

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:
ATENCIÓN Y SERVICIOS FARMACÉUTICOS

**“ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD Y COSTO-UTILIDAD DE
MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, EN MEXICO, D.F.”**

COMUNICACIÓN IDÓNEA DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

MARIBEL MÁRQUEZ CRUZ

2131801620

COMITÉ TUTORIAL

Tutor: Mtro.Herman Soto Molina

Asesor: M. en C. Alma Ibarra Cazares

Asesor: M. en C. Mayela Rodríguez Violante

FEBRERO, 2015

**“ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD Y COSTO-UTILIDAD DE
MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, EN MEXICO, D.F.”**

Vo. Bo. M. en C. HERMAN SOTO MOLINA

Vo. Bo. M. en C. ALMA ELENA IBARRA CAZARES

Vo. Bo. M. en C. MAYELA RODRÍGUEZ VIOLANTE

MARIBEL MÁRQUEZ CRUZ

MATRICULA 2131801620

**“ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD Y COSTO-UTILIDAD DE
MEDICAMENTOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE
PARKINSON EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y
NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUAREZ, EN MEXICO, D.F.”**

MIEMBROS DEL JURADO

DRA. MARIEL PIZARRO CASTELLANOS

M. en C. AMILCAR AZAMAR ALONSO

M. en C. ALMA ELENA IBARRA CAZARES

RESUMEN

Introducción: La Enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo que causa alteración motora progresiva y discapacidad. Las Guías de Práctica Clínica nacionales e internacionales recomiendan el uso de levodopa, pramipexol, rasagilina y selegilina en los pacientes con EP temprana. La EP genera una carga económica considerable para los pacientes, sus familias y la sociedad, el costo económico es sustancial, y aumenta conforme la enfermedad progresa. En este trabajo se evaluó el costo-efectividad y costo-utilidad de los diferentes tratamientos utilizados en una cohorte de pacientes con EP en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” en la ciudad de México, D.F.

Metodología: se realizó una revisión sistemática de la literatura acerca de las opciones de tratamiento temprano para la EP con monoterapia, y debido a la falta de EC que compararan directamente las alternativas evaluadas se realizó una comparación indirecta utilizando como comparador común placebo, siguiendo un enfoque bayesiano se estimaron las eficacias relativas entre los tratamientos (cambios en la escala UPDRS) empleando un modelo de efectos aleatorios. Posteriormente se realizó un análisis de costo efectividad y costo-utilidad para comparar levodopa con pramipexol, rasagilina y selegilina utilizando un modelo de Markov, el modelo tuvo un horizonte temporal de cinco años, con ciclos anuales, siendo necesario aplicar una tasa de descuento del 5%. Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico para determinar la robustez del modelo.

Resultados: Se encontraron 1080 EC, sólo cinco cumplieron los criterios de inclusión. Los resultados de las comparaciones indirectas indicarán que existe una probabilidad de 61% que levodopa mostrará la mejor puntuación en la escala UPDRS respecto a los medicamentos comparados. Levodopa tuvo la mayor diferencia de medias respecto a los comparadores, lo que representó una mayor eficacia. No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la seguridad respecto a pramipexol, rasagilina y selegilina. En el análisis de costo efectividad se demostró que levodopa es una alternativa dominante, puesto que con un menor

costo tiene una mayor efectividad respecto a sus comparadores. En el análisis de costo utilidad, levodopa también tuvo mayor utilidad y menor costo respecto a sus comparadores. Dichos resultados fueron corroborados con el análisis de sensibilidad.

Conclusiones: levodopa es una alternativa costo-efectiva y costo-útil como monoterapia para el tratamiento de la EP temprana.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco, que me brindó la oportunidad de continuar con mi aprendizaje y desarrollo profesional.

El presente trabajo contó con el apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), proporcionado durante el curso de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas, que contribuyó a llevar a buen término la investigación aquí presentada.

Este trabajo de investigación pudo ser realizado gracias al apoyo del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

A mi asesor de tesis Herman Soto Molina y asesoras Alma Ibarra Cazares y Mayela Rodríguez Violante por su apoyo incondicional y asesoramiento en la realización y conclusión de este trabajo.

A mis compañeros Juan Pablo Díaz, Yazmin Escobar, Mariel Pizarro y Amilcar Azamar por sus valiosas sugerencias y aportes para el desarrollo de este trabajo.

A mis compañeros y amigos de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas por su amistad y apoyo.

Muy afectuosamente

A mis papas y hermanos por su apoyo incondicional en todo momento.

1. Índice

Contenido

1. Índice	8
Índice de Tablas	12
Índice de Ilustraciones.....	14
2. Introducción	15
3. Antecedentes.....	16
3.1 Enfermedad de Parkinson: un problema de salud pública en el mundo y en México.....	16
3.2 Evaluación Económica en Salud	16
4. Marco Teórico.....	18
4.1. Descripción del Problema de Salud.....	18
4.1.1 Definición de la Enfermedad de Parkinson	18
4.1.2 Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson	18
4.1.3 Incidencia.....	19
4.1.4 Prevalencia	19
4.1.5 Etiología	19
4.1.6 Fisiopatología.....	20
4.1.6.1 Estrés oxidativo y la Enfermedad de Parkinson.....	21
4.1.7 Cuadro Clínico	22
4.1.7.1 Bradicinesia o acinesia	22
4.1.7.2 Temblor	23
4.1.7.3 Rigidez muscular	23
4.1.7.4 Alteración de los reflejos posturales	23
4.1.8 Diagnóstico	25
4.1.9 Tratamiento.....	27
4.1.9.1 Tratamiento farmacológico	27
4.1.9.2 Fármacos utilizados en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson	
28	
4.1.9.2.1 Fármacos utilizados en el tratamiento temprano de la Enfermedad de Parkinson.....	30
4.1.9.2.1.1 Levodopa.....	30

