



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 COSTO-EFECTIVIDAD DE LAS ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS
EN EL MANEJO DE LA EPILEPSIA NO SINDROMÁTICA EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA”

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA:
PÉREZ 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
DRA. MARTHA MARGARITA ZAPATA TARRÉS
SERVICIO DE ONCOLOGÍA, INP
DR. PAUL CARRILLO MORA
LABORATORIO DE NEUROCIENCIAS, INRH

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL DE 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

Con este trabajo, me gustaría agradecer sinceramente a todos los que ayudaron a hacer realidad esta investigación contribuyendo tanto con su experiencia como con su tiempo.

Quiero comenzar agradeciendo 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, tutora 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. Martha Margarita Zapata, la Dra. María de la Luz Navarro Angulo, así como al Dr. Paul Carrillo Mora, 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 Ruíz 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

Doy gracias a Dios por darme la oportunidad de vivir, por acompañarme en cada momento, por iluminar mi mente y fortalecer mi corazón, y por poner en mi camino a quienes me han apoyado. Por su generosidad y amor inagotables, por permitirme llegar hasta aquí y por darme la salud necesaria para cumplir mis metas.

A mis padres y hermana, por enseñarme a amar y a esforzarme al máximo, No hay palabras suficientes para expresar mi gratitud, papá y mamá, por ser la piedra angular de lo que soy y por apoyarme sin condiciones tanto en mis esfuerzos académicos como personales.

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 hijos Santiago y Sofía, que llegaron a cambiar mi vida, han sido el mejor regalo de Dios y espero que cuando lean estas líneas se encuentren orgullosos de su mamá, que los amó desde el primer momento, son mi mayor inspiración para terminar este proyecto.

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
AGRADECIMIENTOS	2
DEDICATORIAS	3
RESUMEN	12
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Farmacoeconomía	17
1.2. Epilepsia	19
1.2.1. Clasificación de la epilepsia	20
1.2.2. Terapéutica de la epilepsia	21
1.3. Farmacoeconomía y epilepsia	23
1.4. Grupos relacionados con el diagnóstico (GRD)	25
1.5. Planteamiento del problema	29
1.6. Justificación	30
CAPÍTULO II. MARCO METODOLÓGICO	31
2.1. Pregunta de Investigación	31
2.2. Objetivos	31
2.2.1. Objetivo General	31
2.2.2. Objetivos Específicos	31
2.3. Hipótesis	32
2.4. Diseño del estudio	32
2.4.1. Perspectiva de la evaluación económica	32
2.4.2. Horizonte temporal del estudio	32

2.4.3. Tipo de costos a considerar	32
2.4.4. Método de costeo a aplicar	32
2.5. Población objetivo	33
2.5.1. Población elegible	33
2.6. Criterios de selección	33
2.6.1. Criterios de inclusión	33
2.6.2. Criterios de exclusión	33
2.6.3. Criterios de eliminación	34
CAPÍTULO III. ANÁLISIS	35
3.1. Análisis estadísticos e interpretación de los datos	35
3.2. Tamaño de la muestra	36
3.3. Variables de estudio	37
3.4 Análisis farmaco-economico de los datos	41
3.5 Consideraciones éticas	46
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	47
4.1. Características demográficas de la población con Epilepsia No sindromática del INP	48
4.2. Estrategias farmacológicas de la población con Epilepsia No sindromática del INP	49
4.3. Determinación de los costos médicos directos en monoterapia y biterapia de la población con Epilepsia No Sindromática del INP	52
4.3.1. Monoterapia	52
4.3.2. Biterapia	62
4.4. Costo efectividad por tipo de crisis	71
4.4.1. Costos médicos directos por tipo de crisis en monoterapia	72
4.4.2. Costo efectividad de la monoterapia por tipo de crisis	74

4.4.3. Costo efectividad de la biterapia por tipo de crisis	69
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	83
5.1. Terapéutica en Monoterapia	86
5.1.1. Costos médicos directos en monoterapia	87
5.2. Impacto de los tipos de crisis epilépticas en la terapéutica y sus costos	88
5.3. Costos derivados del manejo terapéutico con biterapia en la población de estudio	90
5.4. Impacto del tipo de crisis en la terapéutica y los costos de las biterapias	91
5.5. Implicaciones del proyecto en política pública	92
5.6. Comparación de los costos en epilepsia no sindromática vs costos en síndromes epilépticos	98
5.7. Limitaciones	99
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	101
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
ANEXOS	110
1. Anexo A: Cuadro 1: Terapéutica: FAE'S en México	110
Cuadro 2: Farmacocinética y Farmacodinamia	
2. Anexo B: Cuadro de búsqueda bibliográfica	115
3. Anexo C: GRD	120
4. Anexo D: Modelos económicos	124
5. Anexo E. Cuadro de análisis de costos por paciente	125

ÍNDICE DE CUADROS	PÁGINA
Cuadro 1: Evaluación Farmacoeconómica, Representación de los cuatro principales Análisis farmacoeconómicos	18

Cuadro 2: Clasificación de los costos en salud, Representación de los cuatro principales costos en farmacoeconomía	19
Cuadro 3: Clasificación de las epilepsias de la ILAE (2010)	21
Cuadro 4: Variables de estudio	37
Cuadro 5: Motivos de exclusión de pacientes con diagnóstico de epilepsia durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018	45
Cuadro 6: Datos demográficos de pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018	46
Cuadro 7: Distribución del tratamiento farmacológico por tipo de crisis presentado en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018	48
Cuadro 8: Biterapias presentadas en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018 (n=605)	49
Cuadro 9: Distribución de la población de pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática tratados con monoterapia	52
Cuadro 10: Costos Médicos directos de las Monoterapias en epilepsia no sindromática	53
Cuadro 11: Matriz de datos en monoterapia de pacientes con epilepsia no sindromática	58
Cuadro 12: Distribución de la población de pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática tratados con Biterapia	61
Cuadro 13: Distribución de la población de pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática tratados con Biterapia	62
Cuadro 14: Matriz de datos en Biterapia de los FAE'S en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	66
Cuadro 15: Costos anuales correspondientes a pacientes con Monoterapia dependiendo del tipo de Crisis durante el periodo de estudio	69

Cuadro 16: Costos anuales correspondientes a pacientes con Biterapia dependiendo del tipo de Crisis durante el periodo de estudio	70
Cuadro 17: Matriz de datos en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	71
Cuadro 18: Matriz de datos en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis generalizadas en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	72
Cuadro 19: Matriz de datos en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	74
Cuadro 20: Matriz de datos en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	76
Cuadro 21: Matriz de datos en biterapia correspondientes a pacientes con crisis generalizadas en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	77
Cuadro 22: Matriz de datos en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	77
Cuadro 23: Fragmento del Cuadro 17 “Matriz de datos en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio”	89
Cuadro 24. Escenario 1	90
Cuadro 25: Fragmento del Cuadro 20: matriz de datos en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	91
Cuadro 26: Escenario 2	91
Cuadro 27: Estimado de los pacientes tratados con monoterapia en referencia al inciso d	92

Cuadro 28: Estimado de los pacientes tratados con biterapia en referencia al inciso e	93
---	----

ÍNDICE DE GRÁFICOS	PÁGINA
Gráfico 1: Distribución del tratamiento farmacológico en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018	48
Gráfico 2: Costos promedio por paciente comparado con el costo total anual de las monoterapias en epilepsia no sindrómica	53
Gráfico 3: Distribución del control de crisis vs FAE en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio	54
Gráfico 4: Distribución del desarrollo psicomotor vs FAE en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio	55
Gráfico 5: Distribución de pacientes que presentaron hospitalización vs FAE en pacientes con epilepsia no sindrómica	55
Gráfico 6: Distribución de tipo de crisis vs FAE en pacientes con epilepsia no sindrómica	56
Gráfico 7: Costos médicos directos de las biterapias en epilepsia no sindrómica	63
Gráfico 8: Control de crisis vs biterapias en epilepsia no sindrómica	64
Gráfico 9: Desarrollo psicomotor vs biterapias en epilepsia no sindrómica	64
Gráfico 10: Distribución de los pacientes que presentaron hospitalización tratados con biterapia en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio	65
Gráfico 11: Distribución del tipo de epilepsia vs FAE en pacientes tratados con biterapia en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio	65

ÍNDICE DE FIGURAS	PÁGINA
Figura 1: Representación cronológica de la introducción de los FAEs y su relación con la generación a la que corresponden	22
Figura 2: Plano costo-efectividad de la monoterapia de pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	59
Figura 3: Plano costo efectividad de las biterapias en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	67
Figura 4: Plano costo-efectividad en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	72
Figura 5: Plano costo-efectividad en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis generalizadas en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	73
Figura 6: Plano costo-efectividad en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	74
Figura 7: Plano costo-efectividad en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	76
Figura 8: Plano costo-efectividad en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas en epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio	78

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
FAES	Fármacos Antiepilépticos
SPSS	(Acrónimo en inglés de Statistical Package for the Social Sciences [Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales])

Resumen

ANTECEDENTES: El estudio de los costos y beneficios de los procedimientos y tecnologías médicas se conoce como farmacoeconomía. Esta disciplina es un instrumento crucial para tomar decisiones y aumentar la eficacia del sistema sanitario. Uno de estos análisis, el de costo-efectividad, tiene como objetivo cuantificar los costos de la atención médica. Estos costos suelen desglosarse en cuatro categorías: costos médicos directos (personal sanitario, gastos hospitalarios, medicamentos, etc.); costos directos no médicos (transporte, por ejemplo); costos indirectos (morbilidad y mortalidad causadas por la enfermedad); y costos intangibles (dolor y sufrimiento como consecuencia de la enfermedad).

Por el momento, se siguen investigando los efectos financieros del tratamiento de las enfermedades neurológicas pediátricas; si bien, va en aumento, sigue siendo escasa la información para enfermedades como la epilepsia. Entre 50 y 70 millones de personas padecen epilepsia en todo el mundo, la Organización Mundial de la Salud la clasifica como un problema de salud. La epilepsia es más frecuente en los extremos de la vida. En México afecta a cerca de 1.5 millones de personas, y su prevalencia en niños oscila entre 12 y 23 casos por cada mil, por ende, es el principal motivo de consulta en el Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría. Los medicamentos antiepilépticos son la base del tratamiento, junto con una atención integral al paciente y su familia que incluye la mejora de sus habilidades cognitivas, deportivas, vocacionales y emocionales. Sin embargo, el 30% de estos pacientes no reaccionan a diversos medicamentos antiepilépticos y del 5 al 27% pueden presentar al menos un episodio de estado epiléptico a lo largo de la enfermedad, con un rango de crisis posteriores del 4 al 40%. Esto aumenta el riesgo de mortalidad. Autores como Pérez-Galdós y cols. (2019), así como García-Contreras y cols. (2006), se han referido a estudios sobre el impacto económico del manejo de la epilepsia. Han informado sobre los costos de las consultas especializadas, los fármacos antiepilépticos administrados y los costos médicos directos derivados del manejo de la epilepsia parcial refractaria, respectivamente. Sin embargo, estos grupos de investigación no estudian el coste global de los gastos médicos directos (incluidos los costos de

consulta, hospitalización, estudios clínicos y medicación). Ni el costo efectividad de las estrategias farmacológicas, por lo cual mediante este estudio se busca conocer el costo-efectividad de las principales estrategias terapéuticas en la epilepsia en población pediátrica, desde una perspectiva institucional.

OBJETIVO: Analizar el costo-efectividad de los fármacos antiepilépticos en población pediátrica con epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría (INP), del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2018.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal 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 de estudio, se realizó análisis estadístico de los datos, y se determinó el costo-efectividad de los fármacos antiepilépticos estudiados.

Para medir la eficacia se utilizó el análisis coste-eficacia. La variable utilizada para medir la eficacia fue el control de las crisis, que se basó en el número de crisis que el paciente declaraba cada mes y se representó en tres valores diferentes: absoluto (ausencia de crisis), parcial (disminución de las crisis en un 50%) y sin control (ningún cambio en el número de crisis). Todos ellos se tuvieron en cuenta de acuerdo con la definición de eficacia del estudio. La eficacia del tratamiento se evaluó durante un periodo de seis meses. El análisis se desarrolló en un horizonte temporal de 1 año, por método de microcosteo. Se realizó un análisis estadístico de la información previamente recolectada, utilizando el programa “Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS, versión 21). Los datos obtenidos fueron expresados como frecuencias 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. En referencia al análisis bivariado, este se realizó mediante la elaboración de tablas de contingencia de las variables de interés. Ya con la información completa se verificó la selección de la prueba estadística adecuada conforme a la variable y al objetivo, dependiendo del tipo de variables a estudiar. En particular las variables derivadas de economía se agruparon en: costos de

hospitalización, costos de medicamentos, costos de consulta y costos de estudios clínicos. Por último, se utilizó el plano costo-efectividad para la creación del modelo de toma de decisiones. El cual es una herramienta que ayuda a seleccionar la terapia con mejor costo y efectividad, además permite evaluar diferentes opciones cuando los costos difieren y hay incertidumbre sobre los resultados.

RESULTADOS: Se trabajó con un total de 1362 expedientes con diagnóstico de epilepsia, de los cuales 682 cumplieron criterios de inclusión, en edades desde 1 día hasta 18 años, que contaron con expediente completo y que acudieron entre el 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2018 a consulta por esta patología. Cabe mencionar que, en una primera búsqueda intencionada de los pacientes comprendidos entre el periodo de enero 2008 a diciembre 2018, se obtuvo un registro en el servicio de archivo clínico de un total de 11493 aperturas de expedientes de los cuales 1090 pacientes fueron atendidos por Epilepsia, con clasificación CIE 10 de G40.9.

Con criterios de inclusión se obtuvieron 682 pacientes concluyendo en diciembre del 2018. Con estos resultados se obtuvo un 88.7% (605) de pacientes con epilepsia no sindromática, de los cuales determinamos sus características clínicas más relevantes. En cuanto al sexo, predominó el masculino 54.7% (331), 54.8% (332) con etiología sintomática, con una media de edad de 3.07 (+/-0.17). Con estos resultados se pueden observar características clínicas similares a las de una población abierta en estos pacientes diagnosticados con epilepsia no sindromática, del INP.

En la población de 605 pacientes, detectamos los fármacos más prescritos en monoterapia de la consulta de epilepsia, tanto en tratamiento inicial y último tratamiento; obteniendo como fármaco más prescrito al Ácido Valproico (AVP) con un 32.3% (195) en terapéutica inicial, así como en último tratamiento 30.4% (184), seguido del Levetiracetam (LEV) 13% (79) en tratamiento inicial y 16.5% (100) en último tratamiento, Fenitoína Sódica (DFH) 20.7% (125) y 3.1% (19); Oxcarbazepina (OXC) 6.3 % (38) 7.6% (46); Topiramato (TPM) 3.1% (19) 1.6% (10); Fenobarbital (FB) 4%(24), 2.4% (15); Vigabatrina VGB 1%(6), 0.4% (3); Lamotrigina (LTG) 1% (6), 0.4%

(3); Carbamazepina (CBZ) 0%(0), 3.3% (20). Dentro del análisis de microcosteo, 210 expedientes cumplieron criterios de inclusión (AVP n=108, LEV n=59, OXC n=14, FB n=4, DFH n=3, CBZ n=1, TPM), esto debido a que el estudio en su parte retrospectiva presento en los años más antiguos datos faltantes (altas por mayoría de edad, defunción o abandono del tratamiento).

En monoterapia con epilepsia no sindrómica se obtuvo un monto total anual de \$6,007,968.48MXN, un costo por paciente promedio anual de \$24,522.32MN. El costo médico directo por estudios clínicos fue de \$2,052,131.00MXN, \$1,324,477.00MXN en consulta, \$1,184,201.22MXN en hospitalización, \$1,292,487.18MXN por medicamento). La monoterapia presento un costo total anual de \$4,703,150.02MXN (\$1,670,918.00MN en estudios clínicos, \$1,103,299.00MXN en consultas, \$1,128,371.98MN en costos por hospitalización, \$800,561.04MXN por el medicamento). Obteniendo en promedio un gasto por paciente de \$27,994.94MXN.

En biterapia se presentó un costo total anual de \$1,304,818.45MXN (\$381,213.00MXN en estudios clínicos, \$221,178.00MXN en consultas, \$210,501.32 MXN en costos por hospitalización, \$491,926.13MXN por el medicamento). Donde se obtuvo en promedio un gasto por paciente de \$37,280.52MXN.

El costo efectividad en monoterapia de la epilepsia no sindrómica fue de: LEV \$2,065,143.00MXN, OXC \$12,396.49MXN, FB \$15,621.82MXN, DFH \$35,740.14MXN, CBZ -\$68,386.42MXN, TPM -\$7,424.12MXN. En biterapia de: LEV/AVP -\$15,049.20MXN, LEV/OXC -\$15,057.98MXN, OXC/AVP \$15,915.20MXN, CBZ/AVP -\$133,436.50MXN, VGB/AVP -\$80,602.35MXN.

CONCLUSIÓN:

Este estudio es el primero en calcular los costos médicos directos de la monoterapia y la biterapia, al analizar la relación costo-efectividad entre estos dos tipos de terapias farmacéuticas tomando en cuenta el manejo de crisis y describir las características clínicas y farmacéuticas de la población con epilepsia pediátrica en un hospital de

tercer nivel. En el estudio se señala que los mayores costos anuales fueron los de consulta (\$1, 324,477.00MXN) y estudios clínicos (\$2, 052,131.00MXN), con un costo directo promedio por paciente por año de \$24,522.32MXN. LEV, OXC y FB se identificaron en el cálculo de monoterapia del análisis económico como fármacos más caros y menos eficaces, mientras que el AVP se identificó como el fármaco con la mejor relación costo-eficacia. LEV/AVP y LEV/OXC fueron las terapias más eficaces en biterapia. En biterapia LEV/AVP y LEV/OXC fueron terapias más efectivas y menos costosas con un CEI de -\$15,049.20 y -\$15,057.98 respectivamente. Los resultados que se obtuvieron del cálculo de la razón costo-efectividad mostraron que para crisis focales DFH, TPM, FB y OXC son más efectivos, pero también más costos que AVP como terapéutica estándar. En crisis generalizadas OXC y FB obtuvieron un resultado similar. Sin embargo, en crisis focales secundariamente generalizadas LEV demostró ser un fármaco costo-efectivo en este tipo de crisis.

Con estos resultados se busca contribuir a la actualización de conocimientos y así aportar evidencias que ayuden a las instituciones y profesionales sanitarios pertinentes a tomar mejores decisiones en cuanto al tratamiento de estos pacientes. Por lo tanto, es importante y necesario continuar con el análisis para evaluar el impacto económico de los nuevos medicamentos antiepilépticos y determinar si su uso está justificado como medicamentos de primera línea, lo que hace necesario un periodo de seguimiento prolongado y la búsqueda de nuevas alternativas farmacéuticas con costos razonables.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia, Costo-efectividad, Pediatría.

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1. FARMACOECONOMÍA

El campo de estudio conocido como farmacoeconomía (FE) se fundó en la década de 1980,¹ y se centra en sopesar los costos y beneficios de los tratamientos y tecnologías médicas. Se basa en diversas disciplinas, como la economía, la epidemiología, el análisis de decisiones y la bioestadística.² La evaluación económica de medicamentos es uno de sus estudios más importantes.¹ Esta especialización es una herramienta para tomar decisiones y aumentar los niveles de eficiencia dentro del sistema sanitario. La raza humana ha luchado históricamente contra las enfermedades, utilizando como armas sustancias con efectos terapéuticos (medicamentos) que siempre son caras. Asimismo, los procedimientos y técnicas que permiten el manejo terapéutico con el fin de aliviar, o prevenir estas enfermedades frecuentemente producen una carga económica en el paciente que presenta la patología.¹

Los medicamentos actuales son creaciones de alta tecnología cada vez más potentes y especializadas. Es necesario compararlos con otras opciones tanto en términos de costo como de calidad de vida, ya que en ocasiones representan costos elevados. El periodo actual se distingue por un aumento en la escasez de recursos y un incremento de la demanda de servicios sanitarios. El aumento de las enfermedades crónicas es el resultado de una combinación de factores demográficos, factores relacionados con los servicios y el envejecimiento de la población. La disponibilidad de tecnología médica avanzada ha hecho que en muchos países aumente el gasto sanitario como porcentaje de su producto interior bruto. El gasto farmacéutico está recibiendo cada vez más atención dentro de los gastos sanitarios, preocupando a todos, desde los responsables de la toma de decisiones, los administradores sanitarios, los farmacéuticos y los propios pacientes.¹ En consecuencia, la FE está adquiriendo cada vez más importancia en el desarrollo y la comercialización de productos farmacéuticos, ya que cada vez más protocolos de estudios clínicos incluyen la recopilación de los datos necesarios para un análisis farmacoeconómico.²

El término FE significa “Evaluación Económica de Medicamentos” y se refiere a la aplicación del análisis económico al campo de los productos farmacéuticos. Esto incluye no sólo el análisis de los productos farmacéuticos, sino también su estructura, organización y regulación.

La FE se incorpora a un campo de estudio más amplio conocido como “Evaluación de Tecnologías Sanitarias”. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la tecnología médica incluye todas las herramientas, fármacos, técnicas y procedimientos que se utilizan en el ámbito de la salud. *Eficiencia, eficacia y disponibilidad* son los términos que deben asimilarse adecuadamente para llevar a cabo un enfoque de evaluación económica apropiado.³

El beneficio o utilidad de una tecnología para los pacientes de una determinada población en condiciones ideales de uso es lo que se entiende por *eficiencia*. Su fundamento se basa en estudios o resultados clínicos o en entornos controlados. La *eficacia* consulta si el medicamento es capaz de funcionar.³

La evaluación económica comienza una vez examinados los componentes anteriores. En la EF, existen cuatro tipos principales de análisis: costo-beneficio, costo-efectividad, costo-utilidad y minimización de costos. Las diferencias entre los cuartetos se basan en la medición y expresión de los beneficios obtenidos de estos costos sanitarios (Cuadro 1).² Existen cuatro categorías de costos sanitarios: costos médicos directos, costos no médicos directos, costos indirectos y costos intangibles (Cuadro 2). Cualquiera de estos costos podría incluirse en una evaluación económica, o podrían incluirse todos.²

Cuadro 1. Evaluación Farmacoeconómica. Representación de los cuatro principales análisis farmacoeconómicos.²

Tipo de evolución económica	Efectos sobre la salud		Efectos sobre los recursos
	Iguals en las alternativas	Unidades	Unidades
Minimización de costos	Sí	Alternativas con igual	Monetarias

		efecto sobre la salud	
Costo-efectividad	No	Unidades de efectividad	Monetarias
Costo-utilidad	No	Unidades de efectividad ajustadas por calidad de vida (AVAC)	Monetarias
Costo-beneficio	No	Unidades monetarias	Monetarias

Cuadro 2. Clasificación de los costos en salud. Representación de los cuatro principales costos en farmacoeconomía.²

Clasificación de los costos en salud			
Costos directos médicos	Costos directos no médicos	Costos indirectos	Costos intangibles
Se clasifican como el sueldo del personal sanitario, gastos hospitalarios, medicamentos, etc.	Aquellos que son los necesarios para recibir atención médica (por ej. Transporte, hospedaje, traslados, etc.)	Pérdida de salud (morbilidad); Pérdida de la productividad (Trabajo o escuela); Pérdida de una vida (mortalidad)	Dolor Sufrimiento

El uso de la FE en la asistencia sanitaria se está extendiendo de forma constante y rápida. Países como Australia y Canadá han establecido directrices para la evaluación económica de productos farmacéuticos; sin embargo, los expertos en España creen que estas directrices aún están sujetas a limitaciones metodológicas porque medir los costos y los beneficios en el sistema sanitario puede ser difícil.⁴⁻⁶

1.2. EPILEPSIA

La epilepsia, que afecta entre 50 y 70 millones de personas en todo el mundo, es una de las enfermedades neurológicas crónicas más prevalentes.^{7,8, 9,10} Es más frecuente en los extremos de la vida.⁸ Sin embargo, las estimaciones para la incidencia en América Latina oscilan entre 77,7 y 190 por 100.000 individuos anualmente.⁷ Se cree que los niños con epilepsia son más prevalentes en naciones subdesarrolladas como México, debido a que esta población es más vulnerable a traumas prenatales y a cuidados pre y postnatales insuficientes, todos ellos relacionados con secuelas neurológicas.^{8,11} Esta enfermedad se define por un aumento anormal de la actividad

eléctrica de las neuronas corticales, que se manifiesta como crisis repetidas, excesivas, impredecibles y espontáneas conocidas como crisis epilépticas.⁸

El electroencefalograma, es el método fundamental para el diagnóstico de la epilepsia, dado que puede utilizarse para identificar esta actividad eléctrica anormal.¹³ El término “crisis epiléptica” hace referencia a un cambio en la conductividad (cambios motores o sensoriales) provocado por sincronías, cambios estructurales o alteraciones rítmicas en una población de neuronas.^{8,14,15} El término “síndrome epiléptico” se refiere a un trastorno caracterizado por un conjunto de síntomas y signos que aparecen juntos. Estos incluyen elementos como el tipo de crisis, sus causas, sus aspectos genéticos, sus factores precipitantes, su edad de inicio, su gravedad, su cronicidad y su importancia pronóstica.⁸

1.2.1. CLASIFICACIÓN DE LA EPILEPSIA

Según la clasificación operativa de las crisis convulsivas de 2016 de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés), se clasifican según el tipo de crisis:¹⁶

➤ *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.¹⁶

La clasificación utilizada es la recomendada por la ILAE, que divide las epilepsias en categorías sindromáticas y no sindromáticas en función de la localización de la actividad hipersincrónica neuronal y de sus manifestaciones conductuales. (Cuadro 3).^{17,18}

Cuadro 3. Clasificación de las epilepsias de la ILAE (2010). Fuente: Allan H. Ropper, Martin A. Samuels, Joshua P. Klein: Adams Victor. Principios de neurología.

Clasificación de las epilepsias, ILAE (2010)	
Sindromática	No Sindromática
a) Periodo neonatal (p.ej. Epilepsia neonatal familiar benigna).	a) Epilepsias atribuidas a causas estructurales-metabólicas y organizadas con arreglo a ellas.
b) Lactancia (p.ej. síndrome de West, síndrome de Dravet, síndrome de Ohtahara).	b) Malformaciones en el desarrollo cortical (hemimegalencefalia, heteropías, etc).
c) Infancia (p.ej. Crisis febriles, síndrome Panaylotopoulos, epilepsia benigna con puntas centro temporales, Síndrome de Lennox Gastaut, epilepsia focal nocturna).	c) Síndrome neurocutáneos (complejo de esclerosis tuberosa, Sturge-Weber, etc).
d) Adolescente/adulto (p.ej. Epilepsias con ausencias juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsias mioclónicas progresivas).	d) Tumor, infección, traumatismo, angioma, daños prenatales y perinatales, apoplejía, etc.
e) Con relación menos específica con la edad (p.ej. Epilepsias reflejas).	
f) Constelaciones distintivas (p.ej. epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo, síndrome de Rasmussen, crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico).	

