemas terapéuticos utilizados en la población pediátrica con epilepsia, que el tratamiento A (Ácido Valproico) se destacó del resto con respecto al costo y la frecuencia de uso, pues el tratamiento B (Levetiracetam) generó un costo más elevado. Por lo que mediante este análisis se considera al Ácido Valproico como monoterapia, el fármaco antiepiléptico más costo-efectivo para la Epilepsia no sindrómica, siendo de menor costo por paciente. Estos resultados permiten inferir que el costo del medicamento es un factor importante en la elección de la terapéutica.

1. ANTECEDENTES

1.1. Generalidades de Farmacoeconomía.

La Farmacoeconomía (FE) es una disciplina surgida en los años 80 que ha evolucionado a un ritmo rápido.¹ Es el estudio de los costos y beneficios de los tratamientos y tecnologías médicas por lo que combina la economía, la epidemiología, el análisis de decisiones y la bioestadística.² Su forma de investigación más conocida es la Evaluación Económica de Medicamentos.¹ Esta especialización constituye una herramienta importante para la toma de decisiones y para mejorar los niveles de eficiencia en el Sistema de Salud. Históricamente, el hombre ha luchado contra las enfermedades, donde sus más útiles herramientas han sido sustancias que ejercen efectos terapéuticos y que con su uso ha derivado a generar costos.¹

Los medicamentos actuales generalmente, son productos de alta tecnología y cada vez son más potentes y selectivos. En ocasiones, son caros, por lo que es necesario compararlos con otras alternativas, tanto en términos económicos como de calidad de vida. Los factores demográficos, la cobertura de los servicios, el envejecimiento de la población que trae aparejado más enfermedades crónicas, la disponibilidad de alta tecnología sanitaria, y otros, hacen que los gastos en salud crezcan en porcentajes dentro del Producto Interno Bruto de muchos países. Dentro del gasto en salud se presta cada vez más atención al gasto farmacéutico, preocupación que tienen desde los encargados de la toma de decisiones, administradores sanitarios, farmacéuticos, hasta los propios pacientes.¹ Por lo que, la FE se está convirtiendo en una parte integrante del desarrollo y la comercialización de medicamentos, y en consecuencia cada día son más frecuentes los protocolos de ensayos clínicos que incluyen la recolección de datos necesarios para el análisis farmacoeconómico.²

La FE es la aplicación del análisis económico en el campo de los medicamentos, esta se utiliza como sinónimo de Evaluación Económica de Medicamentos, que incluye no solo el análisis de medicamentos, además su estructura, organización y regulación. La FE se encuentra inmersa dentro de una disciplina más amplia denominada Evaluación de Tecnología Sanitaria. La Organización Mundial de la

Salud (OMS) considera Tecnología Sanitaria a aquellos equipos, medicamentos, técnicas y procedimientos que intervienen en el campo de la salud. Los términos que deben ser cabalmente asimilados para realizar un enfoque adecuado de la Evaluación Económica son: *Eficacia, efectividad y disponibilidad*.³

La *eficacia* es el beneficio o utilidad de una tecnología para los pacientes de una determinada población bajo condiciones de uso ideales. Se fundamenta en los resultados o ensayos clínicos, es decir, en situaciones controladas. La eficacia pregunta si el medicamento puede funcionar. La *efectividad* se encamina a los resultados respecto a la población a la que va dirigido. Se apoya en el uso de la tecnología en la práctica habitual y, por tanto, mide la utilidad. Lleva implícitos los conceptos de eficacia y aceptación. La *disponibilidad* se refiere a si el medicamento es accesible a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de él.³

Una vez analizados los elementos anteriores se inicia la evaluación económica; en FE existen cuatro tipos principales de análisis: Costo-beneficio, Costo-efectividad, Costo utilidad y Minimización de costos. Los cuatro miden los costos de los cuidados de salud, pero difieren entre sí en la medida y la expresión de los beneficios obtenidos con estos cuidados.²

Mientras que, los costos de la atención se suelen clasificar en cuatro tipos: costos médicos directos (personal sanitario, gastos hospitalarios, medicamentos, etc.); costos no médicos directos, que son los necesarios para recibir atención médica (por ej. transporte); costos indirectos, que son los de la morbilidad y mortalidad por la enfermedad, y costos intangibles, que son los correspondientes al dolor y el sufrimiento causado por la enfermedad. Una evaluación económica puede incluir solo algunos o la totalidad de estos costos.²

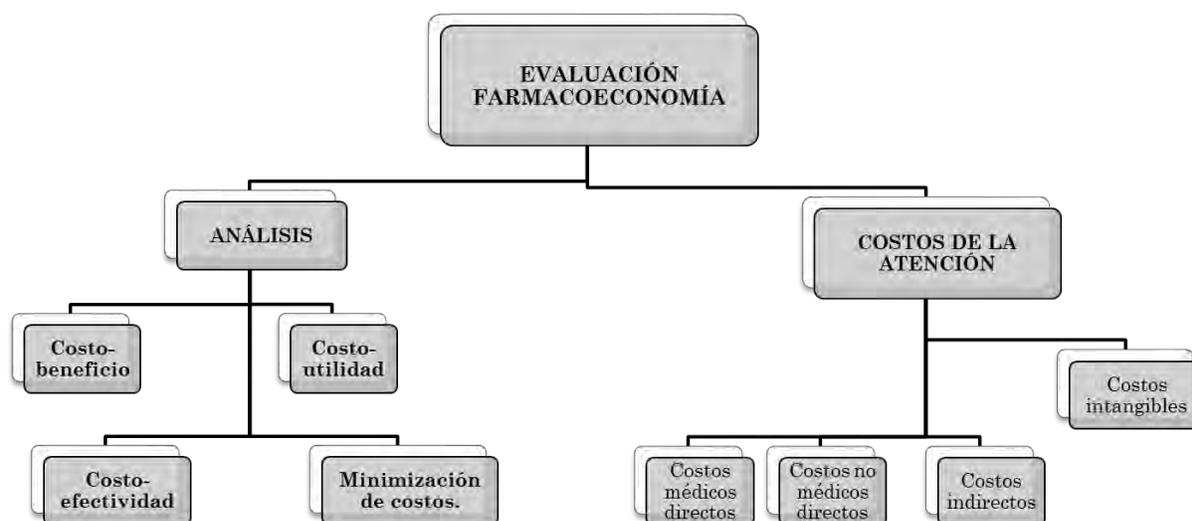


Figura 1. Evaluación Farmacoeconómica. Representación los cuatro principales Análisis y Costos farmacoeconómicos.¹

1.1.1. Estudio Costo-Efectividad.

El análisis de costo-efectividad (ACE) es la técnica de evaluación más utilizada en FE para la comparación de distintas estrategias alternativas de intervención terapéutica y se encuentran entre los criterios requeridos por el “NICE” (“National Institute for Clinical Excellence”) para recomendar un tratamiento. El ACE es una técnica de evaluación económica que trata de comparar el costo y el efecto clínico de dos o más intervenciones alternativas, potencialmente competidoras y, en general, mutuamente excluyentes, para determinar cuál de ellas es mejor desde un punto de vista económico y clínico. La técnica de evaluación económica elegida depende de la naturaleza de los beneficios que se van a estudiar. En el caso del ACE, los beneficios se expresan en términos no monetarios relacionados con los efectos de las alternativas terapéuticas en la salud, y pueden ser expresados como el porcentaje de curación, el porcentaje de pacientes que alcanza un determinado objetivo terapéutico, los años de vida ganados, etc. Existen distintos puntos clave que forman parte de la estructura intrínseca de dicha evaluación y, en concreto, en

los ACE, estos puntos son:

- Perspectiva
- Selección de alternativas
- Costos
- Fuentes de efectividad
- Horizonte temporal
- Planteamiento del árbol de decisiones
- Interpretación de los resultados
- Análisis de sensibilidad
- Limitaciones del análisis

El árbol de decisiones debe resumir toda la información y proporcionar un modelo esquemático de las distintas líneas de actuación. El análisis de sensibilidad implica la variación de uno o varios parámetros del modelo dentro de un rango de valores preestablecido, que normalmente corresponde al interior del intervalo de confianza para dicho estimador, y el cálculo con estos nuevos valores del resultado final. Estos análisis pueden ser univariantes o multivariantes, análisis de valor umbral o probabilísticos, y nos permiten poner a prueba los supuestos en los que se basa nuestro modelo a través del cálculo del impacto que sobre el resultado tiene la variación del escenario del caso peor al mejor.⁴

A pesar de que los ACE se revelan como una herramienta fundamental en el contexto de la toma de decisiones, hay que ser cauteloso a la hora de interpretar la afirmación de que una terapia es más coste-efectiva que otra. En general, cuando se realiza una evaluación farmacoeconómica nos encontramos delante de productos que son más efectivos en términos clínicos o de calidad de vida pero que, por otra parte, son más costosos que terapias existentes. Los responsables de la toma de decisiones deben decidir entonces si el incremento de beneficio vale el incremento del costo resultante para la población tratada. Los farmacoeconomistas tradicionalmente presentan los resultados y se abstienen de desequilibrar la balanza en una u otra dirección. En este tipo de decisiones hay que valorar las

circunstancias que las rodean, ya sean presupuestarias, de objetivos clínicos, etc.⁴

1.1.2. Costos Médicos

Existen cuatro componentes relacionados con los costos: costos médicos directos, costos indirectos relacionados con la productividad, costos no médicos y aquellos costos intangibles relacionados con la pérdida de la calidad de vida. Los costos generales por los bienes económicos, generan costos y se llaman costos de existencia y su análisis excede la actividad estrictamente médica. Si no se mantienen se dañan y tienden a desaparecer, más cuando se trata de bienes durables como edificios, muebles, equipos necesarios para el funcionamiento asistencial. Los bienes durables son en el proceso médico-productivo, lo que es la probeta en una reacción química, sin ellos los procesos no podrían llevarse a cabo. Por lo que “Costos” es un proceso que vincula la producción con los gastos, ambos son necesarios para que ella ocurra, e incluye los ingresos obtenidos.⁵

Los costos médicos directos pueden ser fijos y variables. Los costos directos fijos incluyen al edificio, equipos, tecnología, laboratorios, lavadero, control ambiental y gastos administrativos y se han calculado en el 84% y 89%, de los costos en el corto plazo. Una parte de los costos fijos son inabordables en el corto plazo, particularmente los de estructura, y es por eso que algunos autores prefieren analizar el tema como costo-oportunidad. El costo oportunidad es el análisis de la mejor alternativa en el uso de los recursos. Los costos directos variables incluyen a los medicamentos, comida, honorarios profesionales, tratamientos, procedimientos, intervenciones quirúrgicas, materiales, estudios de imágenes, análisis laboratorio y los cultivos microbiológicos. La mayoría de las publicaciones se refieren a los costos directos fijos y variables, porque suelen ofrecer evidencias al valor que tienen las medidas preventivas, centradas en la reducción de los gastos por cada infección que se evita. ⁵ Por lo que en este estudio se incluyeron los parámetros socioeconómicos del Sistema de Institutos Nacionales, manejados por el Instituto Nacional de Pediatría.

1.2. EPILEPSIA

1.2.1. Definición y conceptos

La palabra epilepsia tiene origen en la raíz griega *epilambanein*, que significa ser atacado o ser tomado por sorpresa.⁶ Es una enfermedad del sistema nervioso central caracterizada por la predisposición a presentar crisis epilépticas recurrentes, no provocadas por una lesión neurológica o sistémica aguda. Son debidas principalmente por un incremento y sincronización anormal de la actividad eléctrica neuronal, que puede manifestarse por crisis recurrentes, espontáneas, excesivas e impredecibles, conocidas como crisis epilépticas.^{7,8}

El término crisis epiléptica hace referencia a un episodio paroxístico, autolimitado en el tiempo, en el que existe un cambio conductual, alteraciones motoras, sensoriales, vegetativas con o sin disminución de la consciencia que son debidas a sincronías, alteraciones y disparos rítmicos de una población de neuronas corticales. El síndrome epiléptico se refiere al conjunto de síntomas y signos que definen un proceso epiléptico no simplemente por el tipo de crisis, donde por su historia natural, incluyen una o varias causas reconocidas, la predisposición hereditaria, anomalías en el electroencefalograma (EEG), aspectos anatómicos, edad, gravedad, cronicidad, respuesta al tratamiento y pronóstico.^{6,7,8}

La definición conceptual de epilepsia según la Liga Internacional contra la Epilepsia (LICE) es un trastorno del cerebro que se caracteriza por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que condiciona. La definición requiere de al menos una crisis epiléptica. La definición operacional práctico-clínica hace referencia a una enfermedad del cerebro definida por una de las siguientes condiciones: a) al menos dos crisis convulsivas no provocadas que ocurran con más de 24 horas de intervalo; b) una crisis convulsiva no provocada y la probabilidad de futuras crisis similares al riesgo general de recurrencia (60%) después de 2 crisis no provocadas, que ocurran en los siguientes 10 años; y c) diagnóstico de un síndrome epiléptico.⁹

Es importante diferenciar entre epilepsia y crisis convulsiva, debido a que la primera requerirá tratamiento crónico, con fármacos antiepilépticos o terapias alternativas, mientras que el evento único requerirá de tratamiento dependiendo de la causa que la haya provocado.^{6,7.}

1.2.2. Epidemiología

La epilepsia es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en el mundo, afecta aproximadamente al 1% de la población total y cerca de 10.5 millones son pacientes de edad pediátrica. Es la tercera causa de trastorno neurológico, superada por retraso mental y parálisis cerebral. Afecta entre 50 y 70 millones de personas en el mundo, el 25% son niños.¹⁰ Según estudios, aproximadamente 40 de cada 100,000 habitantes de países industrializados desarrollarán algún tipo de epilepsia de nuevo inicio cada año, esta cifra se duplica en países subdesarrollados, probablemente por la ausencia de programas de salud efectivos que garanticen condiciones de higiene, prevención de factores de riesgo perinatales como enfermedad hipóxico-isquémica, infecciosos por bacterias y parásitos, nutricionales y traumáticos principalmente cráneo-encefálicos.^{11,12,13.}

Es considerada como un problema de salud pública, debido a que es una enfermedad frecuente, crónica, que puede llegar a ser incapacitante, y que *per se*, conlleva consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, las cuales derivan en un impacto social y económico. En México se calcula una prevalencia infantil para esta enfermedad de 12 a 44 casos por cada 1000 habitantes, y en el Instituto Nacional de Pediatría es la primera causa de consulta neurológica.^{10,13,14}

Las personas con epilepsia tienen un riesgo de morir considerablemente mayor que al de la población general. La tasa de mortalidad anual es de 1 a 8 muertes por cada 100,000 habitantes, esto depende de cada país. De los pacientes con diagnóstico establecido, el 5 al 27% presentaran estado epiléptico en algún momento de su vida, con una tasa de secuelas del 4 al 40%, y una tasa de mortalidad para esta complicación del 3% en pacientes pediátricos.^{14,15,16.}

1.2.3. Etiología

La epilepsia es de etiología multifactorial, no contagiosa. La causa más frecuente es la idiopática, en un 60-80% de los casos, pues no se identifican antecedentes o factores de riesgo. El otro 20% restante tienen causa conocida y se denomina secundaria o sintomática, la mayoría son causadas por daño cerebral como lesiones prenatales o perinatales, malformaciones congénitas o alteraciones genéticas con malformaciones cerebrales asociadas; así como por traumatismo craneoencefálico; accidente cerebrovascular que limita la llegada de oxígeno al cerebro; infecciones cerebrales como meningitis, encefalitis o cisticercosis; algunos síndromes genéticos o tumoraciones cerebrales.^{6,10,11,14}

1.2.4. Fisiopatología

Se ha descrito que las crisis convulsivas se desencadenan debido a múltiples causas, en general son consecuencia de un desequilibrio de la inhibición-excitación en el Sistema Nervioso Central. Específicamente cambios paroxísticos de despolarización (electrofisiológicas); anomalías anatómicas, histológicas, ultraestructurales (morfológicas); alteración en la regulación de neurotransmisores y receptores (neuroquímicos); alteración en la concentración de sodio y potasio, de la actividad de la bomba sodio/potasio o de otros tipos de corrientes iónicas; alteraciones metabólicas o endocrinológicas.¹⁷

Aunque existen otros factores importantes que favorecen la hiperexcitabilidad neuronal, estos son el volumen de espacio intracelular y las propiedades intrínsecas de una neurona, las corrientes iónicas. Por ejemplo, los iones de Na^+ y Ca^{2+} son responsables de la despolarización neuronal, y los iones de K^+ y Cl^- tienen tendencia a la hiperpolarización. Los potenciales de acción que viajan a través del axón y en la terminal presináptica producen entrada de Ca^{2+} en la célula, esto desencadena la liberación de neurotransmisores que se acoplan a su receptor de membrana postsináptico produciendo ya sea potenciales postsinápticos excitadores o inhibidores. La suma de estos potenciales da lugar a la actividad eléctrica que se

registra en el electroencefalograma y que en epilepsia es alterada en favor de la respuesta excitadora.^{18,19}

Uno de los principales neurotransmisores excitadores del Sistema Nervioso Central es el Glutamato, mientras que el Ácido Gamma-Aminobutírico (GABA) es el principal neurotransmisor inhibitorio. En condiciones normales, la hiperexcitabilidad de la neurona se evita por la presencia de una cantidad normal de hiperpolarizaciones y la presencia de neuronas inhibitoras. Actualmente se propone que en el inicio de la propagación de la descarga paroxística intervienen la capacidad de un grupo de neuronas para generar la descarga; la capacidad del sistema excitador glutamatérgico, para amplificar la señal generándola y propagándola, mediante la generación de potenciales post-sinápticos excitadores (PPSE); la capacidad del sistema inhibitor GABAérgico para regular la activación de los receptores NMDA e impedir la génesis de la descarga y controlar su propagación intracerebral, mediante la generación de potenciales post-sinápticos inhibidores.^{18,19}

1.2.5. Clasificación

De acuerdo a la clasificación operacional de las crisis convulsivas del 2016, por Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) se clasifican en base al tipo de crisis en:²⁰

➤ *Focales*

- a) Motoras: tónicas, atónicas, mioclónicas, clónicas, espasmos epilépticos, hipermotoras.
- b) No motoras: sensoriales, cognitivas, emocionales, autonómicas.
- c) Con estado de alerta: consciente, alteración de la conciencia, pérdida del estado de alerta.
- d) Tónico-clónicas bilaterales.

➤ *Generalizadas*

- a) Motoras: tónico-clónicas, tónicas, atónicas, mioclónicas, mioclónicas-atónicas, clónicas, clónico-tónicas-clónicas, espasmos epilépticos.
- b) Ausencia: típicas, atípicas, mioclónicas, mioclónicas del parpado.