4.1.9.2.1.2	Agonistas dopaminérgicos (AD)	32
4.1.9.2.1.3	Inhibidores de la Monoaminoxidasa-B (IMAO-B).....	33
4.2	Economía y salud: economía de la salud	36
4.2.1	Farmacoeconomía	37
4.2.1.1	Evaluaciones económicas	38
4.2.1.2	Tipos de evaluaciones económicas.....	40
4.2.2	Métodos de análisis económico	41
4.2.2.1	Análisis de costo efectividad.....	42
4.2.2.1.1	Razón de costo efectividad incremental.....	42
4.2.2.1.2	Elementos de un análisis de costo efectividad.....	44
4.2.2.1.3	Diseño y realización de un análisis costo-efectividad: recomendaciones a seguir	46
4.2.3	Modelos económicos	48
4.2.3.1	Tipos de modelos analíticos de decisión	48
4.2.3.2	Modelos de Markov y la Enfermedad de Parkinson	49
4.2.4	Estudios de evaluación económica del tratamiento temprano de la EP	50
4.3	Calidad de vida en pacientes con EP	51
5.	Planteamiento del problema	53
6.	Hipótesis	55
7.	Objetivos.....	56
7.1	Objetivo General.....	56
7.2	Objetivos Específicos	56
8.	Material y métodos	57
8.1	Diseño del estudio:.....	57
8.1.1	Población de estudio	57
8.1.1.1	Criterios de inclusión	57
8.1.1.2	Criterios de exclusión	57
8.2	Perspectiva del estudio	57
8.3	Comparadores.....	57
8.4	Medidas de eficacia y utilidad.....	57
8.4.1	Eficacia	57
8.4.1.1	Pregunta PICO	58
	Levodopa, pramipexol, rasagilina o selegilina.....	58

8.4.1.2	Metodología de la Revisión Sistemática.....	58
8.4.1.3	Comparaciones Indirectas.....	60
8.4.1.3.1	Metodología de las Comparaciones Indirectas	60
	Para realizar las comparaciones indirectas se siguió la metodología correspondiente para comparaciones múltiples de tratamiento.....	60
a)	Reunir evidencia: se llevó a cabo mediante la pregunta PICO y la revisión sistemática, ambos descritos previamente, donde se definió la pregunta de investigación, se identificaron los estudios en base a los criterios de inclusión, se evaluó la calidad de los estudios mediante los criterios CONSORT, se extrajeron los datos y se interpretaron los resultados	60
c)	Análisis de los datos mediante el modelo de efectos aleatorios: Tras la determinación de la heterogeneidad de los ensayos clínicos evaluados se decidió analizar los datos mediante el modelo de efectos aleatorios donde se asume que los efectos siguen una distribución normal	60
d)	Modelo de efectos fijos para múltiples subgrupos de tratamiento.....	61
8.4.2	Utilidad.....	61
8.5	Modelación.....	62
8.6	Horizonte temporal.....	66
8.7	Análisis de costos.....	66
8.8	Análisis de costo-efectividad y razón de costo efectividad incremental (RCEI).....	69
8.9	Análisis de sensibilidad	69
9.	Resultados.....	75
9.1	Medidas de eficacia:.....	75
9.1.1	Revisión Sistemática	75
	361: 90 placebo, 92 levodopa 150mg/d, 88 levodopa 300mg/d y 91 levodopa 600mg/d	77
	rasagilina 1mg/d, rasagilina 1mg/d 1 sem y 9 sem 2mg/d. , rasagilina 1mg/d 1 sem y 2mg/d 2 sem y 7 sem 4mg/d	78
9.1.2	Comparaciones Indirectas:.....	79
9.1.3	Seguridad del Tratamiento temprano para la EP:.....	82
9.2	Costos del tratamiento de la EP	85
9.3	Análisis de costo-efectividad	85
9.4	Análisis de costo-utilidad	86
9.5	Análisis de sensibilidad	87

9.5.1	Análisis de sensibilidad determinístico	87
9.5.2	Análisis de sensibilidad probabilístico.....	89
10	Discusión de resultados	93
10.1	Comparaciones Indirectas	93
10.2	Análisis de costo efectividad.....	95
10.3	Análisis de costo utilidad.....	98
10.4	Limitaciones del estudio.....	100
11	Conclusiones.....	102
12	Referencias	103
	Bibliografía	103
13	Anexos	111
	Anexo A Comparaciones Indirectas	111
1.	Definición.....	111
2.	Comparaciones de Tratamiento Múltiple	111
3.	Heterogeneidad.....	112
4.	Análisis de los datos mediante el modelo de efectos fijos o efectos aleatorios	112
5.	Múltiples subgrupos de tratamiento.....	112
5.1	Tamaño de efecto.....	114
6.	Aproximación frecuentista o bayesiana para las comparaciones indirectas	114

Índice de Tablas

Tabla 1. Síntomas de la Enfermedad de Parkinson	24
Tabla 2 Clasificación de la EP por estadios de Hoehn y Yahr.....	24
Tabla 3. Tratamiento Inicial de la Enfermedad de Parkinson recomendado por la Guía de Práctica Clínica de México	28
Tabla 4. Guías de práctica clínica para la Enfermedad de Parkinson.....	29
Tabla 5. Farmacocinética de Levodopa	30
Tabla 6. Farmacocinética de Pramipexol (27)	32
Tabla 7. Farmacocinética de Rasagilina (27)	33
Tabla 8. Farmacocinética de Selegilina (27)	34
Tabla 9. Métodos de análisis económico	41
Tabla 10. Pasos para elaborar y realizar un análisis costo efectividad	47
Tabla 11. Estudios de evaluación económica del tratamiento temprano de la EP	50
Tabla 12. Pregunta PICO para la Revisión Sistemática	58
Tabla 13 Ejemplo del Algoritmo de búsqueda	59
Tabla 14. Ponderadores de los pacientes con EP del INNN por estadio de H&Y obtenidos de una cohorte de pacientes.....	62
Tabla 15. Porcentaje de pacientes quienes progresaron de un Estadio de H&Y al siguiente estadio en un período de 60 meses, las cuales fueron utilizadas para alimentar la matriz de transiciones del modelo de Markov.....	63
Tabla 16. Matriz de Transiciones que alimentan el modelo de Markov.....	63
Tabla 17. Dosis diaria de los medicamentos utilizados en el tratamiento de primera línea de la EP temprana.....	65
Tabla 18. Puntuación UPDRS por estadio de H&Y, utilizadas para la asignación del estadio en el que iniciaría cada uno de los pacientes de la cohorte simulada	65
Tabla 19 Costos de consultas y trámites correspondientes en los pacientes del INNN en un período de 1 año (2014)	67
Tabla 20. Costos de las pruebas diagnósticas y exámenes generales, para los pacientes con EP en un período de 1 año	68
Tabla 21. Costos del tratamiento promedio por paciente para la EP para un período de 6 meses.....	68
Tabla 22. Costos del tratamiento de discinesias en los pacientes con EP del INNN durante un período de 6 meses.....	68
Tabla 23. Análisis de sensibilidad determinístico costos y utiles.....	70
Tabla 24. Análisis de sensibilidad determinístico costos institucionales	71
Tabla 25. Datos utilizados para el análisis de sensibilidad probabilístico.....	72
Tabla 26. Artículos obtenidos de la Revisión Sistemática	75
Tabla 27. Descripción de los Ensayos clínicos incluidos en las comparaciones indirectas, que comparan los tratamientos utilizados como monoterapia para la EP, obtenidos de la RS realizada de Ene 1994 a Jun 2014.....	77
Tabla 28. Media post-test reportada en los ensayos clínicos que evalúan el tratamiento temprano de la EP vs placebo.....	80