1.2.2. TERAPÉUTICA DE LA EPILEPSIA

Para un manejo eficaz de la epilepsia se tienen en cuenta un amplio abanico de variables, como la edad de inicio, el tipo de crisis, la etiología, la selección del fármaco antiepiléptico (FAE) adecuado y la susceptibilidad de respuesta del individuo. La tercera situación que puede presentarse en el tratamiento de esta enfermedad hace que el cuarto componente sea extremadamente importante: 1) Puede haber una reducción espontánea de la gravedad de la crisis; éstas se producen en proporciones variables según el tipo de crisis convulsiva; 2) El paciente epiléptico puede presentar una resistencia innata o adquirida al tratamiento farmacológico; y 3) Las crisis

epilépticas del paciente se controlan adecuadamente con el tratamiento farmacológico.¹⁹

El primer medicamento utilizado para tratar la epilepsia fue el bromuro a finales del siglo XIX. Sin embargo, debido a su extrema toxicidad, los barbitúricos ocuparon su lugar a principios del siglo XX. Desde entonces, estos FAE de primera generación han dado lugar a una amplia gama de medicamentos con diversas indicaciones terapéuticas para tratar distintos tipos de epilepsia y propiedades farmacológicas únicas (Anexo A), combinándose en una segunda y, últimamente, en una tercera generación (Figura 1), que se adaptan específicamente a cada tipo de epilepsia y tienen menos efectos secundarios (Anexo A).²⁰

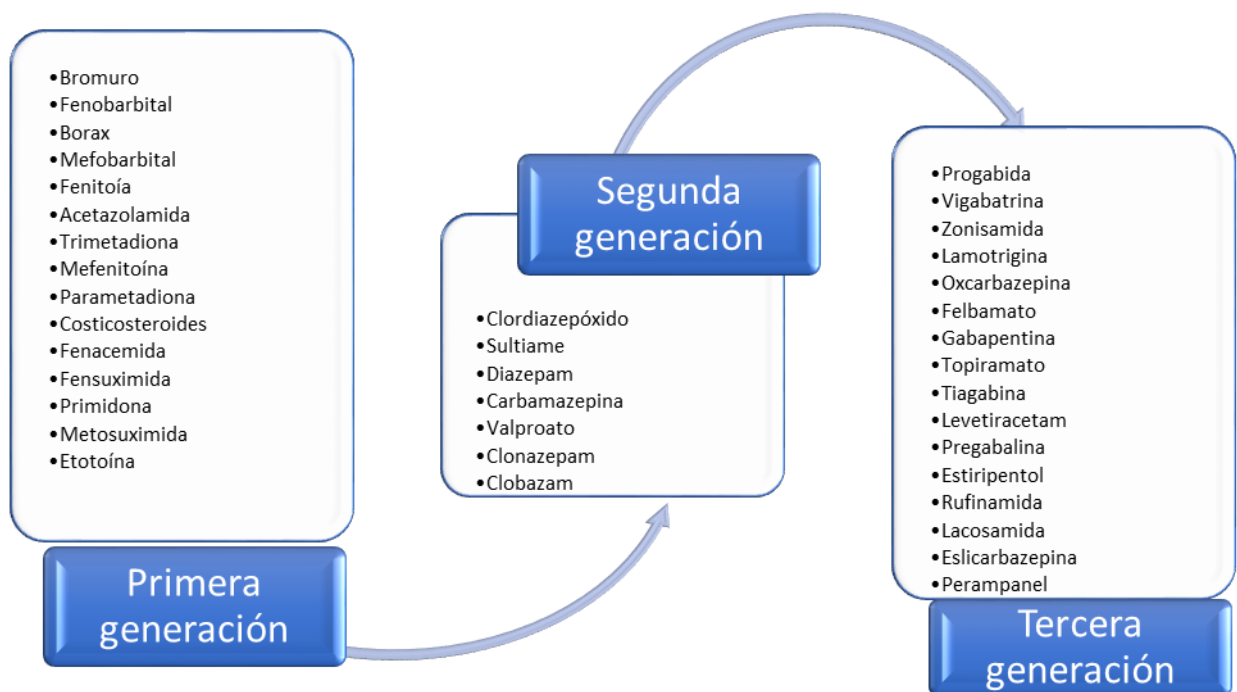


Figura 1. Representación de los FAEs y su relación con la generación a la que corresponden (Elaboración propia). Fuente: Yacubian, E. M. T., Contreras-Caicedo, G., & Ríos-Pohl, L. (2014). Tratamiento Farmacológico de las Epilepsias, 1era edición, página 51.

Las guías de práctica clínica en México recomiendan el uso de carbamazepina, levetiracetam y fenitoína como medicamentos de primera línea para el tratamiento de adultos con crisis focales, mientras que las poblaciones pediátricas refieren el uso de

ácido valproico, carbamazepina y topiramato para el tratamiento de crisis focales, y ácido valproico, topiramato y lamotrigina para el tratamiento de crisis generalizadas.^{21,23} En particular, estudios realizados en población pediátrica en México muestran que el FAE más frecuentemente utilizado en monoterapia es el ácido valproico (AVP), mientras que el FAE más frecuentemente utilizado en monoterapia en pacientes con epilepsia de inicio tardío en adultos fue difenilhidantoina (DFH).²⁰ Es importante destacar que se prefiere la monoterapia a la politerapia para el tratamiento a largo plazo de la epilepsia debido a los efectos secundarios de los medicamentos antiepilépticos.²⁰

Una vez determinado el mejor anticonvulsivante para el tipo concreto de crisis convulsiva, es importante explicar de forma completa, sencilla y concisa los riesgos y beneficios del tratamiento tanto a los pacientes como a sus familiares. Junto con las precauciones que debe tomar el paciente, se deben indicar las pruebas de laboratorio que se deben realizar y la frecuencia con la que se deben hacer; estas pruebas incluyen la medición de la cantidad del medicamento en suero y la realización de pruebas hematológicas y hepáticas mientras están bajo la supervisión del tratamiento. El objetivo debe ser siempre ayudar al niño a volver a una vida normal mediante el control de sus crisis epilépticas, preferiblemente utilizando un único medicamento (monoterapia) con el fin de disminuir los efectos colaterales.²⁵

1.3. FARMACOECONOMÍA Y EPILEPSIA

El primer estudio centrado en el estudio de la epilepsia a través de la perspectiva de la economía farmacéutica se llevó a cabo en 1977 para evaluar los beneficios y los costos de la utilización de la tomografía computarizada (TC) en pacientes con epilepsia por cefalea y epilepsia del lóbulo temporal.²⁶

Para evaluar el rendimiento y la rentabilidad en estos dos contextos clínicos, Carrera y sus colaboradores (1977) revisaron los exámenes de TC en 85 pacientes con dolor por cefalea y en 22 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. No se descubrieron pruebas de TC anormales en los pacientes que presentaban cefaleas, sin alteraciones

neurologicamente específicas. En cambio, el 34% de los pacientes con dolor de cabeza y síntomas neurológicos asociados presentaban estudios de TC anormales. No se realizaron pruebas de TC anormales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Los límites inferiores de los costos de búsqueda de casos para estos grupos se calcularon en \$ 4,363.00 \$ 500.00 y \$ 1,846.00 USD por paciente, respectivamente.²⁶

Aunque existe un gran número de investigaciones sobre los costos asociados con las personas con trastornos neurológicos, estos costos son especialmente bajos en el caso de las personas con epilepsia en edad pediátrica (Anexo B). Uno de estos estudios, descrito por Argumosa y colaboradores (2007), examinó los costos económicos de la epilepsia controlada y no controlada en España (población menor de 14 años). Y calcularon el coste medio anual de los niños con epilepsia controlada, siendo de \$2002.36 USD, frente al coste medio anual de los niños con epilepsia no controlada, que fue de \$5348.50 USD, es decir, 2,7 veces más que el primero.²⁷

Mientras que, en Latinoamérica, Pérez-Galdós et al. (2010) informaron de los costos de la epilepsia en una población hospitalizada cubierta por la Seguridad Social en Perú. Realizaron un estudio retrospectivo que incluyó 462 pacientes, de los cuales 247 eran hombres (53,5%), con una edad media de 40,7 años desviación estándar (DS) +/- 22,03, siendo el grupo de pacientes de 31 a 45 años el de mayor prevalencia (22,1%), observándose que los gastos anuales más caros (71%) para la población del estudio en 2006 fueron los gastos directos de la consulta especializada y los fármacos antiepilépticos. El gasto médico directo anual medio para la población del estudio fue de \$15,461 USD. Esto marca una pauta a la toma de decisiones sobre el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia y nos anima a buscar un tratamiento mejor en el futuro.²⁸

Aunque existen numerosos estudios que abordan este tema, no fue sino hasta 2006 que García-Conteras et al. En México reportaron los costos médicos directos asociados con la epilepsia parcial refractaria (EPR) en la población pediátrica de México (pacientes pertenecientes al IMSS, EPR > 12 años de edad, con más de dos

FAE y seguimiento de al menos un año, donde se determinó que los costos anuales de atención médica para los 72 pacientes en estudio fueron de \$190,486.00 USD, la contribución de la atención médica ambulatoria fue del 76%, mientras que la atención médica hospitalaria del 24%.²⁹ A pesar de estos estudios, la información es limitada, especialmente en países como España donde se han reportado estudios de costo-efectividad; sin embargo, en cohortes hipotéticas de 1,000 pacientes, donde se reportó que el costo de la atención médica es de \$184,274.00 € (\$200,311.00 USD) por paciente anualmente en pacientes con epilepsia parcial refractaria; en consecuencia concluyeron que pregabalina ofrece una mejor costo-efectividad que Levetiracetam por días adicionales de tiempo libre de crisis y por Años Ganados Ajustados por Calidad de Vida (AVAC).³⁰

Lo anterior también es mencionado en parte por Bolin y colegas (2012), quienes realizaron una búsqueda sistemática de literatura utilizando las bases de datos “Academic Search Complete”, “Econlit”, “EMBASE” y “MEDLINE” para buscar evaluaciones económicas de las FAE actuales. Los resultados que encontraron fueron los siguientes: El costo por AVAC ganado para los FAE más nuevos utilizados como tratamiento complementario, en comparación con la terapia estándar, fue de \$19,139.00 USD (Levetiracetam) y \$57,210.00 USD (Pregabalina) [valores del año 2010]; sin embargo, no había pruebas basadas en la evidencia para la viabilidad del felbamato, la oxcarbazepina o la tiagabina.³¹

1.4. GRUPOS RELACIONADOS CON EL DIAGNÓSTICO (GRD)

El panorama tradicional de la salud pública en México está cambiando como resultado de una transición demográfica y epidemiológica. Los Grupos Relacionados con el Diagnóstico (GRD), que establecen el costo de atención para diversos padecimientos que se atienden bajo intervenciones comparables, están siendo aplicados por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en respuesta a las exigencias de esta nueva realidad. Dado que los servicios hospitalarios representan cerca de la mitad del gasto sanitario, la eficiencia administrativa es esencial para garantizar el acceso a los mismos, mejorar su calidad y alcanzar los objetivos generales.³²

Los GRD son una herramienta de gestión que clasifica y agrupa los diagnósticos clínicos y terapéuticos de uso hospitalario. Permiten conocer con mayor precisión los diagnósticos por los que se atiende a la población, el número de pacientes tratados por cada diagnóstico y los costos por producto de atención. Pretenden mejorar las prácticas médicas, económicas y financieras de los hospitales para cumplir los dos objetivos principales de esta administración: garantizar la sostenibilidad financiera y mejorar la calidad y el confort de los servicios.³²

Esta herramienta internacional fue establecida en México por el IMSS, donde 2751 de todas las unidades médicas cuentan con información sobre su GRD específico para los años 2008 a 2014. Los GRD son un sistema de clasificación y agrupación de diagnósticos clínicos y tratamientos médicos y quirúrgicos para los pacientes que ingresan a recibir atención médica. Cada GRD se construye con base en los diagnósticos; para el GRD-IMSS 2014, la combinación de uno (I) representa la producción de las numerosas unidades hospitalarias del IMSS, mientras que la combinación de dos (II) representa las diversas características clínicas clasificadas en CIE-10, los procedimientos quirúrgicos realizados durante la estancia hospitalaria expresados en CIE-9-MC, e incluye el tipo y cantidad de los procedimientos de manera sistemática y significativa.³¹

Antes de 2014, se puede ver un panorama del gasto en el manejo de la epilepsia y sus complicaciones en México, marcado con los GRD 100, 101, 102 y 103 (ANEXO C). De acuerdo con el GRD del IMSS, el costo del manejo de una convulsión con complicaciones más severas tuvo un peso relativo (PR) de 1.3136484, indicando un gasto anual de \$45,000.00 MXN, mientras que el costo del manejo de convulsiones sin complicaciones más severas tuvo un PR de 0.8966039, indicando un gasto anual de \$30,000.00 MXN.³²

En concreto, los datos preliminares del grupo de estudio donde se determinó, de forma retrospectiva (de enero de 2014 a diciembre de 2015), el coste de los tratamientos de alta frecuencia en pacientes con epilepsia focal, con adecuado control de las

convulsiones, revelaron que el total de los costos directos médicos en la población con diagnóstico de epilepsia (según CIE 10 de G40.9), donde de 410 expedientes, solo cumplieron los criterios de inclusión 96 pacientes, 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. 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. 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.³³

En tratamiento farmacológico el Levetiracetam presentó un mayor porcentaje de control absoluto con 44%(n=20). El Ácido Valproico presentó mayor porcentaje en control parcial 8.9% (n=4), mientras que en control absoluto obtuvo 40% (n=18). Se determinaron los costos anuales, por método de microcosteo, se obtuvo un monto total de \$2,009,120.11MXN en el periodo de estudio. Se generó un gasto anual de \$1,004,560.00MXN en promedio, en el manejo de la población pediátrica con epilepsia. El monto total gastado en estudios clínicos fue de \$445,239.00MXN; el costo de consultas fue de \$166,830MXN; 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. 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. El uso del

Levetiracetam produjo un gasto total de \$1,354,866.00MN, \$700,612.00MN más que el Ácido Valproico.³³

Sin embargo, dado que la limitación del estudio impidió contabilizar la tasa de abandonos por reacciones adversas a medicamentos, las cuales se incluyeron en las variables del estudio, pero se reportaron como menores a 6% (sin especificar el tipo de reacción ni su gravedad), no fue factible determinar el impacto que esto hubiera tenido en la población de epilepsias pediátricas. Además, es importante señalar que la mayoría de los estudios sobre el tema se han enfocado en población en edad productiva y laboral; esto es así a pesar de que la epilepsia es reconocida como un problema de salud pública en México; sin embargo, no se han publicado los resultados de estudios sobre el impacto de las implicaciones económicas y farmacéuticas del padecimiento en edades pediátricas.³³

1.5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes es la epilepsia, que afecta entre 50 y 70 millones de personas en el mundo^{7,8, 9,10}. Actualmente, son escasos los estudios de evaluaciones económicas 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, que pueden llegar a generar costos elevados en su tratamiento^{27,28,29}.

Por lo tanto, 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, sino también desde el punto de vista de la efectividad y de la eficiencia; es decir, de la obtención de un beneficio social en términos de salud, a un costo razonable.

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 favorece en la calidad de vida, de los pacientes, optimizando el manejo terapéutico en la población pediátrica con epilepsia y se replantea una mejor aproximación terapéutica que aplica en la población de estudio, en consideración del costo de la misma, al proponer tratamientos de mayor costo-efectividad. Sin embargo, en México los estudios de farmacoeconomía en esta área son escasos, aun cuando la epilepsia es una enfermedad crónica, y es considerada un problema de salud pública. Por lo tanto, la relevancia de saber cuál es el medicamento más costo-efectivo para lograr un mejor apego con disminución de crisis, a un costo razonable, se vuelve prioritario para la población pediátrica con epilepsia.

1.6. JUSTIFICACIÓN

La epilepsia es un problema de salud pública. Esta es una enfermedad frecuente, crónica que puede llegar a ser incapacitante, y que *per se*, trae consecuencias neurobiológicas, que presentan un gran impacto social, económico, tanto para el paciente como a sus cuidadores. Por lo tanto, conocer los costos de la terapéutica de la epilepsia, así como la efectividad y eficiencia de los FAE, aumenta la conciencia en el médico tratante y personal de salud, de cómo afecta al individuo, a las instituciones y en general a la sociedad.

En este sentido, son necesarios estudios que permitan establecer líneas de investigación que contribuyan a establecer el costo-efectividad de los tratamientos farmacológicos derivados de esta enfermedad, así como generar información y aportar evidencia que auxilie al profesional de la salud en la toma de decisión en la terapéutica, con el fin de obtener un mejor apego al tratamiento y con ello mejor control de crisis, en los pacientes diagnosticados con esta patología.

CAPÍTULO II. MARCO METODOLÓGICO

2.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el costo-efectividad de los fármacos antiepilépticos en el manejo de la epilepsia no sindromática en población pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría (INP), del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2018??

2.2 OBJETIVOS

2.2.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar el costo-efectividad de los fármacos antiepilépticos en población pediátrica con epilepsia del INP, del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2018.

2.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las principales características clínicas de los pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática del 1 de enero 2008 al 31 de diciembre 2018 (etiología, tipo de crisis convulsivas, estudios clínicos, comorbilidades, desarrollo psicomotor, estrategias terapéuticas).
2. Identificar las estrategias terapéuticas en el manejo del paciente pediátrico con esta patología.
3. Describir los costos médicos directos, en los diferentes tipos de epilepsia, en monoterapia y biterapia.
4. Describir la efectividad de las estrategias terapéuticas (control de crisis), en los diferentes tipos de crisis epilépticas.
5. Analizar la relación costo/efectividad, de los tratamientos para el manejo de esta patología, dependiendo del tipo de crisis epiléptica.

2.3. HIPÓTESIS

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo no es necesario enunciar una hipótesis del tipo de hipótesis nula (H0) e hipótesis alternativa (H1). Cabe mencionar que al ser un estudio farmacoeconómico no son obligatorias, además de que la población de estudio abarca una enfermedad compleja al ser multifactorial, y presentarse en diferentes tipos, con abordajes terapéuticos diferentes se entró en la disyuntiva de que más que una hipótesis general, se debiese sugerir diversas hipótesis, algunas de estas las enuncio a continuación:

El tratamiento de AVP como terapéutica estándar en pediátricos con epilepsia no sindromática, no es superior, con valoración a efectividad, pero si es más económico.

El agregar los nuevos FAES a los tratamientos de base, será más costoso en pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática y de mayor efectividad.

2.4. DISEÑO DEL ESTUDIO: Evaluación económica de tipo costo-efectividad.

Tipo y diseño de estudio: Estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y analítico.

2.4.1. PERSPECTIVA DE LA EVALUACIÓN ECONÓMICA: Institucional.

El proyecto se llevó a cabo en el INP que es un organismo público descentralizado coordinado por la Secretaría de Salud, el cual se rige por medio de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad.

2.4.2. HORIZONTE TEMPORAL DEL ESTUDIO: 1 año (Periodo de estudio: 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2018).

2.4.3. TIPO DE COSTOS A CONSIDERAR: Costo médico directo.

2.4.4 MÉTODO DE COSTEO A APLICAR: Microcosteo.

El término “microcosteo” se refiere a la estimación detallada del uso de cada componente o recurso, así como su frecuencia, que luego se aplica al precio de cada uno de ellos para determinar el coste. Utilizar el método del microcosteo permite acercarse más a los datos reales sobre el uso y la gestión de la enfermedad.

2.5. POBLACIÓN OBJETIVO

- Pacientes pediátricos con epilepsia.

2.5.1. POBLACIÓN ELEGIBLE

- Pacientes pediátricos diagnosticados con epilepsia no sindrómica del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2018 del INP.

2.6. CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.6.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes de nuevo ingreso que hayan acudido a la consulta de neurología de la clínica de epilepsia del INP y tengan diagnóstico de epilepsia no sindrómica.
2. Que estén recibiendo tratamiento antiepiléptico.
3. Que el manejo terapéutico sea continuo y finalice con un seguimiento mínimo de seis meses.

2.6.2 Criterios de exclusión

1. Expedientes clínicos incompletos (Pacientes que presenten alguna irregularidad en cuanto a su información en el expediente clínico, tratamiento incompleto, dosis no especificada, control de crisis no registrado, notas hospitalarias faltantes, estudios de laboratorio o gabinete no consignados, aquellos donde exista resultado pero el estudio en físico no se encuentre dentro del expediente clínico, dado que no se puede especificar si el estudio se realizó dentro del instituto o de forma externa, generando un gasto de bolsillo).
2. Pacientes que presenten el diagnóstico de epilepsia sindrómica o presencia de estado epiléptico.

2.6.3. Criterios de eliminación

1. Expedientes de pacientes que abandonen la consulta de la clínica de epilepsia del INP (inasistencia de tres citas).

2. Pacientes en los que detecte falta de apego al tratamiento farmacológico (Que se reporte en el expediente clínico, o presenten niveles séricos infraterapéuticos).
3. Pacientes que cambien de antiepiléptico antes de 6 meses.

CAPÍTULO III. ANÁLISIS

3.1. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

El procedimiento general se desarrolló a través de tres fases:

Fase 1: Creación de hoja de recolección y llenado de la misma. Para llevar a cabo esta investigación se diseñó una hoja de recolección de datos, que nos permitió reunir la información correspondiente a las variables del estudio. Las variables de estudio se seleccionaron posteriormente, 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. La variable utilizada para medir la efectividad fue el control de crisis, basado 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). La efectividad del tratamiento se medirá en periodos de seis meses. Una vez aprobada la hoja de recolección, se procedió a la revisión y captura de los datos del expediente clínico; en esta parte se contó con el apoyo de los colaboradores de este 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 (versión 21). Con asesoría metodológica y estadística se capturaron los datos recolectados de los formatos previamente descritos y se realizaron pruebas intermitentes las cuales consistieron en medir resultados y verificar con respecto a las especificaciones. Según la situación, se realizaron con todo el resultado o sólo sobre muestras tomadas frecuentemente. Estas se realizaron una

vez terminada la base de datos en un plazo no mayor a una semana. Esto solo para asegurar el control estadístico, 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 se gestionó en la Dirección de Planeación del INP, el tabulador de cuotas correspondiente al último año de estudio. Se tomaron los costos médicos directos variables, estos en base al nivel socioeconómico 6N, el cual maneja el 100% del costo de los procedimientos y/o servicios realizados dentro del hospital. La clasificación socioeconómica se otorga por trabajo social en base al programa de Asignación de Clasificación Socioeconómica a los Usuarios de los Institutos Nacionales de Salud; el cual considera los porcentajes de cobro de acuerdo al nivel asignado; en el INP se aplican de la siguiente forma: nivel 1N (3%), nivel 2N (8%), nivel 3N (23%), nivel 4N (50%), nivel 5N (75%) y nivel 6N (100%). Es por esto que, para la realización del análisis de costos, solo se tomó el nivel 6N (100%). También se obtuvieron datos de relevancia clínica como el sexo, edad, peso, talla y antecedentes patológicos. Los datos obtenidos fueron ingresados en la base correspondiente. Primero se determinaron por frecuencia el tratamiento farmacológico más utilizado dependiendo del tipo de epilepsia. Obteniendo los FAEs más prescritos; a los cuales se les realizó el método de microcosteo. Por último, se realizó un análisis estadístico con desarrollo de modelos bivariados y multivariados (Anexo D).

3.2. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para este estudio no se realizó cálculo del tamaño de muestra ya que se trabajó con el total de expedientes de pacientes pediátricos que sean 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 2009 al 31 de diciembre de 2019 a consulta en el Servicio de Neurología por esta patología y cumplieron con los criterios de inclusión de

este estudio, por lo cual el tamaño de muestra fue a conveniencia, considerando que al ser un estudio de tipo evaluación económica se incluyó la mayor parte de la población posible. Existe un amplio rango en cuanto a tamaño de la muestra dependiendo el estudio de evaluación económica; se han reportado desde 225 pacientes (120 del grupo con epilepsia controlada y 105 con epilepsia no controlada por Argumosa y colaboradores (2000) en España²⁷, en México se reportaron 72 pacientes de epilepsia refractaria parcial²⁹ o 462 pacientes en Perú con epilepsia controlada y/o activa, así como refractaria²⁸, también se realizan proyecciones con cohortes hipotéticas de hasta 1000 pacientes³⁰.

3.3. VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables de estudio son descritas en el siguiente Cuadro 4.

Cuadro 4: Variables de estudio

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	VALORES DE LA VARIABLE
DEMOGRÁFICAS				
Edad	Cuantitativa	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.	Años	Dato numérico
Sexo	Nominal	Sexo, en términos Biológicos se refiere a la identidad sexual de los seres vivos, la distinción que se hace entre Femenino y Masculino	Femenino, Masculino	1 = Masculino. 2 = Femenino.
Nivel Socioeconómico	Ordinal	Estado referido al ingreso socioeconómico, indicado mediante un estudio realizado por trabajo social	N, X, 1,2,3,4,5,6	1 = 1 2 = 2 3 = 3 4 = 4 5 = 5 6 = 6 7 = INP 8 = K 9 = 1X 10 = 1XNG 11 = 1XSP
CLÍNICAS				
Etiología	Nominal	La etiología (del griego αιτιολογία, "dar una razón de algo" (αίτια "causa" + -λογία) es la ciencia que estudia las causas de las cosas.	No especificado, Genética, Desconocida, Estructural-metabólica.	1 = Genética 2 = Desconocida 3 = Estructural-metabólica 4 = No especificada
Electroencefalograma (EEG)	Nominal	Registro de superficie de la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Estudio de gabinete que permite el diagnóstico de epilepsia.	Normal, anormal, sin realizar	1 = Normal. 2 = Anormal. 3 = Sin realizar
Número de EEG	Cuantitativa	Número total de EEG realizados dentro del INP en el periodo de estudio.	Total, de estudios de encefalogramas.	Dato numérico
Tomografía axial computarizada (TAC)	Nominal	"Tomografía axial computarizada (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	Normal, anormal, sin realizar	1 = Normal. 2 = Anormal. 3 = Sin realizar

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES DE LA VARIABLE
		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 computarizada o TAC, aplicada al estudio del cuerpo humano, obtiene cortes transversales a lo largo de una región concreta del cuerpo (o de todo él). Computerizar significa meter datos para ser analizados mediante una computadora.		
Número de TAC	Cuantitativa	Número total de TAC realizadas dentro del INP en el periodo de estudio.	Total de estudios de TAC.	Dato numérico
Imagen por resonancia Magnética (IRM)	Nominal	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.	Normal, anormal, sin realizar	1 = Normal. 2 = Anormal. 3 = Sin realizar
Número de IRM	Cuantitativa	Número total de IRM realizados dentro del INP en el periodo de estudio.	Total de estudios de IRM	Dato numérico
Estudios de laboratorio	Nominal	Las pruebas de laboratorio examinan muestras de sangre, orina o tejidos corporales, estos usan un rango de valores que se considera normal. Se utilizan para realizar el diagnóstico y/o pronóstico de un paciente y generalmente, se pueden usar para medir el efecto de un medicamento, procedimiento o tratamiento en el cuerpo. Ej. Hemograma completo, Uroanálisis, Perfil renal: Nitrógeno de urea, Creatinina, Ácido úrico, Proteína total, albúmina/globulina calcio, glucosa, Perfil lipídico: Colesterol, LDL; HDL; triglicérido, Perfil hepático: Bilirrubina, total y directa, AST, LDH, TSH, T3, T4, Panel básico metabólico: Electrolitos, glucosa, nitrógeno de urea, creatinina	Estudios de laboratorio realizados dentro del INP en el periodo de estudio	Texto
Otros estudios de gabinete	Nominal	Los estudios de gabinete son los procedimientos que requieren de un equipo especializado para realizar el diagnóstico y/o pronóstico de un paciente y generalmente, se pueden usar para medir el efecto de un medicamento, procedimiento o tratamiento en el cuerpo. Ej. Tomografía por Emisión de Positrones (PET), Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC), Potenciales Evocados Visuales (PEV), Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS), etc.	Estudios de gabinete realizados dentro del INP en el periodo de estudio	Texto

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES DE LA VARIABLE
Tipo de crisis	Nominal	Crisis convulsiva con síntomas particulares dependiendo del área del cerebro afectada, esta es referida de acuerdo a los reportes de la Liga Internacional Contra la Epilepsia.	Focal Generalizada	1. Focal 2. Generalizada.
EFFECTIVIDAD Y APLICACIONES PARA EFICIENCIA				
Ingreso a Urgencias	Cuantitativa	Se mide en base a la cama no censable, la cual es la que se destina a la atención transitoria o provisional para observación del paciente, iniciar tratamiento o intensificar la aplicación de procedimientos médico-quirúrgicos. • También es denominada cama de tránsito y cuya característica fundamental es que no genera egresos hospitalarios. Aquí se incluyen las camas de urgencias, de terapia intensiva, de trabajo de parto, corta estancia, camillas, canastillas, cunas de recién nacido	Número registrado de Hora Urgencias en el expediente clínico	Dato numérico
Diagnóstico actual	Nominal	Arte o acto de conocer la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas y signos.	Tipo de crisis y/o síndrome epiléptico	Texto
Control de crisis	Ordinal	Control absoluto de las crisis: Ausencia de crisis de tipo epiléptico debido a la administración de fármacos antiepilépticos. Control parcial de las crisis: Reducción del 50% o más de las crisis de tipo epiléptico debido a la administración de fármacos antiepilépticos. No control de las crisis: Ausencia de cambios en manifestación de crisis de tipo epiléptico debido a la administración de fármacos antiepilépticos.	Absoluto, Parcial, No control	1= Absoluto (ausencia de crisis). 2= Parcial (disminución de las crisis al 50%). 3 = No control (sin cambio).
Tipo de terapia actual	Nominal	Tipo de terapia con Fármacos Antiepilépticos	Monoterapia, Politerapia, Sin fármaco	1 = Monoterapia 2 = Politerapia
Tratamiento farmacológico	Nominal	Tratamiento mediante fármacos antiepilépticos los cuales son un grupo de medicamentos que se usan para tratar la epilepsia. El mecanismo de acción es propio de cada antiepiléptico. Suelen actuar reduciendo la actividad eléctrica anormal del cerebro y aumentando la cantidad de neurotransmisores. Cada tipo de crisis epiléptica se trata con un medicamento diferente. A veces hace falta asociar más de uno para que cedan las crisis.	Acetazolamida, Ácido Valpróico, Carbamazepina, Etosuccimida, Fenitoina sódica, Fenobarbital, Gabapentina, Lamotrigina, Levetiracetam, Oxcarbazepina, Topiramato, Vigabatrina, Valproato, Valproato de Magnesio, Valproato de Potasio, Valproato de Sodio, No consignado	1= Acetazolamida 2= Ácido Valpróico 3= Carbamazepina 4= Etosuccimida 5 = Fenitoina sódica 6 = Fenobarbital 7 = Gabapentina 8 = Lamotrigina 9 = Levetiracetam 10 = Oxcarbazepina 11 = Topiramato 12 = Vigabatrina 13 = Valproato 14 = Valproato de Magnesio 15 = Valproato de Potasio 16 = Valproato de Sodio 17 = No consignado
Dosis del tratamiento farmacológico	Cuantitativa	En farmacología se entiende por dosis la cantidad de principio activo de un medicamento, expresado en unidades de volumen o peso por unidad de toma en función de la presentación, que se administrará de una vez. También es la cantidad de	Dato numérico expresado en: mg/Kg/d	Dato numérico expresado en: mg/Kg/d