➤ *Inicio desconocido*

- a) Motoras: tónico-clónicas, tónicas, atónicas, espasmos epilépticos.
- b) Con estado de alerta: consciente, alteración de la conciencia, pérdida del estado de alerta.
- c) No Clasificadas.

En el presente proyecto, la clasificación utilizada es la recomendada por la ILAE, donde en base en la localización de la actividad hipersincrónica de las neuronas y de sus manifestaciones conductuales se clasifican en epilepsias sindromáticas y no sindromáticas.^{21,22}

1.2.6. Terapéutica de la Epilepsia

El control adecuado de la epilepsia depende de una amplia gama de factores, entre los que se incluyen: la edad de inicio, el tipo de crisis, la etiología, así como de la adecuada selección del Fármaco Antiepiléptico (FAE) y la susceptibilidad de respuesta de cada individuo. Este último factor es de gran relevancia debido a que se pueden presentar tres situaciones durante el tratamiento de esta patología: 1) las crisis pueden desaparecer por si solas, es decir, hay una remisión espontánea; estas se presentan en porcentaje variable según el tipo de crisis convulsiva; 2) el paciente epiléptico puede presentar resistencia innata o adquirida al tratamiento farmacológico y; 3) las crisis epilépticas en el paciente son controladas adecuadamente a través del tratamiento farmacológico.²³

El primer fármaco utilizado para el tratamiento de la epilepsia fue el bromuro a finales del siglo XIX y que debido a su elevada toxicidad fue sustituido por los barbitúricos a principios del siglo XX. El primer barbitúrico comercializado fue el ácido dietilbarbitúrico (barbital, malonal y gardenal), posteriormente se sintetizaron otros barbitúricos; entre ellos, el fenobarbital, el cual se convirtió en uno de los fármacos antiepilépticos más usados a partir de la década de los treinta, sin embargo, debido a los efectos secundarios que produce, su uso es menos frecuente y se limita al tratamiento de crisis convulsivas neonatales, crisis tónico-clónicas generalizadas y, en un menor grado, a crisis parciales complejas.²³

En 1938, Houston Merrit descubrió la difenilhidantoina (fenitoína), fármaco con

excelentes propiedades antiepilépticas que actualmente representa uno de los principales medicamentos usados en la terapéutica de la epilepsia. En 1945 se desarrolló la trimetadiona (Tridione) como el primer medicamento para tratar las crisis de ausencia. Durante los siguientes 15 años se desarrollaron una serie de nuevos medicamentos antiepilépticos, todos ellos variaciones de la misma estructura química básica, que resultaron eficaces en el tratamiento de esta patología. Es en la década de los 60's que se anexan nuevos fármacos antiepilépticos como: las benzodiacepinas, (diazepam, Valium, 1960), la carbamazepina (Tegretol, 1974) y el ácido valproico (Depakene, 1978).²³

Posteriormente se anexaron derivados benzodiacepínicos: como el clonazepam, loracepam y el midazolam efectivo para el síndrome Lennox-Gastaut y como variante en las crisis de ausencia y mioclónicas. Además, la vigabatrina, gabapentina, topiramato, tiagabina, lamotrigina, oxcarbazepina, zonisamida, levetiracetam.²⁴

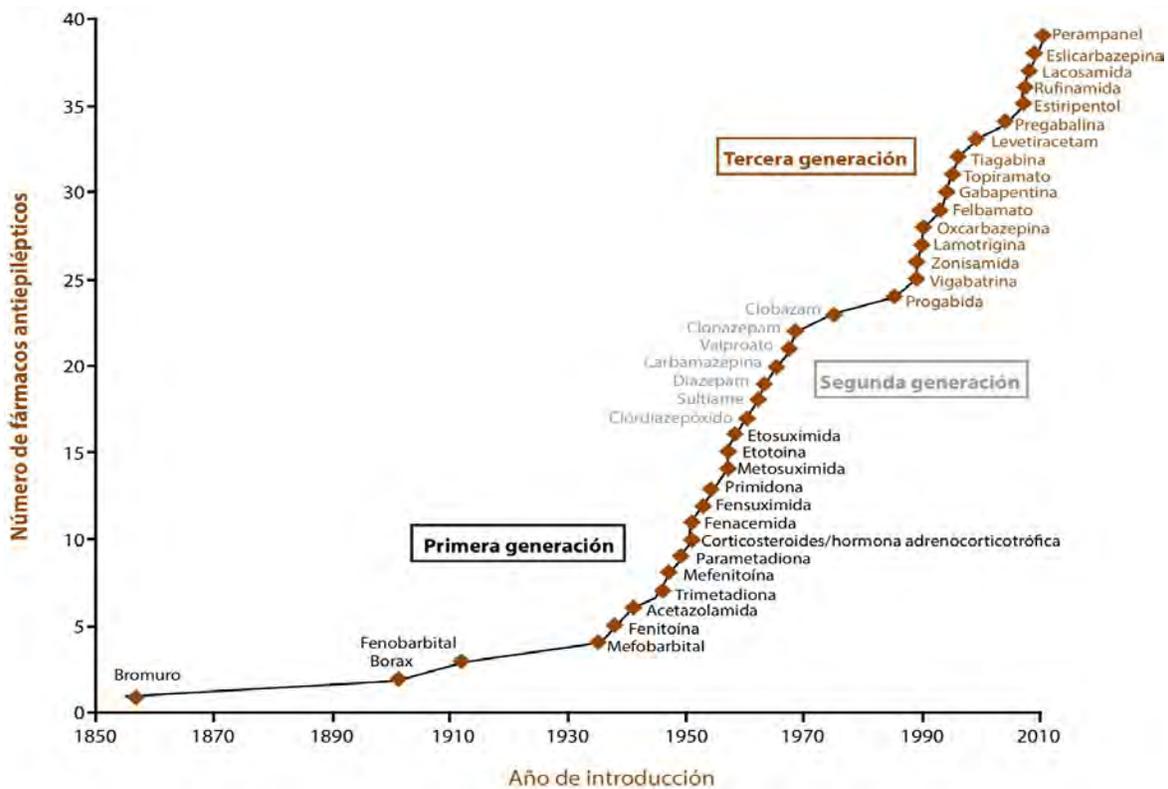


Figura 2. Representación cronológica de la introducción de los FAE'S y su relación con la generación a la que corresponden. (Tomado del libro Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias, 1era edición, página 51).

Actualmente, se ha iniciado el uso de los llamados “fármacos de tercera generación” como el levetiracetam, lacosamida, y vigabatrina, que se intentan sean más específicos para cada tipo de epilepsia y con la menor cantidad de efectos secundarios.²⁴

En México las Guías de práctica Clínica recomiendan el uso de carbamazepina, levetiracetam y fenitoína como fármacos de elección en el tratamiento inicial de monoterapia para adultos que presenten crisis focales. Mientras que en niños se refiere el uso de ácido valproico, carbamazepina y topiramato para crisis parciales, y ácido valproico, topiramato y lamotrigina para crisis generalizadas.^{25,26}

TERAPÉUTICA: FAE'S EN MÉXICO			
FAE	PRESCRIPCIÓN (TIPO DE CRISIS)	DOSIS	
		ADULTO	NIÑO
CARBAMAZEPINA CBZ	Útil en el tratamiento de epilepsia parcial compleja (psicomotora y del lóbulo temporal) y en epilepsia generalizada (crisis tónico-clónicas). Puede ser efectiva en casos refractarios a otros agentes.	Iniciar con dosis orales de 200 mg dos o tres veces al día y aumentar paulatinamente hasta alcanzar 800 mg/día,	Dosis de 20-30 mg/kg/día, dividida en 3 o 4 tomas. Cuando se asocia con otros antiepilépticos, las dosis pueden disminuir hasta 4 mg/kg/día. La dosis debe ajustarse a cada paciente y controlarse mediante determinación de las concentraciones séricas.
FENITOÍNA PHT	Se utiliza en las crisis parciales simples, complejas, tónico-clónicas secundariamente generalizadas y en las crisis generalizadas mioclónicas y tónico-clónicas.	300 mg./día, en 3 dosis iguales divididas. Mantenimiento: 300a 400 mg./día, en 3 ó 4 dosis iguales divididas. Puede aumentarse hasta 600 mg. al día. Impregnación no urgente en pacientes adultos: sólo en pacientes confinados a clínicas u hospitales. Dosis inicial, 15 a 20 mg/kg por vía intravenosa a una velocidad que no exceda los 50 mg/min.	5mg/kg/día, divididos en 2 a 3 dosis iguales, hasta máximo 300 mg. al día. Mantenimiento: 4 a 8 mg./kg. Niños > 6 años y adolescentes: dosis mínima para adultos (300 mg./día). Si la dosis diaria no puede dividirse en 2 tomas, la mayor parte debe darse antes de dormir.
LEVETIRACETAM LEV	Indicado como monoterapia en el tratamiento de las crisis parciales con o sin generalización secundaria en pacientes mayores a 16 años con diagnóstico reciente de epilepsia. Está indicado como terapia concomitante en crisis parciales	dosis de inicio recomendada es 250 mg dos veces al día, la cual debe ser incrementada a una dosis terapéutica inicial de 500 mg dos veces al día después de 2 semanas. La dosis puede ser aumentada por 250 mg dos veces al día cada dos semanas	La dosis terapéutica inicial es de 10 mg/kg dos veces al día. Dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad, la dosis puede incrementarse hasta a 30 mg/kg dos veces por día. Los cambios de dosis no deben

TERAPÉUTICA: FAE'S EN MÉXICO			
FAE	PRESCRIPCIÓN (TIPO DE CRISIS)	DOSIS	
		ADULTO	NIÑO
	<p>con o sin generalización secundaria en niños mayores de 4 años y adultos con epilepsia.</p> <p>En mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil. En crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y niños mayores a 6 años con epilepsia idiopática generalizada.</p>	dependiendo de la respuesta clínica observada. La dosis máxima es de 1,500 mg dos veces por día.	exceder los incrementos o decrementos de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas. Debe utilizarse la menor dosis efectiva.
LAMOTRIGINA LTG	Tratamiento de la epilepsia, como terapia adjunta o monoterapia, en crisis parciales y generalizadas, incluyendo crisis tónico-clónicas y crisis asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut.	<p>En monoterapia son 25 mg una vez al día por dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día por dos semanas.</p> <p>Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de una a dos semanas hasta lograr la respuesta óptima. La dosis de mantenimiento usual para lograr la respuesta óptima son 100 a 200 mg/día administrados una vez al día o como dos dosis divididas. Algunos pacientes han requerido 500 mg/día.</p>	<p>Monoterapia para tratar crisis típicas de ausencia consiste en 0.3 mg/kg de peso corporal/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas durante dos semanas, seguidos por 0.6 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas durante dos semanas.</p> <p>Se debe incrementar la dosis a un máximo de 0.6 mg/kg cada una a dos semanas hasta lograr una respuesta óptima. La dosis ordinaria de mantenimiento consiste en 1 a 10 mg/kg/día administrados una vez al día o en dos dosis divididas.</p>
GABAPENTINA GBP	<p>Anticonvulsivante (crisis parciales de origen focal y crisis tónico-clónica secundariamente generalizadas).</p> <p>La gabapentina también está indicada para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes mayores de 18 años.</p>	<p>Niños mayores de 12 años. <u>900 mg/día</u></p> <p>Día 1. 1 cap. de 300 mg/día Día 2. 2 cap. de 300 mg/día Día 3. 3 cap. de 300 mg/día</p> <p><u>1 200 mg/día</u></p> <p>Día 1. 1 cap. de 400 mg/día Día 2. 2 cap. de 400 mg/día Día 3. 3 cap</p>	<p>Niños menores de 12 años. <u>900 mg/día</u></p> <p>Día 1. 1 cap. de 300 mg/día Día 2. 2 cap. de 300 mg/día Día 3. 3 cap. de 300 mg/día</p> <p><u>1 200 mg/día</u></p> <p>Día 1. 1 cap. de 400 mg/día Día 2. 2 cap. de 400 mg/día Día 3. 3 cap. de 400 mg/día</p>
AC. VALPROICO AVP	Como monoterapia y terapia complementaria en el tratamiento de pacientes con crisis parciales complejas que ocurren en forma aislada o asociadas con otro tipo de crisis. Y las crisis de ausencia simple o compleja y de manera complementaria en pacientes con múltiples tipos de crisis que	<p>Se puede agregar al esquema del paciente a una dosis de 10 a 15 mg/kg/día. La dosis debe aumentarse de 5 a 10 mg/kg/semana para lograr la respuesta clínica óptima.</p> <p>Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias de</p>	<p>La dosis inicial recomendada es 15 mg/kg/día, ajustándola en intervalos de una semana en aumentos de 5 a 10 mg/kg/día hasta que las crisis se controlen o los efectos colaterales impidan más aumentos.</p> <p>La dosis máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis total al</p>

TERAPÉUTICA: FAE'S EN MÉXICO			
FAE	PRESCRIPCIÓN (TIPO DE CRISIS)	DOSIS	
		ADULTO	NIÑO
	incluyen las de ausencia.	menos de 60 mg/kg/día.	día excede 250 mg, se debe dar en dosis divididas.
TOPIRAMATO TPM	Está indicado como terapia adjunta en adultos y niños (mayores de 2 años) con crisis de inicio parcial y crisis generalizadas tónico-clónicas. También está indicado en adultos y niños como terapia adjunta en el tratamiento de convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut.	Se debe iniciar la terapia con 25-50 mg por la noche durante una semana. Se ha reportado el uso de dosis iniciales más bajas, pero no han sido estudiadas sistemáticamente. Subsecuentemente, a intervalos de 1 o 2 semanas, la dosis debe ser incrementada en 25-50 (a 100) mg/día y dividirse en 2 dosis divididas.	La dosis total recomendada como terapia adjunta es aproximadamente de 5 a 9 mg/kg/día en 2 dosis divididas. La titulación deberá empezar con 25 mg (o menos, basados en un rango de 1 a 3 mg/kg/día) cada noche durante la primera semana. Después la dosis será incrementada en intervalos de 1 a 2 semanas con aumentos de 1 a 3 mg/kg/día (administrados en 2 dosis divididas), para alcanzar la respuesta clínica óptima.
ETOSUXIMIDA ESM	Anticonvulsivo, indicado tanto en las crisis de ausencia (petit mal) como en las convulsiones mioclonicas o aquinéticas	500 mg en niños mayores y en adultos. Se incrementa esta dosis en 250 mg a intervalos semanales, hasta que se controlan las convulsiones o sobreviene intoxicación. La dosis ordinaria de sostén es de 20 mg/kg de peso al día, se requiere precaución si la dosis diaria excede de 1,500 mg en adultos Se recomienda realizar exámenes periódicos de sangre y orina.	La dosis inicial es de 250 mg diario en niños de 3 a 6 años de edad. Se incrementa esta dosis en 250 mg a intervalos semanales, hasta que se controlan las convulsiones o sobreviene intoxicación. La dosis ordinaria de sostén es de 20 mg/kg de peso al día, se requiere precaución si la dosis diaria excede de 750 a 1,000 mg en niños.

CUADRO 1. Muestran los FAE'S utilizados en México, determinados por las Guías de Práctica Clínica "Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el adulto en primer y segundo nivel de atención" y "Diagnóstico y Tratamiento de la primera crisis convulsiva en Niños". Tomando prescripciones y dosificación del Diccionario de Especiales Farmacéuticas 2016 (PLM).^{25,26,27}

FAE'S EN MÉXICO			
FAE	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	EFFECTOS ADVERSOS
CARBAMAZEPINA CBZ	Activación de los circuitos inhibitorios GABA-érgicos que se producen en muchas regiones del SNC, pero no se ha podido identificar cuales neurotransmisores inhibitorios funcionan en el sistema como explicación. Se han postulado algunos mecanismos, uno de ellos consiste en que la carbamazepina aumenta las descargas de las neuronas norepinefrínicas en frecuencia y esto contribuiría a sus acciones	La farmacocinética de la carbamazepina es compleja, está influenciada por su limitada solubilidad acuosa y su capacidad de inducir su propio metabolismo hepático. Después de su administración oral se absorbe con lentitud, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas a las 4-8 horas después de su ingestión; sin embargo, estas concentraciones pueden tardar hasta 24 horas en alcanzarse si la	Se pueden presentar efectos gástricos (malestar estomacal, anorexia, náuseas y vómito), otros efectos dependen de la dosis o la idiosincrasia del paciente (anemia aplásica, ictericia, púrpura, síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa y un síndrome parecido al lupus eritematoso que es reversible).