Tabla 29. Diferencia de medias de los Pramipexol, Rasagilina y Selegilina versus levodopa obtenida de las comparaciones indirectas	81
Tabla 30. Probabilidad de ser el mejor tratamiento que se obtuvo de las comparaciones indirectas.....	81
Tabla 31 . Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Levodopa como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP	82
Tabla 32. Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Pramipexol como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP	82
Tabla 33. Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Rasagilina como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP reportados en el estudio de Stern y cols.....	83
Tabla 34. Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Rasagilina como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP reportados en el estudio TEMPO	83
Tabla 35. Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Selegilina como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP	83
Tabla 36. Comparaciones indirectas de náusea como evento adverso del tratamiento temprano de la EP	84
Tabla 37. Comparaciones indirectas de alucinaciones como evento adverso del tratamiento temprano de la EP	84
Tabla 38. Costos de la EP por estadios de H&Y	85
Tabla 39. Costo-efectividad del tratamiento temprano para la EP	86
Tabla 40. Costo utilidad del tratamiento temprano para la EP	86
Tabla 41. Análisis de sensibilidad determinístico. Variación de los costos de las alternativas	87
Tabla 42. Análisis de sensibilidad determinístico. Variación de la utilidad de los estadios de H&Y.....	88
Tabla 43. Análisis de sensibilidad determinístico. Variación de los costos de los medicamentos de acuerdo a costos institucionales	88
Tabla 44. Análisis de sensibilidad probabilístico. Costo efectividad	89
Tabla 45. Análisis de sensibilidad probabilístico. Costo Utilidad	90

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1 Generación de estrés oxidativo por metabolismo de dopamina.....	22
Ilustración 2. Clasificación de Evaluaciones Económicas	39
Ilustración 3. Plano de Costo Efectividad	44
Ilustración 4 Ejemplo de una intervención en salud respecto a los estados de salud	45
Ilustración 5. Modelo de Markov de la EP	63
Ilustración 6. Algoritmo de búsqueda de ensayos clínicos	76
Ilustración 7. Red de evidencia del tratamiento temprano para la EP	79
Ilustración 8. Heterogeneidad de los ensayos clínicos.....	80
Ilustración 9. Plano de dispersión de las simulaciones del análisis de sensibilidad probabilístico de la efectividad de Levodopa versus Pramipexol, Rasagilina y Selegilina.....	91
Ilustración 10. Plano de dispersión de las simulaciones del análisis de sensibilidad probabilístico de la efectividad de Levodopa versus Pramipexol, Rasagilina y Selegilina.....	91
Ilustración 11 Curva de aceptabilidad del costo-efectividad de Levodopa versus Pramipexol, Rasagilina y Selegilina	92
Ilustración 12. Curva de aceptabilidad del costo-utilidad de Levodopa versus Pramipexol, Rasagilina y Selegilina	92

2. Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad neurodegenerativa más frecuente, sólo después de la Enfermedad de Alzheimer (1). El tratamiento más efectivo para mejorar los síntomas motores de la EP continúa siendo la levodopa, sin embargo, después de 3 a 5 años se presentan fluctuaciones y complicaciones motoras como discinesias, que afectan la calidad de vida del paciente y aumentan el uso de recursos de atención médica. Existen otros fármacos dopaminérgicos como lo son: a) agonistas dopaminérgicos, b) inhibidores de la catecolmetiltransferasa (iCOMT), c) inhibidores de la monoaminoxidasa (iMAO) y d) no dopaminérgicos como los anticolinérgicos (2), con el surgimiento de estos medicamentos se esperaba que se redujera la progresión de los pacientes.

La importancia económica de la EP es contundente, el gasto en Estados Unidos oscila entre 7.1 y 24.5 millones de dólares anuales, y la erogación implica tanto a gastos directos (servicio médico, medicamentos, programas de rehabilitación, etc.) como indirectos (disminución en la productividad) (5). La EP genera una carga económica considerable para los pacientes, sus familias y la sociedad, el costo económico es sustancial, y aumenta conforme la enfermedad progresa (3), sin embargo, la efectividad del tratamiento disminuye, teniendo un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes y sus cuidadores informales (1). Hasta el momento no existen estudios que evalúen el costo de la EP temprana en México, enfermedad que tiene una gran repercusión en la economía de los pacientes y sus familias.

3. Antecedentes

3.1 Enfermedad de Parkinson: un problema de salud pública en el mundo y en México

Según un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2014, los trastornos neurológicos afectan en todo el mundo a cientos de millones de personas (4). En el 2007 se estimó que cada año morían 6.8 millones de personas como consecuencia de estos trastornos neurológicos (5). El estudio NEDICES reportó que el 51.3% de los pacientes con EP murieron tras seguimiento con una media de 12 años (intervalo de 0.04-14.8 años) (6), se dice que la EP es un proceso que aumenta la mortalidad (7). Pese a que las medidas terapéuticas utilizadas en la EP pueden alargar la esperanza de vida y mejorar la calidad de la misma, el padecimiento aún es progresivo y sin tratamiento curativo (8), presentando disminución motora y de capacidad, siendo un importante problema de salud (9). Puesto que en la práctica clínica los sistemas de salud no cuentan con los recursos necesarios para la cobertura de medicamentos y procedimientos, cualquier gasto que se realice debe tener suficiente evidencia de beneficio que justifique su uso (10).