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES DE LA VARIABLE
		fármaco efectiva		
Fecha del tratamiento	Cuantitativa	Indicación del tiempo en que se hace u ocurre una cosa, especialmente la que Figura en una carta o en un documento señalando el día, el mes y el año.	Fecha del tratamiento	Dato numérico con representación de fecha: dd/mm/aaaa.
Desarrollo psicomotor	Ordinal	Patrón de desarrollo de habilidades motoras y psíquicas del ser humano.	Normal, anormal, No consignado	1 = Normal 2 = Anormal 3 = No consignado
Presencia de efectos adversos	Nominal	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia. La causa de los efectos adversos no es necesariamente el medicamento o el tratamiento. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una RAM es «cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas»	Presencia de efectos adversos por medicamentos	1=Si 2=No 3=No Consignado
Tipo de efecto adverso	Nominal	Ellos pueden ser: Agudos (Dosis-Dependiente), Crónicos (Tardíos), Idiosincráticos	Tipo de efectos adversos por medicamentos.	1=Agudos (Dosis-Dependiente) 2=Crónicos (Tardíos) 3= Idiosincráticos 4=No presente 5=No consignado
COSTOS				
Actividad económica del cuidador	Nominal	Actividad económica que realiza el Cuidador principal del paciente. Basados en la clasificación Socioeconómica del hospital.	Ama de casa, Profesionista, Comerciante, Empleador	1=Ama de Casa 2=Profesionista 3=Comerciante 4= Empleado 5=Otro 6=No consignado
Cuidador	Nominal	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.	Papá, Mamá, Abuelos, Primos, Hermanos, No familiar	0=No consignado 1= Padre 2= Madre 3= Abuelos 4= Primos 5=Hermanos 6=No familiar 7=Otro
Actividad económica del jefe de familia	Nominal	Actividad económica que realiza el Jefe de familia principal basados en la clasificación Socioeconómica del hospital	Desempleados, becarios, trabajadores No Calificados, Oficiales, Operarios, Artesanos, Trabajadores de los Servicios y Vendedores de Comercio; Operadores De Instalaciones Maquinas, Agricultores; Trabajadores Agropecuarios y Pesqueros	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
Costos de hospitalización	Numérica continua	Costos por día en hospitalización. Estos incluyen la comida,	Moneda Nacional	Cantidad en MXN

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	VALORES DE LA VARIABLE
		medicamentos y otros procedimientos realizados durante el periodo de hospitalización		
Costos de ingreso a urgencias	Numérica continua	Costo por día en área de urgencias. Medicamentos y otros procedimientos realizados durante el periodo que el paciente permaneció en el área de urgencias	Moneda Nacional	Cantidad en MXN
Costo del medicamento	Numérica continua	El costo de los medicamentos será considerado para el FAE de elección y se tomará en base a la dosificación indicada en el expediente en clínico.	Moneda Nacional	Cantidad en MXN
Costo de la consulta	Numérica continua	El costo de la consulta se tomará en base a lo indicado en el tabulador del INP del año que corresponda y será en base al tipo de consulta que este indicada en el expediente.	Moneda Nacional	Cantidad en MXN
Costo de intervenciones quirúrgicas	Numérica continua	El costo de las intervenciones quirúrgicas se tomará en base a lo indicado en el tabulador del INP del año que corresponda	Moneda Nacional	Cantidad en MXN
Costo de materiales hospitalarios	Numérica continua	El costo de materiales hospitalarios se tomará en base a lo indicado en el tabulador del INP del año que corresponda	Moneda Nacional	Cantidad en MXN
Costos de estudios clínicos	Numérica continua	El costo de los análisis de laboratorio y cultivos microbiológicos, así como de estudios de imágenes y otros estudios (Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Cerebral (PEATC), Potenciales Evocados Visuales (PEV), Potenciales Evocados Somatosensoriales (PESS), otros).se tomará en base a lo indicado en el tabulador del INP del año que corresponda	Moneda Nacional	Cantidad en MXN
Costos de interconsultas	Numérica continua	El costo de la interconsulta se tomará en base a lo indicado en el tabulador del INP del año que corresponda y será en base al tipo de consulta que esta indicada en el expediente.	Moneda Nacional	Cantidad en MXN
Total de costos médicos directos variables	Numérica continua	El total de 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.	Moneda Nacional	Cantidad en MXN

FUENTE: Elaboración propia en base al análisis del estudio.

3.4. ANÁLISIS FARMACOECONÓMICO DE LOS DATOS

El análisis 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 1 año, por

método de microcosteo, 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; se basó en el Tabulador de costos del INP correspondiente al último año de estudio.

Dentro de los precios del abordaje terapéutico de los pacientes con epilepsia se les asignó una variable por cada costo, tanto al FAE, a los estudios clínicos (estudios de laboratorio, imagen y otros), hospitalización (medicamentos, insumos, procedimientos y honorarios profesionales). Se calculó el costo de acuerdo con cada procedimiento, basados en los tabuladores de cuotas del INP, considerando este estudio desde una perspectiva institucional. Los costos se estimaron de acuerdo al tabulador del último año de estudio, con la finalidad de homologar los mismos. El manejo clínico por intervención del área médica se asignó como honorarios profesionales de acuerdo con el número de consultas que el paciente tendrá dentro del Instituto. El precio del FAE se calculó de forma anual, basados en el gramaje total, resultado de la dosis asignada y al 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 del manejo clínico-terapéutico en la población pediátrica con epilepsia no sindrómica atendida en el INP, correspondiente al periodo de estudio, fue obtenido con base al tabulador de cuotas del INP, debido a la perspectiva institucional del presente proyecto. Este valor relativo de la intervención se expresa habitualmente como el cociente que se obtiene al dividir el coste neto de la intervención por su efectividad, la cual es el denominador y se obtendrá en base al promedio de la efectividad presentada por cada fármaco antiepiléptico durante el periodo de estudio. Este cociente se conoce habitualmente como «coste-efectividad incremental» (CEI). En general, las intervenciones con CEI bajos son coste-efectivas (eficientes), ya que tienen un menor coste por cada unidad

de efectividad que producen. Por otro lado, las intervenciones con CEI altos son menos eficientes.

Los datos obtenidos fueron expresados como frecuencias y porcentajes de las variables estudiadas, en el caso particular de edad se utilizó la media como medida de tendencia central, esto en referencia al análisis univariado de los datos estudiados. Por último, se construyó un diagrama de plano costo-efectividad en una hoja de cálculo de Excel. El plano costo-efectividad es útil para analizar problemas de decisión secuenciales bajo incertidumbre. Al usar fórmulas para sumar los flujos de efectivo se obtuvieron valores de resultado y para calcular los valores de reversión para determinar la estrategia óptima, esto es una herramienta que permitió la selección de la terapia con mejor costo y efectividad, además de permitir evaluar diferentes opciones cuando los costos difieren y hay incertidumbre sobre los resultados.

Las variables utilizadas se muestran en el Cuadro 4 donde se expresa la definición operacional y conceptual de las mismas, así como su forma de medición dentro del estudio, al ser un microcosteo, la medición de los costos se realizó de forma exhaustiva y detallada, como se puede ver en el Anexo E.

Los objetivos se desarrollaron de la siguiente forma:

1. Se describieron las principales características clínicas de los pacientes pediátricos con epilepsia no sindrómica del 1 de enero 2008 al 31 de diciembre 2018 (etiología, tipo de crisis convulsivas, estudios clínicos, comorbilidades, desarrollo psicomotor, estrategias terapéuticas), mediante el uso de las variables demográficas y clínicas (sexo, nivel socioeconómico, etiología, desarrollo psicomotor) presentadas en el Cuadro 4, de donde se realiza un análisis descriptivo de sus principales frecuencias y porcentajes.
2. Se identificaron las estrategias terapéuticas en el manejo del paciente pediátrico con esta patología, mediante las variables clínicas de tipo de terapia actual, tratamiento farmacológico, dosis del tratamiento y fecha del tratamiento, las cuales se describen en el Cuadro 4.

3. Se describieron los costos médicos directos, en los diferentes tipos de epilepsia, en monoterapia y biterapia utilizando las variables de Costos de hospitalización, costos de ingresos a urgencias, costo del medicamento, costo de la consulta, costo de materiales hospitalarios, costos de estudios clínicos, costos de interconsultas, también se analizaron las variables de numero de estudios clínicos, número de EEG, número de TAC, descritas en el Cuadro 4.
4. Se obtuvo la efectividad de las estrategias terapéuticas (control de crisis), en los diferentes tipos de crisis epilépticas, se analizó también el desarrollo psicomotor y el numero de hospitalizaciones, presencia de efectos adversos y tipo de efecto adverso.
5. Finalmente se analizó la relación costo-efectividad, de los tratamientos para el manejo de esta patología, dependiendo del tipo de crisis epiléptica, mediante el calculo de la razón costo-efectividad como se describe en el apartado previo.

3.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio es derivado del proyecto, con número institucional 059/2018, aprobado por los Comités de Investigación y de Ética del INP. Este estudio fue conducido de acuerdo con los principios éticos originados en las guías de buenas prácticas clínicas (ICH y GCP) y en cumplimiento de los requerimientos regulatorios locales vigentes. Los datos recolectados durante la investigación fueron estrictamente de carácter científico e informativo, donde se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados.

CAPÍTULO IV. RESULTADOS

En la presente investigación se trabajó con 682 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 2008 al 31 de diciembre de 2018 a consulta por esta patología. Cabe mencionar que, en una primera búsqueda intencionada de los pacientes comprendidos entre el periodo de enero 2008 a diciembre 2018, se obtuvo un registro en el servicio de archivo clínico de un total de 1362 expedientes de pacientes atendidos con diagnóstico de epilepsia, con clasificación CIE 10 de G40.9.

Se obtuvieron 682 pacientes con criterios de inclusión, de los cuales 605 pacientes presentaron epilepsia no sindromática y 77 fueron diagnosticados como epilepsia sindromática. La población de epilepsia no sindromática utilizada para esta investigación fue de 605 pacientes (Cuadro 5).

Cuadro 5: Motivos de exclusión de pacientes con diagnóstico de epilepsia durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018 (n=1362).

Motivo de Exclusión	Frecuencia
Sin diagnóstico de epilepsia	193
No cumplían 6 meses de Tx	191
Datos faltantes	175
Digitalización	83
Defunción	40

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

4.1. Características demográficas de la población con epilepsia no sindromática del INP.

De los 605 pacientes, 54.1% (n=327) eran del sexo masculino y 45.9% (n=278) del sexo femenino. Media de edad de 3.1. En cuanto al nivel socioeconómico, los estratos se representaron de la siguiente forma: 40.1% (n=243) de pacientes en el Nivel 2,

32.8% (n=199) en el nivel I, 12.7% (n=77) en el Nivel 3, 1.6% (n=10) en el Nivel 6, 0.8% (n=5) Nivel 4 y 0.1% (1) Nivel 5, finalmente se encontró 11.6% (n=70) en el nivel 1X el cual se encuentra por debajo del menor de los niveles referenciados en la clasificación socioeconómica.

En la población de estudio predominó la etiología estructural-metabólica con 56.4% (n=342), seguido por un 15.5% (n=94) de desconocida y 10.9% (n=66) de genética. Además, en esta población se observó un 64.4% (n=390) de crisis focales, 19.6% (n=119) de crisis focales secundariamente generalizadas y un 14.4% (n=87) de generalizadas. El 66.1% (n=400) de los pacientes fueron tratados con monoterapia, 23.4% (n=142) con biterapia y 10.4% (n=63) con politerapia (Cuadro 6).

Cuadro 6: Datos demográficos de pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018 (n=605).

VARIABLES	% (n)
Sexo	
Masculino	54.1% (327)
Edad al dx	3.07(+/-0.17) mín. 1 día – máx. 17 años
Nivel socioeconómico	
1N	34.1% (57)
1X	7.1% (12)
2N	43.1% (72)
3N	13.1% (22)
Control de Crisis	
Absoluto	58.1% (351)
Parcial	25.1% (152)
No control	9.9% (60)
Tipos de Crisis	
Focal	64.4% (390)
Generalizada	14.4% (87)
Focal secundariamente generalizada	19.6% (118)
Etiología	

Estructural-metabólica	56.4% (341)
Desconocida	15.5% (94)
Genética	10.9% (66)

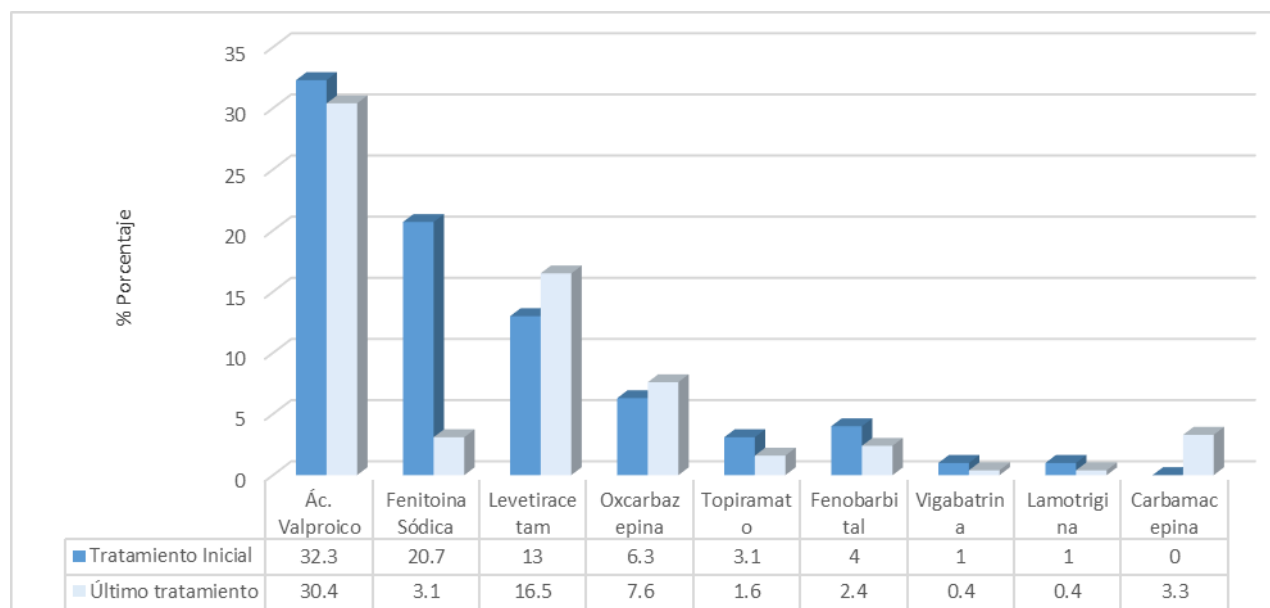
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

4.2. Estrategias farmacológicas de la población con Epilepsia No sindrómica del INP.

En la población de 605 pacientes, se detectaron que los fármacos más prescritos en monoterapia de la consulta de epilepsia, tanto en tratamiento inicial y último tratamiento; el fármaco más prescrito fue el Ácido Valproico (AVP) con un 32.3% (n=195) en terapéutica inicial, así como en último tratamiento 30.4% (n=184), seguido del Levetiracetam (LEV) 13% (n=79) en tratamiento inicial y 16.5% (n=100) en último tratamiento, Fenitoína Sódica (DFH) 20.7% (n=125) y 3.1% (n=19); Oxcarbazepina (OXC) 6.3 % (n=38) 7.6% (n=46); Topiramato (TPM) 3.1% (n=19) 1.6% (n=10); Fenobarbital (FB) 4%(n=24), 2.4% (n=15); Vigabatrina VGB 1%(n=6), 0.4% (n=3); Lamotrigina (LTG) 1% (n=6), 0.4% (n=3); Carbamazepina (CBZ) 3.3% (20 n=) en el tratamiento final (gráfico 1). En base a estos resultados se observó la frecuencia de estos fármacos dependiendo del tipo de crisis epiléptica que presentaba cada paciente observando nuevamente al AVP como FAE más prescrito para todos los tipos de crisis: focal, focal secundariamente generalizada, generalizada (Cuadro 7)).

Además, se realizó una búsqueda de las biterapias utilizadas en la población de estudio obteniendo un total de 23 combinaciones, las combinaciones más frecuentes fueron AVP/LEV (40), LEV/OXC (14), AVP/TPM (13), AVP/OXC (12), AVP/VGB (10), AVP, CBZ (9), las combinaciones menos frecuentes fueron CBZ/LMT, CBZ/TPM, CBZ/FB, DFH/FB, LMT/LEV, AVP/LCM (Cuadro 8).

Gráfico 1: Distribución del tratamiento farmacológico en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018 (n=605).



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

Cuadro 7: Distribución del tratamiento farmacológico por tipo de crisis presentado en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018 (n=605).

FAE	Crisis Focal	Crisis Generalizada	Crisis Focal secundariamente generalizada	Total
Ac. Valproico	112	36	36	184 (30.4%)
Levetiracetam	68	15	17	100 (16.5%)
Oxcarbazepina	31	6	9	46 (7.6%)
Carbamazepina	9	6	6	20 (3.3%)
Fenitoína Sódica	12	3	4	19 (3.1%)
Fenobarbital	10	3	2	15 (2.4%)
Topiramato	6	1	3	10 (1.6%)

Lamotrigina	2	0	1	3 (0.4%)
Vigabatrina	2	1	0	3 (0.4%)
TOTAL	250	67	76	400

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

Cuadro 8: Biterapias presentadas en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de enero del 2008 a diciembre del 2018 (n=605).

	COMBINACIONES EN BITERAPIA	FRECUENCIA
1	Ac. Valproico/Levetiracetam	40
2	Levetiracetam/Oxcarbazepina	14
3	Ac. Valproico/Topiramato	13
4	Ac. Valproico/Oxcarbazepina	12
5	Ac. Valproico/Vigabatrina	10
6	Ac. Valproico/Carbamazepina	9
7	Oxcarbazepina/Topiramato	5
8	Ac. Valproico/Fenitoína Sódica	6
9	Ac. Valproico/Fenobarbital	3
10	Levetiracetam/Vigabatrina	3
11	Fenobarbital/Levetiracetam	2
12	Lamotrigina/Topiramato	2
13	Levetiracetam/Fenitoína Sódica	2
14	Levetiracetam/Lacosamida	2
15	Ac. Valproico/Lamotrigina	4
16	Carbamazepina/Levetiracetam	4
17	Levetiracetam/Topiramato	4
18	Carbamazepina/Lamotrigina	1
19	Carbamazepina/Topiramato	1
20	Carbamazepina/Fenobarbital	1

COMBINACIONES EN BITERAPIA		FRECUENCIA
21	Fenitoína Sódica/Fenobarbital	1
22	Lamotrigina/Levetiracetam	1
23	Ácido valproico/Lacosamida	1
Total general		142

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

4.3. Determinación de los costos médicos directos en monoterapia y biterapia de la población con Epilepsia no Sindromática del INP.

4.3.1. Monoterapia

Utilizando la población de estudio inicial de 605 pacientes con epilepsia no sindromática, se analizaron la totalidad de estos para poder realizar el análisis de farmacoeconómico. Se determinaron dos grupos de estudio considerando monoterapia con 400 pacientes y bi-terapia con 98, el resto de la población de 107 pacientes correspondieron a poli-terapia variada. Sin embargo, al realizar el análisis de monoterapia por método de microcosteo, se detectó que algunos expedientes correspondientes a la parte retrospectiva presentaron en los años más antiguos datos faltantes (altas por mayoría de edad, defunción o abandono del tratamiento). Dentro del análisis de microcosteo, de los 400 expedientes solo 210 cumplieron criterios de inclusión; AVP n=109, LEV n=58, OXC n=21, FB n=8, DFH n=8, CBZ n=4, TPM n=2, todos considerados para monoterapia (Cuadro 9).

En los 210 pacientes tratados con monoterapia, los costos anuales generados por esta patología se determinaron por el método de microcosteo, con un horizonte temporal de un año, se obtuvo un monto total de \$4,703,150.02MXN. El monto total gastado en estudios clínicos fue de \$1, 670,918.00MXN; el costo de consultas fue de \$1,103,299.00MXN; mientras que el costo por hospitalización alcanzó los \$1,128,371.98MXN. El costo por medicamento, el cual se consideró de forma anual ascendió a \$800,561.04MXN (Cuadro 10).

Los pacientes con prescripción de AVP como fármaco de base (51.9%) gastaron en estudios clínicos \$724,902.00MXN, donde \$634,684.00MXN pesos fueron en consultas y \$439,557.94MXN en hospitalización. El gasto que produjo comprar el AVP como medicamento fue de \$351,366.73MXN. En total este medicamento generó \$2,150,510.67MXN gastados por esta patología, durante el periodo de estudio (Cuadro 10 y 11).

Los pacientes con LEV como FAE principal (27.6%) presentaron un gasto en estudios clínicos de \$462,453.00MXN, \$220,102.00MXN en consultas y \$525,700.76 MXN en costos por hospitalización. El costo por el medicamento fue de \$379,692.03 MXN. El uso del LEV produjo un gasto total de \$1,587,947.79MXN (Cuadro 10 y 11).

Los pacientes que utilizaron OXC como fármaco de base (10%), estos gastaron en estudios clínicos \$222,958.00MXN, donde \$71,298.00.00MXN pesos fueron en consultas y \$18,587.90MXN en hospitalización. El gasto que produjo comprar el OXC como medicamento fue de \$57,858.75MXN. En total este medicamento generó \$370,702.65MXN gastados por esta patología, durante el periodo de estudio (cuadro 10 y 11).

La población con tratamiento farmacológico de FB (3.8%) presentaron un gasto en estudios clínicos \$66,832.00MXN, \$40,472.00MXN en consultas y \$41,694.00MXN en costos por hospitalización. El costo por el medicamento fue de \$1,764.38 MXN. La utilización de FB produjo un gasto total de \$150,762.38MXN.

Los pacientes que utilizaron DFH como fármaco de base (3.8%) gastaron en estudios clínicos \$84,739.00MXN, donde \$40,550.00MXN pesos fueron en consultas y \$48,278.30 MXN en hospitalización. El gasto que produjo comprar el DFH como medicamento fue de \$3,866.74MXN. En total este medicamento generó \$177,434.04MXN gastados por esta patología, durante el periodo de estudio (cuadro 10 y 11).

A población con tratamiento de CBZ como FAE principal (1.9%), gastaron en estudios clínicos \$72,263.00MXN, \$81,199.00MXN en consultas y \$ 54,553.08 MXN en costos por hospitalización. El costo por el medicamento fue de \$4,479.84MXN. El uso del CBZ produjo un gasto total de \$ 212,494.92 MXN. Finalmente, los pacientes con TPM como FAE principal (0.9%), gastaron en estudios clínicos \$36,771.00MXN, \$14,994.00MXN en consultas, sin datos para determinar costos por hospitalización. El costo por el medicamento fue de \$1,532.57MXN. El empleo del TPM produjo un gasto total de \$53,297.57MXN (Cuadro 10 y 11).

Cuadro 9: Distribución de la población de pacientes pediátricos con epilepsia no sindromática tratados con monoterapia (n=210).

Variables	% (n)
Sexo	
Masculino	54.3% (114)
Edad al dx	
	3.57 (+/-0.12) Mín. 2 días -máx. 17
Nivel socioeconómico	
1N	33.3% (70)
1X	6.7% (14)
2N	45.2% (95)
3N	3.3% (7)
Control de Crisis	
Absoluto	67.6% (142)
Parcial	29% (61)
No control	9.9% (60)
Tipos de Crisis	
Focal	66.2% (139)
Generalizada	16.2% (34)
Focal secundariamente generalizada	15.7% (33)
Etiología	
Estructural-metabólica	58.1% (122)
Desconocida	18.1% (38)
Genética	11.9% (25)

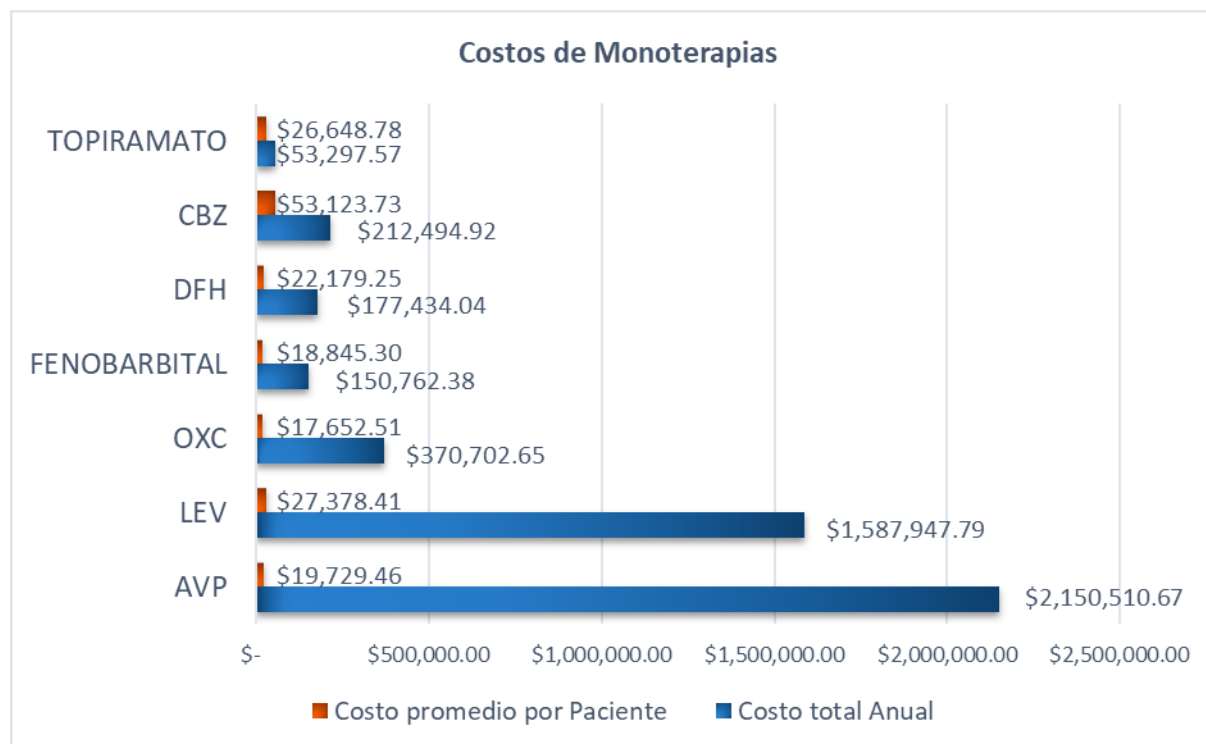
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 10: Costos Médicos directos de las Monoterapias en epilepsia no sindrómica (n=210).