FAE'S EN MÉXICO			
FAE	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	EFEKTOS ADVERSOS
	antiepilépticas. El otro mecanismo se refiere a la inhibición de la fijación de análogos de la adenosina en las membranas celulares del encéfalo en forma parcial por parte de la carbamazepina; la adenosina puede ejercer potentes efectos inhibitorios pre y postsinápticos sobre las neuronas.	dosis es grande. Tiene una vida media de 15 horas, siendo los niveles plasmáticos necesarios para su actividad anticósmica de 4 a 10 µg/ml, aunque se cita la presencia de efectos adversos en el SNC al haber concentraciones por arriba de 9 µg/ml. Se distribuye rápidamente en los tejidos.	
FENITOÍNA PHT	Inhibe la propagación de la actividad eléctrica desde el foco epileptógeno al resto del cerebro. Los mecanismos celulares de fenitoína responsables de sus acciones anticonvulsivantes incluyen una modulación de los canales de sodio voltaje- dependientes de las neuronas, una inhibición del flujo de calcio a través de las membranas neuronales, una modulación de los canales del calcio voltaje-dependientes de las neuronas y un aumento de la actividad ATPasa sodio-potasio neuronal y de las células gliales. Noradrenalina, GABA Y Acetilcolina.	La fenitoína se administra por vía oral y parenteral. Las formulaciones de fenitoína son, por lo general, biodisponibles en un 90-100%, si bien la absorción varía según las diferentes formulaciones. En general la absorción es lenta debido a la baja solubilidad de la fenitoína. Las concentraciones máximas en el plasma se alcanzan a las 1.5 a 6 horas con las formulaciones "normales".	Principalmente náuseas, vómito, estreñimiento, cefalea, anorexia, mareos, insomnio, nerviosismo transitorio, hiperplasia gingival en pacientes jóvenes e hirsutismo en mujeres. Se ha reportado hipotensión arterial relacionada a sobredosis y depresión del SNC, trastornos en la conducción cardíaca con arritmias e hipotensión. Reacciones de hipersensibilidad caracterizadas por erupción cutánea y en raras ocasiones, eritema multiforme, lupus eritematoso o necrólisis epidérmica. Además, puede presentarse trombocitopenia, agranulocitosis, linfadenopatía, eosinofilia y hepatitis.
LEVETIRACETAM LEV	El mecanismo de acción del levetiracetam reduce la liberación de Ca ²⁺ intraneuronal y se une a la proteína 2A de las vesículas sinápticas, involucrada en la exocitosis de neurotransmisores. Los experimentos sugieren que el levetiracetam no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal. El levetiracetam induce protección contra las convulsiones en un amplio rango de modelos animales de crisis generalizadas primarias y parciales sin tener efecto proconvulsivo. Su metabolito principal es inactivo.	Es un compuesto altamente soluble y permeable. Su perfil farmacocinético es lineal e independiente del tiempo con baja variabilidad intra e intersujetos. No se presenta modificación de la depuración después de la administración de varias dosis. Tampoco hay evidencias relevantes de variabilidad relacionadas con el género, la raza o el ritmo circadiano. Debido a su absorción completa y lineal, pueden predecirse los niveles plasmáticos en mg/kg, a partir de una dosis de levetiracetam administrada por vía oral. Por lo que no es necesario monitorear los niveles plasmáticos de levetiracetam.	LEV ha sido administrado a más de 3,000 sujetos y pacientes. En estudios clínicos controlados han participado 1,023 pacientes con epilepsia. En monoterapia 49.8% de los sujetos experimentaron cuando menos un evento adverso relacionado con el medicamento. Los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron fatiga y somnolencia. Los efectos indeseables más comúnmente reportados en la población pediátrica fueron somnolencia, hostilidad, nerviosismo, inestabilidad emocional, agitación, anorexia, astenia y cefalea.
LAMOTRIGINA LTG	Es un bloqueador dependiente del uso de los canales de sodio dependientes de voltaje. Produce un bloqueo dependiente del uso y del voltaje de la descarga repetitiva sostenida en neuronas cultivadas e inhibe la liberación patológica de glutamato (aminoácido que desempeña un papel clave en la generación de crisis epilépticas), además de inhibir las descargas de potenciales de acción evocados por el glutamato.	Se absorbe en forma rápida y completa desde el intestino sin metabolismo de primer paso significativo. Las concentraciones plasmáticas máximas se presentan aproximadamente 2.5 horas después de la administración oral del fármaco. El tiempo requerido para alcanzar la concentración máxima se retarda ligeramente con los alimentos, pero el grado de absorción no se modifica. La farmacocinética es lineal hasta 450 mg, que es la máxima dosis única	Exantema., Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica, Irritabilidad, agresividad, Tics, alucinaciones, confusión, Cefalea, Insomnio, somnolencia, temblor, mareos, Ataxia, Nistagmus, Somnolencia, ataxia, cefalea, mareos.

FAE'S EN MÉXICO			
FAE	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	EFFECTOS ADVERSOS
		<p>ensayada.</p> <p>Distribución: La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 55%; es muy poco probable que al separarse la lamotrigina de las proteínas plasmáticas pueda provocar efectos tóxicos. El volumen de distribución es de 0.92 a 1.22 L/kg.</p>	
GABAPENTINA GBP	<p>La gabapentina está relacionada estructuralmente con el neurotransmisor GABA (ácido gamma-aminobutírico), pero su mecanismo de acción es diferente del mecanismo de varios tipos de fármacos que interactúan con la sinapsis GABA minérgicas, como el valproato, barbitúricos, benzodiazepinas, inhibidores de la captación GABA, agonistas GABA sinérgicos y profármacos del GABA.</p> <p>En concentraciones clínicamente relevantes, la gabapentina no se fija a los receptores cerebrales de otros fármacos o neurotransmisores comunes como los receptores del GABA a, GABA b, benzodiazepina, glutamato, glicina, o N-metil-D-aspartato.</p>	<p>La gabapentina reduce parcialmente las respuestas antagonistas del glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA) en algunos sistemas de prueba in vitro, pero sólo en concentraciones superiores a 100 mcM, las cuales no se obtienen in vivo. La gabapentina reduce ligeramente la liberación de los neurotransmisores monoamínicos in vitro.</p> <p>La administración de gabapentina en ratas aumenta el recambio del GABA en varias regiones del cerebro de una manera semejante que el valproato sódico, aunque a diferentes regiones del cerebro. La relevancia de estas diferentes acciones de la gabapentina para los efectos anticonvulsivos no ha sido establecida.</p>	<p>Astenia, dolor, malestar, disminución del peso corporal, edema facial y dolor en el pecho, Flatulencia, Púrpura descrita con suma frecuencia como equimosis resultantes de trauma físico, Vértigo, hipercinesia, disminución o ausencia de reflejos, Agitación, Laceración de la piel y erupción cutánea maculopapular, Infección de vías urinarias.</p>
AC. VALPROICO AVP	<p>El ácido valproico se disocia al ion valproato en el tracto gastrointestinal. El mecanismo de acción por el cual el valproato ejerce su efecto terapéutico no ha sido del todo establecido. Se sugiere que su actividad en epilepsia está relacionada con un aumento de los niveles cerebrales de ácido gamma-aminobutírico (GABA).</p>	<p>La unión de valproato a proteínas plasmáticas depende de la concentración y la fracción libre aumenta aproximadamente de 10% con 40 µg/mL a 18.5% con 130 µg/mL.</p> <p>Distribución en el SNC: Las concentraciones de valproato en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se aproximan a las concentraciones libres en plasma (alrededor de 10% de la concentración total).</p> <p>Metabolismo: Valproato es metabolizado casi totalmente en el hígado. En pacientes adultos en monoterapia, 30 a 50% de la dosis administrada aparece en orina como un conjugado glucurónico. La β-oxidación mitocondrial es otra vía metabólica principal, representando normalmente más de 40% de la dosis.</p> <p>La relación entre la dosis y la concentración total de valproato es no lineal; la concentración no aumenta proporcionalmente con la dosis, más bien aumenta en menor grado debido a la unión saturable a proteínas plasmáticas. La cinética del fármaco libre es lineal.</p>	<p>Frecuentes: náusea, vómito, diarrea, temblor, aumento de peso, irregularidad del periodo menstrual.</p> <p>Poco frecuentes: alargamiento del tiempo de coagulación (riesgo de sangrado), trombocitopenia, alopecia parcial y transitoria, anorexia, cefalea, irritabilidad, insomnio, depresión psíquica, alucinaciones, parestesias.</p> <p>Raras: hepatotoxicidad (ictericia, cansancio, debilidad), pancreatitis.</p>

FAE'S EN MÉXICO			
FAE	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	EFFECTOS ADVERSOS
TOPIRAMATO (TPM)	<p>Se observó que el topiramato bloqueó los potenciales de acción cuando éstos son generados de forma repetitiva a través de una despolarización sostenida, lo cual sugiere un bloqueo de los canales de sodio estado dependientes. El topiramato incrementa la frecuencia a la cual el ácido g-aminobutírico (GABA) activa a los receptores GABA_A, y mejora la habilidad del GABA para inducir el flujo de iones de cloro a la neurona, sugiriendo que el topiramato potencia la actividad de este neurotransmisor.</p> <p>Debido a que el perfil antiepiléptico del topiramato difiere de los benzodiacepinas, éste pudiera estar modulando un subtipo de receptor GABA_A no sensible a benzodiacepinas. El topiramato antagonizó la habilidad del kainato para activar al receptor kainato/AMPA (ácido α-amino-3-hidroxy-5-metilisoxazol-4 propiónico), que es un subtipo de los receptores de glutamato, pero no se observó un efecto aparente sobre la actividad del NMDA (N-metil-D-aspartato) en el receptor de NMDA.</p>	<p>El perfil farmacocinético de topiramato muestra una vida media plasmática larga, farmacocinética lineal, depuración predominantemente renal, ausencia significativa de unión a proteínas y ausencia de metabolitos activos clínicamente relevantes.</p> <p>El topiramato no es un inductor potente de enzimas metabolizadoras de fármacos, puede ser administrado sin considerar los alimentos y el monitoreo rutinario de concentraciones plasmáticas no es necesario.</p> <p>El topiramato se absorbe bien y de manera rápida. Después de la administración oral de 100 mg de topiramato a sujetos sanos, se alcanzó un pico de concentración plasmática promedio (C_{máx}) de 1.5 µg/ml de un periodo de 2 a 3 horas (T_{máx}). En base a la recuperación de la radiactividad en la orina, el porcentaje de absorción promedio de una dosis oral de 100 mg de ¹⁴C-topiramato fue al menos de 81%.</p>	<p>Disminución o aumento de peso; anemia; parestesia, somnolencia, mareo, alteración en la atención, deterioro de la memoria o mental o de habilidades psicomotoras, amnesia, trastorno cognitivo o del equilibrio, convulsión, coordinación anormal, temblores, letargia, hipostesia, nistagmo, disgeusia, disartria, temblor de acción, vértigo, tinnitus, dolor en oído; disnea, epistaxis, congestión nasal, rinorrea, tos; náusea, diarrea, vómito, estreñimiento, dolor o malestar abdominal, boca seca, malestar del estómago, parestesia oral, gastritis; nefrolitiasis, polaquiuria, disuria; alopecia, exantema, prurito; artralgia, espasmos o calambres musculares, mialgia, debilidad muscular, dolor en el pecho músculo esquelético; anorexia, pérdida de apetito; nasofaringitis; fatiga, pirexia, astenia, irritabilidad, alteración en el andar, malestar; hipersensibilidad; depresión, bradifrenia, insomnio, trastorno del lenguaje, ansiedad, confusión, desorientación, agresividad, alteración del ánimo, agitación, cambios de humor, cólera, comportamiento anormal.</p>
ETOSUXIMIDA ESM	<p>La etosuximida reduce esta corriente sin modificar la dependencia del voltaje de la inactivación de estado de meseta o la duración del tiempo de recuperación a partir de la inactivación. En contraste, las derivadas de la etosuximida con propiedades convulsivas, no bloquean esta corriente.</p> <p>La etosuximida no inhibe la activación repetitiva sostenida ni incrementa las reacciones del GABA a concentraciones de importancia clínica. Los datos actuales son compatibles con la idea de que el bloqueo de las corrientes T es el mecanismo por medio del cual la etosulximida inhibe las crisis de ausencia</p>	<p>Se absorbe completamente después de su administración por vía oral. No se une a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de 0.7 L/kg y la vida media de aproximadamente 60 horas en adultos y 30 horas en niños. Se excreta lentamente por la orina. Alrededor del 20% se excreta sin cambios y hasta el 50% como su metabolito hidroxilado o su glucoronido. Los niveles plasmáticos oscilan entre 40 y 100 mg/ml. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan a los 5 días de comenzar el tratamiento por vía oral. La cifra en el LCR es semejante a la plasmática.</p>	<p>Manifestaciones: Náusea, vómito, anorexia, Somnolencia, letargo, euforia, mareos, cefalalgia, hipos, Inquietud, agitación, ansiedad, agresividad, dificultad para concentrarse, Urticaria, síndrome Steven-Johnson, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, urticaria, prurito.</p>

CUADRO 2. Muestran los FAE'S utilizados en México, determinados por las Guías de Práctica Clínica "Diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en el adulto en primer y segundo nivel de atención" y "Diagnóstico y Tratamiento de la primera crisis convulsiva en Niños". Tomando Farmacocinética, Farmacodinamia y efectos adversos del Diccionario de Especiales Farmacéuticas 2016 (PLM).^{25,26,27}

En México existen reportes que demuestran que dependiendo del tipo de población con epilepsia el tratamiento farmacológico es diverso. Ruiz-García y Cols., en el 2002 reportan que en población pediátrica donde las crisis generalizadas son las de mayor frecuencia, el FAE en monoterapia más utilizado es el AVP,²⁸ mientras que, Suástegui y Cols., en el 2009 reportan que en pacientes adultos con epilepsia de inicio tardío el FAE en monoterapia usado preferentemente fue la difenilhidantoina, debido a que el tratamiento de epilepsia es a largo plazo se prefiere monoterapia *versus* politerapia por los efectos colaterales de los fármacos antiepilépticos.²⁴

Una vez elegido el anticonvulsivo más adecuado para el tipo clínico de crisis convulsiva, se debe de explicar, de manera amplia, clara y sencilla, a los pacientes y a los familiares los riesgos y el beneficio del tratamiento. Así como, también los cuidados que el paciente debe de observar, los estudios de laboratorio que se deben realizar y la periodicidad con la que se deben hacer; estos estudios incluyen la medición de la concentración del medicamento en el suero, así como pruebas hematológicas y hepáticas durante el tiempo que requiere la vigilancia de su tratamiento. La meta debe ser siempre reintegrar al niño a una vida normal mediante el control de las crisis epilépticas, de preferencia con el uso de un solo medicamento (monoterapia) que ejerza mínimos efectos colaterales.²⁹

1.3. FARMACOECONOMÍA Y EPILEPSIA.

El primer estudio referido al costo del manejo de la epilepsia se refiere al 2010, donde Pérez Galdos reporto los costos de la epilepsia en una población hospitalaria de Seguridad Social en Perú, con un estudio retrospectivo en 462 pacientes, 247 varones (53,5 %), con un promedio de edad de 40,7 años DS +/- 22,03, siendo el grupo de 31–45 años el más prevalente (22,1 %). Ellos concluyen que los costos directos de la consulta especializada y de los fármacos antiepilépticos los cuales representaron los mayores costos anuales (71 %) de la población de estudio en el 2006. El costo médico directo promedio anual de la población de estudio fue de: 15 461 USD. Esto nos marca una pauta respecto a la toma de decisiones en cuanto a la

terapéutica de los pacientes con diagnóstico de epilepsia y nos impulsa a continuar la búsqueda por un mejor tratamiento.³⁰

En México, en 2006 García Conteras y colaboradores publicaron un artículo sobre el costo médico directo de la Epilepsia Parcial Refractaria (EPR) en la población mexicana (pacientes pertenecientes a IMSS, EPR > 12 años de edad, con más de dos FAE y seguimiento de al menos un año, concluyendo que el coste sanitario anual de los 72 pacientes estudiados fue de 190,486 dólares, la asistencia sanitaria ambulatoria contribuyendo 76% y el cuidado de la salud del hospital con un 24%.³¹

Sin embargo, dentro de estos estudios no se encuentran reportes de los costos de la epilepsia en la población pediátrica, debido a que su enfoque es más sobre una población en edad productiva y laboral, y a pesar de que en México la epilepsia es considerada un problema de salud pública, no se han publicado resultados de su impacto farmacoeconómico, teniendo solo como antecedente los trabajos de Ruiz y colaboradores en la década de los 90's, donde presentan un estudio de la población pediátrica con epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría (INP),²⁹ y el reportado por el grupo de trabajo, donde se muestra el perfil clínico y fármaco-terapéutico de la población pediátrica con epilepsia parcial del INP. Ambos estudios son sin considerar el factor económico de dicha enfermedad.²⁵

1.3.1. La industria farmacéutica en México

En el caso de México, el mercado farmacéutico del país es el 10° a nivel mundial, con un valor anual de alrededor de 7.7 miles de millones de dólares de ventas; datos reportados por la Dirección de la Industria Química y Farmacéutica de la Secretaría de Economía.^{32,33}

Asimismo, la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) considera que, en una enfermedad, el 40% del gasto realizado para recobrar la salud corresponde a la compra de medicamentos, denominado gasto de bolsillo cuando se realiza independiente de los servicios de salud pública.^{32,33}

El artículo 221 de la Ley General de Salud considera un medicamento como: toda sustancia de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o

rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas.³⁴

Es importante saber que, en el mercado nacional, existen los siguientes tipos de medicamentos que están en función del origen y desarrollo del medicamento:

a) Patente. El medicamento es registrado en la Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos por un laboratorio farmacéutico reconocido como propietario del producto.

b) Genéricos Intercambiables (GI). Estos medicamentos son elaborados por laboratorios que adquieren la patente ya vencida, demostrando con estudios de bioequivalencia que la sustancia activa tiene el mismo efecto terapéutico que la patente.

c) Similares. Estos medicamentos los produce un laboratorio que haya adquirido la patente ya vencida, y puede o no contar con estudios de bioequivalencia que demuestren su efectividad.

Todos los medicamentos son producidos por aproximadamente 200 laboratorios tanto nacionales como extranjeros, que abastecen la demanda nacional en 95%, cubriéndose el restante porcentaje con importaciones.³³

Otra característica muy importante es que la industria farmacéutica nacional cuenta con una red de distribución muy eficiente, que permite colocar sus productos dentro de 24 horas en los diversos puntos de venta como las farmacias y tiendas departamentales de todo el país.³³

En 1996 la Secretaría de Economía creó el Programa de Modernización de la Industria Farmacéutica y celebró convenios con la industria farmacéutica en el mismo año y en 2004, este último vigente a la fecha, donde se establecieron los lineamientos para determinar los precios máximos de los medicamentos bajo un mecanismo de autorregulación supervisado.³³

Por lo que es posible obtener información de precios de medicamento, mediante el programa “Quién es Quién en los Precios” (QQP) de Profeco recopila 200 precios de

medicamentos en 22 ciudades del país aproximadamente (sitio www.profeco.gob.mx o Teléfono del Consumidor 5568-8722 en el Distrito Federal y 01800-468-8722 larga distancia sin costo).³³

Para tener una idea del comportamiento farmacoeconómico del país, el valor de las ventas de la industria farmacéutica (fármacos todas las especialidades) crecieron a una tasa anual compuesta del 4.3% en términos nominales de 2007 a 2013, lo que significó un incremento de más de 43 mil 287 millones de pesos (MDP). Tan solo en 2014 la industria farmacéutica vendió 204 445 MDP.³⁵

Mientras que el Producto Interno Bruto (PIB) del sector salud es equivalente a 5.3% de la economía nacional, el INEGI reporta 907 774 MDP del PIB en el año 2014. De los cuales se desconoce el costo que pueda generar una enfermedad en específico dentro de los sistemas de salud del país; y más aun tratándose de una enfermedad crónica y degenerativa como lo es la Epilepsia.³⁶

2. JUSTIFICACIÓN

Los estudios de costo-efectividad son una práctica que debe ser impulsada en el país, ya que, con los resultados y la información recopilada en estos, se puede impactar de manera positiva la calidad de vida de los pacientes al desarrollar tratamientos innovadores y de mayor costo efectividad. Sin embargo, en México los estudios de farmacoeconomía en esta área son escasos, aun cuando la epilepsia es un problema de salud pública, debido a que es una enfermedad frecuente, crónica que puede llegar a ser incapacitante, y que *per se*, trae consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, que derivan en un gran impacto social, económico, tanto para el paciente como a sus cuidadores. Por tanto, conocer los costos del tratamiento de la epilepsia, una de las enfermedades neurológicas más frecuentes, aumenta la conciencia de cómo afecta al individuo y a la sociedad.