3.2 Evaluación Económica en Salud

La economía de la salud, entre otras cosas, proporciona información sobre el costo de la carga de una enfermedad, permite predecir el valor monetario necesario para su tratamiento, así como sugiere el mejor uso de los recursos disponibles para apoyar a la toma de decisiones sobre su asignación (11). En las evaluaciones económicas uno de los métodos para realizar intervenciones sanitarias son los estudios observacionales, su mayor ventaja es que el análisis realizado a partir de bases de datos obtiene un gran volumen de información, los resultados son muy representativos para los pacientes, tienen un período de observación mayor que los estudios clínicos y proporcionan resultados a largo plazo, las cohortes de pacientes son más representativas a la población general y se pueden conseguir tamaños muestrales representativos de la población (12). La Farmacoeconomía combina los estudios de seguimiento con estudios de modelaje para extrapolar los resultados al

largo plazo. La modelización puede realizarse mediante árboles de decisión, diagramas de influencia, modelos de Markov o simulación de eventos discretos (13), con la modelización de Markov se intenta simular de una manera más «realista» lo que ocurre en el proceso de la enfermedad, especialmente útil para modelizar enfermedades crónicas y permite hacer simulaciones de realidades complejas como los procesos sanitarios (14) por ejemplo la EP.

En los últimos años, se han comenzado a realizar análisis económicos de salud en pacientes con EP, ya que se estima que para el año 2030 se duplicará el número de casos de esta enfermedad (11) debido al aumento de la esperanza de vida y el envejecimiento de la población, se prevé que para el año 2040 las enfermedades neurodegenerativas sobrepasarán al cáncer como segunda causa de muerte en ancianos (15).

En México pese a la importancia de los estudios farmacoeconómicos, hasta el momento solo existe una publicación que evalúa a la rasagilina en comparación con pramipexol para la EP (16).

4. Marco Teórico

4.1. Descripción del Problema de Salud

4.1.1 Definición de la Enfermedad de Parkinson

La Enfermedad de Parkinson (EP) se define como un trastorno caracterizado por síntomas motores tales como temblor en reposo, bradicinesia, rigidez y alteraciones en la marcha, también se conocen síntomas no motores como alteraciones autonómicas, sexuales, del sueño y neuropsiquiátricas, estos síntomas son consecuencia de la pérdida de neuronas dopaminérgicas, principalmente de la vía nigroestriatal (17).

4.1.2 Epidemiología de la Enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson (EP) afecta actualmente de 4.1-4.6 millones de personas mayores de 50 años, y se ha estimado que para el año 2030 esta cifra será duplicada, lo que conducirá a un problema de salud pública de repercusión mundial (18). La EP afecta de 100-180/1,000,000 personas de la población en general, con una incidencia anual de 4-20/100,000 personas, existiendo un aumento en la prevalencia con la edad y con el género masculino, así como un incremento en la incidencia en hombres (19).

Cabe mencionar que actualmente en México no se cuenta con estudios epidemiológicos que tengan por objetivo evaluar la prevalencia o incidencia de la enfermedad; sin embargo, en el estudio reportado por Rodríguez y cols., los resultados obtenidos en población mexicana, sugieren que se siguen las tendencias internacionales (20), de forma mundial la EP se presenta entre el 1 y 2% de la población mayor de 60 años de edad. De acuerdo al conteo de población y vivienda realizado en 2010 por parte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) el total de personas mayores de 60 años fueron aproximadamente 11 millones y asumiendo la epidemiología internacional se estima una prevalencia de 229,000 personas con EP en México (21).

4.1.3 Incidencia

Se ha estimado que la incidencia global de la EP es de 1.2 a 22 casos por cada 100,000 personas (22), un dato similar al de Estados Unidos en donde se reporta una incidencia en mayores de 60 años de 13.4 por 100,000 habitantes/año. De acuerdo a la base de defunciones de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) se reporta que la EP afecta en mayor proporción a los varones que a las mujeres -hasta casi dos veces- (con una tasa de defunción de 1.7 / 100,000 mil habitantes) (23). La incidencia es menor entre individuos de raza negra de Asia y África, en comparación con los de raza blanca, donde su frecuencia es claramente mayor. En el 95% de los casos son pacientes de más de 60 años (8).

4.1.4 Prevalencia

La prevalencia de la enfermedad de Parkinson en la población general se estima en 0.3%, y cerca del 2% en personas mayores de 60 años (17). En México se ha estimado una prevalencia entre 40 a 50 casos por cada 100,000 habitantes/año y representa la cuarta causa de consulta en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (17). Se reporta una mayor prevalencia en hombres que en mujeres, el estudio de Rodríguez y cols. realizado en pacientes mexicanos reporta 212 individuos con EP de los cuales 93 fueron mujeres y 119 hombres (20), los factores neuroprotectores de los estrógenos son la posible explicación aunque aún sigue siendo controvertido su papel (17).

4.1.5 Etiología

La EP se considera el producto de múltiples factores que actúan a la vez, como el envejecimiento, la genética y exposiciones ambientales

- Envejecimiento: se asocia a una disminución de las neuronas de la SN, disminución de la captación de F-fluoro-L-Dopa y reducción de los transportadores de dopamina del estriado (24).
- Predisposición genética: Existen evidencias de que los factores genéticos están involucrados en el desarrollo de la enfermedad, existiendo una historia familiar de Parkinson del 16% al 24% de los casos y se ha demostrado un riesgo significativamente aumentado de desarrollar la enfermedad en los

familiares de primer grado. En los últimos años se han descrito varios genes asociados a formas mendelianas de EP: dos de ellos, *α-sinucleína* y *leucine-rich repeat kinase (LRRK2)*, son causantes de una forma autosómica dominante del Parkinson, y otros como *PARKIN*, *DJ-1* y *PINK1* originan formas recesivas de la enfermedad (25).

- Factores ambientales: el contacto con pesticidas y herbicidas, el entorno rural, el consumo de agua de pozo y tóxicos como el MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahidropiridina) han sido asociados con un aumento de riesgo para la EP. No obstante, determinadas exposiciones ambientales pueden reducir el riesgo de EP, véase el hábito del tabaquismo y el consumo de cafeína procedente del café y de otras fuentes (26)

Ciertas investigaciones sugieren que los radicales libres producto del metabolismo de la dopamina endógena, pueden participar en la destrucción neuronal (teoría del estrés oxidativo). Se han descrito también alteraciones de la actividad de la superóxido-dismutasa en la sustancia negra y del complejo I mitocondrial (27).