FAE	N° de Pacientes	Costo del medicamento	Costo hospitalización	Costo de Consultas	Costos de estudios clínicos	Costo total
AVP	109	\$351,366.73	\$ 439,557.94	\$634,684.00	\$724,902.00	\$ 2,150,510.67
LEV	58	\$379,692.03	\$ 525,700.76	\$220,102.00	\$462,453.00	\$ 1,587,947.79
OXC	21	\$ 57,858.75	\$ 18,587.90	71,298.00	222,958.00	370,702.65
FB	8	\$ 1,764.38	\$ 41,694.00	40,472.00	66,832.00	150,762.38
DFH	8	\$ 3,866.74	\$ 48,278.30	40,550.00	84,739.00	177,434.04
CBZ	4	\$ 4,479.84	\$ 54,553.08	81,199.00	72,263.00	212,494.92
TPM	2	\$ 1,532.57	\$ -	14,994.00	36,771.00	53,297.57
TOTAL MONOTERAPIA	210	\$800,561.04	\$1,128,371.98	1,103,299.00	1,670,918.00	\$ 4,703,150.02

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

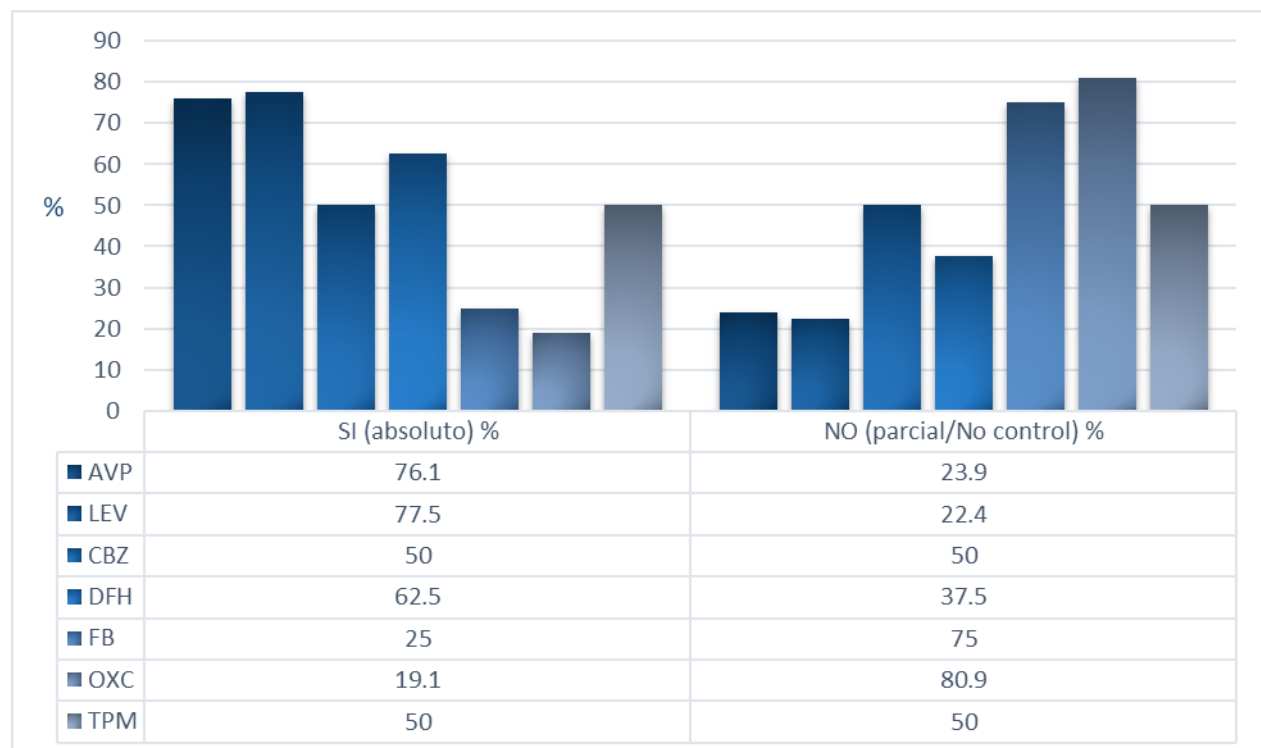
Gráfico 2: Costos promedio por paciente comparado con el costo total anual de las monoterapias en epilepsia no sindrómica, (n=210).



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

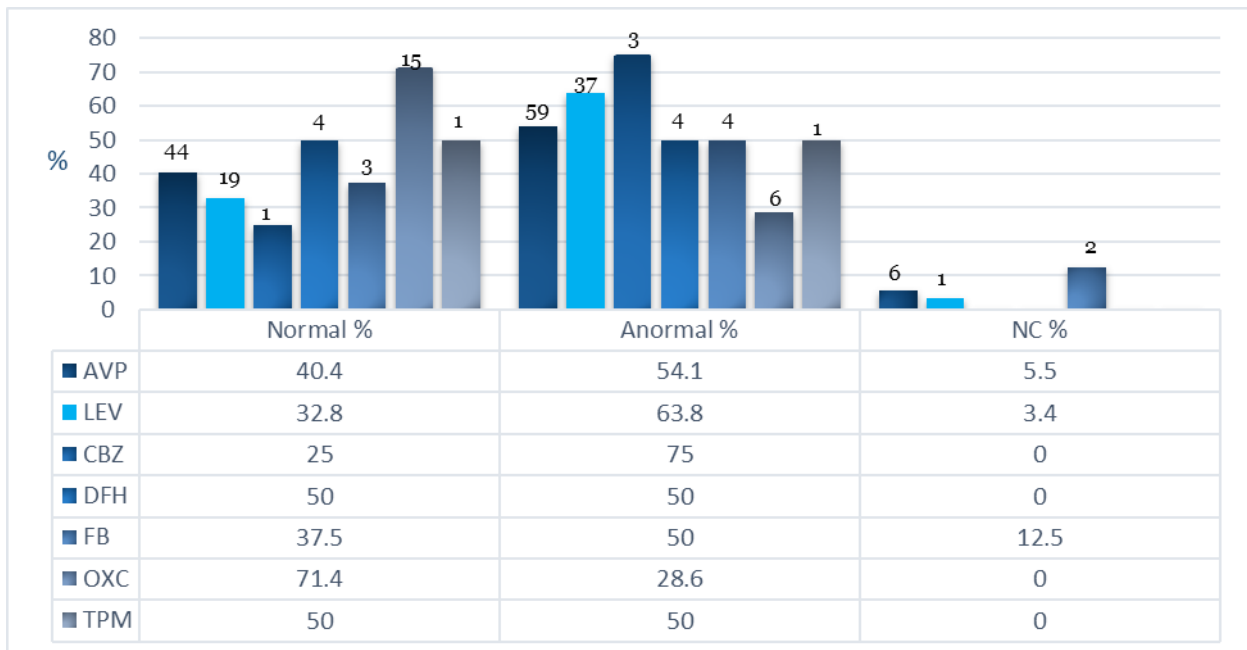
Con base en las variables clínicas estudiadas, la efectividad de los fármacos antiepilépticos se determinó con la variable de control de crisis, si presentaron o no hospitalización, y el tipo de crisis epilépticas, comparando estas con el tratamiento mono terapéutico prescrito en los pacientes. De 210 pacientes se obtuvieron las siguientes frecuencias de control absoluto que se obtuvo en base a la frecuencia total del fármaco entre la frecuencia de control absoluta obtenida: AVP 76.1% (n=83), LEV 77.5% (n=45), CBZ 50% (n=2), DFH 62.5% (n=5), FB 25% (n=2), OXC 19.1% (n=4), TPM 50% (n=1). Mientras que la hospitalización presentada fue de: AVP 43.1% (n=47), LEV 48.3% (n=28), CBZ 75% (n=3), DFH 87.5% (n=7), FB 62.5% (n=5), OXC 42.9 (n=9), finalmente TPM no presento hospitalizaciones, pero cabe resaltar que su frecuencia absoluta de este fármaco es de solo 2 pacientes. Los resultados obtenidos también mostraron que el tipo de crisis Focal fue predominante en todas las terapéuticas (gráfico 3, 4 y 5).

Gráfico 3 Distribución del control de crisis vs FAE en pacientes con epilepsia no sindromática durante el periodo de estudio (n=210).



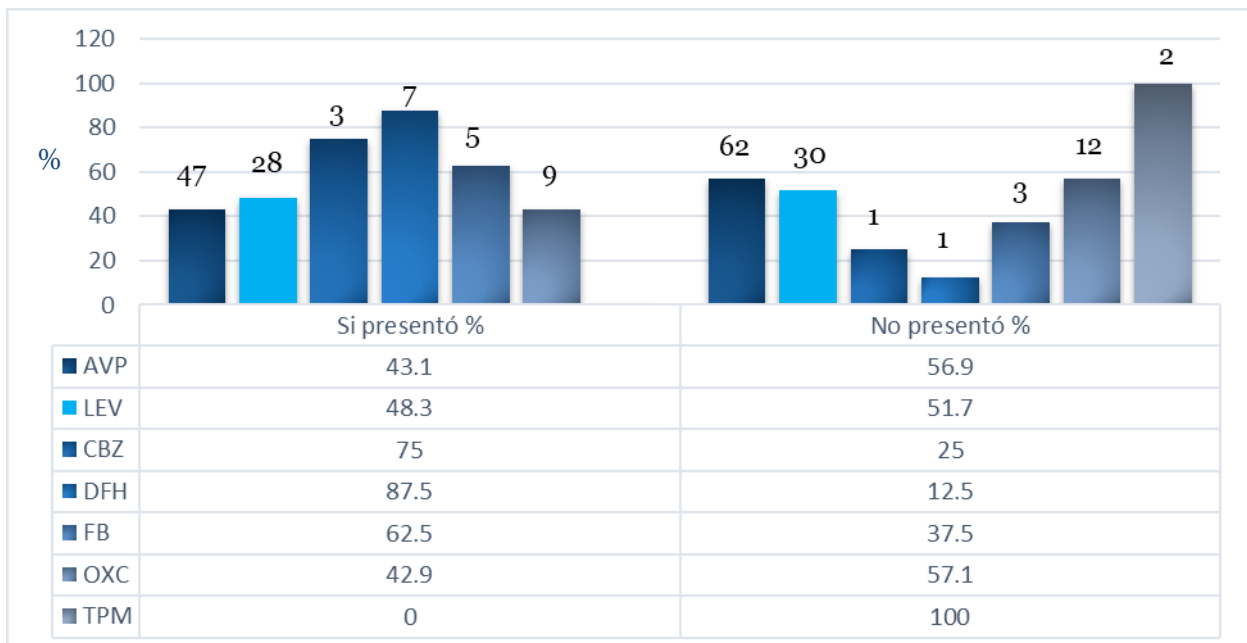
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 4. Distribución del Desarrollo psicomotor vs FAE en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).



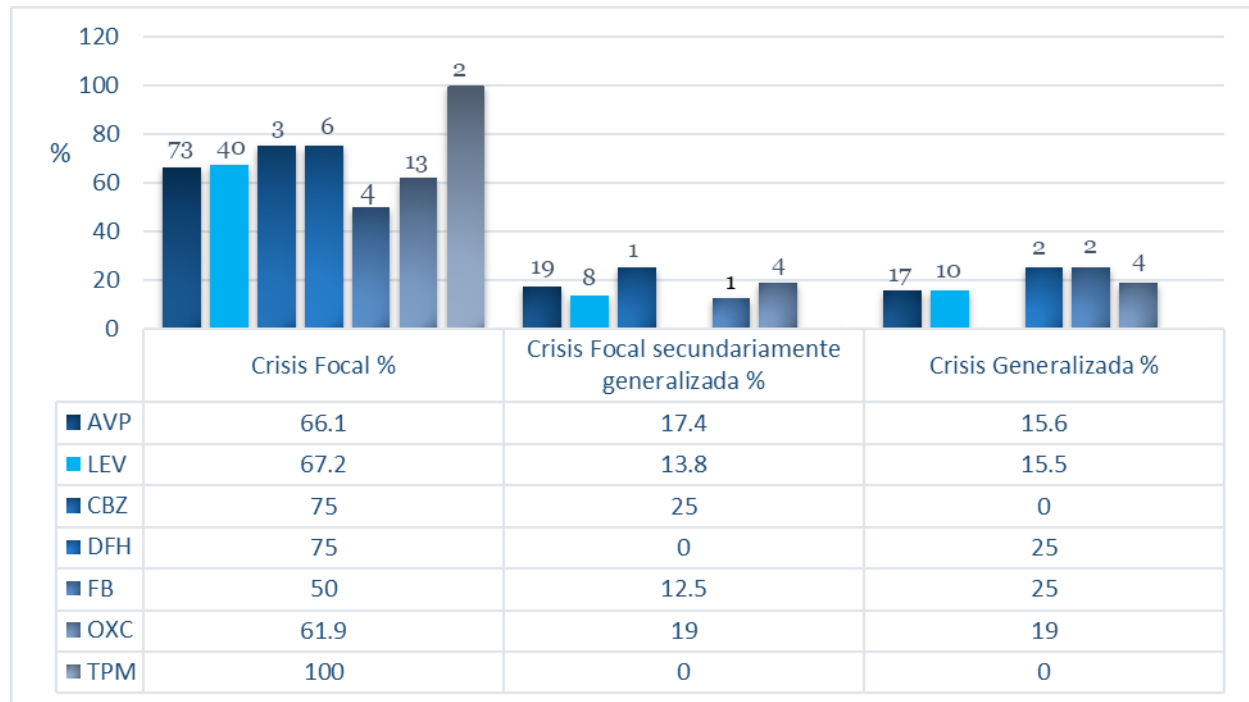
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 5. Distribución de Pacientes que presentaron Hospitalización vs FAE en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).



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

Gráfico 6. Distribución de Tipo de crisis vs FAE en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).



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

De acuerdo con el último objetivo de esta tesis, se analizó la relación costo-efectividad de los tratamientos en monoterapia para el tratamiento de la epilepsia no sindrómica, por lo cual se desarrolló la fórmula para el cálculo de la razón costo-efectividad incremental, para ejecutar los datos en la matriz de costos de las terapéuticas en monoterapia, identificando al fármaco más prescrito, como FAE comparativo el cual en base a nuestros resultados obtenidos fue el AVP.

El análisis costo-efectividad que se utilizó fue el conocido como “costo-efectividad incremental” (CEI), mediante el cual los costos y efectos de una intervención se comparan con los costos y efectos de otra intervención para cualquier problema de salud cuyos resultados se expresen en las mismas unidades. Si bien, el uso del CEM es correcto, es menos informativo que el CEI, puesto que este último nos indica cuál

es el costo extra por unidad de beneficio adicional conseguido con una opción respecto a la otra.

Derivado del análisis de costo-efectividad se realizó el “plano costo-efectividad” (Figura 2), donde el eje horizontal representa la diferencia en efectividad entre la intervención de interés que en este estudio fue AVP y las alternativas relevantes o de referencias; el eje vertical representa la diferencia en costo. Los resultados de esta evaluación económica se pueden interpretar de la siguiente forma; si se asume que la terapia tradicional se encuentra en el origen, al realizar una comparación con otra intervención se generan cuatro posibles situaciones: 1) Que la nueva terapia sea más efectiva y menos costosa; 2) Que la nueva terapia sea más efectiva pero más costosa; 3) Que la nueva terapia sea menos efectiva pero menos costosa y 4) Que la nueva terapia sea menos efectiva y más costosa.

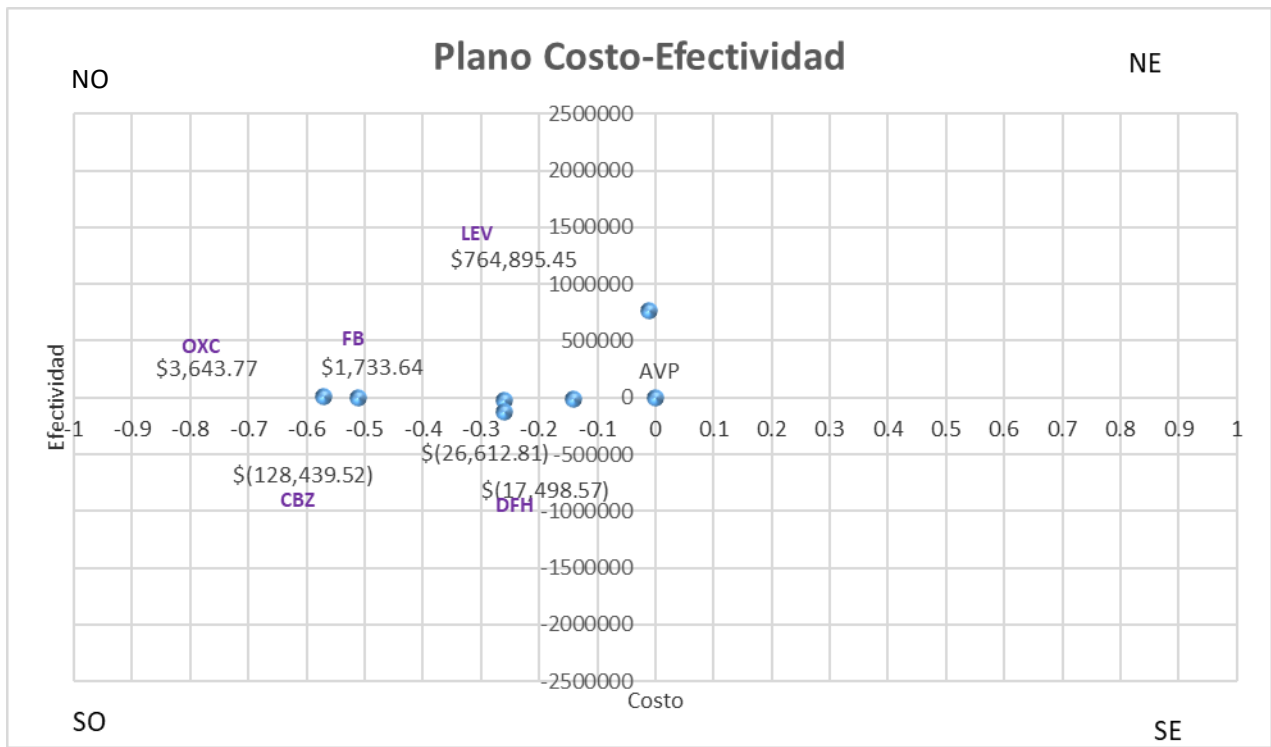
Del análisis costo-efectividad se presentan diversos escenarios, donde al correlacionar los puntos cardinales en el plano costo-efectividad, se obtienen cuatro cuadrantes NO, NE, SO y SE (Figura 2). Los cuadrantes NO y SE son denominados con frecuencia como dominantes, ya que existiría una tendencia clara a adoptar o rechazar la nueva intervención, mientras que en los cuadrantes NE y SO existiría un grado de incertidumbre en cuanto a si el efecto extra vale el costo adicional asociado, o si la reducción del efecto es aceptable dada la disminución de costo que se produce al adoptar el nuevo tratamiento. En los resultados obtenidos por este estudio se observa como LEV se ubica en el cuadrante I resultando ser más efectivo y más costoso, sin embargo, solo la diferencia ganada de efectividad fue de 0.01% con un CEI \$764,895.45. Mientras que los FAE´S CBZ, TPM, DFH, están ubicados en el cuadrante III que es menos efectivo y menos costoso; OXC y FB se encuentran en cuadrante IV resultando ser más costosos y menos efectivos que la terapéutica elegida como estándar (Figura 2).

Cuadro 11: Matriz de datos en monoterapia de pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).

FAE	Pac.	Eficacia	Costo/año	Costo promedio pac.	Dif. De eficacia	Dif. De Costo	Dif. Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
AVP	109	0.76	\$ 2,150,510.67	\$19,729.46				\$ 20,558.09	
LEV	58	0.77	\$ 1,587,947.79	\$27,378.41	-0.01	\$562,562.88	-\$7,648.95	\$ 28,528.30	\$ 764,895.45
OXC	21	0.19	\$ 370,702.65	\$17,652.51	0.57	\$1,779,808.02	\$2,076.95	\$ 18,393.91	\$ 3,643.77
FB	8	0.25	\$ 150,762.38	\$18,845.30	0.51	\$1,999,748.29	\$884.16	\$ 19,636.80	\$ 1,733.64
DFH	8	0.62	\$ 177,434.04	\$22,179.26	0.14	\$1,973,076.63	-\$2,449.80	\$ 23,110.78	-\$ 17,498.57
CBZ	4	0.50	\$ 212,494.92	\$53,123.73	0.26	\$1,938,015.75	- \$33,394.27	\$ 55,354.93	-\$ 128,439.52
TPM	2	0.50	\$ 53,297.57	\$26,648.79	0.26	\$2,097,213.10	-\$6,919.33	\$ 27,768.03	-\$ 26,612.81

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

Figura 2: Plano costo-efectividad de la monoterapia de pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).



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

4.3.2. Biterapia

Con la población de estudio inicial de 605 pacientes con epilepsia no sindrómica, como se mencionó al principio se analizaron la totalidad de estos para poder realizar el análisis farmacoeconómico. Al determinar la biterapia se observó que hubo 23 combinaciones y un total de 142 pacientes analizados, al existir frecuencias menores a 5 pacientes por combinación se estableció realizar el microcosteo a las primeras 6 combinaciones que representaron 98 pacientes, sin embargo para realizar el método de microcosteo, se detectaron algunos expedientes correspondientes a la parte retrospectiva que presentaron en los años más antiguos datos faltantes (altas por mayoría de edad, defunción o abandono del tratamiento. Dentro del análisis de microcosteo, de los 98 expedientes solo 35 cumplieron criterios de inclusión; AVP/LEV

n=15, LEV/OXC n=8, AVP/TPM n=5, AVP/OXC n=5, AVP/VGB n=1, AVP/CBZ n=1, todos considerados para biterapia (Cuadro 12).

Los 35 pacientes tratados con biterapia, se determinaron los costos anuales generados por esta patología, por el método de microcosteo, con un horizonte temporal de un año, se obtuvo un monto total de \$1, 304,814.45MXN. El monto total gastado en estudios clínicos fue de \$381,213.00 MXN; el costo de consultas fue de \$221,178.00MXN; mientras que el costo por hospitalización alcanzó los \$210,501.32 MXN. El costo por medicamento, el cual se consideró de forma anual ascendió a \$491,926.13MXN (Cuadro 13).

Los pacientes con prescripción de LEV/AVP como fármaco de base (42.8% n=15), gastaron en estudios clínicos \$153,580.00 MXN, donde \$116,378.00MN pesos fueron en consultas y \$104,062.76 MXN en hospitalización. El gasto que produjo comprar LEV/AVP como medicamento fue de \$227,594.63MXN. En total esta combinación generó \$601,615.39MXN gastados, durante el periodo de estudio (Cuadro 13).

Mientras que los pacientes con LEV/OXC como FAE'S principales (22.8% n=8), gastaron en estudios clínicos \$60,437.00MXN, \$59,556.00MXN en consultas y \$50,609.32MXN en costos por hospitalización. El costo por los medicamentos fue de \$177,979.93MXN. La utilización de LEV/OXC produjo un gasto total de \$348,582.25MXN (Cuadro 13).

Los pacientes que utilizaron OXC/AVP como fármaco de base (14.2% n=5), gastaron en estudios clínicos \$83,824.00MXN, donde \$23,169.00MXN pesos fueron en consultas y sin costos reportados en hospitalización. El gasto que producido como medicamentos fue de \$30,750.66 MXN. En total estos medicamentos generaron \$137,743.66MXN gastados durante el periodo de estudio (Cuadro 13).

La población con tratamiento farmacológico de TMP/AVP (14.2% n=5), gastaron en estudios clínicos \$79,531.00MXN, \$17,471.00MXN en consultas y \$55,829.24MXN en costos por hospitalización. El costo por los fármacos fue de \$32,657.99 MN. De

manera que el uso del TMP/AVP produjo un gasto total de \$185,489.23MXN (Cuadro 13).

Los pacientes que utilizaron CBZ/AVP como fármaco de base (2.8% n=1), gastaron en estudios clínicos \$2,237.00MXN, donde \$1,428.00MXN pesos fueron en consultas y sin costos reportados en hospitalización. El gasto que produjo comprar CBZ/AVP como tratamiento farmacológico fue de \$6,745.55MXN. En total estos medicamentos generaron \$10,410.55MXN gastados por esta patología, durante el periodo de estudio. Finalmente, la población con tratamiento de VGB/AVP como terapéutica (2.8% n=1), gastaron en estudios clínicos \$1,604.00 MXN, \$3,176.00 MXN en consultas y sin costos reportados en hospitalización. El costo por los medicamentos fue de \$16,197.38MXN. El uso de VGB/AVP produjo un gasto total de \$20,977.38 MXN (Cuadro 13).

Cuadro 12: Distribución de la población de pacientes pediátricos con epilepsia no sindrómica tratados con Biterapia durante el periodo de estudio (n=35).

Variables	% (n)
Sexo	
Masculino	54.3% (19)
Edad al dx	
	2.31 (+/-0.13) mín.1 día máx. 16
Nivel socioeconómico	
1N	28.6% (10)
1X	14.4% (5)
2N	48.5% (17)
3N	8.6% (3)
Control de Crisis	
Absoluto	67.6% (16)
Parcial	29% (26)
No control	9.9% (9)
Tipos de Crisis	
Focal	65.7% (23)
Generalizada	5.7% (2)

Variables	% (n)
Focal secundariamente generalizada	2.8% (10)
Etiología	
Estructural-metabólica	62.9% (23)
Desconocida	22.9% (8)
Genética	11.4% (4)

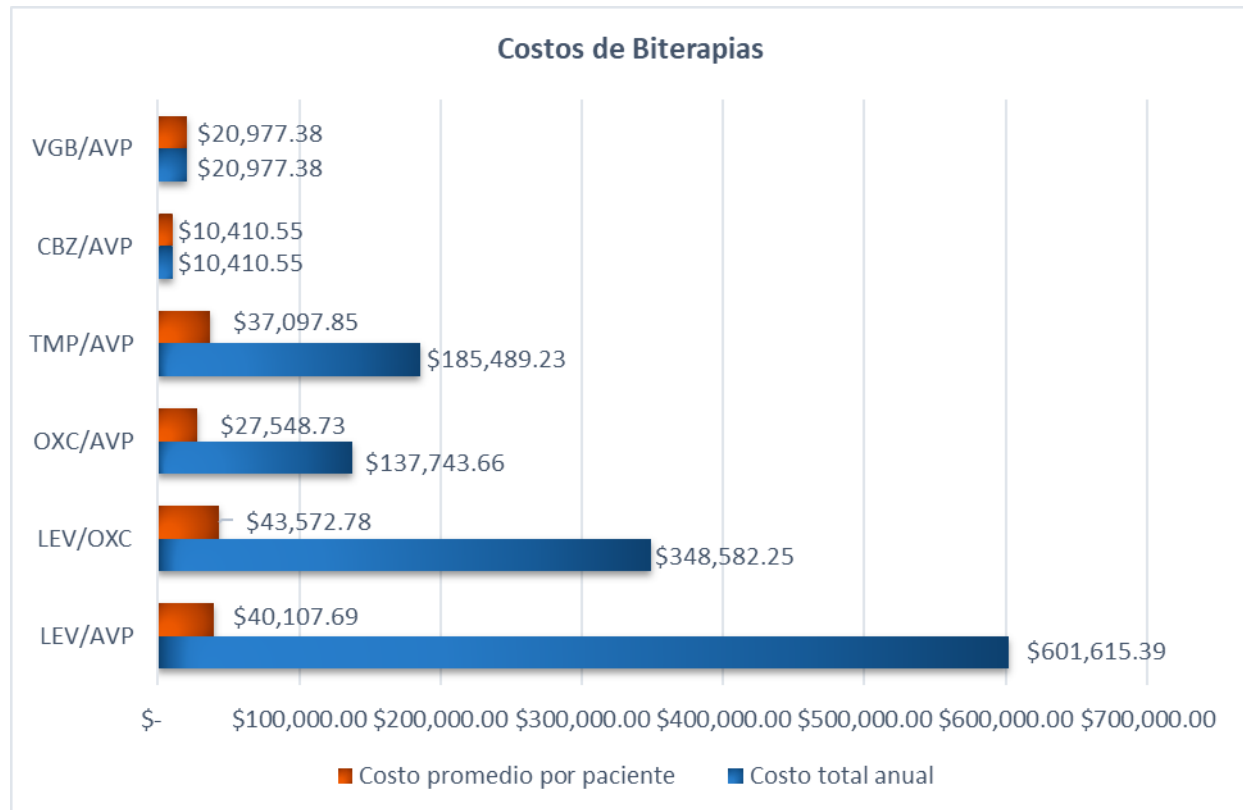
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 13: Distribución de la población de pacientes pediátricos con epilepsia no sindrómica tratados con Biterapia durante el periodo de estudio (n=35).

FAE'S	N° de pac	Costo del medicamento	Costo de hospitalización	Costo de Consultas	Costos de estudios clínicos	Costo total
LEV/AVP	15	\$ 227,594.63	\$ 104,062.76	\$ 116,378.00	\$ 153,580.00	\$ 601,615.39
LEV/OXC	8	\$ 177,979.93	\$ 50,609.32	\$ 59,556.00	\$ 60,437.00	\$ 348,582.25
OXC/AVP	5	\$ 30,750.66	\$ -	\$ 23,169.00	\$ 83,824.00	\$ 137,743.66
TMP/AVP	5	\$ 32,657.99	\$ 55,829.24	\$ 17,471.00	\$ 79,531.00	\$ 185,489.23
CBZ/AVP	1	\$ 6,745.55	\$ -	\$ 1,428.00	\$ 2,237.00	\$ 10,410.55
VGB/AVP	1	\$ 16,197.38	\$ -	\$ 3,176.00	\$ 1,604.00	\$ 20,977.38
TOTAL	35	\$ 491,926.13	\$ 210,501.32	\$ 221,178.00	\$ 381,213.00	\$ 1,304,818.45

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

Gráfico 7: Costos Médicos Directos de las Biterapias en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).