De tal manera que este estudio permita establecer líneas de investigación que contribuyan a la generación de información y aportar evidencia que auxilie al

profesionista de la salud en una mejor toma de decisión en la terapéutica de los pacientes diagnosticados con esta patología.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, son escasos los estudios que aborden el impacto económico en el manejo clínico-terapéutico de pacientes con enfermedades del sistema nervioso, en particular, los enfocados a determinar los costos que genera el manejo de enfermedades neurológicas crónicas como la Epilepsia en edad pediátrica. Esto refleja el desconocimiento de la información que indique el impacto económico que presenta el manejo de este trastorno neurológico crónico en la familia de este tipo de paciente, así como en las instituciones que lo tratan y el impacto en la calidad de vida del paciente y sus familiares.

Por lo que, la aplicación de los conocimientos y técnicas de la evaluación económica al campo farmacológico, permite centrar el análisis no solo en el tratamiento de los problemas que plantea una adecuada prescripción, también desde el punto de vista de la efectividad, como de la eficiencia; es decir, de la obtención de un beneficio social en términos de salud, a un costo razonable.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el costo-efectividad de los tratamientos farmacológicos en la población pediátrica con epilepsia no sindrómica del INP, del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015?

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Realizar un análisis farmacoeconómico mediante el análisis del costo-efectividad de los tratamientos farmacológicos en población pediátrica con epilepsia no sindrómica del INP, del 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.

5.2. Objetivos Particulares

- 1** Determinar las características demográficas (género, edad, procedencia, nivel socioeconómico, escolaridad) de la población estudiada.
- 2** Describir las principales características clínicas (etiología, tipo de crisis convulsivas, antecedentes heredo-familiares, desarrollo psicomotor), de la población pediátrica con epilepsia.
- 3** Identificar las estrategias terapéuticas en el manejo del paciente pediátrico con epilepsia no sindrómica. Determinar el nivel de control en el manejo de las crisis convulsivas de esta población.
- 4** Identificar los costos médicos directos, más frecuentes asociados a los pacientes pediátricos
- 5** Identificar la efectividad de las estrategias terapéuticas en base a las características clínicas de estos pacientes

6. MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional y analítico realizado en el INP, mediante la captura de datos correspondientes a las variables de estudio provenientes de los expedientes de pacientes diagnosticados con epilepsia, del periodo previamente mencionado, y un análisis estadístico inferencial que derive a determinar el costo-efectividad de la población estudiada.

6.1. Clasificación del estudio

Para el análisis de la información proveniente del expediente clínico el tipo de estudio fue:

- Por su finalidad, analítico.
- Por su secuencia temporal, transversal.
- Por su control de asignación, observacional.
- Por su inicio en relación a la cronología de los hechos, retrospectivo.

Mientras que, para determinar el costo-efectividad en población pediátrica el tipo de estudio fue:

- Por su diseño, análisis costo-efectividad.
- Por su horizonte temporal, dos años
- Por su tipo de costo, costo médico directo
- Por su método de costeo, microcosteo.

6.2. Población de estudio

Se trabajó con 410 números de expediente de pacientes pediátricos que fueron diagnosticados con Epilepsia, con clasificación CIE 10 de G40.9 del INP, en edades desde 1 día hasta 18 años, que acudieron entre el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2015 a consulta al servicio de neurología por esta patología. Para determinar el costo efectividad de los diferentes tratamientos farmacológicos, se analizaron 96 expedientes, en edades desde 3 días hasta 17 años, originarios de la Ciudad de México, Estado de México, Guerrero, Veracruz, Querétaro, Oaxaca y Puebla.

6.3. Ubicación del estudio

Este estudio se realizó con las colaboraciones del Servicio de Neurología y del Laboratorio de Neurociencias del Instituto Nacional de Pediatría.

6.4. Procedimiento

Fase 1: Creación de hoja de recolección y llenado de la misma.

Para llevar a cabo esta investigación se diseñó de manera específica una hoja de recolección de datos (Anexo A), que nos permitiera reunir la información correspondiente a las variables del estudio. Las variables incluidas se seleccionaron posterior a la revisión de la literatura nacional e internacional. Los datos para el llenado de la hoja provinieron de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con Epilepsia, en el periodo de estudio, de la consulta de Neurología del INP.

La integración de las variables se realizó en conjunto con médicos e investigadores, participantes del estudio; se homologaron los criterios para la recolección y se realizaron reuniones para revisión de las definiciones operacionales y conceptuales. Las variables utilizadas para medir la efectividad fueron tomadas acorde a la experiencia clínica-investigación, del Servicio de Neurología (responsable Dra. Matilde Ruiz García) y del Laboratorio de Neurociencia (responsable Dra. Liliana Carmona Aparicio), donde se define de esta manera las variables a través de las cuales se midió la efectividad farmacológica, con independencia del tipo de tratamiento. Se asignó la variable de control de crisis, para medir la efectividad, basada en el número de crisis al mes presentadas por el paciente, y representada con tres valores: absoluto (ausencia de crisis), parcial (disminución de las crisis al 50%), no control (sin cambio en el número de crisis). Una vez que la hoja de recolección fue aprobada, se procedió a la revisión y captura de los datos del expediente clínico; en esta parte se contó con el apoyo de médicos del servicio de Neurología del INP y de los investigadores del estudio.

Fase 2: Creación de base de datos y captura.

Se inició el diseño de la base de datos a la par de la elaboración de la hoja de recolección, para el vaciamiento de la misma. Se utilizó el programa estadístico SPSS (“Statistical Package for the Social Sciences”, versión 21). Con asesoría metodológica y estadística se capturaron los datos recolectados de los formatos previamente descritos y se realizaron pruebas intermitentes para garantizar su consistencia y probar la calidad de la hoja de recolección.

Fase 3: Obtención de los costos médicos directos

Para la determinación de los costos médicos directos, se solicitó apoyo al área de Control de Bienes e Inventarios para la obtención del listado de precios de medicamentos dentro del instituto, así como gestionar en la Dirección de Planeación del INP, los tabuladores de cuotas correspondientes a los años de estudio. Se tomaron los costos médicos directos variables, (procedimientos descritos en las siguientes secciones); también se obtuvieron datos de relevancia clínica como el género, edad, peso, talla y antecedentes patológicos. Los datos obtenidos fueron ingresados en su base correspondiente. Primero se determinó por frecuencia el tratamiento farmacológico más utilizado. Obteniendo los dos FAE’S más prescritos (LEV, AVP); a los cuales se les realizó el método de microcosteo. Por último, se realizó un análisis estadístico con desarrollo de modelos bivariados y multivariados.

6.5. Criterios de selección

Para el análisis de la información proveniente del expediente clínico:

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos de nuevo ingreso que hayan asistido a la consulta externa de neurología y clínica de epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría desde el 1 de enero del 2014 al 31 de diciembre del 2015.
2. Diagnosticados con epilepsia no sindrómica.
3. Que cuenten con tratamiento antiepiléptico sea monoterapia y/o politerapia.
4. Que el manejo terapéutico sea de forma consecutiva y cuente con un mínimo de seis meses de seguimiento.

Criterios de exclusión

1. Expedientes clínicos incompletos (Pacientes que presenten alguna irregularidad en cuanto a su información en el expediente, o que se descubra que esta sea falsa).
2. Aquellos expedientes dados de baja por mayoría de edad o por inasistencia de 5 años.
3. Expedientes eliminados por defunción.
4. Expedientes de pacientes que por motivos desconocidos abandonen la consulta de la clínica de epilepsia del INP.

6.6. Variables de estudio

Las variables estudiadas se eligieron en referencia a publicaciones de consenso internacional especializadas en Epilepsia (ILAE). Se describe a continuación cada variable, su definición, tipo de variable, unidad de medición.

Variable Independiente: Tratamiento Farmacológico

Variable Dependiente: Costo-Efectividad

Variables:

Características Demográficas:

- Género
- Edad
- Procedencia
- Nivel Socioeconómico
- Escolaridad
-

Características Clínicas:

- Etiología
- Tipo de crisis convulsivas

- Antecedentes heredo-familiares
- Desarrollo psicomotor

Efectividad de las estrategias terapéuticas:

- Nivel de control de las crisis convulsivas
- Días libres de Crisis
- Días con crisis
- Asistencia escolar
- Presencia de Efectos Adversos
- Tipos de Efectos Adversos (Agudos, Crónicos, Idiosincráticos)

Costos

- Costos médico directo:
 - Costo de los honorarios profesionales
 - Costo de la comida
 - Costo de los medicamentos
 - Costo del material clínico
 - Costo de los procedimientos
 - Costo de las intervenciones quirúrgicas
 - Costo de los estudios clínicos (Estudios de imágenes, Análisis de laboratorio, Cultivos microbiológicos, otros.)
 - Costos por ingresos a urgencias
 - Costo por día de hospitalización

Ejemplo como se desarrolla a continuación.

VARIABLES DE ESTUDIO			
VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa	Años, meses	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.
Género	Nominal	Femenino, Masculino	Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes.

VARIABLES DE ESTUDIO			
VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Nivel Socio-económico	Ordinal	N, X, 1,2,3,4,5,6	Estado referido al ingreso económico.
Coste médico directo	Ordinal	Moneda Nacional	Se clasifican como el sueldo del personal sanitario, gastos hospitalarios, medicamentos, etc.
Procedencia	Nominal	Entidad federativa	Origen, principio de donde nace o se deriva algo.
Índice de Masa Corporal (IMC)	Cuantitativa	Kg/m ²	El índice de masa corporal (IMC) es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.
Etiología	Nominal	No especificado, Idiopática, Criptogénica, Sintomática	La etiología (del griego αιτιολογία, "dar una razón de algo" (αί τία "causa" + -λογία) es la ciencia que estudia las causas de las cosas. La etiología (del griego αιτιολογία, "dar una razón de algo" (αί τία "causa" + -λογία) es la ciencia que estudia las causas de las cosas.
EEG	Nominal	Normal, anormal, No se hizo	Registro de superficie de la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Estudio de gabinete que permite el diagnóstico de epilepsia.
Número de EEG	Cuantitativa	Núm.	Número total de EEG realizados dentro del INP en el periodo de estudio.
TAC	Nominal	Normal, anormal, No se hizo	"Tomografía axial computerizada, conocida por las siglas TAC o por la denominación escáner, es una técnica de diagnóstico utilizada en medicina. Tomografía viene del griego tomos que significa corte o sección y de grafía que significa representación gráfica. Por tanto, la tomografía es la obtención de imágenes de cortes o secciones de algún objeto. La palabra axial significa ""relativo al eje"". Plano axial es aquel que es perpendicular al eje longitudinal de un cuerpo. La tomografía axial computerizada o TAC, aplicada al estudio del cuerpo humano, obtiene cortes transversales a lo largo de una región concreta del cuerpo (o de todo él). Computerizada significa someter datos al tratamiento de una computadora.
Número de TAC	Cuantitativa	Núm.	Número total de TAC realizadas dentro del INP en el periodo de estudio.
IRM	Nominal	Normal, anormal, No se hizo	Imagen por resonancia magnética, o imagen por resonancia magnética nuclear (NMRI, por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que utiliza la exposición del cuerpo a un campo magnético para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. Esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado.

VARIABLES DE ESTUDIO			
VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Número de IRM	Cuantitativa	Núm.	Número total de IRM realizados dentro del INP en el periodo de estudio.
Número total de estudios de laboratorio.	Cuantitativa	Núm.	Número total de estudios de laboratorio realizados dentro del INP en el periodo de estudio.
Días sin crisis	Cuantitativa	Número de días sin crisis.	Días sin presencia de crisis epilépticas.
Días con presencia de crisis	Cuantitativa	Número de días en que presento crisis.	Días con presencia de crisis epilépticas.
Numero de hospitalizaciones	Cuantitativa	Núm.	Número total de hospitalizaciones, durante el periodo de estudio.
Días de internamiento	Cuantitativa	Núm.	Días de internamiento en hospitalización
Número de ingresos a urgencias	Cuantitativa	Núm.	Número de ingresos a urgencias
Días de internamiento	Cuantitativa	Núm.	Días de internamiento en el área de Urgencias
Diagnostico actual	Nominal	Tipo de crisis y/o síndrome epiléptico	Arte o acto de conocer la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas y signos.
Control de crisis	Ordinal	Absoluto, Parcial, No control	<p><u>Control absoluto de las crisis:</u> Ausencia de crisis de tipo epiléptico debido a la administración de fármacos antiepilépticos.</p> <p><u>Control parcial de las crisis:</u> Reducción del 50% o más de las crisis de tipo epiléptico debido a la administración de fármacos antiepilépticos.</p> <p><u>No control de las crisis:</u> Ausencia de cambios en manifestación de crisis de tipo epiléptico debido a la administración de fármacos antiepilépticos.</p> <p>Basados en el número de crisis al mes presentadas por el paciente.</p>
Tipo de terapia actual	Nominal	Monoterapia, Politerapia	Tipo de terapia con Fármacos Antiepilépticos
Reacción adversos a medicamento	Nominal	<p>Tipo de efectos adversos por medicamentos.</p> <p>1=Agudos (Dosis-Dependiente)</p> <p>2=Crónicos (Tardíos)</p> <p>3= Idiosincráticos</p>	A cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica

VARIABLES DE ESTUDIO			
VARIABLE	TIPO	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
		4=No presente 5=No consignado	
Desarrollo psicomotor	Ordinal	Normal, anormal, No consignado	<p>Desarrollo psicomotor: Patrón de desarrollo de habilidades motoras y psíquicas del ser humano.</p> <p>Desarrollo psicomotor normal: Proceso continuo que abarca desde la concepción hasta la madurez, con una secuencia similar en todos los niños pero con un ritmo variable. Con múltiples transformaciones que en lo biológico, psíquico y social va a experimentar, desde el momento de la concepción hasta la complejidad del ser adulto. Convencionalmente se entiende por normal el desarrollo que permite al niño adquirir unas habilidades adecuadas para su edad.</p> <p>Desarrollo Psicomotor anormal: Es la expresión clínica de una desviación del patrón normal del desarrollo. Retraso en las adquisiciones esperadas para una edad determinada. Estancamiento o regresión en las habilidades adquiridas. Persistencia de reflejos o conductas de etapas previas. Signos físicos anormales. Calidad no adecuada de las respuestas. Formas atípicas del desarrollo.</p>
Enfermedades concomitantes	Nominal	Asma, desnutrición, PCI, ERGE, Obesidad, Otras	Patologías de etiología y semiología diversa diagnosticadas a la par de algún tipo de crisis ó síndrome epiléptico. En este estudio las enfermedades concomitantes a determinar son: asma, atrofia tubular renal (ATR), desnutrición, parálisis cerebral infantil (PCI), enfermedad reflujo gastroesofágico (ERGE), y obesidad.
Cuidador	Nominal	Papá, Mamá, Abuelos, Primos, Hermanos, No familiar	Describe a aquellas personas que habitualmente se encargan de ayudar en las Actividades Básicas de la Vida Diaria* a personas (mayores, enfermas o discapacitadas) que no pueden desempeñar estas funciones por sí mismas.
Actividad económica del cuidador	Nominal	Ama de casa, Profesionista, Comerciante, Empleador	Actividad económica que realiza el Cuidador principal del paciente. Basados en la clasificación Socioeconómica del hospital.

Las variables de tipo nominal referidas a tipo de crisis inicial, último tipo de crisis, tipo de síndrome son basadas en la clasificación internacional de crisis y síndromes epilépticos descritos desde los antecedentes. Además, las referidas a tratamiento inicial, último tratamiento, así como de otros FAE'S, dependió de los medicamentos comerciales utilizados en la terapéutica de estos pacientes.

6.7. Sistema Administrativo de Costos para los Fármacos Antiepilépticos

El estudio farmacoeconómico se realizó mediante un análisis costo-efectividad, los costos consistieron en costos médicos directos variables. Se decidió suprimir los costos médicos directos fijos debido a su conceptualización, como el edificio (luz, mantenimiento, entre otros). El análisis se realizó con horizonte temporal de 2 años, por método de micro-costeo, en el cual se calcularon los costos variables, para cada uno de los diferentes antiepilépticos. El sistema administrativo de costos que se utilizó fue diseñado especialmente para la elaboración de este estudio y lo denominamos Sistema Administrativo de Costos para los Fármacos Antiepilépticos; basado en el Tabulador de costo anual (2014-2015) del INP.

Dentro de los precios del abordaje terapéutico de los pacientes con epilepsia se les asignó una variable por cada costo, tanto al FAE (LEV, AVP), a los estudios clínicos (estudios de laboratorio, imagen y otros), hospitalización (medicamentos, insumos, procedimientos y comida) y honorarios profesionales. Por lo que se calculó el costo de acuerdo con cada procedimiento, basados en los tabuladores del hospital. La mano de obra se asignó como honorarios profesionales de acuerdo con el número de consultas que el paciente tuvo dentro del Instituto. El precio del FAE se calculó de forma anual, basados en el peso del paciente en el momento del estudio y la indicación de parte del Servicio de Neurología. Donde inicialmente se obtuvieron los subtotales correspondientes al costo de hospitalización, costo de consultas, costo de medicamentos y costo de estudios clínicos; por expediente de forma individual. Finalmente, el costo total anual, así como el costo total promedio de la Epilepsia en el INP, correspondiente al periodo de estudio.

6.8. Análisis estadístico e interpretación de los datos

Los datos obtenidos fueron expresados como frecuencia y porcentajes de las variables estudiadas, en el caso particular de edad se usó media como medida de tendencia central, esto en referencia al análisis univariado de los datos estudiados.

En referencia al análisis bivariado se realizaron tablas de contingencia de las variables de interés, En particular las variables derivadas de economía se agruparon en estas: costo de hospitalización, costos de medicamentos, costos de consulta y costos de estudio clínico. Por último, se utilizó el programa TreePlan-204 para la creación del modelo de árbol de decisiones.

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue conducido de acuerdo con los principios éticos originados en las guías de buenas prácticas clínicas, así como los datos recolectados durante la investigación fueron estrictamente de carácter científico e informativo, manteniendo en todo momento la confidencialidad de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados.