4.1.6 Fisiopatología

La EP es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central caracterizada por pérdida neuronal, ocasionando una alteración en la función de los ganglios basales resultando en combinaciones variables de tremor, rigidez y bradicinesia, otras manifestaciones de la etapas avanzadas de la EP son caídas, fluctuaciones en la función motora, desordenes neuropsiquiátricos y del sueño (28).

La EP se caracteriza por destrucción progresiva de la vía nigroestriatal, con subsecuente reducción en las concentraciones estriatales de dopamina (28).

La lesión fundamental de la EP recae en la parte compacta de la sustancia negra (SN), que forma parte de los ganglios basales (GB), los cuales están formados por el cuerpo estriado, globo pálido, sustancia negra (SN), núcleo subtalámico de Luys, y tálamo óptico, que no se incluye estrictamente como GB, pero tiene íntimas conexiones con estas estructuras. La SN está situada en el mesencéfalo, su rasgo histológico distintivo y específico es la existencia de gránulos de pigmento (melanina) esparcidos por el protoplasma de las grandes neuronas. Los GB tienen

como función el mantenimiento de la postura del cuerpo y de las extremidades, la producción de movimientos espontáneos (como parpadeo) y automáticos que acompañan a un acto motor voluntario (como el balanceo de brazos al andar) (7).

A consecuencia de la degeneración celular en la SN, en la enfermedad de Parkinson disminuye la tasa de dopamina estriatal y, como resultado, la inhibición que la dopamina normalmente ejerce sobre esta vía indirecta, provocando una actividad subtalámica y palidal excesiva. Esta hiperactividad conlleva una menor activación tálamo-cortical y una reducción en los movimientos tanto espontáneos como automáticos (25).

Los principales mecanismos fisiopatológicos en los que los fármacos pueden ser agentes neuroprotectores para la EP son: superar la deficiencia en el complejo mitocondrial I, disminución del daño por radicales libres y estrés oxidativo, reducción de disfunción proteosomal, evitar apoptosis y modular la inflamación (19).

4.1.6.1 Estrés oxidativo y la Enfermedad de Parkinson

Las neuronas dopaminérgicas se exponen a estrés oxidativo por metabolismo propio de la dopamina, que produce varias moléculas que actúan como neurotóxicas endógenas tales como: la dopamina-quinona, los radicales superóxido y peróxido de hidrogeno. La dopamina puede desaminarse por la enzima monoaminoxidasa (MAO), produciendo ácido 3,4-hidroxifenilacético (DOPAC) y peróxido de hidrógeno. El superóxido no es una molécula altamente reactiva pero al convertirse en peróxido de hidrógeno por acción de la superóxido dismutasa (SOD) se vuelve altamente reactivo (véase la ilustración 1). El peróxido de hidrógeno es relativamente inocuo pero una reacción catalizada por hierro (Fe^{2+}) produce radicales hidroxilo altamente citotóxicos. Cabe mencionar que en la SN la concentración de Fe^{2+} siempre es más alta que en otras regiones del cerebro lo que puede facilitar el desarrollo y establecimiento de la EP (29). Normalmente estas especies reactivas se eliminan a través de los sistemas antioxidantes intracelulares, sin embargo, como resultado del proceso normal de envejecimiento, o por alguna alteración patológica, estos mecanismos se encuentran dañados (30), esto conduce a un daño específico de las neuronas dopaminérgicas de la SN (29).

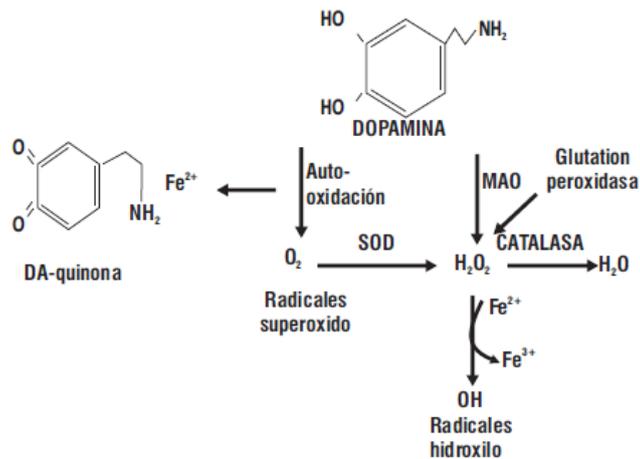


Ilustración 1 Generación de estrés oxidativo por metabolismo de dopamina

Fuente: Adaptado de (29)

4.1.7 Cuadro Clínico

Los síntomas iniciales de la EP son muy variados, el dolor en el cuello o en los hombros es un síntoma inicial frecuente y puede preceder a los trastornos de la motilidad durante meses. Otros pacientes refieren al principio fatiga excesiva, temblor en una mano, falta de equilibrio, empequeñecimiento de la escritura o síntomas relacionados con la pérdida de destreza manual (28), la EP tiene cuatro manifestaciones clínicas principales: bradicinesia, temblor de reposo, rigidez y alteración de los reflejos posturales (31), las cuales se describen a continuación.

4.1.7.1 Bradicinesia o acinesia

Se define como una reducción o enlentecimiento de los actos motores automáticos y voluntarios, es el síntoma más incapacitante de la EP. Son características la facies inexpresiva, con disminución del parpadeo, y un enlentecimiento general que afecta al habla, la deglución y la masticación y dificulta las actividades de la vida diaria como afeitarse, vestirse, comer y caminar (17). La disminución de los movimientos automáticos, involuntarios, se traduce en una reducción de los movimientos de balanceo de los brazos durante la marcha y una falta general de expresividad motora. Al progresar la bradicinesia se hacen difíciles movimientos tan simples como levantarse de una silla o darse la vuelta en la cama (31).

4.1.7.2 Temblor

Es la manifestación más visible de la enfermedad inicialmente intermitente, generalmente es unilateral afecta a los segmentos distales de las extremidades, sobre todo las manos y pies, cabeza, cuello, cara, labios, lengua o mandíbula, suele comenzar en los dedos de una mano para extenderse luego a las extremidades restantes y, a veces, a la mandíbula y el cuello. El temblor clásico de la enfermedad de Parkinson es regular y rítmico, de entre 3.5 y 7 ciclos/s, está presente en reposo y disminuye o desaparece con el movimiento del miembro afectado y al dormir, en cambio aumenta con la ansiedad. También es común la presencia de un temblor cinético (durante el movimiento) que interfiere con actividades manuales. El temblor finalmente progresa hasta afectar ambos lados del cuerpo (31).