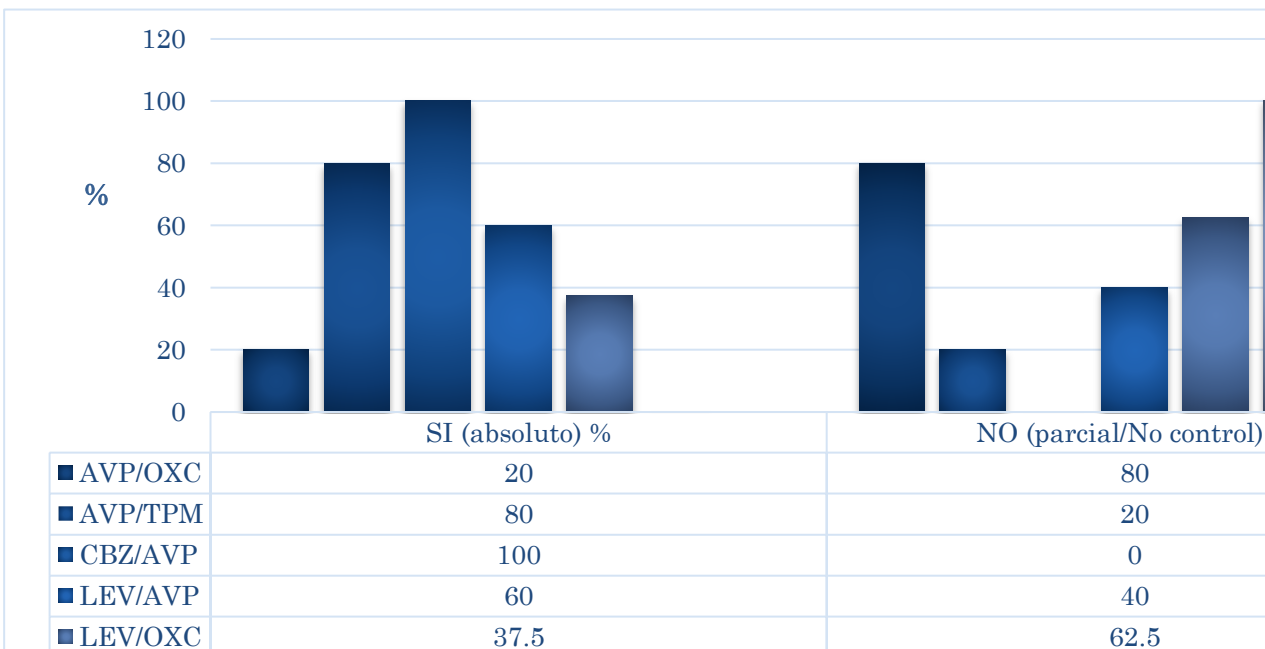


Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Con base en las variables clínicas estudiadas, se determinó la efectividad de las combinaciones de biterapias de fármacos antiepilépticos con la variable de control de crisis, si presentaron o no hospitalización, y el tipo de crisis epilépticas, comparando estas con la biterapia prescrita en los pacientes. De 35 pacientes se obtuvieron las siguientes frecuencias de control absoluto que se alcanzaron en base a la frecuencia total del fármaco entre la frecuencia de control absoluta obtenida: AVP/OXC 20% (1), AVP/TPM 80% (4), CBZ/AVP 100% (1), LEV/AVP 60% (9), LEV/OXC 37.5% (3), la combinación de VGB/AVP no presentó ningún caso con control absoluto, sin embargo, es importante resaltar que la frecuencia total de esta combinación es de 1. Mientras que, la hospitalización presentada fue de: AVP/TPM 40% (2), LEV/AVP 46.7% (7), LEV/OXC 50% (4), finalmente AVP/OXC, CBZ/AVP, VGB/AVP no presentaron hospitalizaciones, pero cabe resaltar que sus frecuencias absolutas fueron de 5, 1 y 1

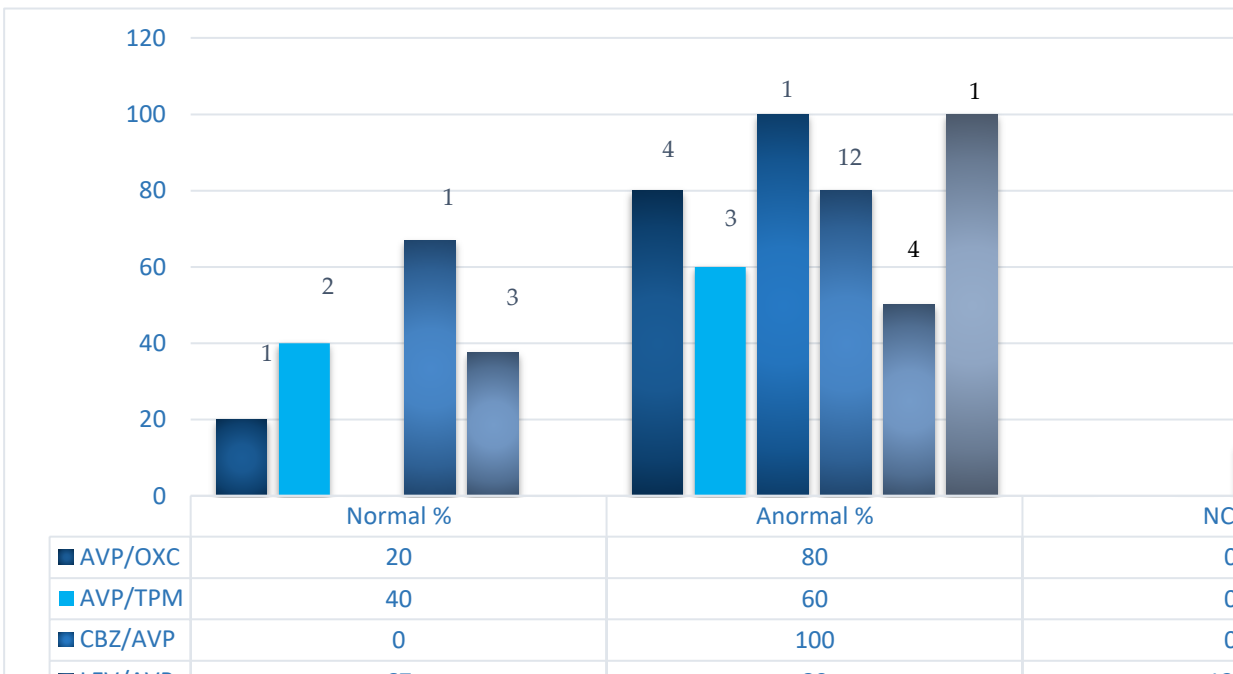
respectivamente. Los resultados obtenidos también mostraron que el tipo de crisis focal fue predominante en todas las combinaciones terapéuticas (gráfico 9).

Gráfico 8: Control de Crisis vs Biterapias en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).



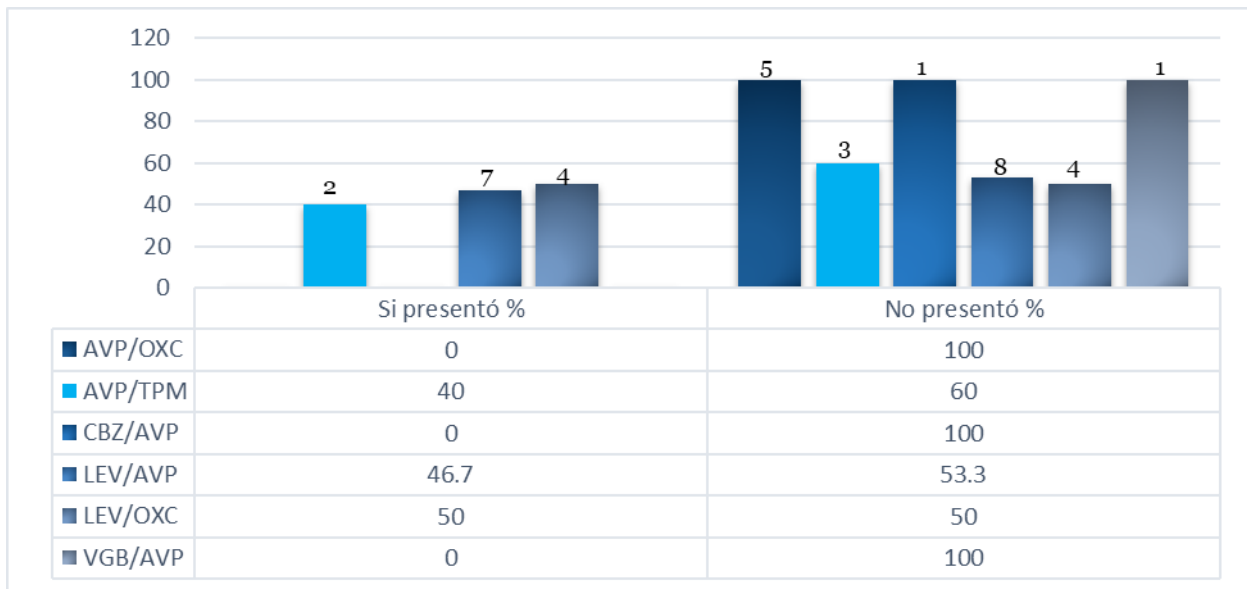
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 9: Desarrollo psicomotor vs Biterapias en epilepsia no sindrómica (n=35).



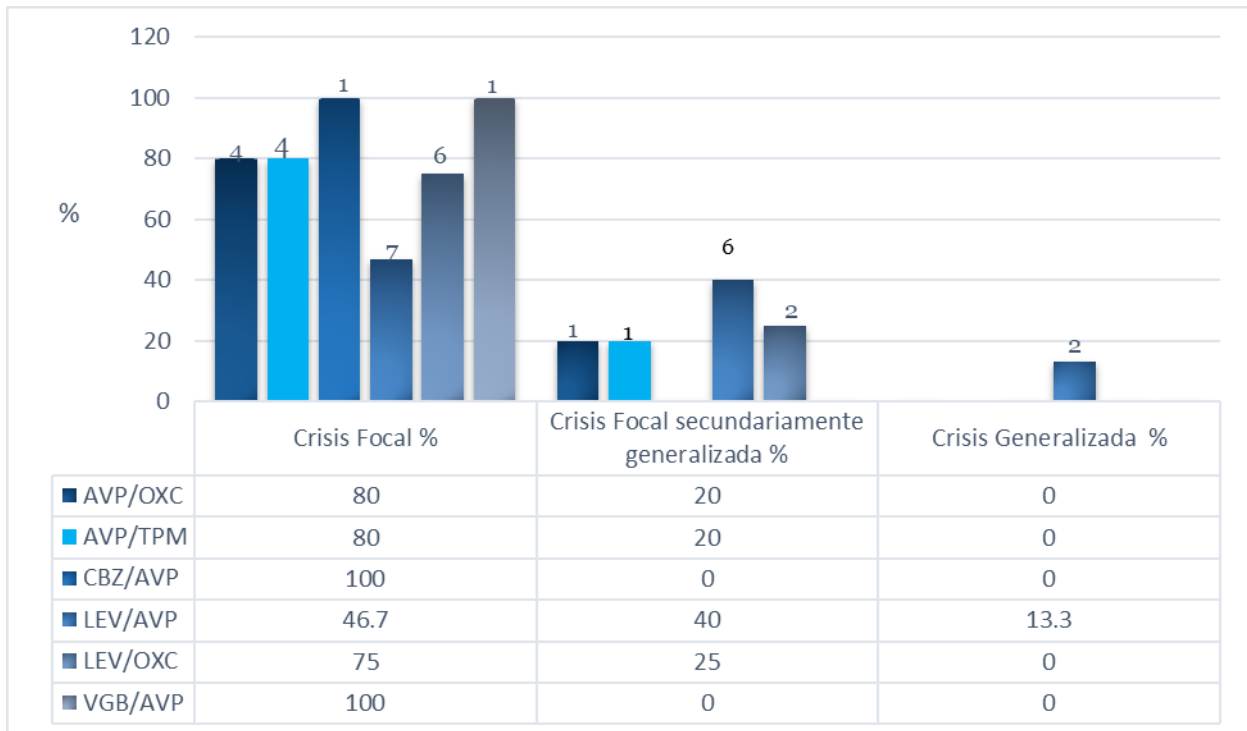
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 10: Distribución de los pacientes que presentaron Hospitalización tratados con Biterapia en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).



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

Gráfico 11: Distribución del tipo de epilepsia vs FAE en pacientes tratados con Biterapia en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).



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

Con base al último objetivo de estudio se analizó la relación costo-efectividad de los tratamientos con biterapia para el tratamiento de la epilepsia no sindrómica, se realizó la fórmula para el cálculo de la razón costo-efectividad incremental, para ejecutar los datos en la matriz de costos de las terapéuticas en biterapia, identificando al combinación con mayor porcentaje de efectividad en base a la variable propuesta de control de crisis, el cual fue el TMP/AVP, por ello, se consideró como terapéutica estándar para la ejecución del análisis (Cuadro 14).

Asimismo, se puede ver gráficamente el análisis de costo-efectividad en el plano de ejes conocido como “plano costo-efectividad” (Figura 3). En dicho gráfico, el eje horizontal representa la diferencia en efectividad entre la intervención de interés que en este estudio fue TMP/AVP y las alternativas relevantes o de referencias; el eje vertical representa la diferencia en costo. En los resultados de esta evaluación económica se observan como LEV/AVP y LEV/OXC se ubica en el cuadrante II resultando ser más efectivo y menos costosos que la terapéutica estándar con un CEI de \$15,049.20 y \$15,057.98 respectivamente. Mientras que las combinaciones VGB/AVP y CBZ/AVP se ubicaron en el cuadrante III menos efectivo y menos costoso con un CEI de \$80,602.35 y \$133,436.50 respectivamente (Figura 3).

Cuadro 14: Matriz de datos en Biterapia de los FAE'S en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).

FAE	Pac	Eficacia	Costo/año	Costo prom. Pac.	Dif. de eficacia	Dif. de Costo	Dif. Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
TMP/AVP	5	0.80	\$ 185,489.23	\$ 37,097.85				\$ 38,655.96	
LEV/AVP	15	0.60	\$ 601,615.39	\$ 40,107.69	0.2	\$416,126.16	-\$3,009.84	\$ 41,792.21	-\$ 15,049.20
LEV/OXC	8	0.37	\$ 348,582.25	\$ 43,572.78	0.43	\$163,093.02	-\$6,474.93	\$ 45,402.84	-\$ 15,057.98

FAE	Pac	Eficacia	Costo/año	Costo prom. Pac.	Dif. de eficacia	Dif. de Costo	Dif. Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
OXC/AVP	5	0.20	\$ 137,743.66	\$ 27,548.73	0.6	\$47,745.57	\$9,549.12	\$ 28,705.78	\$ 15,915.20
CBZ/AVP	1	1	\$ 10,410.55	\$ 10,410.55	-0.2	\$175,078.68	\$26,687.30	\$ 10,847.79	-\$ 133,436.50
VGB/AVP	1	1	\$ 20,977.38	\$ 20,977.38	-0.2	\$164,511.85	\$16,120.47	\$ 21,858.43	-\$ 80,602.35

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

Figura 3: Plano costo efectividad de las Biterapias en pacientes con epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).



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

4.4. COSTO EFECTIVIDAD POR TIPO DE CRISIS

Conforme se observó en los resultados anteriores el tratamiento farmacológico basado en los FAE'S detectados en nuestra población de estudio, persigue reducir, controlar o eliminar la aparición de crisis con los mínimos efectos secundarios posibles. Si bien el tratamiento debe iniciarse en monoterapia según el tipo de crisis y/o según tipo de epilepsia o síndrome epiléptico. Se decidió considerar los datos obtenidos de nuestra investigación para determinar los costos médicos directos, así como el cálculo de la razón costo efectividad incremental dividiendo a la población por tipo de crisis epiléptica. Con el fin de que nuestro análisis sea más particular y logremos enfocar la terapéutica en una forma más específica, para poder determinar el tratamiento más costo-efectivo.

4.4.1. COSTO MEDICOS DIRECTOS POR TIPO DE CRISIS EN MONOTERAPIA

De los 210 pacientes considerados en monoterapia, se determinaron los costos anuales generados en pacientes dependiendo del tipo de crisis, por el método de microcosteo, se obtuvo en crisis focales un monto total de \$4,326,329.22MXN, que corresponden a \$870,621.88MXN en hospitalización, \$889,991.00MXN en consultas, \$780,270.17MXN en gasto por medicamentos y \$1,785,484.00MXN de estudios clínicos.

El monto total gastado en crisis generalizadas fue de \$1,076,217.55MXN, de los cuales \$224,629.40 MXN fueron de hospitalización; el costo de consultas fue de \$142,814.00MXN; mientras que el costo por medicamentos alcanzo los \$194,315.79 MXN. De los cuatro costos principales reportados el más elevado fue el costo por estudios clínicos, el cual ascendió a \$514,465.00MXN, aproximadamente la mitad del presupuesto gastado en total.

Los pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas gastaron en estudios clínicos \$593,165.00 MXN, donde \$237,324.00MXN pesos en consultas y \$207,975.89

MXN en hospitalización. El gasto que produjo comprar el medicamento fue de \$271,197.65MXN. En total el gasto que generaron las crisis focales secundariamente generalizadas fue de \$1,309,655.15MXN, durante el periodo de estudio.

La población de 35 pacientes tratados con biterapia, gastaron en crisis focales un total de \$685,305.53MXN, de los cuales \$174,798.00MXN fueron de estudios clínicos, \$136,325.00MXN en consultas y \$ 81,250.71MXN en costos por hospitalización. El costo por el medicamento fue de \$292,931.82MXN.

Mientras que los pacientes con crisis generalizadas gastaron en estudios clínicos \$7,299.00MXN, \$7,140.00MXN en consultas y \$88,322.00MXN, el costo por el medicamento fue de \$26,930.08MXN; sin generar costos por hospitalización, con un costo total de \$41,369.08MXN.

La población con crisis focal secundariamente generalizada en biterapia genero un gasto total de \$578,143.85MXN, el costo por estudios clínicos fue el más alto con \$199,116.00MXN, \$77,713.00 fueron de consulta el cual represento el costo más bajo; el costo de hospitalización y medicamento fue de \$129,250.61MXN, \$172,064.24 respectivamente (cuadro 15).

Cuadro 15: Costos anuales correspondientes a pacientes con Monoterapia dependiendo del tipo de Crisis durante el periodo de estudio (n=210).

TIPO DE EPILEPSIA	COSTO HOSPITALIZACIÓN	COSTO CONSULTA	COSTO MEDICAMENTO	COSTOS ESTUDIOS CLÍNICOS	COSTO TOTAL
FOCAL	\$ 870,621.88	\$ 889,991.00	\$ 780,270.17	\$ 1,785,484.00	\$4,326,329.22
GENERALIZADA	\$ 224,629.40	\$ 142,814.00	\$ 194,315.79	\$ 514,465.00	\$1,076,217.55
FOCAL SEC. GENERALIZADA	\$ 207,975.89	\$ 237,324.00	\$ 271,197.65	\$ 593,165.00	\$1,309,655.15

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

Cuadro 16: Costos anuales correspondientes a pacientes con Biterapia dependiendo del tipo de Crisis durante el periodo de estudio (n=35).

TIPO DE CRISIS	COSTO DEL MEDICAMENTO	COSTO HOSPITALIZACIÓN	COSTO CONSULTA	COSTOS ESTUDIOS CLÍNICOS	COSTO TOTAL
FOCAL	\$ 292,931.82	\$ 81,250.71	\$ 136,325.00	\$ 174,798.00	\$ 685,305.53
GENERALIZADA	\$ 26,930.08	\$ -	\$ 7,140.00	\$ 7,299.00	\$ 41,369.08
FOCAL SEC. GENERALIZADA	\$ 172,064.24	\$ 129,250.61	\$ 77,713.00	\$ 199,116.00	\$ 578,143.85

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

4.4.2 COSTO EFECTIVIDAD DE LA MONOTERAPIA POR TIPO DE CRISIS

Con base a los costos médicos directos obtenidos y la efectividad calculada, se analizó la relación costo efectividad de los tratamientos con monoterapia considerando el tipo de crisis, posterior se calculó la razón costo-efectividad incremental, para ejecutar los datos en la matriz de costos de las terapéuticas por tipo de crisis en monoterapia; se identificó el FAE con mayor frecuencia en base a las poblaciones de estudio, el cual fue AVP en crisis focales, crisis generales y focales secundariamente generalizadas, adoptante como terapéutica estándar para este análisis.

De igual forma, se puede ver gráficamente el análisis de costo-efectividad en el plano costo-efectividad (Figura 3,4 y 5), en dicho gráfico se representa las terapéuticas por tipo de crisis, el eje horizontal representa la diferencia en efectividad entre la intervención de interés que en los tres tipos de crisis fue AVP y las alternativas relevantes o de referencias; el eje vertical representa la diferencia en costo. En los resultados correspondientes a crisis focales se observa como DFH (CEI=\$134,269.78),

TPM (CEI=\$2,703.30), FB (CEI=26,992.69) y OXC (CEI=\$19,023.80) se ubican en el cuadrante I resultando ser más efectivo, pero también más costosos que la terapéutica estándar. CBZ con un CEI de \$18,334.52) se encuentra en el cuadrante II siendo más efectivo y menos costoso (Figura 4).

En los pacientes que presentaron crisis generalizadas se observó que LEV (CEI=\$384,666.53) se expresó como más costoso y menos efectivo; OXC (CEI=\$1,160.24) y FB (CEI=\$13,912.88) fueron terapéuticas más efectivas, pero más costosas al ubicarse en el cuadrante I. Finalmente DFH se muestra como una alternativa más efectiva y más económica con un CEI de -\$39,507.04 (Figura 5).

En crisis focales secundariamente generalizadas CBZ (CEI=\$1, 392,836.40) y FB (CEI=\$409,306.90) se mostraron como fármacos más costosos y menos efectivos; OXC (CEI=\$12,182.87) fue una alternativa más efectiva pero también más costosa; mientras que LEV con un CEI \$-245,694.30 se presenta como más costo efectivo (Figura 6).

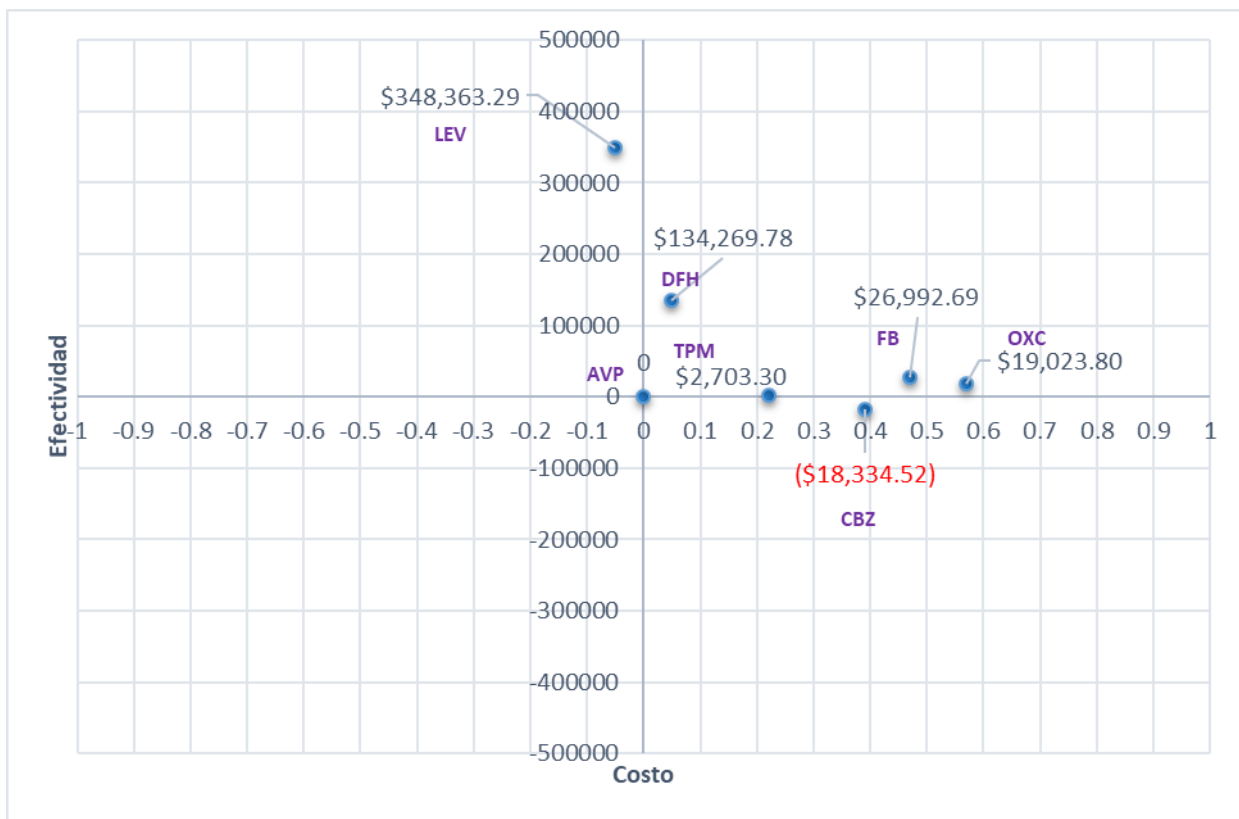
Cuadro 17: Matriz de datos en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).

FAE	Pac.	Eficacia	Costo/año	Costo promedio pac.	Dif. de eficacia	Dif. de Costo	Dif. Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
AVP	73	0.72	\$1,988,775.90	\$27,243.51				\$ 28,387.73	
LEV	40	0.77	\$1,786,466.80	\$44,661.67	-\$0.05	\$202,309.10	\$17,418.16	\$ 46,537.46	\$ 348,363.29
OXC	13	0.15	\$213,199.19	\$16,399.94	\$0.57	\$1,775,576.71	\$10,843.57	\$ 17,088.74	\$ 19,023.80
FB	4	0.25	\$58,227.77	\$14,556.94	\$0.47	\$1,930,548.13	\$12,686.56	\$ 15,168.33	\$ 26,992.69
DFH	6	0.67	\$123,180.10	\$20,530.02	\$0.05	\$1,865,595.80	\$6,713.49	\$ 21,392.28	\$ 134,269.7

									8
CBZ	3	0.33	\$103,181.90	\$34,393.97	\$0.39	\$1,885,59 4.00	- \$7,150.4 6	\$ 35,838.51	-\$ 18,334.52
TPM	2	0.50	\$53,297.56	\$26,648.78	\$0.22	\$1,935,47 8.34	\$594.73	\$ 27,768.03	\$ 2,703.30

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

Figura 4: Plano costo-efectividad en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).



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

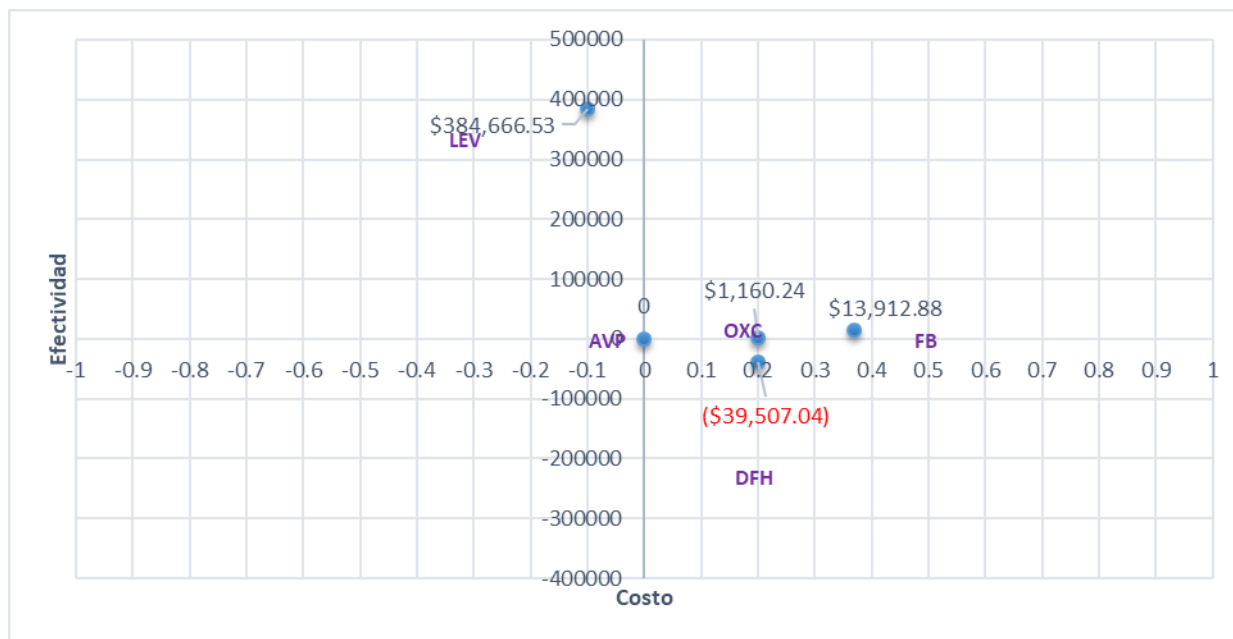
Cuadro 18: Matriz de datos en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis generalizadas en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).