8. RESULTADOS

Se trabajó con 96 pacientes pediátricos con Epilepsia, del INP, en edades desde 1 día hasta 18 años, que contaron con expediente completo y que acudieron entre el 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2015 a consulta por esta patología. Cabe mencionar que, en una primera búsqueda intencionada de los pacientes comprendidos entre el periodo de enero 2014 a diciembre 2015, se obtuvo un registro en el servicio de archivo clínico de un total de 11493 aperturas de expedientes de los cuales 410 pacientes fueron atendidos por Epilepsia, con clasificación CIE 10 de G40.9. De estos 238 expedientes correspondían al año 2014 y 172 al año 2015.

Exclusión de expedientes. De enero 2014 a diciembre 2015 el número de pacientes con expediente en registro con diagnóstico de Epilepsia fue de 410, de estos pacientes 314 no cumplieron criterios de inclusión.

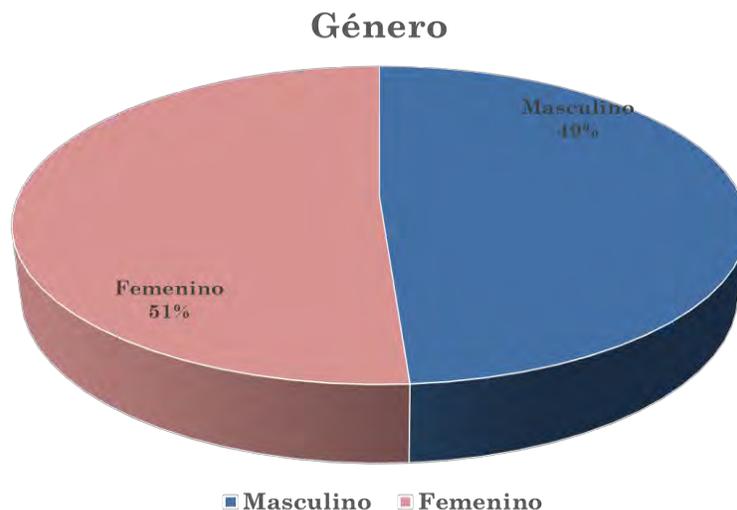
Es importante mencionar que, de los 96 pacientes con criterios de inclusión, se tomaron las frecuencias de todos los FAE'S; obteniendo los dos FAE'S más prescritos, dando un total de 45 expedientes, 22 correspondientes a AVP y 23 a LEV con los cuales se realizó el análisis estadístico de este estudio.

8.1. Características demográficas de la población con Epilepsia no sindrómica del INP.

De los 45 pacientes, 51% (23) eran del género femenino y 49% (22) del género masculino. Para la edad se obtuvieron rangos: 35.5% comprendido por el grupo de lactantes menores; 15.5% escolares; 13.3% lactantes mayores y preescolares; y el 11.1% correspondiente a neonatos y adolescentes. Con una media de 2.8. En cuanto al nivel socioeconómico, los tres primeros estratos representaron el 100% con 21.9% (16) pacientes en el nivel I, 26% (19) en el II y 5.5% (4) en el III, finalmente se encontró 8.2% (6) en el nivel 1X el cual se encuentra por debajo de la clasificación socioeconómica. Los principales lugares de procedencia geográfica de los pacientes fueron de 53.3% (24) Ciudad de México, seguido por el Estado de México con 22.2% (10), Guerrero 8.8%(4), Veracruz 6.6% (3) y 2.2% (1) en Michoacán Oaxaca Puebla y Querétaro.

La asistencia escolar de los pacientes fue de 24.4% (11), mientras que el 60% (27) no asistía a la escuela, esto debido a su edad ya que la mayoría pertenece al grupo de lactantes menores. Los grados escolares predominantes fueron preescolar, 1° y 2° de primaria, con un porcentaje de 6.6% (3) para cada uno. El nivel escolar más alto fue de 3° de secundaria 4.4% (2). Y los que obtuvieron menor porcentaje fueron 4° y 6° de primaria 2.2% (1).

Gráfico 1: Distribución del género en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 2: Distribución de los grupos etáreos en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



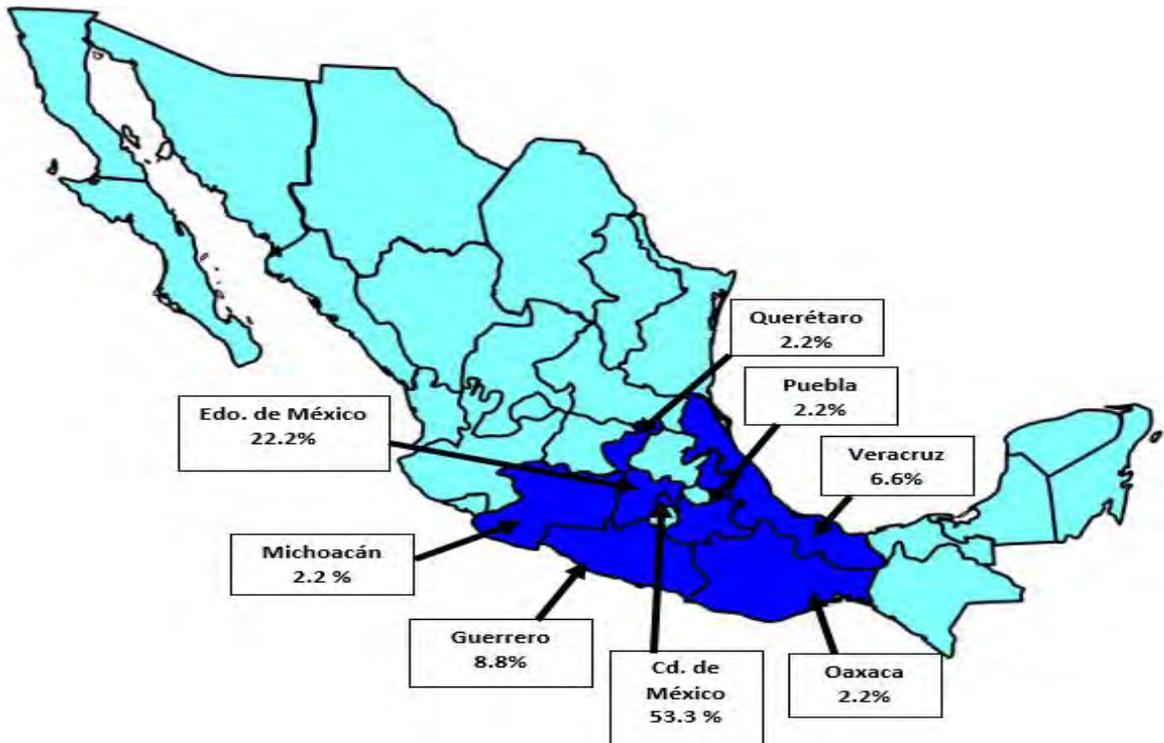
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 3: Distribución de los niveles socioeconómicos en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



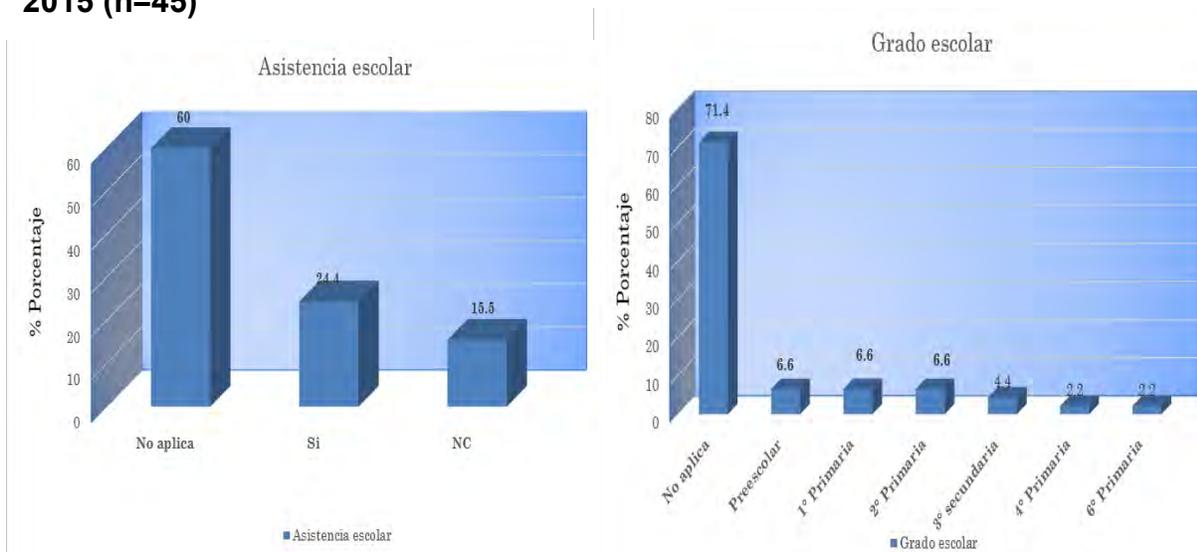
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Figura 3: Procedencia de los pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 4: Distribución de la asistencia y grado escolar en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Utilizamos frecuencias bivariadas para las variables de procedencia, nivel socioeconómico y asistencia escolar. Donde el nivel socioeconómico más bajo y el más alto se dio en la Ciudad de México. De igual manera la asistencia escolar se observó mayoritariamente en Ciudad de México. El porcentaje de no asistencia escolar fue de 77.7%, sin embargo, esto se debe a que la población de estudio oscila en el grupo de lactantes menores.

Cuadro 4: Distribución de los niveles socioeconómicos en cuanto a la procedencia de pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)

Tabla de contingencia PROCEDENCIA * NIVEL_SOCIECONÓMICO						
		NIVEL_SOCIECONÓMICO				Total
		1N	2N	3N	1X	
PROCEDE	Guerrero	6.6%(3)	2.2%(1)	0%(0)	0%(0)	8.8%(4)
	Edo. de México	15.5%(7)	6.6%(3)	0%(0)	0%(0)	22.2%(10)
	Michoacán	2.2%(1)	0%(0)	0%(0)	0%(0)	2.2%(1)
	Oaxaca	0%(0)	0%(0)	0%(0)	2.2%(1)	2.2%(1)
	Puebla	0%(0)	0%(0)	0%(0)	2.2%(1)	2.2%(1)
	Querétaro	0%(0)	0%(0)	0%(0)	2.2%(1)	2.2%(1)
	Veracruz	4.4%(2)	0%(0)	0%(0)	2.2%(1)	6.6%(3)
	Cd. de México	6.6%(3)	33.3%(15)	8.8%(4)	4.4%(2)	53.3%(24)
	Total	35.5%(16)	42.2%(19)	8.8%(4)	13.3%(6)	100%(45)

Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 5: Distribución de la asistencia escolar de acuerdo a la procedencia de los pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)

Tabla de contingencia: PROCEDENCIA * ASISTENCIA_ESCOLAR				
N=45		ASITENCIA_ESCOLAR		Total
		Si	No aplica	
PROCEDE	Guerrero	0%(0)	8.8%(4)	8.8%(4)
	Edo. de México	4.4%(2)	17.7%(8)	22.2%(10)
	Michoacán	0%(0)	2.2%(1)	2.2%(1)
	Oaxaca	0%(0)	2.2%(1)	2.2%(1)
	Puebla	2.2%(1)	0%(0)	2.2%(1)
	Querétaro	0%(0)	2.2%(1)	2.2%(1)
	Veracruz	4.4%(2)	2.2%(1)	6.6%(3)
	Cd. de México	11.1%(5)	42.2%(19)	53.3%(24)
Total		22.2%(10)	77.7%(35)	100%(45)

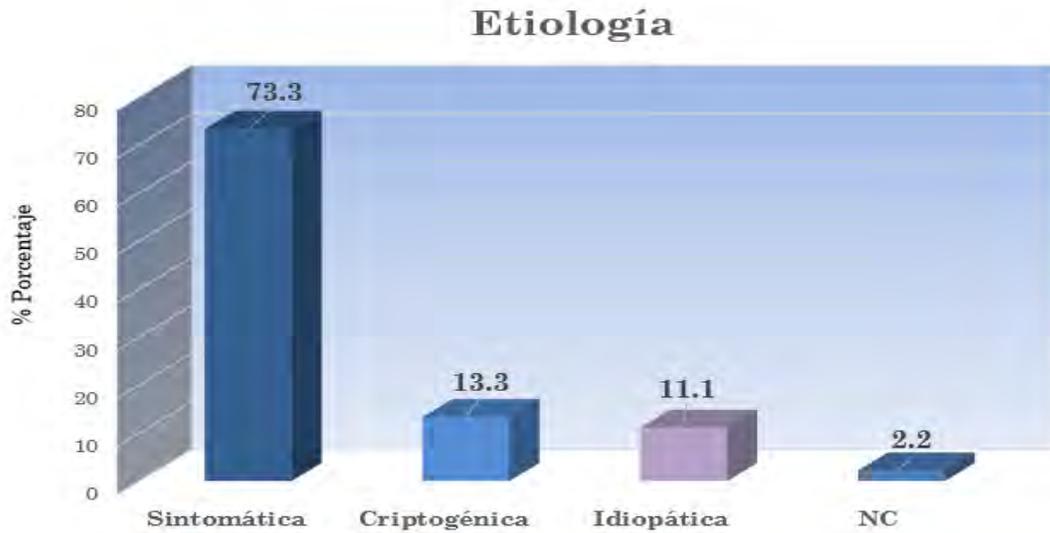
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.2. Principales Características Clínicas (Tipos de etiología y de crisis convulsivas, así como antecedentes heredo-familiares, y desarrollo psicomotor) de la población epiléptica.

En la población de estudio predominó la etiología sintomática en un 73.3% (33), seguido por un 13.3% de criptogénica (6) y 11.1% (5) de Idiopática. Además, en esta población se observó un 73.3% (33) de crisis focales, 20% (9) de crisis focales secundariamente generalizadas y un 4.4% (2) de generalizadas.

De los expedientes se obtuvieron como antecedentes heredo-familiares: prematuros 11.1 % (5), hipoxia 6.7% (3), mientras que el 35.6%(16) no tuvieron antecedentes. Además, observamos que, de 45 pacientes, el desarrollo psicomotor fue anormal en un 55.6% (25).

Gráfico 5: Distribución de la etiología en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



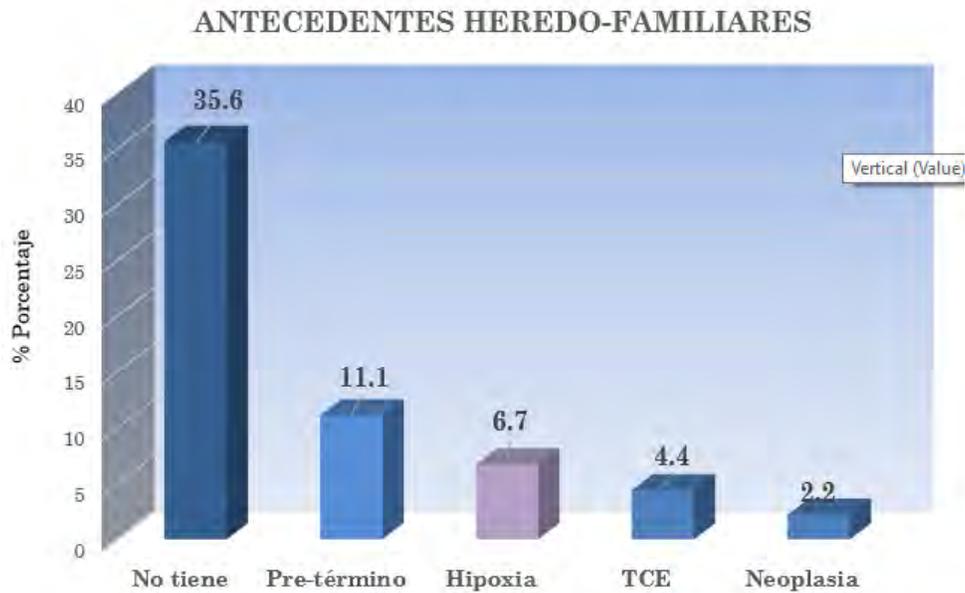
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 6: Distribución del tipo de crisis en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



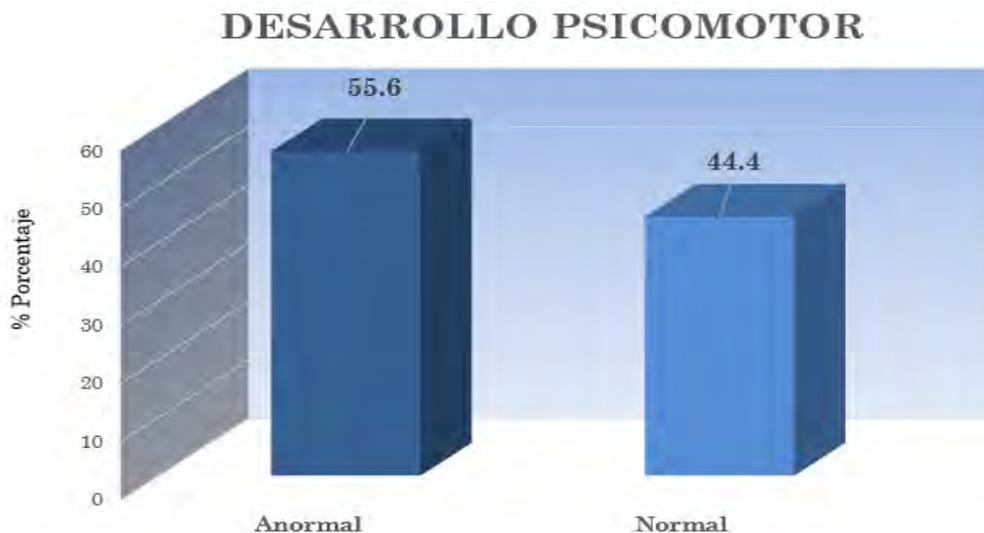
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 7: Distribución de los antecedentes heredo-familiares en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 8: Distribución del desarrollo psicomotor en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

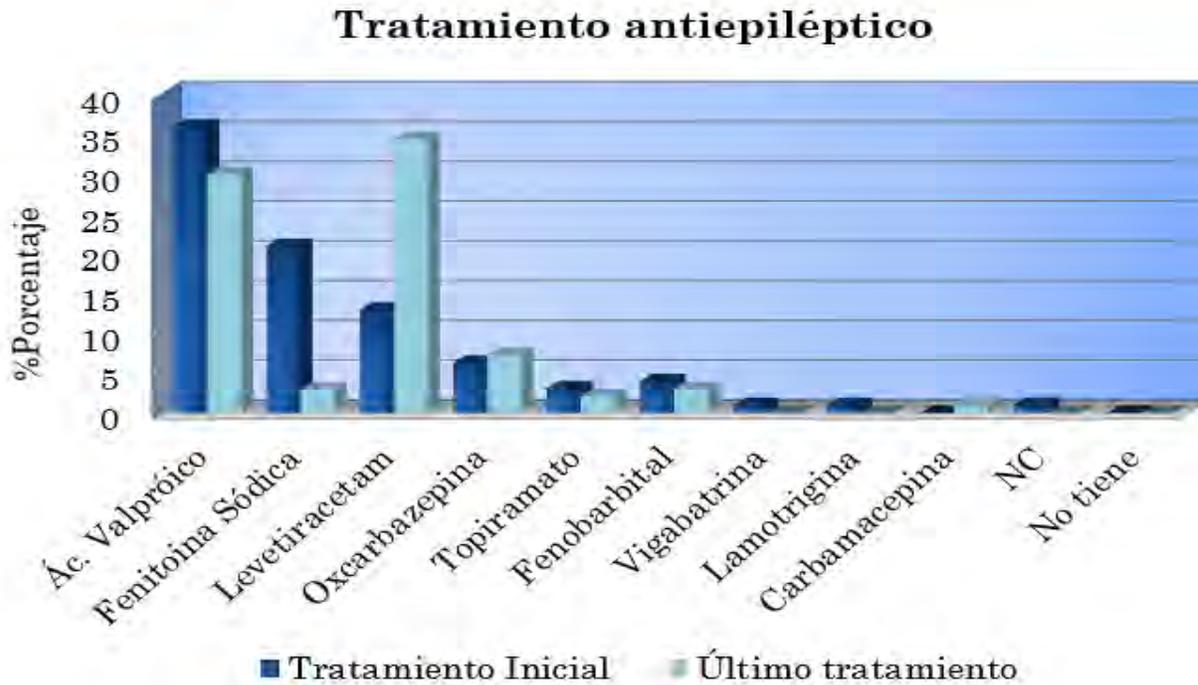
8.3. Estrategias terapéuticas en el manejo del paciente pediátrico con epilepsia no sindrómica.