4.1.7.3 Rigidez muscular

Es la resistencia que encuentra el examinador al mover pasivamente una extremidad. Esta resistencia afecta por igual a músculos extensores y flexores y a veces está sujeta a interrupciones rítmicas. Esta última variedad se denomina “rigidez en rueda dentada” y es atribuible al temblor postural que afecta a la extremidad, aunque algunas veces no sea visible (31). La rigidez aumenta durante el movimiento, predomina en las regiones proximales y, con frecuencia, afecta a los músculos del cuello desde el comienzo de la enfermedad. Es causa de dolor, y dificulta tanto la marcha como cualquier otro tipo de movimiento (7).

4.1.7.4 Alteración de los reflejos posturales

En estadios avanzados, el paciente camina con el tronco flexionado, arrastrando los pies, con pasos cortos y ausencia de balanceo de los brazos. En ocasiones, el ritmo de la marcha aumenta poco a poco como si el paciente buscara su centro de gravedad (*marcha festinante*). También pueden existir bloqueos de la marcha (fenómenos de congelación), definidos por la dificultad para iniciar o continuar un ritmo de pasos normal. La pérdida de reflejos posturales los predispone a caer, a menudo hacia atrás (31).

Puesto que la EP presenta una serie de manifestaciones clínicas motoras y no motoras que inciden de forma variable en la calidad de vida de los enfermos, estas manifestaciones se resumen en siguiente tabla.

Tabla 1. Síntomas de la Enfermedad de Parkinson

Síntomas motores	Síntomas no motores
Temblor, bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural	Deterioro cognitivo, bradifrenia, anomia (fenómeno de la punta de la lengua)
Hipomimia, disartria, disfagia, sialorrea	Depresión, apatía, anhedonia, fatiga, otros problemas neuropsiquiátricos
Disminución del braceo, marcha, arrastrando los pies, festinación, dificultad para levantarse de la silla, o darse la vuelta en la cama	Síntomas sensoriales: anosmia, ageusia, dolor, parestesias, síndrome de piernas inquietas
Micrografía, enlentecimiento en las actividades de la vida diaria: comida, vestido, aseo, manipulación de objetos	Disautonomía: ortostatismo, estreñimiento, problemas urinarios, impotencia, sudación, seborrea, pérdida de peso
Reflejo glabellar, blefarospasmo, distonía, deformidad estriatal del pie, escoliosis, signo de Pisa	Trastornos del sueño: trastorno de conducta del sueño REM, sueños muy vívidos, somnolencia diurna, sueño fragmentado, síndrome de piernas inquietas

Fuente: Adaptada de Guía de Buena Práctica en Geriátrica (31)

La EP es progresiva con aparición, generalmente en fases tardías, de trastornos posturales y alteraciones cognitivas o incluso demencia franca. El enfermo cae finalmente en un estado de inmovilidad total que requiere una asistencia constante. Sin tratamiento, la vida media del paciente desde la aparición de los primeros síntomas se ha estimado en unos 9 años (Hoehn y Yahr), lo que representa una mortalidad tres veces mayor que la de la población general (28) (25).

Las etapas de la EP se clasifican de forma rutinaria mediante los estadios de Hoehn y Yahr (17), esta escala es la más utilizada para la valoración de la situación evolutiva del paciente con EP (31), se trata de una escala ordinal que indica la situación evolutiva de la enfermedad. El estadio se determina de acuerdo con las características de los síntomas, la extensión de la afección y discapacidad física ocasionada, con un rango que va de 0 a 5, los cuales se describen a continuación (17).

Tabla 2 Clasificación de la EP por estadios de Hoehn y Yahr

Estadio 0	No signos de enfermedad
Estadio 1	Enfermedad unilateral
Estadio 1.5	Afectación unilateral y axial
Estadio 2	Enfermedad bilateral, sin afección de la estabilidad postural
Estadio 2.5	Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión (test del empujón)
Estadio 3	Leve a moderada enfermedad bilateral, con inestabilidad postural, pero físicamente independiente

Estadio 4	Severa alteración; aún capaz de caminar sin o de permanecer en pie sin ayuda
Estadio 5	Permanece en silla de ruedas o encamado sino tiene ayuda

Fuente: Adaptada de (17) (32)

4.1.8 Diagnóstico

El diagnóstico de la EP es esencialmente clínico y los estudios paraclínicos, como la analítica y la neuroimagen, solo permiten descartar los Parkinsonismos secundarios (7).

Los exámenes habituales de laboratorio son normales. En algunos pacientes, la Tomografía Computarizada y la Resonancia Magnética evidencian dilatación ventricular y atrofia cortical moderada. En las fases precoces, si el diagnóstico es incierto, una tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) del transportador de la dopamina (DAT), evidencia en casi todos los casos una disminución en la captación del ligando en el estriado. El DAT SPECT es así, una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson precoz, ya que un resultado normal de esta prueba es prácticamente confirmatorio con el diagnóstico de EP (25).

La guía mexicana para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Parkinson inicial sugiere que el diagnóstico de la EP debe ser realizado con los criterios diagnósticos del banco de cerebros del Reino Unido, los cuales se describen a continuación:

Paso 1) Diagnóstico de síndrome Parkinsoniano

1. Bradicinesia (lentitud del inicio de los movimientos voluntarios con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de acciones repetitivas).
2. Y al menos uno de los siguientes: rigidez muscular, temblor de reposo 4-6Hz, inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular, cerebelosa o propioceptiva.

Paso 2) Criterios de exclusión para enfermedad de Parkinson:

1. Antecedentes de enfermedad cerebro vascular a repetición, con progresión escalonada de las manifestaciones Parkinsonianas.
2. Traumatismos encéfalo craneanos reiterados.
3. Antecedente de encefalitis confirmada.
4. Presencia de crisis oculógiras.
5. Registrar tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas.
6. Dos o más familiares con Parkinsonismo.
7. Remisión significativa del cuadro en forma espontánea.
8. Cuadro unilateral exclusivo por más de tres años.
9. Parálisis supranuclear de la mirada vertical descendente.
10. Pesquisa de signos cerebelosos.
11. Síntomas severos y precoces de disautonomía.
12. Presentación temprana y severa de demencia.
13. Pesquisa de reflejo plantar extensor (“Babinski”).
14. Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en imagen por tomografía computada.
15. Falta de respuesta a dosis altas de levodopa, habiendo descartado alteraciones en la absorción.
16. Antecedente de exposición a MPTP.