FAE	Pac.	Eficacia	Costo/año	Costo promedio pac.	Dif. de eficacia	Dif. de Costo	Dif. Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
-----	------	----------	-----------	---------------------	------------------	---------------	------------------	----------------	-----

FAE	Pac.	Eficacia	Costo/año	Costo promedio pac.	Dif. de eficacia	Dif. de Costo	Dif. Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
AVP	17	0.70	\$ 326,834.30	\$ 19,225.55				\$ 20,033.02	
LEV	10	0.80	\$ 576,922.00	\$ 57,692.20	-0.1	-\$250,087.70	-\$38,466.65	\$ 60,115.27	\$ 384,666.53
OXC	4	0.50	\$ 75,974.00	\$ 18,993.50	0.2	\$ 250,860.30	\$ 232.05	\$ 19,791.23	\$ 1,160.24
FB	3	0.33	\$ 42,233.34	\$ 14,077.78	0.37	\$ 284,600.96	\$ 5,147.77	\$ 14,669.05	\$ 13,912.88
DFH	2	0.50	\$ 54,253.91	\$ 27,126.96	0.2	\$ 272,580.39	-\$ 7,901.41	\$ 28,266.29	-\$ 39,507.04
CBZ	0								
TPM	0								

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

Figura 5: Plano costo-efectividad en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis generalizadas en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).



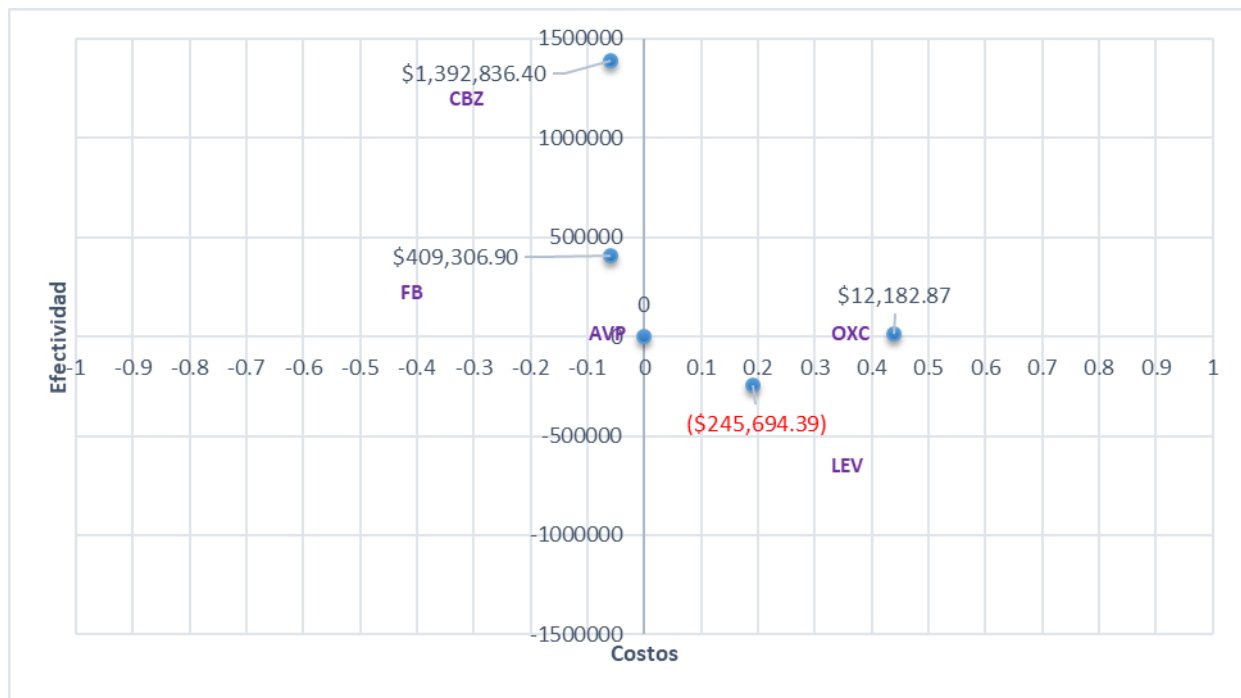
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 19: Matriz de datos en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).

FAE	Pac.	Eficacia	Costo/año	Costo promedio pac.	Dif. de eficacia	Dif. de Costo	Dif. Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
AVP	19	0.94	\$489,113.50	\$25,742.82				\$ 26,824.01	
LEV	8	0.75	\$579,398.00	\$72,424.75	0.19	-\$90,284.50	- \$46,681.93	\$ 75,466.59	-\$ 245,694.39
OXC	4	0.50	\$81,529.42	\$20,382.36	0.44	\$407,584.08	\$5,360.46	\$ 21,238.41	\$ 12,182.87
FB	1	1	\$50,301.23	\$50,301.23	-0.06	\$438,812.27	- \$24,558.41	\$ 52,413.88	\$ 409,306.90
DFH	0								
CBZ	1	1	\$109,313.00	\$109,313.00	-0.06	\$379,800.50	- \$83,570.18	\$113,904.15	\$ 1,392,836.40
TPM	0								

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

Figura 6: Plano costo-efectividad en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210).



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

4.4.3. COSTO EFECTIVIDAD DE LA BITERAPIA POR TIPO DE CRISIS

Con apoyo de los costos médicos directos obtenidos y la efectividad calculada en las diferentes biterapias, se analizó el costo efectividad de las principales combinaciones considerando el tipo de crisis, se calculó la razón costo-efectividad incremental. Para ejecutar los datos en la matriz de costos de las terapéuticas en biterapia, se identificó la combinación con mayor porcentaje de efectividad en base a nuestra variable propuesta de control de crisis, las cuales fueron TMP/AVP en crisis focales y LEV/AVP en crisis focales secundariamente generalizadas, adoptándolas como terapéuticas estándar en sus respectivos análisis; es importante resaltar que en el caso de los pacientes que presentaron crisis generalizadas no se concretó el análisis costo-efectividad ya que solo existió la combinación de LEV/AVP como única prescripción para esta población.

En los resultados correspondientes a crisis focales en biterapia se observa como CBZ/AVP (CEI=-\$37,168.80) se presenta como menos costosa y menos efectiva; LEV/AVP (CEI=-\$37,072.90), VGB/AVP (CEI=-\$1,699.51) y LEV/OXC (CEI=-\$106,584.47), se ubicaron en el cuadrante II resultando ser más efectivas y menos costosas que la terapéutica estándar. OXC/AVP con un CEI de \$1,785.08 se mostró a su vez más costosa (Figura 7).

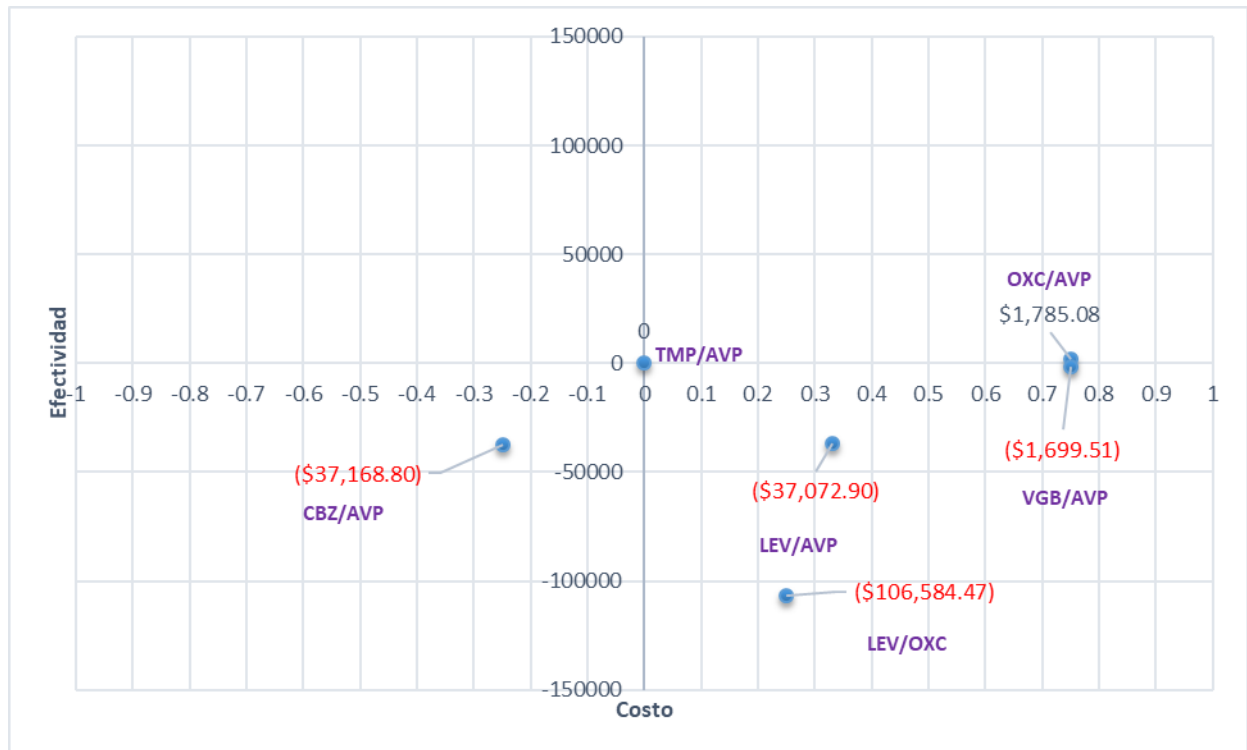
Los pacientes que presentaron crisis focales secundariamente generalizadas tratadas con biterapia, presentaron a AVP/OXC (CEI=\$48,077.19) como una alternativa menos efectiva; LEV/OXC (CEI=\$25,144.88) fue una combinación terapéutica más efectiva, pero más costosa al ubicarse en el cuadrante I. TMP/AVP (CEI=\$-632,043.15) se muestra como una alternativa menos efectiva y más económica. Lo que instala a la terapéutica estándar LEV (AVP como una alternativa más costo-efectiva).

Cuadro 20: Matriz de datos en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).

FAE	Pac.	Eficacia	Costo/año	Costo promedio pac.	Dif. de efic.	Dif. de Costo	Dif. Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
TMP/AVP	4	0.75	\$78,811.00	\$19,702.75				\$ 20,530.27	
LEV/AVP	7	0.42	\$223,557.65	\$31,936.81	0.33	-\$144,746.65	-\$12,234.06	\$ 33,278.15	-\$ 37,072.90
LEV/OXC	6	0.50	\$278,093.20	\$46,348.87	0.25	-\$199,282.20	-\$26,646.12	\$ 48,295.52	-\$106,584.47
OXC/AVP	4	0.00	\$73,455.75	\$18,363.94	0.75	\$5,355.25	\$1,338.81	\$ 19,135.22	\$ 1,785.08
CBZ/AVP	1	1	\$10,410.55	\$10,410.55	-0.25	\$68,400.45	\$9,292.20	\$ 10,847.79	-\$ 37,168.80
VGB/AVP	1	0.00	\$20,977.38	\$20,977.38	0.75	\$57,833.62	-\$1,274.63	\$ 21,858.43	-\$ 1,699.51

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

Figura 7: Plano costo-efectividad en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).



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

Cuadro 21: Matriz de datos en biterapia correspondientes a pacientes con crisis generalizadas en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).

FAE	Pac.	Eficacia	Costo/año	Costo promedio pac.	Dif. de eficacia	Dif. de Costo	Dif. de Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
TMP/AVP	0								
LEV/AVP	2	1	\$41,369.08	\$20,684.54					
LEV/OXC	0								
OXC/AVP	0								
CBZ/AVP	0								
VGB/AVP	0								

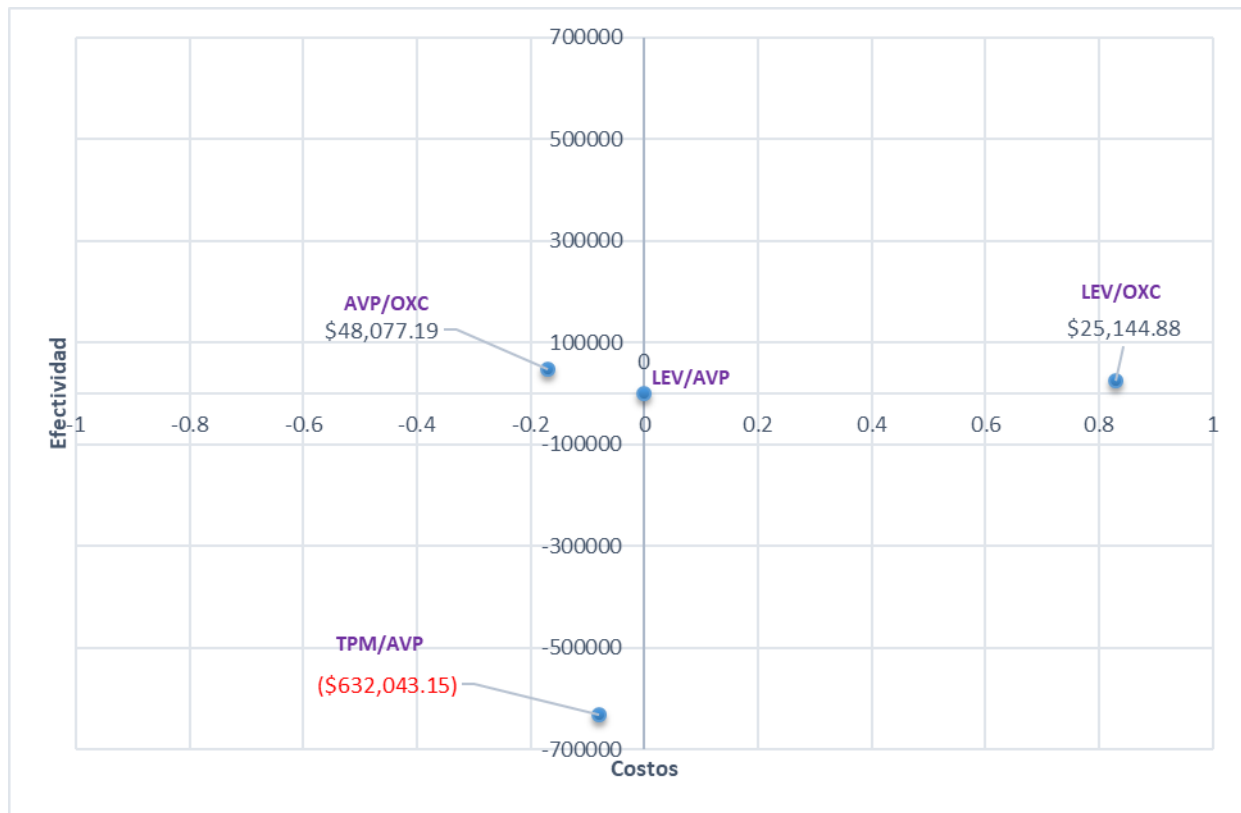
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 22: Matriz de datos en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).

FAE	Pac	Eficacia	Costo/año	Costo promedio pac.	Dif. de eficacia	Dif. de Costo	Dif. de Costo PM/pt	Inflación 4.2%	CEI
LEV/AVP	6	0.83	\$336,688.67	\$56,114.78				\$ 58,471.60	
LEV/OXC	2	0	\$70,489.05	\$35,244.53	0.83	\$266,199.62	\$20,870.25	\$ 36,724.80	\$ 25,144.88
OXC/AVP	1	1	\$64,287.90	\$64,287.90	-0.17	\$272,400.77	-\$8,173.12	\$ 66,987.99	\$ 48,077.19
TMP/AVP	1	0.75	\$106,678.23	\$106,678.23	0.08	\$230,010.44	-\$50,563.45	\$111,158.72	-\$ 632,043.15
CBZ/AVP	0								
VGB/AVP	0								

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

Figura 8: Plano costo-efectividad en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales secundariamente generalizadas en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35).



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

CAPÍTULO V. DISCUSIÓN

La epilepsia es un problema global para el bienestar social y económico; es la segunda afección neurológica más frecuente después de las migrañas, y su efecto económico sólo es precedido por las enfermedades cerebrovasculares.^{34,20} En la actualidad no existe un sistema sanitario público capaz de proporcionar todos los servicios que requerirán sus ciudadanos. Esto se debe al aumento de la demanda médica y a la disminución de la oferta de recursos, lo que resulta especialmente problemático en épocas de emergencias de salud pública, como fue el caso del problema mundial que supuso la pandemia de Sars-CoV-2.

Para llegar a decisiones terapéuticas rentables, ahora es necesario cuantificar y justificar los costos y beneficios asociados a las terapias individuales. Esto se debe a la comparación de costos y a la mayor eficacia de los sistemas sanitarios. A escala mundial, la economía farmacéutica está en expansión y las distintas opciones terapéuticas se comparan mediante técnicas económicas.^{35, 36}

En la clínica de epilepsia del INP en el período del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2018 se reportaron un total de 1362 expedientes de pacientes atendidos con diagnóstico de Epilepsia, con clasificación CIE 10 de G40.9, de los cuales 682 pacientes cumplieron los criterios de inclusión, que corresponden al 50.07% del total de la población, de estos, 77 pacientes fueron diagnosticados como epilepsia sindromática, por lo tanto la población de epilepsia no sindromática utilizada para esta investigación fue de 605 pacientes. La población de estudio presenta una amplia distribución de edad que abarca desde el período neonatal hasta la adolescencia, siendo la media de edad al diagnóstico 3.07 (+/-0.17) años que difiere con la frecuencia de presentación del fenómeno convulsivo en el primer año de vida.^{37,38}

La población presentó un predominio del sexo masculino y el 64.4% de los pacientes presentaron crisis focales acorde con la literatura internacional como el tipo de epilepsia con más prevalencia en edad infantil.^{38,39, 40,41} La principal etiología es la

estructural metabólica (56.4%); el tipo de terapia más frecuente con el 66.1% de los pacientes tratados es la monoterapia al igual que lo reportado en el estudio de Knyazeva y colaboradores (2021), el control de crisis absoluto se presenta en el 58.1% de la población. La población de estudio 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 y complejos.^{42, 43,44,45}

El nivel socioeconómico predominante es el 2N (40.1%), según las estadísticas reportadas por el INEGI, estas familias perciben 3 o menos salarios mínimos, además cuentan con un empleo sin derecho a seguridad. Generalmente, estas familias tienen educación trunca, lo que puede afectar en la dinámica con el paciente y el tratamiento de la enfermedad, se ha reportado que entre menor educación y mayor inestabilidad financiera tengan los padres, las familias gastan la mayor parte de sus ingresos, tiempo y esfuerzo en el tratamiento y cuidado de sus hijos, lo que resulta en el agotamiento de los recursos económicos y sociales existentes afectando de manera negativa la calidad de vida de todos sus integrantes.⁴⁵ El estudio socioeconómico de los pacientes tratados indica un nivel de clase baja y media, según el INEGI el 39.2 % de la población pertenece a la clase media mientras que el 59.1% pertenece a la clase baja.

La situación económica del 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 ha reportado que en países de bajo y medio ingreso económico la incidencia de la enfermedad es mayor que en países de alto ingreso económico.⁴⁰ 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.⁴⁶ En el INP, el costo del medicamento mantiene un porcentaje de descuento dependiendo de la clasificación socioeconómica el cual va desde 100% para el nivel 1X hasta 0.0% para el nivel 6N.^{47,48}

Actualmente, poca información se encuentra disponible acerca del costo de la

enfermedad en México, existen diversos argumentos que señalan la importancia del tema, entre los que se pueden mencionar la escasez de los recursos destinados a la salud, el alto costo que paga la sociedad por estos servicios y la creciente tendencia en que la toma de decisiones se fundamente en aspectos económicos. Igual de relevante es el manejo adecuado y eficiente de los recursos que dispone el médico ante una demanda creciente y una oferta terapéutica cada día más amplia.^{39,42,46} Por esta razón surge la necesidad de utilizar herramientas como las evaluaciones económicas con el objetivo de adecuar programas en el sector salud que aumenten la eficiencia de los recursos empleados, así como la equidad de los servicios. Especialmente en enfermedades crónicas como lo es la epilepsia, afección responsable de una proporción significativa de la carga mundial de morbilidad ya que afecta a más de 50 millones de personas (OMS, 2019), lo cual genera costos económicos significativos debido a su alta incidencia y prevalencia. Esta enfermedad origina una carga no solo para el individuo y su familia, sino también para los proveedores y la sociedad. Hacia el individuo la patología produce costos personales en tiempo y dinero. En el caso de niños y adolescentes la carga ha sido menos estudiada.⁴⁸

Por lo cual se considera:

- a) La prevalencia de la enfermedad en América Latina es de 77 a 190 pacientes por 100,000 habitantes, considerando una población de 126, 014,024 millones,⁵⁰ actualmente hay un aproximado de 239,426 pacientes a nivel nacional.
- b) El presupuesto público federal aprobado para la función de Salud en México fue de 653 mil 443.15 millones de pesos para 2020, lo que representó un incremento de 4.35% respecto al aprobado en 2019.
- c) El salario mínimo vigente en la CDMX es de \$ 123.22,⁵¹ el 40.1% de los pacientes perciben 3 o menos salarios mínimos.
- d) El costo anual total de la enfermedad a un año fue de \$ 4,703,150.02MXN, mientras que el costo por medicamento considerado de forma anual ascendió a \$ 800,561.04MXN que se traduce en \$ 2,193.32 pesos diarios.

Con la información obtenida y los supuestos anteriores, el presupuesto aprobado se distribuye en todos los rubros de salud, además se prioriza a los padecimientos con mayor incidencia y prevalencia en la población; por ese motivo no es suficiente para subsidiar todos los gastos que ocasiona esta enfermedad, generando un impacto monetario en los pacientes y sus familias.

De acuerdo con estadísticas del INEGI en promedio las familias en México (decil II) tienen un ingreso de \$8,455.00MXN mensuales de los cuales se destina para salud un equivalente a \$279.33MXN pesos,^{52,53,54} si el costo total por medicamento es de \$2,193.32 pesos por día, el costo mensual del este (\$66,713.42MXN) excede el ingreso familiar por \$58,258.42 pesos lo cual se traduce en un gasto del 689.04% más del ingreso de la familia dedicado únicamente a medicamento.

5.1. Terapéutica en Monoterapia

Se sabe que 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.⁴⁵ Esto se ve reflejado en las frecuencias y costos reportados en este estudio, donde el AVP fue el fármaco antiepiléptico más utilizado en monoterapia durante el periodo 2008-2018. Al determinar los costos anuales generados por esta patología, por el método de microcosteo, con un horizonte temporal de un año, se obtuvo un monto total de \$4,703,150.02MXN. En general, el costo más alto de la epilepsia lo generan los estudios clínicos (\$1,670,918.00MXN), seguido por el costo por hospitalización (\$1,128,371.98MXN), el costo por consultas (\$1,103,299.00MXN) y finalmente el costo del medicamento (\$800,561.04MXN), a diferencia de lo presentado por Pérez-Galdos (2010) que reporta que los costos directos de la consulta especializada y de los fármacos antiepilépticos representaron los mayores costos anuales.²⁸

En este estudio se observa que en el costo promedio por paciente de las monoterapias; el fármaco que menos gasto genera es OXC (\$17,652.51MXN) seguido

de FB (\$18,845.30MXN) y AVP (\$19,729.46MXN), mientras que DFH (\$22,179.25MXN), TPM (\$26,648.78MXN), LEV (\$27,378.41MXN) y CBZ (\$53,123.73MXN) generan mayor gasto por paciente, al contrastar el fármaco contra el costo de hospitalización y el costo de consultas el fármaco que genera menos costo es OXC (\$885.14MXN), mientras que, el que menos gastos genera contrastado con los costos de estudios clínicos es el AVP (\$6,650.48MXN).

5.1.1. Costos médicos directos en monoterapia

Los dos tratamientos prescritos con mayor frecuencia como fármaco base en monoterapia fueron AVP (51.9%) y LEV (27.6%), esto se debe a que son el tratamiento de primera línea indicado en crisis focales, ambos tienen un nivel similar de toxicidad y al ser pacientes pediátricos no existe la preocupación de tener que cambiar el AVP, ya que, los pacientes femeninos no se encuentran en edad reproductiva, aunque el LEV presente efectos adversos como somnolencia, astenia y mareos.^{55,56}

El análisis costo-efectividad que se utilizó fue el conocido como “costo-efectividad incremental” comparando los tratamientos farmacológicos con el AVP. El 51.9% de los pacientes con monoterapia fue tratado con AVP como fármaco de base; en total este medicamento generó \$2,150,510.67MXN gastados por esta patología, durante el periodo de estudio. El gasto generado por estudios clínicos fue de \$724,902.00MXN, \$634,684.00MXN pesos fueron en consultas y \$439,557.94MXN en hospitalización. El gasto que produjo comprar el AVP como medicamento fue de \$351,366.73MXN.

En los resultados obtenidos se observa como LEV se comporta más efectivo y más costoso, solo la diferencia ganada de efectividad fue de 0.01% con un CEI \$764,895.45; los reportes refieren que LEV es un medicamento antiepiléptico con buena eficacia y perfil de seguridad, tiene licencia como monoterapia para adultos y niños mayores de 16 años con convulsiones focales con o sin generalización secundaria. Sin embargo, cada vez es más usado en pacientes de menor edad.²² Los

fármacos antiepilépticos CBZ, TPM, DFH fueron menos efectivos y menos costosos mientras que OXC y FB fueron clasificados como más costosos y menos efectivos que el AVP. Además de ser el fármaco más efectivo, LEV fue el segundo más recetado como monoterapia, aunque este tratamiento es el más costoso, por esta razón, se deberá poner en consideración el impacto económico del tratamiento sobre el paciente pediátrico y sus cuidadores en su economía familiar.

5.2. Impacto de los tipos de crisis epilépticas en la terapéutica y sus costos

La mayor frecuencia de control de crisis se consiguió con los fármacos AVP (76.1%) y LEV (77.5%); cabe mencionar que si bien los otros fármacos (DFH, CBZ, TPM) tienen una buena frecuencia de control absoluto, el número de pacientes tratados por fármaco es bajo a comparación de los pacientes tratados con LEV y AVP, de acuerdo con los estudios reportados como el de García-Contreras y cols. (2006) donde en un estudio abierto de 20 pacientes, el AVP presentó una reducción en más del 50 % en la frecuencia de las crisis epilépticas, y en 3 pacientes cesaron las crisis epilépticas.²⁹ En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, se incluyeron 41 niños en los que se asoció al AVP, en 15 niños (71%), se obtuvo una reducción en más del 50 % en la frecuencia de las crisis clónicas o tónico-clónicas, y de ellos, 9 estuvieron libres de crisis. Este fármaco presenta intervalos de eficacia del 50% al 71% con un promedio de eficacia de 61.3%, cuando se han tratado un promedio de 33 pacientes. Con esta información se podría indicar que el AVP es la alternativa menos costosa y con efectividad comprobable, en una terapia dominante, sin embargo, en el análisis de relación costo efectividad incremental se encontró que (comparando los FAE's con AVP como alternativa estándar):

- En crisis focales (tipo de crisis predominante en todas las terapéuticas), se observa como CBZ con un CEI de \$18,334.52 resulta más efectivo y menos costoso; siendo uno de los fármacos más recetados para el tratamiento de crisis focales ⁵⁷, mientras que DFH (CEI=\$134,269.78), TPM (CEI=\$2,703.30), FB (CEI=26,992.69) y OXC (CEI=\$19,023.80) son más efectivos y más costosos que el AVP.