Utilizando nuestra población inicial de 96 pacientes, detectamos los fármacos más prescritos en la consulta de epilepsia, tanto en tratamiento inicial y último tratamiento; obteniendo como fármaco más prescrito al AVP con un 36%(35) en terapéutica inicial, y al LEV 34.4% (33) en último tratamiento. Motivo por el cual fueron elegidos ambos fármacos para la realización del análisis farmacoeconómico. Es importante mencionar que solo se seleccionaron pacientes con monoterapia con el fin de evitar sesgos en el momento de la realización del árbol de decisiones.

De los 45 pacientes, 51.1% utilizan LEV como FAE principal, mientras que 48.8(22) son tratados con AVP. Para este estudio no se ocupó el cálculo del tamaño de muestra, ya que consideramos a toda la población epiléptica (2014-2015) en general.

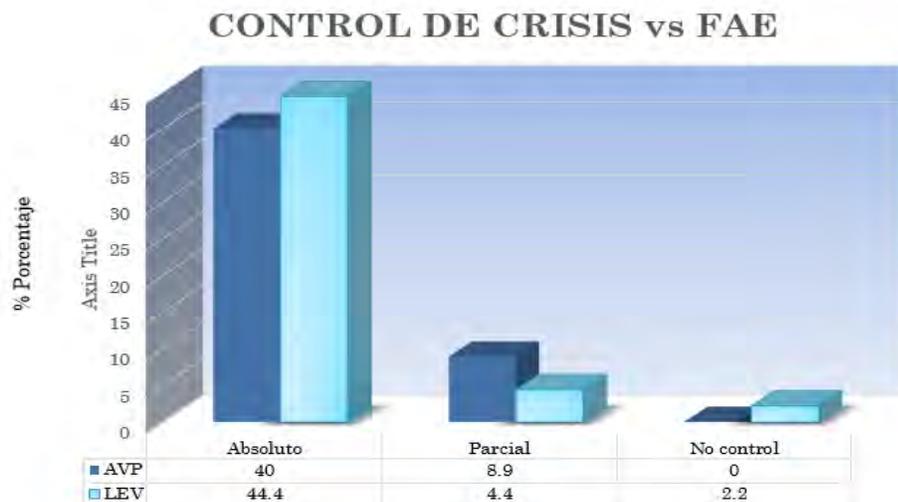
Analizamos las frecuencias bivariadas para las variables de tratamiento farmacológico y control de crisis. Donde el LEV presento un mayor porcentaje de control absoluto con 44%(20), sin embargo, también registro 2.2% (1) de no control, esto debido a un solo caso. El AVP presento mayor porcentaje en control parcial 8.9% (4), mientras que en control absoluto obtuvo 40% (18). Lo que muestra claramente que la diferencia en el control de crisis absoluto de ambos fármacos es de 4%.

Gráfico 9: Distribución de los FAE'S en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=96)



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 10: Distribución del control de crisis vs el tratamiento farmacológico (LEV, AVP) en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015 (n=45)



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.4. Costos médicos directos variables y anuales, más frecuentes asociados a los pacientes pediátricos

En los 45 pacientes, se determinaron los costos anuales generados por esta patología, por el método de microcosteo, se obtuvo un monto total de \$2,009,120.11MN en el periodo comprendido del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre del 2015. Por lo que se generó un gasto anual de \$1,004,560.00MN en promedio.

El monto total gastado en estudios clínicos fue de \$445,239.00MN; el costo de consultas fue de \$166,830MN; mientras que el costo por hospitalización alcanzo los \$174,855.00MN. De los cuatro costos principales reportados el más elevado fue el costo por medicamento, el cual se consideró de forma anual y ascendió a \$1,222,196.00MN, aproximadamente la mitad del presupuesto gastado en total.

Los pacientes que utilizaron AVP como fármaco de base (48.8%), gastaron en estudios clínicos \$429,689.00MN, donde \$81,871.00MN pesos en consultas y \$86,533.00MN en hospitalización. El gasto que produjo comprar el AVP como medicamento fue de \$56,161.00MN. En total este medicamento generó \$654,254.00MN gastados por esta patología, durante el periodo de estudio.

Mientras que los pacientes con LEV como FAE principal (51.1%), gastaron en estudios clínicos \$792,507.00MN, \$84,959.00MN en consultas y \$88,322.00MN en costos por hospitalización. El costo por el medicamento fue de \$389.079.00MN. Por lo que el uso del LEV produjo un gasto de \$1,354,866.00MN. En base a esto observamos que existe una diferencia de \$700,612.00MN de ahorro a favor del AVP

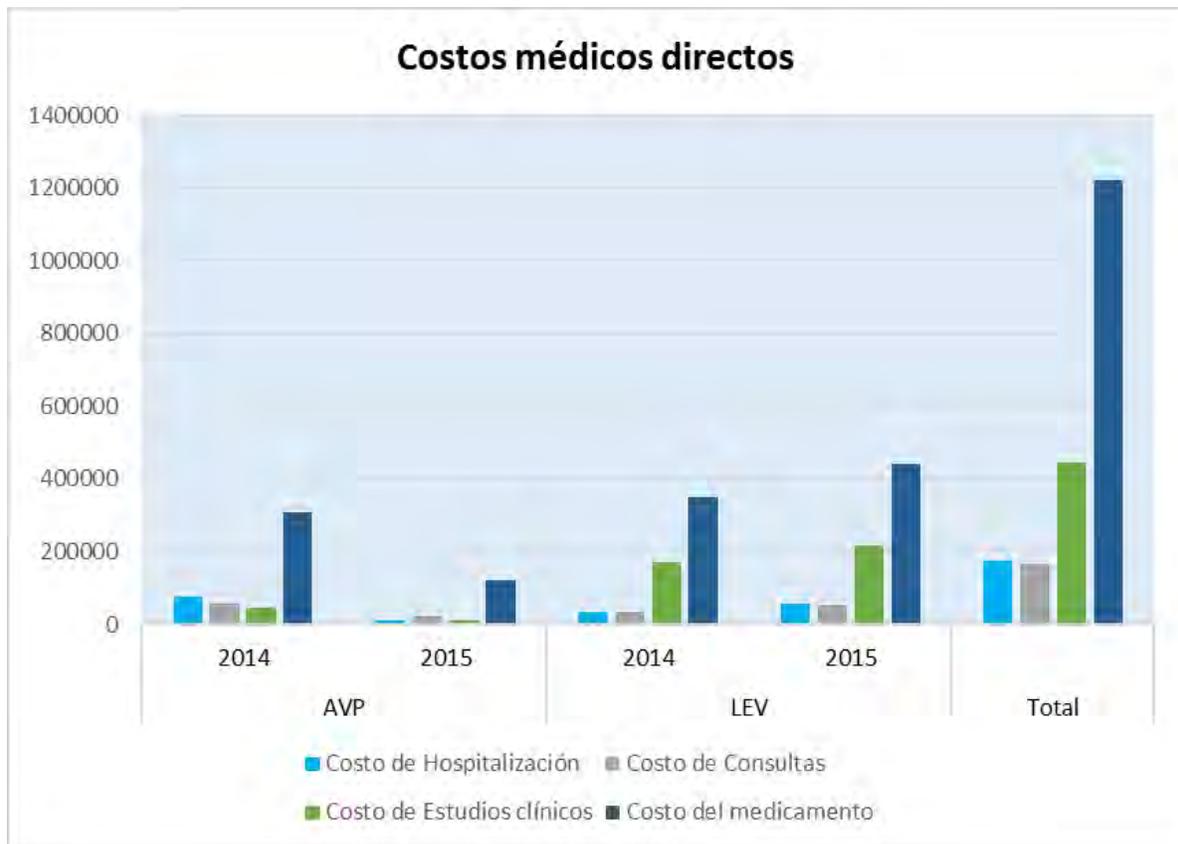
Respecto a la distribución por nivel socioeconómico, los tres primeros estratos representaron el 100%, en base a esta clasificación socioeconómica y al porcentaje de subsidio (el cual considera el total de costos médicos directos) dado por el INP, se calculó el gasto generado por él paciente, el cual fue de \$102,656.77.00MN, mientras que el gasto subsidiado por parte del instituto fue de \$1,906,463.34MN, para esta patología.

Cuadro 6: Costos anuales correspondientes a pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015

Costo anual por fármaco						
Fármaco principal	Año	Costo de Hospitalización	Costo de Consultas	Costo de Estudios clínicos	Costo del medicamento	Costo Total
AVP	2014	75012.52	58262	46301.07	308121	487696.6
	2015	11520.93	23609	9859.663	121568	166557.6
LEV	2014	32963.56	33087	170908.5	349819	586778.1
	2015	55358.18	51872	218169.7	442688	768087.9
Total		174855.19	166830	445238.9185	1222196	2009120.11

Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 11: Distribución de los costos variables anuales correspondientes a pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015



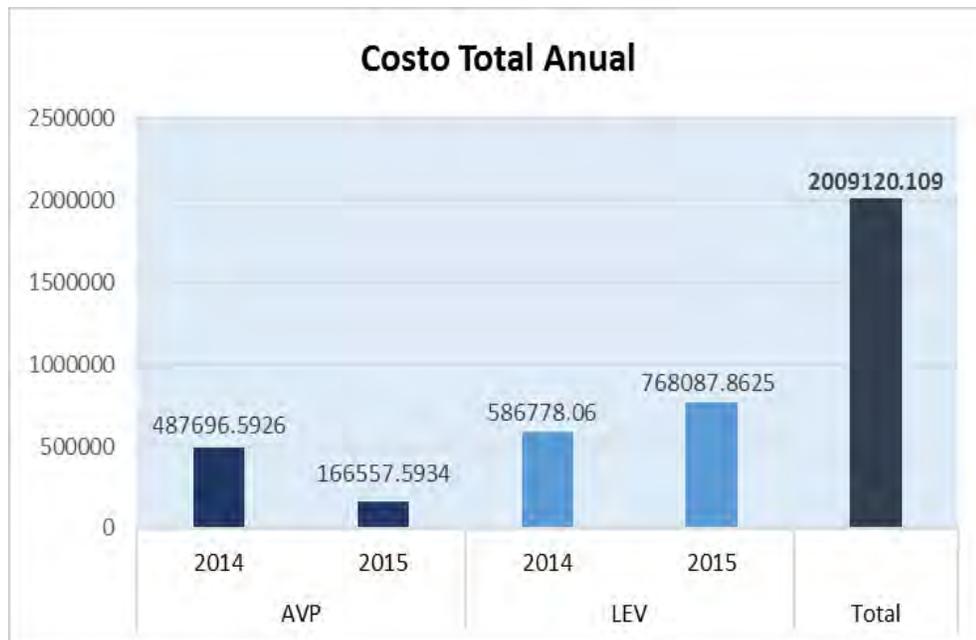
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 7: Costo anual subsidiado y total realizado por pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015

Costo anual por fármaco				
Fármaco principal	Año	Gasto subsidiado	Gasto que realizó el paciente	Costo Total
AVP	2014	\$461,694.03	\$26,002.56	\$487,696.59
	2015	153,365.88	13,191.71	166,557.59
LEV	2014	569,509.24	17,268.82	586,778.06
	2015	721,894.19	46,193.67	768,087.86
Total		\$1,906,463.34	\$102,656.77	\$2,009,120.11

Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 12: Distribución del costo anual total correspondiente a pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 8: Costo anual subsidiado por nivel socioeconómico realizado por pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015

Costo total por nivel socioeconómico					
Nivel socioeconómico	Año	Gasto realizado por el paciente por año	Gasto subsidiado (Por el Hospital)	Pérdida o ganancia por año	Pérdida o ganancia total
1x ó 9	2014	\$0.00	\$328,438.46	-\$328,438.46	-\$583,556.40
	2015	0.00	255,117.93	-255,117.93	
1	2014	12,194.49	394,288.59	-382,094.10	-562,837.74
	2015	5,768.41	186,512.05	-180,743.64	
2	2014	25,077.50	288,391.27	-263,313.77	-590,632.96
	2015	31,173.26	358,492.44	-327,319.19	
3	2014	5,999.39	20,084.93	-14,085.54	-66,779.47
	2015	22,443.71	75,137.65	-52,693.94	
Total		\$ 102,656.77	\$ 1,906,463.34	-\$ 1,803,806.56	

Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 9: Costo anual subsidiado por fármaco realizado por pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015

Costo anual por fármaco				
Fármaco principal	Año	Gasto subsidiado	Gasto que realizó el paciente	Costo Total
AVP	2014	\$461,694.03	\$26,002.56	\$487,696.59
	2015	153,365.88	13,191.71	166,557.59
LEV	2014	569,509.24	17,268.82	586,778.06
	2015	721,894.19	46,193.67	768,087.86
Total		\$1,906,463.34	\$102,656.77	\$2,009,120.11

Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 10: Costo anual subsidiado por año realizado por pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015

Costo Anual			
Año	Gasto subsidiado	Gasto que realizó el paciente	Costo Total
2014	\$1,031,203.26	\$43,271.39	\$1,074,474.65
2015	875,260.07	59,385.38	934,645.46
Total	\$1,906,463.34	\$102,656.77	\$2,009,120.11

Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.5. Identificación de la efectividad de las estrategias terapéuticas en base a las características clínicas de estos pacientes

En base a las variables estudiadas, se realizaron pruebas estadísticas para determinar la asociación al control de crisis, en los pacientes con tratamiento de AVP ó LEV. De 45 pacientes 84.4% tuvieron control absoluto, mientras que el 13.3% presento control parcial. Los resultados obtenidos nos permiten determinar que no existe una diferencia significativa en el uso de ambos fármacos, lo cual indica que los niños con uso de AVP tienen las mismas probabilidades de presentar control de crisis absoluto, que los niños con LEV. Aunque el OR obtenido para las variables de tipo de crisis, hospitalización, y control de crisis presentaron una tendencia para establecer asociación esta no fue significativa estadísticamente.

Gráfico 13: Distribución del control de crisis en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 11: Determinación de variables asociadas a control de crisis en pacientes pediátricos con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015

Características clínicas (Efectividad; n=45)	AVP	LEV	Valor P	OR (IC95%)
Efecto adverso				
<i>Si presento</i>	2	20	0.23	.909 (0.7-1.03)
<i>No presento</i>	0	23		
Desarrollo Psicomotor				
<i>Normal</i>	11	11	0.46	1.27 (0.4-5.07)
<i>Anormal</i>	9	14		
Asistencia Escolar				
<i>Si asiste</i>	5	17	0.93	1.05 (0.2-4.31)
<i>No aplica</i>	5	18		
Tipo de crisis				
<i>Focal-Focal sec. Generalizada</i>	14	19	0.15	0.36 (0.09-1.47)
<i>Generalizada</i>	8	4		
Hospitalización				
<i>Hospitalizado</i>	9	12	0.44	0.63 (0.19-2.06)
<i>Sin Hospitalización</i>	13	11		
Control de Crisis				
<i>Absoluto</i>	18	20	0.63*	0.67 (0.13-3.43)
<i>Parcial-No control</i>	4	3		

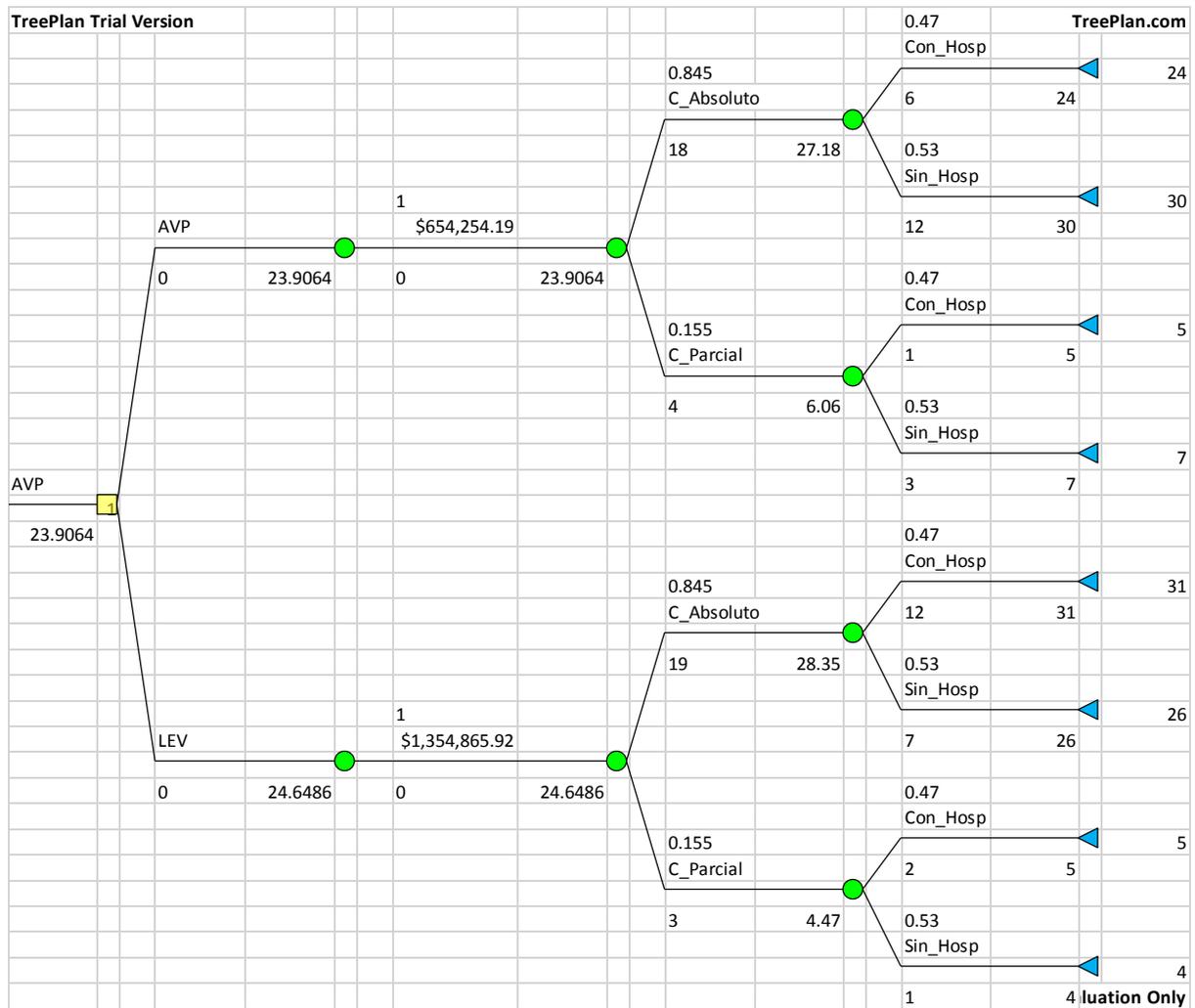
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.6. Árbol de decisiones en base a los costos y efectividad de las estrategias terapéuticas.