Paso 3) Criterios positivos predictivos de enfermedad de Parkinson

1. Inicio unilateral
2. Temblor de reposo presente
3. Trastorno progresivo
4. Asimetría persistente, afectando más al lado inicial
5. Respuesta excelente a L-dopa
6. Respuesta a la L-dopa durante cinco años o más
7. Curso clínico de 10 años o más (17) (32).

4.1.9 Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson tiene que ser precoz, integral, a través de un equipo multidisciplinario, mantenerse a lo largo de la vida, contar con apoyo familiar y social (32).

El objetivo del tratamiento es reducir la velocidad de progresión de la enfermedad, controlar los síntomas y los efectos secundarios, derivados de los fármacos que se usan para combatirla. Hasta el momento la enfermedad de Parkinson no tiene cura y el tratamiento se basa en el alivio de síntomas (32).

4.1.9.1 Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la EP puede ser a) terapia preventiva o neuroprotectora, y b) tratamiento sintomático (31).

- a) Tratamiento neuroprotector: es el que interfiere con la causa que origina la muerte neuronal, su objetivo es intentar evitar o enlentecer la progresión de la enfermedad. Una terapia neuroprotectora efectiva requiere tratamientos que influyan en la fosforilación oxidativa, daño causado por radicales libres, el excesivo depósito de hierro, alteración de la homeostasis de calcio, citocinas, óxido nítrico, apoptosis y los genes. Se han implicado varias clases de sustancias con capacidad neuroprotectora, como los inhibidores de la monoaminoxidasa tipo B (selegilina, rasagilina, lazabemida), los agonistas dopaminérgicos (ropinirol, pramipexol), los antioxidantes (alfatocoferol, vitamina E), factores mitocondriales (coenzima Q10), agentes antiapoptóticos (TCH346, CEP1347), sustancias antiglutaminérgicas y factores neurotróficos tipo GDNF (neurturin, aún en fase de investigación) y la terapia celular y genética (31).
- b) Tratamiento sintomático: puesto que la EP se produce por una deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado, el objetivo del tratamiento es restaurar los valores normales de ésta sustancia (31). La terapia sintomática no necesariamente enlentece la progresión de la enfermedad. La Guía para la EP de Reino Unido (19) sugiere clasificar el tratamiento en base a las manifestaciones clínicas de los pacientes, dividiéndolo en:

- Enfermedad Temprana, pacientes con EP quienes han desarrollado discapacidad funcional y requieren terapia sintomática.
- Enfermedad Tardía, pacientes que utilizan levodopa que han desarrollado complicaciones motoras (19).

4.1.9.2 Fármacos utilizados en el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson

Los fármacos que se utilizan para la enfermedad de Parkinson, recomendados por la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento Inicial de la Enfermedad de Parkinson en el primer nivel de atención de México, se describen en la siguiente tabla, las recomendaciones respecto a otros medicamentos sugeridos por guías internacionales se describen en la tabla posterior.

Tabla 3. Tratamiento Inicial de la Enfermedad de Parkinson recomendado por la Guía de Práctica Clínica de México

Grupo Terapéutico	Fármaco	Observaciones y Recomendaciones
Precursor de dopamina	Levodopa	La levodopa es el tratamiento sintomático más efectivo. Los pacientes mayores son más sensibles a los efectos adversos, como alteraciones neuropsiquiátricas y al ser menos propensos estos pacientes a desarrollar complicaciones motoras, el uso temprano de levodopa está recomendado en esta población.
Agonistas dopaminérgicos	Pramipexol, Bromocriptina	El uso de pramipexol ha mostrado ser efectivo como monoterapia en la EP temprana, con un bajo riesgo de desarrollar complicaciones motoras como las registradas con el uso de levodopa. Los medicamentos antiguos como bromocriptina han mostrado una menor evidencia. Sin embargo no hay evidencia convincente de que sean menos efectivos en estos pacientes. Los derivados de la ergotamina como bromocriptina no están recomendados como primera línea de tratamiento debido al riesgo de reacciones fibróticas.
Inhibidores de la enzima monoaminoxidasa tipo B	Selegilina, rasagilina	El efecto sintomático es más modesto que el que se observa con levodopa y que los agonistas dopaminérgicos, sin embargo son fáciles de administrar y no requieren titulación.
Amantadina o anticolinérgicos	Amantadina	El impacto de los síntomas es menor que la levodopa. Los anticolinérgicos son poco

		tolerados en pacientes de mayor edad y su uso está prácticamente restringido en pacientes jóvenes.
--	--	--

Fuente: Adaptado de Drugs (17)

Tabla 4. Guías de práctica clínica para la Enfermedad de Parkinson

Nombre de la Guía	Grupo Terapéutico	Fármaco	Tipo de tratamiento
Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología (7)	Precursor Dopamina	Levodopa	Sintomático
	Agonistas dopaminérgicos	Bromocriptina, pergolida, lisurida, ropinirol, pramipexol	Sintomático
	Anticolinérgicos	Trihexifenidilo, biperideno, prociclidina	Sintomático
	Amantadina	Amantadina	Sintomático
	IMAO	Selegilina	Sintomático
	Inhibidores de la COMT	Tolcapone, entacapone.	Neuroprotector y sintomático
Guía clínica enfermedad de Parkinson. Gobierno de Chile (32)	Precursor Dopamina	Levodopa	No específica
	Agonistas dopaminérgicos	Pramipexol	Monoterapia o asociados a levodopa
	Anticolinérgicos	Trihexifenidilo	Segunda elección
	Inhibidores de la COMT	No específica	EP avanzada
Canadian Guidelines on Parkinson's Disease (33)	Precursor Dopamina	Levodopa	Nivel A
	Agonistas dopaminérgicos	Pramipexol, ropinirol, bromocriptina,	Nivel A
	IMAO	Rasagilina, selegilina	Nivel A
	Anticolinérgicos	Benstropina, trihexifenidilo, prociclidina,	Nivel B
	Amantadina	Amantadina	Nivel D
Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care (19)	Precursor Dopamina	Levodopa	EP Temprana
	Agonistas dopaminérgicos	Se recomiendan agonistas no ergóticos	EP Temprana
	IMAO	Rasagilina, selegilina	EP Temprana
	Anticolinérgicos	No específica	EP Temprana sin ser de primera elección
	Amantadina	Amantadina	EP Temprana sin ser de primera elección
	Inhibidores de la COMT	Entacapona, tolcapone	EP Tardía adjunto a levodopa

Fuente: Adaptado de Guía Terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología (7), Guía Clínica Enfermedad de Parkinson (32), Parkinson Society Canada (33), Parkinson's Disease: national clinical guideline (19).