- En crisis generalizadas el DFH se muestra como una alternativa más efectiva y económica con un CEI de -\$39,507.04 mientras que el LEV (CEI=\$384,666.53) fue más costoso y menos efectivo.
- En crisis focales secundariamente generalizadas, LEV con un CEI \$-245,694.30 se presenta como más costo-efectivo, se sabe que LEV se considera un antiepiléptico de amplio espectro, lo que también ha demostrado su eficacia como monoterapia en pacientes con epilepsia recién diagnosticada⁵⁸, mientras que, CBZ (CEI=\$1, 392,836.40) y FB (CEI=\$409,306.90) se mostraron como fármacos más costosos y menos efectivos y la OXC (CEI=\$12,182.87) fue una alternativa más efectiva pero también más costosa, se ha reportado que la OXC tiene resultados similares al LEV en pacientes diagnosticados con epilepsia focal ⁵⁹.

Sobre la frecuencia de hospitalización es importante mencionar que el número de pacientes por fármaco fue bajo lo que puede presentar un sesgo, se encontró que menos del 50% de los pacientes tratados con OXC (42.9%) seguido de AVP con (43.1%) y LEV (48.3%), requirieron de hospitalización, dejando de lado el número de pacientes por grupo, estas cifras representan un buen control de crisis.

En cuanto a los costos médicos directos por tipo de crisis, como ya se mencionó anteriormente las crisis focales predominaron en todas las terapéuticas, esto se refleja en el monto total obtenido de \$4,326,329.22MXN, que corresponde a \$870,621.88MXN en hospitalización, \$889,991.00MXN en consultas, \$780,270.17 en gasto por medicamentos y \$1,785,484.00MXN de estudios clínicos. En todos los tipos de crisis el costo más elevado lo representan los estudios clínicos que pueden ascender casi a la mitad del presupuesto gastado en total como lo es el caso en las crisis generalizadas (\$ 514,465.00MXN de un total de \$1,076,217.55MXN) y de las crisis focales secundariamente (\$593,165.00 MXN de \$1,309,655.15MXN) durante el periodo de estudio.

El costo de los estudios clínicos depende del tabulador que se encuentre vigente en cada país por ejemplo en Perú el sistema de salud absorbe esos costos para los

asegurados, donde los servicios más caros son las consultas por especialista y el medicamento, a diferencia de México donde los estudios clínicos generan el mayor costo²⁸.

5.3 Costos derivados del manejo terapéutico con biterapia en la población de estudio.

Al analizar las Biterapia se observa como el costo anual total de la enfermedad con biterapias fue de \$1,304,814.45MXN, mientras que el costo por medicamento considerado de forma anual ascendió a \$ 491,926.13MXN que se traduce en \$1,347.74MXN pesos diarios por paciente tratado con alguna combinación de biterapia.

Para el análisis de microcosteo, se consideraron 35 expedientes que cumplieron criterios de inclusión; donde las combinaciones siguientes combinaciones AVP/LEV n=15 (42.8%), LEV/OXC n=8 (22.8%), AVP/TPM n=5 (14.2%), AVP/OXC n=5 (14.2%), AVP/VGB n=1 (2.8%), AVP/CBZ n=1 (2.8%). Se observó que en cuanto a hospitalización donde AVP/TPM 40% (2), LEV/AVP 46.7% (7), LEV/OXC 50% (4) presentaron 50% o menos de hospitalización, mientras que AVP/OXC, CBZ/AVP, VGB/AVP no presentaron hospitalizaciones, es posible que los datos se encuentren sesgados ya que al igual que en el análisis por monoterapia la cantidad de pacientes es escasa por combinación de terapias.

Para el cálculo de la razón costo-efectividad incremental se tomó como terapéutica estándar TMP/AVP para la ejecución del análisis. En los resultados de esta evaluación económica se observan como LEV/AVP y LEV/OXC resultan más efectivos y menos costosos que la terapéutica estándar con un CEI de \$15,049.20 y \$15,057.98 respectivamente. Esto se debe a que los pacientes tienen mejor control de las crisis y por lo tanto, menor tiempo de hospitalización; llama la atención la combinación de LEV/OXC ya que la literatura reporta que OXC reduce los niveles séricos del LEV ⁵⁸.

5.4. Impacto del tipo de Crisis en la terapéutica y los costos de las biterapias

El tipo de crisis focal fue predominante en todas las combinaciones terapéuticas. Partiendo de este dato, los resultados correspondientes a las crisis focales mostraron como VGB/AVP (CEI=-\$1,699.51) y LEV/OXC (CEI=-\$106,584.47) fueron más efectivas y menos costosas que la terapéutica estándar, por lo que es importante considerar que tanto VGB como AVP aumentan la transmisión de GABA, lo que puede ser peligroso para evitar una carga excesiva de fármaco, que se asocia con una mayor toxicidad.⁶⁰ Mientras que, LEV y OXC son fármacos de elección recomendados para pacientes con crisis focales⁶¹. OXC/AVP con un CEI de \$1,785.08 que se mostró a su vez más costosa, este resultado es esperado ya que se ha comprobado que la combinación OXC/AVP es una combinación ideal con mayor eficacia que el AVP ⁶².

De los pacientes que presentaron crisis focales secundariamente generalizadas tratadas con biterapia, se observó como AVP/OXC (CEI=\$48,077.19) dieron como resultado una alternativa más costosa y menos efectiva; LEV/OXC (CEI=\$25,144.88) fue una combinación terapéutica más efectiva pero más costosa. TMP/AVP (CEI=-\$632,043.15) se muestran como una alternativa menos efectiva y más económica. Lo que instala a la terapéutica estándar LEV/AVP como una alternativa más costo-efectiva. Si bien no existen interacciones reportadas entre LEV y AVP resulta interesante saber que esta combinación es la mejor alternativa para tratar las crisis focales secundariamente generalizadas, dado que se ha reportado que el LEV es adecuado para tratar crisis generalizadas y puede ser funcional para pacientes que en un primer tratamiento no respondieron de manera adecuada al AVP.⁶³

El análisis de costo efectividad no se realizó para crisis generalizadas ya que solo existió la combinación de LEV/AVP como única prescripción para esta población, por esta razón, no hay comparador.

Si bien la combinación de fármacos con mayor frecuencia de control absoluto fue CBZ/AVP (100%) seguido de AVP/TPM (80%), no podemos concluir sobre la efectividad de los fármacos debido a la escasa cantidad de pacientes por biterapia (n=35), se sabe que la eficacia de estos fármacos está relacionada con la concentración sérica además el AVP es más efectivo para las crisis focales y generalizadas, por lo que en combinación adecuada tiene lógica la ausencia de crisis.⁶²

A diferencia de la monoterapia el mayor costo en las crisis focales y en las crisis generalizadas fue generado por el medicamento, donde:

- Crisis focales el costo por el medicamento (\$292,931.82 MXN) fue el 43% del total de \$685,305.53MXN, superando los costos de estudios clínicos (\$174,798.00MXN) y de costos por hospitalización (\$ 81,250.71MXN)
- Crisis generalizadas al igual que en las crisis focales el mayor costo fue generado por el costo del medicamento (\$ 26,930.08MXN), fue el 63.8% del costo total de \$ 41,369.08MXN.

Los costos de las crisis focales secundariamente generalizadas tratadas con biterapia se comportaron de manera similar a las tratadas con monoterapia, donde el costo por estudios clínicos fue el más alto (\$199,116.00MXN) con el 34.4% del total \$ 578,143.85MXN, seguido por el costo del medicamento (\$ 172,064.24MXN) y el costo de hospitalización (\$129,250.61MXN).

5.5. Implicaciones del proyecto en política pública

“Las políticas públicas son el conjunto de objetivos, decisiones y acciones que lleva a cabo un gobierno para solucionar los problemas que en un momento determinado los ciudadanos y el propio gobierno consideran prioritarios”.⁶⁴

Comienza cuando un gobierno reconoce la existencia de un problema que, por su

importancia, merece su atención, y termina con una evaluación de los resultados de las medidas adoptadas para eliminar, mitigar o alterar de otro modo ese problema ⁶⁴. Este tipo de estudios permite ver cómo afectan las enfermedades crónicas a la gestión de los recursos en un centro sanitario y cómo podrían gestionarse esos recursos. ⁶⁴ El siguiente ejercicio sirve para demostrarlo, utilizando los costos anuales asociados a los pacientes que reciben monoterapia y biterapia para determinados tipos de crisis.

El coste medio por paciente con crisis focales tratado con monoterapia se muestra en la Tabla 17, donde se recoge la siguiente información:

Cuadro 23: Fragmento del Cuadro 17 “Matriz de datos en monoterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=210)”

FAE	Costo promedio paciente
AVP	\$27,243.51
LEV	\$44,661.67
OXC	\$16,399.94
FB	\$14,556.94
DFH	\$20,530.02
CBZ	\$34,393.97
TPM	\$26,648.78

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

Partiendo de la premisa que el INP es un hospital pediátrico que brinda atención a menores de 0 a 18 años es posible brindar dos escenarios con los siguientes datos:

- a. El INP brinda atención médica a un promedio de 109 pacientes con diagnóstico de epilepsia al año.
- b. El tipo de terapia más prescrita es la monoterapia con el 66.1% de los pacientes

tratados.

- c. Las crisis focales predominan en las terapéuticas reportadas en este estudio (64.4%) por lo que tomaremos estos datos para realizar el escenario 1 y 2.
- d. Los fármacos prescritos con mayor frecuencia como fármaco base en monoterapia fueron AVP (51.9%) y LEV (27.6%).
- e. Las combinaciones de fármacos en biterapia con crisis focales prescritas con mayor frecuencia son LEV/AVP (30.4%), LEV/OXC (26%) seguida OXC/AVP y TMP/AVP (17.4%) y CBZ/AVP y VGB/AVP (4.3%).

Escenario 1

Tomando en cuenta el dato (d), en el supuesto que todos los pacientes ingresados se trataran con biterapia (109), 57 son tratados con AVP, 30 con LEV mientras el resto se divide entre los otros 5 fármacos por lo que en un año el INP invertiría:

Cuadro 24: Escenario 1.

FAE	Costo anual MXN
AVP	\$ 1,552,880.07
LEV	\$ 1,339,850.10
OXC	\$ 72,159.74
FB	\$ 64,050.54
DFH	\$ 90,332.09
CBZ	\$ 151,333.47
TPM	\$ 117,254.63

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

El costo total de atención para este grupo de pacientes sería de \$3,387,860.63MXN durante ese periodo. Si extrapolamos esta información a 18 años de atención en este instituto, la gestión de recursos exclusiva para este grupo de pacientes sería de \$60,981,491.34MXN.

Escenario 2

En el Cuadro 20 se reportaron las combinaciones de fármacos en biterapia por tipo de crisis focal:

Cuadro 25: Fragmento del Cuadro 20 “Matriz de datos en biterapia correspondientes a pacientes con crisis focales en epilepsia no sindrómica durante el periodo de estudio (n=35)”.

FAE	Costo promedio paciente MXN
TMP/AVP	\$19,702.75
LEV/AVP	\$31,936.81
LEV/OXC	\$46,348.87
OXC/AVP	\$18,363.94
CBZ/AVP	\$10,410.55
VGB/AVP	\$20,977.38

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

Considerando los datos del inciso e y 109 pacientes anuales podemos hacer la proyección de 19 pacientes tratados con TMP/AVP, 33 con LEV/AVP, 28 con LEV/OXC, 19 OXC/AVP, 5 CBZ/AVP y 5 VGB/AVP, en un año el INP estaría invirtiendo:

Cuadro 26: Escenario 2.

FAE	Costo anual MXN
TMP/AVP	\$374,352.25
LEV/AVP	\$1,053,914.73
LEV/OXC	\$1,297,768.36
OXC/AVP	\$348,914.86
CBZ/AVP	\$52,052.75
VGB/AVP	\$104,886.90

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

El costo total de atención para este grupo de pacientes sería de \$3,231,889.85MXN durante ese periodo. Al extrapolar esta información a un periodo de tratamiento de 18 años el instituto invierte \$58,174,017.30MXN de recursos en pacientes con epilepsia de crisis focales tratados con biterapia.

Escenario 3

En una estimación más exacta sobre el dinero invertido en un sector de pacientes específicos, presentamos el siguiente ejercicio:

- f. En este estudio el 64.4% de los pacientes presentan crisis focales.
- g. Las crisis focales tratadas con monoterapia representan el 85.9% mientras que las crisis focales tratadas con biterapia son el 14.1%.
- h. Se toman en cuenta los costos promedio por paciente de los Cuadros 17 y 20 reportados en los resultados.
- i. Con el estimado de 109 pacientes anuales diagnosticados con epilepsia, sabemos que 70 pacientes se clasifican como crisis focales; de estos 60 (85.9%) son tratados con monoterapia y 10 (14.1%) con biterapia.

Para el estimado de los pacientes tratados con monoterapia en referencia al inciso d, 31 reciben AVP, 17 LEV y 2.4 pacientes por cada fármaco, obtenemos los costos por fármaco:

Cuadro 27: Estimado de los pacientes tratados con monoterapia en referencia al inciso d.

FAE	Costo anual MXN
AVP	\$844,548.81
LEV	\$759,248.39
OXC	\$39,359.86
FB	\$34,936.66
DFH	\$49,272.05

FAE	Costo anual MXN
CBZ	\$82,545.53
TPM	\$63,957.07

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

En total, el instituto invierte anualmente \$1,873,868.36MXN en pacientes con crisis focales tratados con monoterapia, proyectandolo a 18 años el costo es de \$33,729,630.48MXN. El cálculo para la biterapia considerando el inciso e: LEV/AVP (3), LEV/OXC (2.6) seguida OXC/AVP y TPM/AVP (3.48) y CBZ/AVP y VGB/AVP (0.86).

Cuadro 28: Estimado de los pacientes tratados con biterapia en referencia al inciso e.

FAE	Costo anual MXN
TMP/AVP	\$59,896.36
LEV/AVP	\$83,035.71
LEV/OXC	\$80,647.03
OXC/AVP	\$31,953.26
CBZ/AVP	\$4,476.54
VGB/AVP	\$9,020.27

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

En total los pacientes con crisis focales tratados con biterapia requieren \$269,029.17MXN al año, considerando 18 años de tratamiento el instituto invierte un total de \$4,842,524.98MXN. El total de recursos invertidos en el grupo que presenta crisis focales tratados con monoterapia y biterapia durante 18 años en el instituto es de \$38,572,155.46MXN.

Con esta información, se pretende dar a conocer que, al ser una enfermedad crónica la epilepsia ya sea tratada con monoterapia o biterapia genera un impacto sustancial en el gasto de una unidad de salud de tercer nivel, esto hace necesario, hacer notar al

médico de primer contacto y especialistas la importancia de un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado, ya que mientras mayor sea el tiempo de retraso en el inicio de la medicación, mayor será el incremento en los costos médicos directos.

5.6. Comparación de los costos en epilepsia no sindromática vs costos en síndromes epilépticos.

Existe diferencia en la presentación y manifestación clínica de la epilepsia no sindromática y los síndromes epilépticos, si bien, se conoce con el término de síndrome epiléptico al grupo de características que incorporan los tipos de convulsiones, electroencefalograma (EEG) y características de imagen que tienden a manifestarse en conjunto.^{65,66} Estos síndromes presentan características dependientes tales como la edad de inicio y remisión, desencadenantes de crisis, variación diurna y, a veces, pronóstico. De manera frecuente se acompañan de distintas comorbilidades, como disfunción intelectual y psiquiátrica, junto con hallazgos específicos en el patrón del EEG y estudios de imágenes (resonancia magnética, tomografía computarizada), lo que tiene implicaciones pronósticas y de tratamiento para estos pacientes.^{67, 68}

Dentro de la práctica clínica se describen una variedad de síndromes epilépticos, un ejemplo es el Síndrome de West también conocido como Encefalopatía epiléptica dependiente de la edad, de comienzo temprano.^{69,70} A pesar de la escasa información referente a costos, el estudio de Pizarro en 2013 reportó que el costo anual para este síndrome fue de \$45,425.73 MXN, lo que es mayor a los costos reportados en nuestro análisis (\$22,395.95MXN).⁷¹

Por otra parte, el Síndrome de Dravet, el cual es una forma severa de epilepsia de origen genético, que inicia en la infancia, generalmente antes del primer año de vida, y se caracteriza por la presencia de diferentes tipos de crisis convulsivas desencadenadas por diferentes estímulos como la fiebre,^{72,73,74} en este síndrome se reporta un gasto anual promedio de \$27,276 USD por paciente.⁷⁵ Otro síndrome frecuente es el Síndrome de Rett que es un trastorno del neurodesarrollo causado por

mutaciones genéticas,^{76,77} este síndrome de Rett es de los que manejan menos información en respecto al costo, sin embargo, se reportó en población mexicana, un total de \$13,309 USD de costos por atención anual en los pacientes.^{78,79} Se observa que el costo anual generado por los síndromes es siempre es mayor al generado por una epilepsia no sindromática la cual genera un costo anual de \$1,139.79 USD, hasta 10 veces mayor en costos, esto debido a las complicaciones generadas por los estados sindromáticos.

El Síndrome de Lennox-Gastaut también conocido como encefalopatía epiléptica catastrófica de inicio en la infancia, con un estimado entre 1 y 2% de todos los pacientes con epilepsia,^{80,81} presenta costos en pacientes de \$28,461–\$40,193 USD por año. De los costos por SLG, los costos médicos directos fueron los principales generadores de costos en la atención.⁸² Lo que marca una diferencia de los costos generados por atención médica en la epilepsia no sindromática la cual fue de 56,147.53 USD. Es importante resaltar que lo síndromes *perse* presentan un mayor gasto debido a la resistencia farmacológica y el descontrol de crisis presentes en estos pacientes, por eso resulta comprensible que sus costos sean más elevados en medicamentos y estudios clínicos, pero similares en atención médica.

5.7. Limitaciones

Este estudio presenta la limitación de no haber estimado la tasa de abandonos debido a las reacciones adversas a medicamentos, las cuales fueron consideradas dentro de las variables de estudio, sin embargo, el reporte de estas fue casi nulo 0.6% (n=4; sin indicar el tipo de reacción, ni su gravedad), en consecuencia, desconocemos la repercusión que esto habría tenido en el control de las crisis y en la calidad de vida de los pacientes. Además, se debe mencionar que puede existir un sesgo en la indicación de los antiepilépticos, ya que se ignora bajo qué criterio cada médico decidió prescribir uno u otro fármaco. Puede ser que por su espectro más amplio los médicos tiendan a utilizar más FAE'S de última generación 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 médico haya decidido utilizar las combinaciones terapéuticas de biterapias en casos más severos o fármacos más costosos en los pacientes que 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 complejos y graves. No obstante, en nuestro estudio se han utilizado los ítems de la lista “CHEERS” (“Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards”)⁸³, cuyo principal objetivo es contribuir a que el reporte de evaluaciones económicas sea más consistente y transparente.

CAPÍTULO VI. CONCLUSIÓN

En esta investigación, realizada en el INP se describen las características clínicas y farmacológicas en población pediátrica epiléptica no sindromática, la población de estudio tiene características similares a una población abierta. Se documenta el análisis de los costos médicos directos en sus principales terapias farmacológicas considerando la monoterapia y la biterapia, en un hospital de tercer nivel. Exponiendo que los costos de Consulta (\$1, 324,477.00MXN) y Estudios clínicos (\$2, 052,131.00MXN) representaron los mayores costos anuales; y el costo directo promedio de \$24,522.32MXN/paciente/año, lo cual tiene un impacto en el presupuesto del paciente, la familia y la institución.

En el análisis económico, el cálculo de la monoterapia en epilepsia no sindromática presentó a LEV, OXC y FB como fármacos más costosos y menos efectivos. Mientras que CBZ, TMP Y DFH se comportaron como fármacos menos costosos y menos efectivos, resultando ser AVP un medicamento dominante, sobre el costo-efectividad en esta población. Sin embargo, en biterapia LEV/AVP y LEV/OXC fueron terapias más efectivas y menos costosas con un CEI de -\$15,049.20 y -\$15,057.98 respectivamente.

El desarrollo de esta investigación nos condujo a un análisis más detallado del cálculo de la razón costo-efectividad en la población de estudio por su tipo de crisis epiléptica. Lo que nos reafirma que la elección del tratamiento debe de indicarse según el tipo de crisis y/o tipo de epilepsia. Los resultados que se obtuvieron mostraron que para crisis focales DFH, TPM, FB y OXC son más efectivos, pero también más costos que AVP como terapéutica estándar. En crisis generalizadas OXC y FB obtuvieron un resultado similar. Sin embargo, en crisis focales secundariamente generalizadas LEV sí demostró ser un fármaco más costo-efectivo en este tipo de crisis.

Los resultados de este estudio demuestran la necesidad de continuar con la evaluación del impacto económico de los nuevos fármacos antiepilépticos y determinar si su uso está justificado como medicamentos de primera elección. Se espera poder

contribuir a la actualización del conocimiento y aportar así evidencias que ayuden a las instituciones y profesionales sanitarios pertinentes a tomar mejores decisiones en relación con el tratamiento de estos pacientes. Esto nos permitirá determinar las necesidades de esta población, la cual requiere un seguimiento, así como búsqueda de nuevas alternativas farmacológicas a un costo razonable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gálvez González, Ana María. "La farmacoeconomía en la eficiencia de la salud pública. "Revista Cubana de Salud Pública 25 (1999): 81-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34661999000100010&lng=es.
2. Joan-Ramon L. Nociones de Farmacoeconomía. En principios básicos de investigación clínica. 2da ed. Astra Zeneca. España. (2001):101-110
3. Ortega A. Farmacoeconomía. Farmacia hospitalaria. Tomo I (En línea). España. Mª Cinta Gamundi Planas. (2002): 599-623 [citado 2021]; Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap211.pdf>
4. De la Buena Prescripción, Guía. "Organización Mundial de la Salud, Programa de acción sobre medicamentos esenciales" Ginebra, Suiza (2010). [Citado 2021] Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
5. Brachet-Márquez, Viviane. "Economía y salud. Propuesta para el avance del sistema de salud en México. Informe final." (1995): 645-653. [En línea]. 1995. [citado 2021]; 0185-4186 Disponible en: <http://aleph.academica.mx/jspui/handle/56789/24113>
6. Zurita Saldaña, Víctor R. "Farmacoeconomía: una herramienta potencial para la toma de decisiones ." El Cotidiano 17.107 (2001). [Citado 2021] Disponible en:<<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=32510706>> SSN 0186-1840
7. Burneo, Jorge G., Jose Tellez-Zenteno, and Samuel Wiebe. "Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence" Epilepsy research 66.1-3 (2005): 63-74.
8. Kwan, P., and J. W. Sander. "The natural history of epilepsy: an epidemiological view."Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 75.10 (2004): 1376-1381.
9. Jovel, CA Espinosa, et al. "Perfil demográfico y social de la epilepsia en una población vulnerable y de bajos recursos económicos en Bogotá, Colombia." Neurología 31.8 (2016): 528-534.
10. Informe sobre la Epilepsia en América Latina y el Caribe. Organización Mundial de la Salud, International League Against Epilepsy, International Bureau for Epilepsy. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud (2013).
11. Fisher RS, Frost JJ. Epilepsy. J Nucl Med. (1991); 32(4):651-9.
12. Hardman, J., et al. "Gilman."Las bases farmacológicas de la terapéutica. Novena edición. México, DF: Editorial McGraw-Hill (1996).
13. Engel Jr, J. "Seizures and Epilepsy, FA Davis." Philadelphia, PA (1989): 263-270.
14. Engel, Jerome, Timothy A. Pedley, and Jean Aicardi. Epilepsy: a comprehensive textbook. Lippincott-Raven, (1998): 3:765-771.

15. Annegers, John F., et al. "Seizures after head trauma A population study." *Neurology* 30.7 (1980): 683-683.
16. Berg, Anne T., et al. "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009." *Epilepsia* 51.4 (2010): 676-685.
17. Crespel, A. "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes." *Clin. Neurophysiol.* 111 (2000): S54-S59.
18. Resnick, Trevor J., and Michael S. Duchowny. "Epilepsy: A Comprehensive Textbook 2nd Edition."
19. Epilepsy Foundation. [Internet] Place East, Suite 200, Landover; 2010. [Actualizado 2017 citado abr 2021]. Disponible en: <http://www.epilepsyfoundation.org/>.
20. Suástegui, Roberto, et al. "Características clínicas de la epilepsia de inicio tardío en México al principio del nuevo milenio: 455 casos." *Rev Invest Clin* 61 (2009): 354-363.
21. 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. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/210_SSA_09_Epilepsia/GRR_SSA_210_09.pdf
22. 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. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/244_IMSS_09_PRIMERA_CRISIS_CONVULSIVA_NINOS/EyR_IMSS_244_09.pdf
23. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. Edición 63. Editorial PLM (México). 2017.1-3770.
24. 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.
25. Herrera, J. F. L., Zárate, M. D. L. Á. P., & Rebolledo, F. A. (1998). Antiepilépticos en pediatría: viejos medicamentos (primera parte). *Revista Mexicana de Pediatría* 65.3 (1998): 128-135.
26. Carrera, Guillermo F., et al. "Computed tomography of the brain in patients with headache or temporal lobe epilepsy: findings and cost-effectiveness." *Journal of computer assisted tomography* 1.2 (1977): 200-203. [citado 2021] Disponible online <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Carrera+GF%2C+Gerson+DE%2C+Schnur+J%2C+McNeil+BJ>.
27. Argumosa, A., and J. L. Herranz. "La repercusión económica de las enfermedades crónicas: El coste de la epilepsia infantil en el año 2000." *Bol Pediatría* 41 (2001): 23-29. Disponible Online: http://www.sccalp.org/boletin/175/BolPediatr2001_41_023-029.pdf
28. Pérez Galdos, Proel. "Costo médico directo de la epilepsia en la población hospitalaria del Hospital III Miguel Grau de EsSalud." *Acta Médica Peruana* 27.1 (2010): 37-42.

29. García-Contreras F , Constantino-Casas P, Castro-Ríos A. "Direct medical costs for partial refractory epilepsy in Mexico." *Archives of medical research* 37.3 (2006): 376-383. [Citado 2021] Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/med/16513488>
30. Díaz S, Argumosa A, Horga de la Parte JF, Vera-Llonch M, Dukes E,Rejas-Gutiérrez J. Analysis of the cost-effectiveness of treatment for refractory partial epilepsy: a simulation model for pregabalin and levetiracetam. *Rev Neurol.* 2007 16-31;45(8):460-7. [citado 2021] Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17948211?dopt=Abstract>
31. Bolin K. The Cost Effectiveness of Newer Epilepsy Treatments: A Review of the Literature on Partial-Onset Seizures. *Pharmacoeconomics.* (2012). 30(10):903-923.
32. Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS: 2014 Primera impresión: 2016: Instituto Mexicano del Seguro Social ISBN: 978-607-9464-50-9, México, D. F. 34,35, 104.
33. Pérez Lozano, Diana Leticia. (2017). "Estudio farmacoeconómico del manejo terapéutico en población pediátrica con epilepsia, costo-efectividad, en pacientes con epilepsia no sindrómica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría". (Tesis de Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México, Coordinación General de Estudios de Posgrado, UNAM. Recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/3545757>
34. Trastornos Neurológicos. Desafíos para la salud pública. (En línea) Ginebra. Suiza. Organización mundial de la salud. 2006. [citado 2021]; Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Trastornos_Neurológicos.pdf
35. La farmacoeconomía en la eficiencia de la salud pública. *Rev Cubana Salud Pública* [Internet]. 1999 Jun [citado 2021]. 25 (1): 81-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34661999000100010&lng=es.
36. Soto Álvarez J. Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? *Medifam.* [Internet] 2001. [Consultado en mayo 2020]; 11(3), 147-155. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/medif/v11n3/hablemosde.pdf>.
37. Kwan P, Brodie M. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet* (2010): 9.
38. Scheffer I., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M., French J., Guilhoto L. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Department of health and human services. [Internet]. 2017. [Consultado Abril 2020]; 58(4), 512-521. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386840/>.
39. 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.
40. Schmidt D, Gram L. Monotherapy versus polytherapy in epilepsy: a reappraisal. *CNS Drugs* (1995): 3: 194-208.
41. Beghi, Ettore. "The epidemiology of epilepsy." *Neuroepidemiology* 54.2 (2020): 185-191.