Por lo que, en base a los resultados del modelo de árbol de decisiones, realizado mediante el programa TreePlan-204; se muestra que la alternativa 1 (AVP) obtiene un valor más costo-efectivo, sobre la alternativa 2 (LEV) en el tratamiento

farmacológico de los pacientes con Epilepsia y que estos resultados son robustos a los análisis de sensibilidad realizados.

Figura 4: Árbol de decisiones en base a los costos y efectividad de las estrategias terapéuticas, en pacientes pediátricos con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2014 a diciembre del 2015



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría. Mediante el programa TreePlan-204.

9. DISCUSIÓN

La epilepsia es un problema de salud pública y socioeconómico en todo el mundo, es la enfermedad neurológica más frecuente, después de la migraña, y su impacto económico es sólo antecedido por la enfermedad cerebro-vascular.^{10,24} Esta patología no solo produce costos económicos significativos debido a su alta incidencia y prevalencia, sino también, por su condición de enfermedad crónica. El énfasis en la comparación de costos y mayor eficiencia de los sistemas de salud ha creado la necesidad de cuantificar y justificar los costos y beneficios asociados a las terapias específicas, con la intención de obtener decisiones terapéuticas más costo-razonables. De esta forma se observa a nivel mundial un crecimiento expresivo de la farmacoeconomía, en la cual se utilizan técnicas económicas para comparar distintas alternativas de tratamientos.¹ En la clínica de epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría en el período del 2014 al 2015 se reportaron 410 casos nuevos de epilepsia, de los cuales 96 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, que corresponden al 23.4%. La población de estudio presenta una amplia distribución de edad que abarca desde el período neonatal hasta la adolescencia, sin embargo, los lactantes menores (35.5%) fueron los más frecuentes, lo cual coincide con la frecuencia de presentación del fenómeno convulsivo en el primer año de vida.³⁷

La mayoría de los pacientes presentaron crisis focales, lo que es acorde con la literatura internacional como el tipo de epilepsia con más prevalencia en edad infantil, la población presentó un predominio del sexo femenino, lo que difiere de lo reportado en una población abierta (38,39). Sin embargo, la etiología sintomática continúa siendo la más frecuente (73.3%). De los antecedentes heredo-familiares se mencionan principalmente pre-término como primera causa seguido de hipoxia. Por lo que encontramos que nuestra población cumple con las características de una población abierta, considerando que el INP es un hospital de tercer nivel y por ende acuden a su consulta casos más específicos.^{9,10,11}

A pesar de lo anterior, en nuestro país se dispone de escasa información acerca del costo de la enfermedad. La relevancia en este tema reside en señalar la escasez de los recursos destinados a la salud, el alto costo que tiene que pagar la sociedad por

estos servicios y la creciente tendencia a que la toma de decisiones sea basada en aspectos económicos, igual de relevante es una adecuada utilización de los recursos de los cuales dispone el médico ante una demanda creciente y una oferta tecnológica y terapéutica cada día más amplia.^{39,40,41}

El problema de la accesibilidad geográfica también es importante. La falta de acceso por razones geográficas para recibir atención sanitaria es una realidad relevante en nuestro país dado la existencia de accidentes geográficos importantes como son la selva, las montañas, los ríos, la falta de vías de acceso etc. En este estudio los principales lugares de procedencia geográfica fueron Ciudad de México (53.3%), seguido por el Estado de México (22.2%), Guerrero (8.8%), Veracruz (6.6%), Michoacán, Oaxaca, Puebla y Querétaro (2.2%); observándose una distribución central y hacia el sur de esta patología. La ciudad de México obtuvo el mayor porcentaje, un factor que puede influir en esto es debido a que los centros especializados de atención se concentran en las grandes ciudades.

Además se señala en el ámbito de la educación (analfabetismo), así como más específico de la educación sanitaria que incide en los abandonos de tratamiento o en la ausencia del cumplimiento adecuado de las indicaciones médicas. Con relación a los aspectos económicos, sabemos que una educación escasa o incompleta del paciente contribuirá a agravar su pronóstico de la enfermedad, futuro económico y social.⁴⁰ En este análisis logramos observar que el porcentaje reportado de no asistencia escolar fue de 77.7%, sin embargo, esto se debe a que la población de estudio oscila en el grupo de lactantes menores. Y el grado escolar más elevado fue 3° de secundaria, aun así, debemos de prestar más atención a esta población, y apoyar a la creación de programas sociales y académicos para su tratamiento.

La enfermedad en sí origina una carga para el individuo y su familia, para los proveedores y para la sociedad. Para el individuo la patología produce costos personales en tiempo y dinero, toda vez que el ingreso a las instituciones de salubridad se ve frecuentemente limitado y las posibilidades laborales se reducen, lo que conlleva a un probable desempleo. En el caso de los niños y adolescentes, la carga ha sido menos estudiada que en los adultos, pero es claro que los días de clase perdidos por las crisis, los efectos adversos de los FAE'S y la comorbilidad actúan originando un efecto económico que debe ser establecido.⁴¹

La situación económica de un país también puede generar carencias o intermitencia en la provisión del FAE por parte de los servicios de salud o bien falta de medios de los propios pacientes para costear su tratamiento. Se estima que solo hasta un 20% de la población en Latinoamérica posee un seguro privado de salud y la mayoría de ellos no incluyen el costo de los medicamentos.⁴⁰ En el INP, el costo del medicamento mantiene un porcentaje de descuento dependiendo de la clasificación socioeconómica el cual va desde 97.5% para el nivel 1N hasta 0.0% para el nivel 6N.⁴² Es importante recordar que en la distribución por nivel socioeconómico, los tres primeros estratos representaron el 100%, en base a esto se calculó la cantidad subsidiada del INP, donde observamos que esta asciende a \$1,906,463.34MN mientras que el gasto generado por el paciente es de \$102,656.77MN para esta patología. En promedio un paciente que no tenga subsidio de parte de la institución deberá pagar al año por medicamento \$56,161.00MN en el caso de AVP y \$389,079.00MN por LEV.

Además, existe una enorme diferencia de precio entre los FAE'S de primera generación (Ac. Valproico, Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital) y los nuevos FAE'S, diferencia que implica que pueden llegar a ser hasta 100 veces más caros los de nueva generación.⁴⁰ Esto se ve reflejado en las frecuencias y los costos reportados en este estudio, donde el AVP fue el fármaco antiepiléptico más utilizado tanto en monoterapia como politerapia, de la población correspondiente al año 2014 y 2015 (96 pacientes). Sin embargo, cuando se redujo la población para el análisis económico, LEV obtuvo una mayor frecuencia con 51.1%, seguido por 48.8% de AVP, datos que nos sugieren el cambio en la tendencia de los regímenes de prescripción, por el uso de nuevos fármacos antiepilépticos, con menos efectos colaterales, buena disponibilidad y eficacia en los últimos 10 años, diferente al reporte por Ruiz y cols., (2002), quien describe al AVP como el fármaco antiepiléptico más utilizado seguido por la carbamacepina.²⁹

Al analizar los costos de la epilepsia, la tendencia actual tiende a valorar los llamados costos directos, es decir visitas médicas, precio de los medicamentos, exámenes complementario etc. Dentro de este análisis farmacoeconómico (costos directos) el INP reporta un monto total de \$2,009,120.11MN en el periodo comprendido del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre del 2015. Por lo que se

obtuvo un gasto anual de \$1, 004,560MN en promedio. Al subdividir el costo total podemos observar que \$445,239.00MN corresponde a estudios clínicos; mientras que el costo de consultas fue de \$166,830.00; y el costo por hospitalización alcanzó los \$174,855.00MN. De los cuatro costos principales reportados en este estudio, el más elevado fue el costo por medicamento, el cual se consideró de forma anual y ascendió a \$1, 222,196.00MN, aproximadamente la mitad del costo total.

Al realizar la comparación de los costos por FAE observamos que el AVP fue un fármaco económico. Los pacientes que utilizaron AVP (48.8%), gastaron en estudios clínicos \$429,689.00MN, \$81,871.00MN en consultas y \$86,533.00MN en hospitalizaciones debidas a descontrol de crisis convulsivas. El gasto anual que produjo comprar este fármaco fue de \$56,161.00MN, en total este medicamento generó un costo de \$654,254.00MN por esta patología, lo que resulta en un costo económico considerando que el porcentaje de control absoluto de crisis fue de 40%, y el porcentaje de hospitalización de tan solo 20%. Mientras que los pacientes con LEV como FAE principal (51.1%), gastaron en estudios clínicos \$792,507.00MN, \$84, 959.00MN en consultas y \$88,322.00MN en costos por hospitalización. El costo por el medicamento de forma anual fue de \$389,079.00MN. Por lo que, el uso del LEV produjo un gasto de \$1, 354,866.00MN, lo que resulta en una alternativa más costosa considerando que su control de crisis es de 44.4% y su porcentaje de hospitalización fue de 26%, sin duda la elevación en esta alternativa terapéutica radica en el costo del fármaco, ya que es ahí donde se observa el incremento máximo en comparación con el AVP. En base a esto observamos que existe una diferencia de \$700,612.00MN entre ambas alternativas, lo que indica un ahorro del 34.8% con el uso del AVP.

Por lo que, en base a lo anterior, los resultados del modelo muestran que el AVP obtiene unos valores de costo-efectividad sobre el control de crisis más favorables que los correspondientes para LEV en el tratamiento farmacológico de los pacientes con Epilepsia y que estos resultados son robustos a los análisis de sensibilidad realizados.

En el escenario en el que sólo se tienen en cuenta los costos de los medicamentos, sin considerar la repercusión que tiene su eficacia sobre el consumo de recursos

sanitarios ni los costos adicionales que derivan del manejo de las hospitalizaciones, continúa favoreciendo al AVP, por su bajo costo.

El estudio presenta la limitación de no haber considerado la tasa de abandonos debido a las reacciones adversas a medicamentos, las cuales fueron consideradas dentro las variables de estudio, pero el reporte de estas fue casi nulo 6.6% (sin indicar el tipo de reacción ni su gravedad), por lo que desconocemos la repercusión que esto habría tenido en el control de las crisis y en la calidad de vida de los pacientes. También se debe mencionar que puede existir un sesgo en la indicación de los FAE'S, ya que se ignora bajo qué criterio cada médico decidió utilizar uno u otro fármaco. Puede ser que por su espectro más amplio los médicos tiendan a utilizar más el AVP en casos más severos o complicados y esto puede afectar su respuesta y eficacia, así como la dosis utilizada. De la misma forma no se puede descartar que el medico haya decidido utilizar el LEV en casos en los que los pacientes tengan mayores posibilidades económicas. Finalmente como limitación general tenemos que la población estudiada pertenece a un hospital de tercer nivel y que por lo tanto los casos reportados son más graves. No obstante, en nuestro estudio se han utilizado los ítems de la lista "CHEERS" ("Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards"), cuyo principal objetivo es contribuir a que el reporte de evaluaciones económicas sea más consistente y transparente.

10. CONCLUSIONES

En el presente estudio pudimos concluir con relación a los costos de los esquemas terapéuticos utilizados en la población pediátrica con epilepsia, que el tratamiento A (AVP) se destacó del resto con respecto al costo y la frecuencia de uso, pues el tratamiento B (LEV) generó un costo más elevado. Estos resultados permiten inferir que el costo del medicamento es un factor importante en la elección de la terapéutica.

De acuerdo con estos resultados y en consideración a las limitaciones señaladas previamente, se concluye que los resultados de este análisis costo-efectividad han mostrado que el tratamiento con AVP en Epilepsia debería considerarse una opción

costo-efectiva, sobre todo en los pacientes de nivel socioeconómico bajo y preferente al tratamiento con LEV.

Este estudio es la primer evidencia en la población pediátrica con epilepsia no sindromática en monoterapia atendida en un Hospital de Tercer Nivel, que aporta el impacto económico de la indicación terapéutica, la cual se pretende introducir entre los profesionales de la salud de estas instituciones hospitalarias, la racionalidad económica, con la intención de integrar este aspecto a la práctica clínica. Cabe mencionar que esta combinación es usada con buenos resultados en países desarrollados, donde sirve de apoyo en las decisiones técnicas, administrativas con impacto en las necesidades terapéuticas, esto deriva a mejores posibilidades en el desenlace terapéutico en base al costo.

Por lo tanto, las conclusiones del estudio tanto de costo como efectividad, son particulares en la población de estudio, es necesario realizar otros estudios en el resto de la población con epilepsia atendida en otras instituciones, esto para colaborar, o complementar los resultados obtenidos en esta investigación. Finalmente, este análisis económico nos permite sugerir que el AVP, es el fármaco más costo-efectivo para el tratamiento en monoterapia de la Epilepsia no sindromática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La farmacoconomía en la eficiencia de la salud pública. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 1999 Jun [citado 2017]. 25 (1): 81-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34661999000100010&lng=es.
2. Laporte J.R. Nociones de Farmacoconomía. En Principios básicos de investigación clínica. 2da ed. AstraZeneca. España. 2001. pp 101-110
3. Ortega A. Farmacoconomía. En farmacia hospitalaria. Tomo I (En línea). España. M^a Cinta Gamundi Planas. 2002. pp. 599-623 [citado 2017]; Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap211.pdf>
- 4.- Carretero L. F, Iglesias C, Mercadal Dalmaua J, Ribera M, Cómo entender un análisis de coste-efectividad, Salutis Research, S.L. Sant Eusebi, 53, pral. 1.^a. 08006 Barcelona. España. [citado 2017] Disponible en: <https://studylib.es/doc/4470101/c%C3%B3mo-entender-un-an%C3%A1lisis-de-coste>
- 5.- Durlach R.. Los costos médicos directos de las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) y los beneficios de prevenirlas. [citado 2017]. Disponible en: <http://www.itaes.org.ar/biblioteca/COSTOS-de-las-IACS-Durlach.pdf>
- 6.- Pérez J. Epilepsia en niños, Clínica, diagnóstico y tratamiento. 1^a edición, Bogotá: Editorial Pontificia Universidad Javeriana; 2014.
- 7.- Engel JJ. Concepts of Epilepsy. Epilepsia.1995;36(1):23-29.
8. Fisher RS. ILAE oficial report: A practical clinical definition of epilepsy. Epilepsia. 2014;55(4):475-482.
- 9.- Informe sobre la Epilepsia en América Latina y el Caribe. Organización Mundial de la Salud, International League Against Epilepsy, International Bureau for Epilepsy. 2008. p 1-38 [citado 2017] Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=33137&lang=es
- 10.- Trastornos Neurológicos. Desafíos para la salud pública. (En línea) Ginebra. Suiza. Organización mundial de la salud. 2006. [citado 2017]; Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Trastornos_Neurologicos.pdf

11. Espinosa Jovel CA, et al. Perfil demográfico y social de la epilepsia en una población vulnerable y de bajos recursos económicos en Bogotá, Colombia. *Neurología*, Volume 31, Issue 8, Pages 528-534 2014 [citado 2017] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.10.016>
12. Baker GA. Assessment of quality of life in people with epilepsy: some practical implications. *Epilepsia*. 2001;42(3):66-69.
13. Ficker D, Epilepsy comorbidities, Epilepsy Foundation and American Epilepsy Society, 2015, [citado 2017] Disponible en: <http://www.epilepsy.com/information/professionals/joint-content-partnership-aes/epilepsy-comorbidities>
14. Burneo JG, Tellez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence, and incidence. *Epilepsy Res*. 2005; 66(1-3):63-74.
15. García S. Estado epiléptico (status epilepticus): urgencia neurológica. *Rev. Asoc. Mex. Med. Crit y Ter Int*. 2013;27(1):43-52.
16. Devilat-Barros M, Rivera-Gómez G, Gómez-Muñoz V, Sepúlveda-Olmos J.P. Mortalidad en niños con epilepsia. Estudio clínico prospectivo. *Rev. Neurología*. 2004;38(7):607-614
17. Las epilepsias y las crisis: Esperanza en la Investigación, National Institute of Neurological Disorders and Stroke, Julio 2015, [citado 2017] Disponible en: https://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/crisis_epilepticas.htm
- 18.- Torres Zambrano M., Pathophysiology of status epilepticus. *Acta Neurol Colomb* 2011;27:11-20
19. Ciencia al Dia Internacional, abril 2004, Vol. 5, No. 2, ISSN0717-3849 [citado 2017] Disponible en: <http://www.ciencia.cl/CienciaAlDia/volumen5/numero2/articulos/articulo5.html>
20. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshé SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):676-85.
21. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.

22. Resnick TJ, Duchowny MS. Comorbidity and Immunizations in Children. En: *Epilepsy a Comprehensive Textbook*. Engel JJ, Pedley TA (eds.) Philadelphia: Lippincott-Raven. 2008.
23. Epilepsy Foundation. 2010. [citado 2017] <http://www.epilepsyfoundation.org/>.
24. Suástegui R, Gutiérrez J, Ramos R, Bouchan S, Navarrete H, Ruiz J, Plascencia N, Juari S, León C, Castillo V, Ojeda EA. Características clínicas de la epilepsia de inicio tardío en México al principio del nuevo milenio: 455 casos. *Rev Invest Clin* 2009; 61 (5): 354-363.
25. Diagnóstico. y tratamiento de la epilepsia en el adulto en primer y segundo nivel de atención. Título. Resumen de evidencias y recomendaciones: Guía de práctica clínica. México: Secretaria de Salud, CENETEC, 2015. [citado 2017] Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/210_SSA_09_Epilepsia/GRR_SSA_210_09.pdf
26. Diagnóstico y Tratamiento de la primera crisis convulsiva en niños. Título. Resumen de evidencias y recomendaciones: Guía de práctica clínica. México: Secretaria de Salud, CENETEC, 2014. [citado 2017] Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/244_IMSS_09_PPRIMERA_CRISIS_CONVULSIVA_NINOS/EyR_IMSS_244_09.pdf
27. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edición 62. Editorial PLM (México). 2016. p.1-3770.
28. Ruiz-García M, Sosa-de Martínez C, González-Astiazarán A, Rueda-Franco F. Clinical-etiological and therapeutic profile of 719 Mexican epileptic children. *Child Nerv Syst* 2002 18:593-598.
- 29.- López HJF y cols: Antiepilépticos en pediatría: viejos medicamentos. (Primera parte). *Rev Mex Pediatr* 1998; 65(3); 128-135.
30. Pérez Galdós, Proel. Costo médico directo de la epilepsia en la población hospitalaria del Hospital III Miguel Grau de EsSalud. *Acta méd. peruana* [online]. 2010, vol.27, n.1 [citado 2017-02-11], pp. 37-42 . Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172010000100007&lng=es&nrm=iso. ISSN 1728-5917
31. García-Contreras F , Constantino-Casas P , Castro-Ríos A , et al. Direct medical costs for partial refractory epilepsy in Mexico. 2006, 37(3):376-383. [citado 2017] Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/16513488>
32. Glosario de Gestión de Equipo Médico. México: Secretaría de Salud, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; 2016.

33. Procuraduría Federal del Consumidor, PROFECO. Gobierno de los Estados Unidos Mexicanos. Ciudad de México. [citado 2017] Disponible en: www.profeco.gob.mx
- 34.-Ley General de Salud, Gobierno de los Estados Unidos Mexicanos. Ciudad de México. [citado 2017] Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf
- 35 Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica, CANIFARMA. Ciudad de México. [citado 2017] Disponible en: <http://www.canifarma.org.mx/datoseconomicos.html>
- 36.- Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI. Gobierno de los Estados Unidos Mexicanos. Ciudad de México. [citado 2017] Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/>
- 37.Kwan P, Brodie M. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? www.thelancet.com/neurology Vol 9 January 2010. Published Online November 13, 2009 DOI:10.1016/S1474- 4422(09)70304-7
- 38.Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445–52.
- 39.Schmidt D, Gram L. Monotherapy versus polytherapy in epilepsy: a reappraisal. *CNS Drugs* 1995; 3: 194-208.
40. Devilat M. Epilepsy in Chile. The gap between the desirable and the possible. *Epigraph* 1: 6-7, 2000. [citado 2017] Disponible en: http://www.ilae.org/Visitors/Archive/pdfs/epigraph1_2000.pdf
- 41.Informe sobre la epilepsia en Latinoamérica. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud y el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud. AG Publicidad. Panamá. 2008. [citado 2017] Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Informe_sobre_epilepsia.pdf
42. Tabulador de cuotas 2014. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México [citado 2017] Disponible en: <https://www.pediatria.gob.mx/tc07.pdf>

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON EPILEPSIA DEL INP

INVESTIGADOR: EXPEDIENTE No:	FECHA DE REGISTRO (dd/mm/aa): INICIALES DEL PACIENTE (PMN):	No. Sujeto
---------------------------------	--	------------

DATOS GENERALES DEL PACIENTE

Paciente: M F

Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): _____ Nivel socio económico: _____

Fecha de ingreso (dd/mm/aa): _____

Lugar de nacimiento (Entidad Federativa): _____

Residencia al ingreso (Entidad Federativa): _____

Peso: _____ Kg Talla: _____ cm

Antecedentes heredo-familiares de epilepsia: NO NO CONSIGNADO
SI ¿Quién? _____

Antecedentes patológicos:

No CONSIGNADO No tiene Pre-término Hipoxia Neuroinfección Crisis febriles

Disgenesias Cisticercosis Sx Torch Sx Neurocutáneos Enf Cerebrovascular Neoplasia

TCE Sépsis Enf metabólicas congénitas Alergias

Apgar Se desconoce No Si Valor _____

Otras patologías _____

TCE= trauma craneoencefálico; SX= Síndrome; Enf = enfermedad

Etiología de Epilepsia (Dx final; dado por el médico pediatra)

No especificado Idiopática Criptogénica Sintomática

HALLAZGOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO (DX) Año de estudio: _____
(aaaa)

Edad primer crisis convulsiva	EDAD (aa/mm) _____ SE DESCONOCE <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>
Tipo de primer crisis convulsiva	_____
Edad al inicio del primer tx	EDAD (aa/mm) _____ SE DESCONOCE <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>
Tipo de crisis al ingreso en el INP	_____
Edad al primer tx en el INP	_____

ESTUDIOS AL DX

EEG INICIAL NORMAL ANORMAL NO SE HIZO _____

EEG ÚLTIMO NORMAL ANORMAL NO SE HIZO _____

TAC NORMAL ANORMAL NO SE HIZO _____

IRM NORMAL ANORMAL NO SE HIZO _____

OTROS SI NO ¿CUALES? _____

NUMERO TOTAL DE EEG: _____ NUMERO TOTAL DE IRM: _____ NUMERO TOTAL DE TAC: _____ TOTAL DE ESTUDIOS: _____

NUMERO TOTAL DE OTROS ESTUDIOS: _____ NUMERO TOTAL DE ESTUDIOS DE LABORATORIO: _____ ¿Cuales? _____

EEG= Electroencefalograma; TAC= Tomografía axial computarizada; IRM= Imagen por resonancia magnética; PET= Tomografía por emisión de positrones; PEATC= Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral; PEV= Potenciales evocados visuales; PESS= Potenciales evocados somatosensoriales

Síndrome: NO SI ¿Cuál? _____

DX ACTUAL: _____

¿SIGUE EN TRATAMIENTO? SI NO FECHA dd/mm/aa: _____

DATOS DE TRATAMIENTO (TX)		Año de estudio: _____	Año de (aaaa)
Tx inicial			
Dosis Tx inicial			
Fecha del Tx inicial dd/mm/aa Tx último Dosis Tx último Fecha del Tx último dd/mm/aa			
Otros FAE's (utilizados durante la enfermedad) Tipo de Terapia con FAE	No <input type="checkbox"/> No consignado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ¿Cuáles? _____ Sin fármaco <input type="checkbox"/> Monoterapia <input type="checkbox"/> Politerapia <input type="checkbox"/>		
Control de las crisis	ABSOLUTO <input type="checkbox"/> (Ausencia de crisis) PARCIAL <input type="checkbox"/> (50% Disminución de crisis) NO CONTROL <input type="checkbox"/> (Sin cambio)		
Otros fármacos (No FAE) usados en el año de estudio (grupo)	No <input type="checkbox"/> No consignado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ¿Cuáles? _____ _____		
Niveles Séricos de FAE	No <input type="checkbox"/> No consignado <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ¿Cuáles? _____		
Desarrollo Psicomotor	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>		
COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS ACTUALES			
NO <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/> DEPRESIÓN <input type="checkbox"/> T ANSIEDAD <input type="checkbox"/> T OPOSICIONISTA DESAFIANTE <input type="checkbox"/> TDAH <input type="checkbox"/> CONDUCTA DISOCIAL <input type="checkbox"/> T PSICÓTICO <input type="checkbox"/> T APRENDIZAJE <input type="checkbox"/> RETRASO MENTAL <input type="checkbox"/> T AUTISTA <input type="checkbox"/> OTRAS <input type="checkbox"/> ¿Cuáles? _____			
ENFERMEDADES CONCOMINANTES			
NO <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/> ASMA <input type="checkbox"/> ATR <input type="checkbox"/> DESNUTRICIÓN <input type="checkbox"/> PCI <input type="checkbox"/> ERGE <input type="checkbox"/> OBESIDAD <input type="checkbox"/> OTRAS <input type="checkbox"/> ¿Cuáles? _____			
ATR= atrofia tubular renal; PCI= parálisis cerebral infantil; ERGE= enfermedad reflujo gastroesofágico.			
Días sin crisis: _____ Días con presencia de Crisis: _____ Días de ausencia escolar por crisis: _____			
Presencia de efectos adversos por medicamentos: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>			
Tipos de efectos adversos por medicamentos			
Medicamento		Efecto presentado/ Duración del mismo	

Numero de Hospitalizaciones: _____		Días de internamiento: _____	
Numero de ingresos a Urgencias: _____		Días de internamiento: _____	
Cuidador: No CONSIGNADO <input type="checkbox"/> No Familiar <input type="checkbox"/> Padre <input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Abuelos <input type="checkbox"/> Primos <input type="checkbox"/> Hermanos <input type="checkbox"/>			
Actividad económica del cuidador: No CONSIGNADO <input type="checkbox"/> Ama de Casa <input type="checkbox"/> Profesionista <input type="checkbox"/> Comerciante <input type="checkbox"/>			

Jefe de Familia:		
Actividad económica que realiza, el jefe de familia:		
1= Desempleados 2= Becarios 3=Trabajadores No Calificados 4=Oficiales Operarios, Artesanos Y Otros Oficios 5=Trabajadores De Los Servicios Y Vendedores De Comercio 6=Operadores De Instalaciones Maquinas 7= Agricultores, Trabajadores Agropecuarios Y Pesqueros 8= Empleados De Oficina, Jubilados Y Pensionados 9= Técnicos Y Profesionales De Nivel Medio 10= Profesionales Científicos E Intelectuales 11= Fuerzas Armadas 12= Ejecutivos E Inversionistas 13=Otro 14=No Consignado		
Costo de los medicamentos	FAES	
	\$	
	Otro fármaco No FAE	
	\$	
	Total \$	
Costo de los honorarios profesionales		\$
Costo de los procedimientos		\$
Costo de las intervenciones quirúrgicas		\$
Costo de los materiales hospitalarios		\$
Costos de los estudios de imágenes		\$
Costo de los análisis de laboratorios y cultivos microbiológicos		\$
Costos de otros estudios Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC), Potenciales Evocados Visuales (PEV), Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS), otros):		\$
Total de costos directos variables:		\$
Costo médico directo fijo (edificio, equipos, tecnología, laboratorios, lavadero, control ambiental y gastos administrativos):		\$
Total de costos médicos directos:		\$

ANEXO 2

PUBMED	TITULO	REFERENCIA	CUMPLE CRITERIOS
1	An economic evaluation of the ketogenic diet versus care as usual in children and adolescents with intractable epilepsy: An interim analysis.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26617284	SI
2	Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy: an individual participant data review.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26204241	SI
3	Transition to adult medical care for adolescents with epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25679495	SI
4	How much does it cost to identify a critically ill child experiencing electrographic seizures?	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25626776	SI
5	Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children with intractable epilepsy.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25616464	SI
6	Vagus nerve stimulation therapy in a developing country: a long term follow up study and cost utility analysis	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25468513	NO
7	[Cost-effectiveness of buccal midazolam in the treatment of prolonged convulsive seizures in the outpatient setting in Spain]	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24861222	SI
8	Side-effects of antiepileptic drugs: the economic burden	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24315662	SI
9	Antiepileptic drug utilization in Bangladesh: experience from Dhaka Medical College Hospital	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24245810	NO
10	Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24228081	NO
11	[Vagus nerve stimulation therapy in epilepsy patients: long-term outcome and adverse effects: a retrospective analysis].	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24212419	NO
12	Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23973644	SI

13	The cost effectiveness of licensed oromucosal midazolam (Buccolam®) for the treatment of children experiencing acute epileptic seizures: an approach when trial evidence is limited	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23512129	SI
14	Diagnostic evaluation in patients with intractable epilepsy and normal findings on MRI: a decision analysis and cost-effectiveness study	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23391843	SI
15	The National Childhood Vaccine Injury Act and the supreme court's interpretation	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23116914	NO
16	Cost-effectiveness analysis for the use of serum antiepileptic drug level monitoring in children diagnosed with structural-metabolic epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23103061	SI
17	Epilepsy care in ontario: an economic analysis of increasing access to epilepsy surgery	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074428	SI
18	Utilization of antiepileptic drugs in Hong Kong children.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22520348	NO
19	Cost effectiveness of strategies to combat neuropsychiatric conditions in sub-Saharan Africa and South East Asia: mathematical modelling study.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389339	NO
20	Status epilepticus: why, what, and how	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21941070	NO
21	How to effectively constrain the cost of presurgical evaluation for resective surgery in low-income population: clinically oriented opinions.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21376638	NO
22	Cost-effectiveness of pediatric epilepsy surgery compared to medical treatment in children with intractable epilepsy.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21306874	SI
23	Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents with intractable epilepsy: design of a randomized controlled trial	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21262002	SI
24	Seizure precautions for pediatric bedside nurses	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20860258	NO
25	Health and social care costs for young adults with epilepsy in the UK	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20491967	SI

26	Vagus nerve stimulation for epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20392780	NO
27	[Changing lamotrigine preparations in epilepsy patients. Experiences of a university epilepsy outpatient centre	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20238094	NO
28	The cost effectiveness of rufinamide in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome in the UK	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20151724	SI
29	Cost-utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with Lennox-Gastaut Syndrome in the United Kingdom	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19942457	NO
30	Ketogenic diet in the management of childhood epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717858	NO
31	A prospective study on the cost-effective utilization of long-term inpatient video-EEG monitoring in a developing country.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19279502	NO
32	[Role of generic antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240008	NO
33	Prerequisites for global child and adolescent mental health	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19220587	NO
34	Management of vagal nerve stimulator infections: do they need to be removed?	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19119910	NO
35	Inpatient brain MRI for new-onset seizures: utility and cost effectiveness	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18310525	NO
36	The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382828	SI
37	The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382827	SI
38	Compulsory generic switching of antiepileptic drugs: high switchback rates to branded compounds compared with other drug classes	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17346246	NO
39	Treatment strategies after a single seizure : rationale for immediate versus deferred	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17284092	NO

	treatment		
40	The cost-effectiveness of newer drugs as add-on therapy for children with focal epilepsies.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17161630	SI
41	Update on the evaluation and diagnosis of celiac disease	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16670513	NO
42	The clinical effectiveness and cost-effectiveness of newer drugs for children with epilepsy. A systematic review.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545206	SI
43	The use of lamotrigine and other antiepileptic drugs in paediatric patients at a Malaysian hospita	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16341748	NO
44	A review of the costs of managing childhood epilepsy.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15693726	SI
45	[GMG and Epilepsy patient--sequelae for therapeutic nursing	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15311908	NO
46	Launching a research initiative: the Canadian Pediatric Epilepsy Network (CPEN	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12463492	NO
47	Convulex and its place in epilepsy treatment with original valproates	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12378876	NO
48	Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12185767	NO
49	Is children's epilepsy surgery profitable?	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12017616	NO
50	Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome: clinical results, neuropsychological effects, and cost-effectiveness.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11709647	SI
51	Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11701002	NO
52	Nap polygraphic recordings after partial sleep deprivation in patients with suspected epileptic seizures	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11281068	NO
53	The ketogenic diet: seizure control correlates better with serum beta-hydroxybutyrate than with urine ketones	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11198492	NO
54	Management of childhood epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11129890	NO
55	[Analysis of cost minimization of monotherapy antiepileptic treatment in patients with recent	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127083	NO

	diagnosed epilepsy: the situation in Spain]		
56	Is epilepsy surgery possible in countries with limited resources?	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10963475	NO
57	Fits, pyridoxine, and hyperprolinaemia type II	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10960335	NO
58	Economic aspects of epilepsy]	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10904983	SI
59	Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674145	NO
60	Cost-benefit of epilepsy surgery	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10674144	NO
61	Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10663816	NO
62	Development and evaluation of a ketogenic diet program	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10608950	NO
63	Medication cost reduction in children on the ketogenic diet: data from a prospective study	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573471	NO
4	Cost and cost-effectiveness of epilepsy surgery	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10563593	SI
65	Epilepsy surgery for 5- to 18-year old patients with medically refractory epilepsy - is it cost efficient?	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10501995	SI
66	Epilepsy surgery for 5- to 18-year old patients with medically refractory epilepsy - is it cost efficient?	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10501995	SI_REPETIDO
67	Epilepsy needs revisited: a revised epilepsy needs document for the UK	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9888487	NO
68	Pharmacoeconomic considerations in treatment options for acute seizures.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9796750	NO
69	Clinical value of "ictal" FDG-positron emission tomography and the routine use of simultaneous scalp EEG studies in patients with intractable partial epilepsies	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9670905	NO
70	Economic impact of replacing CT with MR imaging for refractory epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9309616	SI
71	Role of primary care physicians in the care of epileptic patients	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8685310	NO
72	Postal follow up of patients with epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633311	NO

73	Diagnostic value of pediatric outpatient video-EEG	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7779208	NO
74	Developing areas and their cost-benefit correlations: radiosurgery.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7712497	NO
75	Computerized tomographic findings in adolescent and adult Nigerian epileptics	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7803328	NO
76	Factors associated with epileptiform EEG patterns in Nigerian epileptics	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306907	NO
77	Determining the prevalence of epilepsy in the semi-urban population of Nakuru, Kenya, comparing two independent methods not apparently used before in epilepsy studies.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3136404	NO
78	Computed tomography and seizures in children	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6410012	NO
79	Epilepsy: epidemiology, economic data	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6410009	NO
80	A cost-effectiveness analysis of three different methods of psychiatric case finding in the general population.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6783156	NO
81	Low efficacy radiography of children	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6247902	NO

COCHRANE LIBRARY	TITULO	REFERENCIA	CUMPLE CRITERIOS
1	Non-specialist health worker interventions for the care of mental, neurological and substance-abuse disorders in low- and middle-income countries	http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search	NO