42. Knyazeva, Darya, Yulia Gushchina, and Oksana Zakharova. "Pharmacoepidemiology of Antiepileptic Drugs in Children." *Journal of Pharmaceutical Negative Results* 12.1 (2021): 1-6.
43. 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 2021] Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/2801/Informe%20sobre%20la%20Epilepsia%20en%20Latinoamerica.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- 44.- Trastornos Neurológicos. Desafíos para la salud pública. (En línea) Ginebra. Suiza. Organización mundial de la salud. 2006. [citado 2021]; Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Trastornos_Neurológicos.pdf
45. 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 2021] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.10.016>
46. Rani A. Stress and perceived stigma among parents of children with epilepsy. *Neurological Sciences* [2019], [citado 2021]; 40: 1363-1370. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30903416/>
47. Devilat M. Epilepsy in Chile. The gap between the desirable and the possible. *Epigraph* 1: 6-7, 2000. [citado 2021] Disponible en: https://www.ilae.org/files/ilaePublicationIssue/epigraph1_2000.pdf
48. Tabulador de cuotas 2018. Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México [citado 2017] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud%7Cinp/documentos/tabulador-de-cuotas>
49. 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 2021] Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Informe_sobre_epilepsia.pdf
50. Estadísticas de población en México. México 2018 [citado 2021] Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/ResultCenso2020_Nal.pdf
51. Salario mínimo vigente en la CDMX CONASAMI. México 2021. [citado 2021] Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/602096/Tabla_de_salarios_m_nimos_vigente_a_partir_de_2021.pdf 4 julio 2021; gobierno de México
52. Estadísticas de población en México tabulado por deciles. México 2018 [citado 2021] Disponible en: https://www.inegi.org.mx/temas/ingresoshog/#Informacion_general
53. INEGI. Clasificación Mexicana de Ocupaciones, (CMO) – Histórica. Volumen I.
54. Guía de evaluación económica en el sector sanitario. Disponible en: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/1999_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/1999/d_99_01_evaluacion_economica.pdf
55. Tomson T. New recommendations for antiepileptic drug therapy: the last piece in the review of epilepsy care. *Lakartidningen*. (2020) 10;117.

56. Van der Meer PB, Dirven L, Fiocco M, Vos MJ, Kouwenhoven MC, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Koekkoek JA. First-line antiepileptic drug treatment in glioma patients with epilepsy: Levetiracetam vs valproic acid. *Epilepsia*. (2021) 62(5):1119-29.
57. Sathyaprabha TN, Koot LA, Hermans BH, Adoor M, Sinha S, Kramer BW, Raju TR, Satishchandra P, Delhaas T. Effects of chronic carbamazepine treatment on the ECG in patients with focal seizures. *Clinical drug investigation*. (2018) ;38(9):845-51
58. Lyseng-Williamson, K.A. Levetiracetam. *Drugs* 71, 489–514 (2011).
59. Kim JH, Lee SK, Loesch C, Namgoong K, Lee HW, Hong SB, Korean N01367 Study Group, Shin C, Kim SE, Kim J, Kim K. Comparison of levetiracetam and oxcarbazepine monotherapy among Korean patients with newly diagnosed focal epilepsy: A long-term, randomized, open-label trial. *Epilepsia*. (2017) ;58(4):e70-4.
60. Kwan P, Brodie MJ. Combination therapy in epilepsy. *Drugs*. 2006 Oct;66(14):1817-29
61. Shih JJ, Whitlock JB, Chimato N, Vargas E, Karceski SC, Frank RD. Epilepsy treatment in adults and adolescents: expert opinion, 2016. *Epilepsy & Behavior*. (2017) ;69:186-222.
62. Peng Q, Ma M, Gu X, Hu Y, Zhou B. Evaluation of Factors Impacting the Efficacy of Single or Combination Therapies of Valproic Acid, Carbamazepine, and Oxcarbazepine: A Longitudinal Observation Study. *Frontiers in Pharmacology*. (2021) ;12:962.
63. Krauss GL, Betts T, Abou-Khalil B, Bergey G, Yarrow H, Miller A. Levetiracetam treatment of idiopathic generalised epilepsy. *Seizure*. (2003) ;12(8):617-20.
64. Vargas-Arévalo C. Análisis de las políticas públicas. *Perspectivas* [Internet]. 2007, [Consultado en julio 2021]; (19):127-136. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=425942453011>
65. Scheffer I., Berkovic S., Capovilla G., Connolly M., French J., Guilhoto L. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Department of health and human services. [Internet]. 2017. [Consultado Abril 2020]; 58(4), 512-521. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5386840/>.
66. García F., Millán R. y Peñaloza Y. Epidemiología clínica de la epilepsia. *Rev Mex Neuroci* [Internet]. 2010 [Consultado Abril 2020]; 11(1): 84-85. Disponible en: <https://www.mediagraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2010/rmn101m.pdf>.
67. Wirrell E. Infantile, childhood, and adolescent epilepsies. *Continuum*, American Academy of Neurology [2016], [Consultado en junio 2021]; 22(1): 60-93. Disponible en: <https://journals.lww.com/continuum/pages/default.aspx>.
68. Pardo, C. A., Nabbout, R., & Galanopoulou, A. S. (2014). Mechanisms of epileptogenesis in pediatric epileptic syndromes: Rasmussen encephalitis, infantile spasms, and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics*, 11(2), 297-310.
69. Malagón J. Síndrome transicional: del Síndrome de West al Síndrome de Lennox-Gastaut. *Actualización en neurología infantil V*. [Internet] 2018. [Consulta 23 Abril 2020]; 78(2), 2-5. Disponible

en: <https://www.medicinabuenaaires.com/indices-de-2010-a-2018/volumen-78-ano-2018-suplemento-2-indice/sindrome-transicional-del-sindrome-de-west-al-sindrome-de-lennox-gastaut/>.

70. Fejerman, N. (2013). Differential diagnoses of West syndrome. *Revista de neurologia*, 57, S125-8.

71. Pizarro M., Soto H. Análisis de costos mediante un modelo lineal generalizado de pacientes mexicanos con Síndrome de West. *Value in health*, [Internet] 2013. [Consultado en julio 2021];16(7), 720. Disponible en: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(13\)04154-5/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(13)04154-5/fulltext).

72. Dravet, C. (2011). The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*, 52, 3-9.

73. Caraballo, R. H., & Fejerman, N. (2006). Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy research*, 74, 231-238.

74. Gataullina, S., & Dulac, O. (2017). From genotype to phenotype in Dravet disease. *Seizure*, 44, 58-64.

75. Whittington, D. M., Knupp K., Vanderveen G., Kim C., Gammaitoni A. y D. Campbell J. The direct and indirect costs of Dravet Syndrome. *Epilepsy and Behavior*, [Internet] 2018. [Consultado en julio 2021]; 80, 109-113. Disponible en: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(17\)30934-4/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(17)30934-4/fulltext).

76. Hagberg, B. (2002). Clinical manifestations and stages of Rett syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 8(2), 61-65.

77. Jellinger, K. A. (2003). Rett Syndrome—an update. *Journal of neural transmission*, 110(6), 681-701.

78. Palma B.M, (2021) Estudio de los costos médicos directos en el manejo clínico-terapéutico de los principales síndromes epilépticos en edad pediátrica 2021. (Tesis de Maestría). Universidad Nacional Autónoma de México, Coordinación General de Estudios de Posgrado, UNAM.

79. Gomanthi M. Drug Studies on Rett Syndrome: From Bench to Bedside. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. [Internet]. 2020. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/339012510_Drug_Studies_on_Rett_Syndrome_From_Bench_to_Bedside.

80. Bourgeois, B. F., Douglass, L. M., & Sankar, R. (2014). Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach to differential diagnosis. *Epilepsia*, 55, 4-9.

81. Resnick, T., & Sheth, R. D. (2017). Early diagnosis and treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Journal of Child Neurology*, 32(11), 947-955.

82. Piña-Garza J. Assessment of treatment patterns and healthcare costs associated with probable Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy and Behavior*. [Internet] 2017. [Consultado en diciembre 2021]; 73(2019), 46-50. Disponible en: [https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050\(17\)30286-X/fulltext](https://www.epilepsybehavior.com/article/S1525-5050(17)30286-X/fulltext).

83. Husereau, D., Drummond, M., Augustovski, F., de Bekker-Grob, E., Briggs, A. H., Carswell, C., ... & Staniszewska, S. (2022). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022

(CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 38(1).

ANEXOS

ANEXO A

CUADRO 1. 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". Prescripciones y dosificación tomado del Diccionario de Especiales Farmacéuticas 2017 (PLM).^{21,22,23}

CUADRO 1. 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: 300-400 mg/día, en 3 ó 4 dosis iguales divididas. Puede aumentarse hasta 600mg. 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: 4-8 mg/kg. Niños > 6 años y adolescentes: dosis mínima para adultos (300 mg/día). Si a dosis diaria no puede dividirse en 2 tomas, la mayor parte debe darse antes de dormir.
LEVETIRACETAM (LEV)	Está 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 con o sin generalización secundaria en niños mayores de 4 años y adultos con epilepsia. 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.	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 dependiendo de la respuesta clínica observada. La dosis máxima es de 1,500 mg dos veces por día.	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 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.	En monoterapia son 25 mg una vez al día por dos semanas, seguida por 50 mg una vez al día por dos semanas. Posteriormente, se debe aumentar la dosis en un máximo de 50 a 100 mg en lapsos de	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

CUADRO 1. FAE'S EN MÉXICO			
FAE	PRESCRIPCIÓN (TIPO DE CRISIS)	DOSIS	
		ADULTO	NIÑO
		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.	durante dos semanas. De ahí en adelante, 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 para lograr una respuesta óptima consiste en 1 a 10 mg/kg/día, administrados una vez al día o en dos dosis divididas, aunque algunos pacientes con crisis típicas de ausencia han requerido dosis más altas.
GABAPENTINA (GBP)	Anticonvulsivante (crisis parciales de origen focal y crisis tónico-clónica secundariamente generalizadas). La gabapentina también está indicada para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes mayores de 18 años.	Niños mayores de 12 años 900 mg/día Día 1. 1 cap. de 300 mg/día Día 2. 2 cap. de 300 mg/día Día 3. 3 cap. de 300 mg/día 1 200 mg/día Día 1. 1 cap. de 400 mg/día Día 2. 2 cap. de 400 mg/día Día 3. 3 cap de 400 mg/día	Niños mayores de 12 años 900 mg/día Día 1. 1 cap. de 300 mg/día Día 2. 2 cap. de 300 mg/día Día 3. 3 cap. de 300 mg/día 1 200 mg/día Día 1. 1 cap. de 400 mg/día Día 2. 2 cap. de 400 mg/día Día 3. 3 cap. de 400 mg/día
AC. VALPROICO (AVP)	Se usa 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 incluyen las de ausencia.	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. Normalmente, la respuesta clínica óptima se logra a dosis diarias de menos de 60 mg/kg/día.	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. La dosis máxima recomendada es 60 mg/kg/día. Si la dosis total al día excede 250 mg, se debe dar en dosis divididas.
TOPIRAMATO (TPM)	Usado 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 titulación de la dosis se debe guiar por la evaluación clínica. Algunos pacientes pueden alcanzar la eficacia con una sola dosis al día.	La dosis total recomendada de topiramato 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 mioclónicas 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. En ocasiones se recomienda dosificación dividida para prevenir la náusea o la somnolencia que conlleva el régimen de una dosis diaria. La dosis ordinaria de sostén es de 20 mg/kg de peso al día, se requiere precaución si la dosis diaria

CUADRO 1. FAE'S EN MÉXICO			
FAE	PRESCRIPCIÓN (TIPO DE CRISIS)	DOSIS	
		ADULTO	NIÑO
			excede de 750 a 1,000 mg en niños.

CUADRO 2. FAEs 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 Esenciales Farmacéuticas 2017 (PLM).^{21,22,23}

CUADRO 2. FAEs EN MÉXICO			
FAE	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	EFFECTOS ADVERSOS
CARBAMAZEPINA (CBZ)	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibición de canales de Na⁺ -Activación de los circuitos inhibitorios GABAérgicos. -Además, se le atribuye la inhibición de la fijación de análogos de la adenosina en las membranas celulares del encéfalo en forma parcial. 	<p>La farmacocinética de la carbamazepina es compleja, está influenciada por su limitada solubilidad acuosa y su capacidad de inducir su propio metabolismo hepático.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Vida media (horas): 11-22 h (promedio 15 h) -Concentraciones plasmáticas máximas: 4-8 horas -Niveles séricos (µgr/m): 8-12 -Vía oral -Estado estable (días): 2-4 	<p>Neurológicos: mareo, visión doble, vértigo.</p> <p>No Neurológicos: anemia aplásica, leucopenia, irritación daño gastrointestinal, hepatotoxicidad, prurito, otros efectos dependen de la dosis o la idiosincrasia del paciente síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis exfoliativa</p>
FENITOÍNA (PHT)	<ul style="list-style-type: none"> -Inhibición de los canales de Ca⁺² y Na⁺. -Aumento de la actividad ATPasa sodio-potasio neuronal y de las células gliales. Noradrenalina, GABA y Acetilcolina. 	<p>Las formulaciones de fenitoína son, por lo general, biodisponibles en un 90-100%, si bien la absorción varía según las diferentes formulaciones.</p> <ul style="list-style-type: none"> -Vida media (horas): 22 h -Niveles séricos (µgr/m): 10-20 -Vía: Vía oral, intravenosa -Estado estable (días): 5-10 -Concentraciones máximas en el plasmáticas: 1.5 a 6 h 	<p>Neurológicos: mareo, visión doble, ataxia, confusión.</p> <p>No Neurológicos: neuropatía, linfadenopatía, osteomalasia, hepatotoxicidad, prurito. Se ha reportado hipotensión arterial relacionada a sobredosis y depresión del SNC, trastornos en la conducción cardiaca con arritmias e hipotensión.</p>

CUADRO 2. FAEs EN MÉXICO

FAE	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	EFFECTOS ADVERSOS
LEVETIRACETAM (LEV)	-Su efecto se atribuye a fijación a receptores SV2A. -Aunque su mecanismo exacto no ha sido totalmente dilucidado.	Es un compuesto altamente soluble y permeable. Su perfil farmacocinético es lineal e independiente del tiempo con baja variabilidad intra e intersujetos. No es necesario monitorear los niveles plasmáticos de levetiracetam. Vida media (horas): 6 Niveles séricos (µgr/m):31-43 Vía: Vía oral Estado estable (días): 2	Neurológicos: depresión, incoordinación, psicosis, cefalea, somnolencia, problemas de atención, pérdida de la memoria. Agresión, agitación, debilidad emocional/cambio de humor, hostilidad, insomnio, irritabilidad, nerviosismo, trastornos de la personalidad, pensamiento anormal. Tendencias suicidas. No Neurológicos: anemia, leucopenia, erupción cutánea, dolor abdominal, diarrea. Anorexia, incremento de peso. El riesgo de anorexia es mayor cuando se administra levetiracetam en combinación con topiramato.
LAMOTRIGINA (LTG)	-Bloqueo de los canales de Na ⁺ . -Además con inhibición de la liberación de glutamato y aspartato.	Se absorbe en forma rápida y completa desde el intestino sin metabolismo de primer paso. La farmacocinética es lineal hasta 450 mg, que es la máxima dosis única ensayada. -Vida media (horas): 12-48 -Niveles séricos (µgr/m): 2-4 -Vía: Vía oral -Estado estable (días):1-2 -Concentraciones plasmáticas máximas: 2.5 horas	Neurológicos: mareos, visión doble, sedación, cefalea, insomnio, somnolencia, temblor, ataxia, nistagmus. No neurológicos: Exantema, Irritabilidad, agresividad.
GABAPENTINA (GBP)	-Análogo del GABA (ácido gamma-aminobutírico) incrementa la respuesta de este neurotransmisor.	La gabapentina reduce ligeramente la liberación de los neurotransmisores monoaminicos. -Vida media (horas): 5-7 -Niveles séricos (µgr/m):2-3 -Vía oral -Estado estable (días): < 1	Neurológicos: sedación, mareos, ataxia, astenia, visión anormal, descrita con suma frecuencia como trastorno visual. Vértigo, hipercinesia, disminución o ausencia de reflejos. Agitación. No neurológicos: irritación gastrointestinal, edema, Infección de vías urinarias, laceración de la piel y erupción cutánea maculopapular, bronquitis, sinusitis y neumonía, dolor, malestar, disminución del peso corporal, edema facial y dolor en el pecho.
AC. VALPROICO (AVP)	-El ácido valproico Incrementa concentración de GABA - También suprime la excitación cíclica neuronal mediante una inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes.	Aunque la velocidad de absorción del ion valproato puede variar con la formulación administrada (líquido, sólido o sprinkle), con las condiciones de uso (ej., ayuno o postprandio) -Vida media (horas): 15-20 -Niveles séricos (µgr/m): 50-100 -Vía: Vía oral -Estado estable (días): 3-8	Neurológicos: Cefalea, ataxia, sedación, somnolencia, ansiedad, confusión, trastorno del habla, marcha anormal, parestesia, hipertonia, descoordinación, sueños anormales, trastorno de la personalidad. No neurológicos: rash, prurito, piel seca, hepatotoxicidad, trombocitopenia, irritación gastrointestinal, ganancia de peso (aumento del apetito), taquicardia, hipertensión, palpitación, petequias.

CUADRO 2. FAEs EN MÉXICO

FAE	FARMACODINAMIA	FARMACOCINÉTICA	EFECTOS ADVERSOS
<p>TOPIRAMATO (TPM)</p>	<p>-Modula el funcionamiento de los canales de Na⁺.</p> <p>-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.</p> <p>Además, el topiramato inhibe a algunas de las isoenzimas de la anhidrasa carbónica, aunque no se considera que éste pudiera ser un mecanismo importante para el efecto antiepiléptico del topiramato.</p>	<p>El perfil farmacocinético de topiramato muestra una farmacocinética lineal, depuración predominantemente renal, ausencia significativa de unión a proteínas y ausencia de metabolitos activos clínicamente relevantes.</p> <p>-Vida media (horas): 21</p> <p>-Niveles séricos (µgr/m)</p> <p>-Vía: Vía oral</p> <p>-Estado estable (días): 4-8</p> <p>-Concentración plasmática máxima: 1.5 µg/ml de un periodo de 2 a 3 horas (T_{máx}).</p>	<p>-Neurológicos: Sedación, ataxia, confusión, mareos, disminución de la libido, depresión, somnolencia, alteración en la atención, deterioro de la memoria o mental o de habilidades psicomotoras, coordinación anormal, temblores,</p> <p>No Neurológicos: Anorexia, pérdida de apetito, alteraciones en el peso corporal; anemia; parestesia prurito, glaucoma vértigo, náusea, diarrea, vómito, gastritis, mialgia, debilidad muscular.</p>
<p>ETOSUXIMIDA (ESM)</p>	<p>-Inhibición de los canales de Ca⁺.</p> <p>-Los datos actuales son compatibles con la idea de que el bloqueo de las corrientes T es el mecanismo por medio del cual la etosuximida inhibe las crisis de ausencia.</p>	<p>Se absorbe completamente después de su administración por vía oral. El volumen de distribución es de 0.7 L/kg Se excreta lentamente por la orina.</p> <p>Vida media (horas): 60 horas en adultos y 30 horas en niños</p> <p>Niveles séricos (µgr/m): 40- 100</p> <p>Vía: Vía oral</p> <p>Estado estable (días):6</p>	<p>Neurológicos: ataxia, cefalea, somnolencia, letargo, euforia, mareos. Más raramente, síntomas parkinsonianos, fotofobia.</p> <p>Psíquicos: Inquietud, agitación, ansiedad, agresividad, dificultad para concentrarse.</p> <p>No Neurológicos: Náusea, irritación, gastrointestinal, vómito, anorexia.</p> <p>Alérgicas: Urticaria, síndrome Steven-Johnson, eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, anemia aplásica, urticaria, prurito.</p>

ANEXO B

La siguiente búsqueda bibliográfica se realizó con el objetivo de verificar la información publicada respecto al tema de estudio de este proyecto, así como estructurar el marco teórico y sustentar la pregunta de investigación. Contiene resultados de búsqueda del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM). Realizada el 20 de enero del 2018. Utilizando la siguiente liga de búsqueda: ((cost effectiveness analysis AND epilepsy AND children)) OR ((cost efectivenss analysis) AND "Epilepsy"[Mesh] AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))

CUADRO 3. Búsqueda bibliográfica Liga: ((cost effectiveness analysis AND epilepsy AND children)) OR ((cost efectivenss analysis) AND "Epilepsy"[Mesh] AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])))

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/2661728 4	SI
2	Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy: an individual participant data review.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2620424 1	SI
3	Transition to adult medical care for adolescents with epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2567949 5	SI
4	How much does it cost to identify a critically ill child experiencing electrographic seizures?	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2562677 6	SI
5	Cost-effectiveness of the ketogenic diet and vagus nerve stimulation for the treatment of children with intractableepilepsy.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2561646 4	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/2546851 3	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/2486122 2	SI
8	Side-effects of antiepileptic drugs: the economic burden	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2431566 2	SI
9	Antiepileptic drug utilization in Bangladesh:	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2424581	NO

PUBMED	TITULO	REFERENCIA	CUMPLE CRITERIOS
	experience from Dhaka Medical College Hospital	<u>0</u>	
10	Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2422808 <u>1</u>	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/2421241 <u>9</u>	NO
12	Cost-effectiveness analysis of antiepileptic drugs in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2397364 <u>4</u>	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/2351212 <u>9</u>	SI
<u>14</u>	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/2339184 <u>3</u>	SI
15	The National Childhood Vaccine Injury Act and the supreme court's interpretation	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2311691 <u>4</u>	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/2310306 <u>1</u>	SI
17	Epilepsy care in ontario: an economic analysis of increasing access to epilepsy surgery	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2307442 <u>8</u>	SI
18	Utilization of antiepileptic drugs in Hong Kong children.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2252034 <u>8</u>	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/2238933 <u>9</u>	NO
20	Status epilepticus: why, what, and how	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2194107 <u>0</u>	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/2137663 <u>8</u>	NO
22	Cost-effectiveness of pediatric epilepsy surgery compared to medical treatment in children with intractable epilepsy.	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2130687 <u>4</u>	SI
23	Research into the (Cost-) effectiveness of the ketogenic diet among children and adolescents	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2126200 <u>2</u>	SI

PUBMED	TITULO	REFERENCIA	CUMPLE CRITERIOS
	with intractableepilepsy: design of a randomized controlled trial		
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 unclassifiableepilepsy: 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

PUBMED	TITULO	REFERENCIA	CUMPLE CRITERIOS
	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 hospital	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 diagnosed epilepsy: the situation in Spain]	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11127083	NO
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/10960333	NO

PUBMED	TITULO	REFERENCIA	CUMPLE CRITERIOS
		<u>5</u>	
58	Economic aspects of epilepsy]	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1090498	SI
		<u>3</u>	
59	Cost-benefit of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1067414	NO
		<u>5</u>	
60	Cost-benefit of epilepsy surgery	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1067414	NO
		<u>4</u>	
61	Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1066381	NO
		<u>6</u>	
62	Development and evaluation of a ketogenic diet program	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1060895	NO
		<u>0</u>	
63	Medication cost reduction in children on the ketogenic diet: data from a prospective study	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1057347	NO
		<u>1</u>	
64	Cost and cost-effectiveness of epilepsy surgery	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1056359	SI
		<u>3</u>	
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/1050199	SI
		<u>5</u>	
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/1050199	SI_REPETID O
		<u>5</u>	
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,	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3136404	NO

PUBMED	TITULO	REFERENCIA	CUMPLE CRITERIOS
	comparing two independent methods not apparently used before in epilepsy studies.		
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

ANEXO C

Cuadro 4. GRD 100 (Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS: 2014 Primera impresión: 2016. © Derechos Reservados: Instituto Mexicano del Seguro)

32

Cuadro 4. GRD 100 (Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS: 2014 Primera impresión: 2016. © Derechos Reservados: Instituto Mexicano del Seguro) ³² GRD 100 Convulsiones con CCM			
	Médico	PR:1.3136484	
Edad	< 15 AÑOS	15-64 años	>64 años
M	74	56	30
H	113	84	43
M+H	187	140	73
TH M	0.1351397	0.030701	0.095499
TH H	0.1952179	0.049216	0.1714977
TH	0.1660124	0.039651	0.1292329
LM	6.76	19.64	33.33
LH	7.08	30.95	44.19
L	6.95	26.43	39.73
PDP M	7.65	9.82	8.6
PDP H	7.9	7.33	6.77
PDP	7.8	8.33	7.52
Diagnostico Principal: G400 al G411			

Cuadro 5. GRD 101 (Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS: 2014 Primera impresión: 2016. © Derechos Reservados: Instituto Mexicano del Seguro.) ³²

GRD 101 Convulsiones sin CCM			
Médico	PR:1.3136484		
Edad	< 15 AÑOS	15-64 años	>64 años
M	2.971	2.233	452
H	3.736	2.426	552
M+H	6.707	4.659	1,004
TH M	5.4256793	1.22420448	1.4388516
TH H	6.4542856	1.4214049	2.2015529
TH	5.9542547	1.3195298	1.7773953
LM	0	0	0
LH	0	0	0
L	0	0	0
PDP M	3.03	4.29	4.73
PDP H	2.99	4.12	4.69
PDP	3.01	4.2	.71

Cuadro 6. Indicadores generales por GRD 100,101, 102,103. (Grupos Relacionados con el Diagnóstico: Producto Hospitalario GRD-IMSS: 2014 Primera impresión: 2016. © Derechos Reservados: Instituto Mexicano del Seguro.) ³²

CDM	GRD	Tipo	Descripción	P	PDP	L	TH	PR	PR sin TI
01	100	M	Convulsiones con CCM	400	7.94	20%	0.076597596	1.3136484	-
01	101	M	Convulsiones sin CCM	12.370	3.60	0	2.36870643	0.8966039	-
01	102	M	Cefalea con CCM	130	5.88	78%	0.024894219	1.3652535	-
01	103	M	Cefalea sin CCM	2.894	3.37	0	0.554183604	0.7576522	-

NOTA: Para facilitar su lectura, “los GRD se presentan en una tabla de contenido que ubica las CDM (Categoría Diagnóstica Mayor), el Listado Numérico de GRD, en este caso GRD 100 Y 101. Así como el listado de complicaciones y comorbilidades mayores (CCM); Peso Relativo (PR) y un Cuadro especificado por grupo de edad y sexo, que indica los datos siguientes: a) número de pacientes, b) tasa de hospitalización, c) porcentaje de letalidad y d) promedio de días-paciente. Finalmente se observan los indicadores generales por GRD, mediante los siguientes datos: Pacientes (P), Promedio de días pacientes en hombres y mujeres (PDP), Tasa de hospitalización en mujeres y hombres (TH), Peso relativo (PR), Peso relativo sin Terapia intensiva (PR sin TI), tal y como se muestra en los Cuadros”. ³²

ANEXO D

Modelos económicos

ANÁLISIS COSTO EFECTIVIDAD (ACE)	
<i>Evaluación económica de las intervenciones sanitarias destinada a determinar qué intervenciones resultan prioritarias para maximizar el beneficio producido por los recursos económicos disponibles</i>	
Modelos determinísticos: se asume que existe una certidumbre en los datos disponibles	Modelos estocásticos: modelos que simulan la probabilidad de distribución de los eventos
Análisis de decisión Clínica	Modelos de Markov
<ul style="list-style-type: none"> • Es una herramienta que ayuda a seleccionar la terapia con mejor coste y eficacia • Permite evaluar diferentes opciones cuando los costos difieren y hay incertidumbre sobre los resultados • Pueden utilizarse con todos los tipos de análisis Farmacoeconómicos • 	<ul style="list-style-type: none"> • Es un modelo estocástico de una enfermedad, que asume que el paciente se encuentra en un uno de un número finito de estados de salud (estados de Markov), los cuales deben ser exhaustivos (todos los posibles y mutuamente excluyentes). • Se trata de eventos repetitivos, irreversibles y de larga duración.

ANEXO E.

Cuadro 7: Análisis de los costos por paciente.

Núm. De Paciente	Tipo de costo incurrido	Descripción	Unidad	Precio Unitario	Subtotal	Total
	Cotos de los medicamentos:					
	Medicamento FAES	mg kg día			\$0.00	
		Subtotal				\$0.00
	Costo por hospitalización:		Descripción	Unidad		
			0	9	0.00	
			0	9	0.00	
			0	9	0.00	
		Subtotal				0.00
			0		0.00	
		Subtotal				0.00
			0		0.00	
			0		0.00	
		Subtotal				0.00
			0		0.00	
			0		0.00	
		Subtotal				0.00
		Subtotal				
	Costos por consultas:					
	Honorarios profesionales		0		0.00	
		Subtotal	0			0.00
	Costos de estudios clínicos:		0			
	Estudios de imagen		0		0.00	
		Subtotal	0			0.00
	Análisis línicos y/o cultivos microbiológicos		0		0.00	
			0		0.00	
			0		0.00	
		Subtotal	0			0.00
			0		0.00	
			0		0.00	
		Subtotal	0			0.00
	Suma total incurrido		0			\$0.00