4.1.9.2.1 Fármacos utilizados en el tratamiento temprano de la Enfermedad de Parkinson

De acuerdo a las GPC nacionales e internacionales, se sugiere el uso de los siguientes fármacos para el tratamiento temprano de la EP: Levodopa, agonistas no ergóticos como pramiprexol o rotigotina, e inhibidores de la MAO tales como selegilina y rasagilina, los cuales se describen a continuación (19) (33).

4.1.9.2.1.1 Levodopa

Es el fármaco estándar para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Parkinson que ha sido utilizado por más de 30 años (19).

Mecanismo de acción: es un aminoácido precursor de dopamina, cuya deficiencia origina la enfermedad de Parkinson (32), al cruzar la barrera hematoencefálica es convertida a dopamina en los ganglios basales y la periferia (34).

Farmacocinética: La levodopa es un precursor de dopamina que se metaboliza a nivel periférico siendo convertida a dopamina por la enzima L-aminoácido aromático-descarboxilasa (LADD) y también por la catecol-O-metiltransferasa (COMT), la conversión de levodopa en dopamina puede también ocurrir en otros tejidos, por lo que pierde parte de su eficacia y aparecen efectos secundarios. Para evitarlo, la levodopa se asocia siempre a un inhibidor de la LAAD, *carbidopa* o *benserazida*, que inhiben esta conversión a nivel periférico pero no central, no atraviesan ambos la barrera hematoencefálica (32) (19). Las características farmacocinéticas se describen en la siguiente tabla.

Tabla 5. Farmacocinética de Levodopa

Absorción	Se absorbe en el tracto gastrointestinal en el intestino delgado, tiene una Tmax de 0.5-2h.
Distribución	No atraviesa la barrera hematoencefálica.
Metabolismo	Sus metabolitos son dopamina y ácido homovanílico. Es extensamente metabolizado por el hígado.
Eliminación	Tiene una t _{1/2} de 1-3h., se excreta principalmente en la orina.

Tmax: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima, t_{1/2}: tiempo de vida media de eliminación

Fuente: Adaptado de Drugs (34)

Reacciones Adversas: anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, alteración del gusto, hipotensión ortostática, arritmias, hipertensión, agitación, ansiedad, euforia, pesadillas e insomnio, somnolencia, depresión, agresividad, delirio paranoico, alucinaciones, depresión grave con o sin conducta suicida, discinesias, retención urinaria, coloración de diversos fluidos corporales, melanuria (orina rojiza que se oscurece con el tiempo), sudor, coloración de la piel y de los dientes, prurito y rash, aumento transitorio de transaminasas hepáticas, fosfatasa alcalina y nitrógeno uréico en sangre, anemia hemolítica, leucopenia y trombocitopenia transitorias (32). El principal inconveniente del uso prolongado de levodopa es el desarrollo de complicaciones motoras, como las discinesias o las fluctuaciones (32), éstas complicaciones pueden afectar la calidad de vida y causar discapacidad significativa (35). Las complicaciones o fluctuaciones motoras de la terapia de reemplazo dopaminérgico incluyen acortamiento de la duración del efecto de la levodopa, denominado deterioro de fin de dosis o *wearing off*; pérdida súbita e impredecible del efecto con recurrencia de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, denominada “*on-off* impredecible”; y la demora del inicio del efecto tras la administración de la levodopa, denominada retraso del inicio de efecto o *delayed on*. En ocasiones puede presentarse falla de dosis (dose-failure o no-on). Finalmente, existen otras fluctuaciones menos frecuentes como el empeoramiento al inicio de la dosis (transitorio al inicio de dosis) o el rebote de fin de dosis (exacerbación al final de dosis) (36)

Para evitar complicaciones motoras, se ha implementado la estrategia de retrasar la introducción de levodopa, muchos pacientes con EP que comenzaron tratamiento con otro fármaco eventualmente necesitaran terapia con levodopa. Por lo que se requiere una terapia inicial que sean tan eficaz como levodopa pero que no ocasione las complicaciones motoras, varias clases de fármacos se han evaluado para estas propiedades (19).

4.1.9.2.1.2 Agonistas dopaminérgicos (AD)

Los AD inicialmente se introdujeron como terapia adyuvante a levodopa en la etapa final de la enfermedad, pero recientemente varios estudios evaluaron sus efectos como monoterapia inicial con la esperanza de que puedan retrasar la aparición de complicaciones motoras, éstos agonistas de receptores de dopamina imitan el efecto de dopamina mediante la unión directa con los receptores de dopamina post-sinápticos (19).

Los agonistas de dopamina son un tratamiento efectivo para las complicaciones motoras de la EP temprana (19), el inicio del tratamiento es complicado, ya que es probable que causen efectos adversos, por lo que se requiere un ajuste lento de la dosis, principalmente en ancianos, los derivados ergóticos (bromocriptina, pergolida y cabergolina) son conocidos por causar reacciones serosas como fibrosis pleural, pericardial y efusión peritoneal, no suelen utilizarse por el riesgo de éstas complicaciones, dos estudios recientes indicaron que pergolida puede causar valvulopatía cardiaca. Los agonistas dopaminérgicos no ergóticos, exentos del riesgo de fibrosis, son pramipexol y ropinirol (19) (31), este último no está disponible en México.

4.1.9.2.1.3 Pramipexol

Mecanismo de acción: es un agonista dopaminérgico no ergótico con alta especificidad *in vitro* y completa actividad intrínseca en los receptores D2 de la subfamilia de receptores de dopamina, se une con alta afinidad a los subtipos D3 y D2. El mecanismo de acción preciso no se conoce pero se cree que está relacionado a su habilidad para estimular los receptores dopaminérgicos en el estriado (34).

Farmacocinética: el pramipexol sigue una cinética lineal, las concentraciones plasmáticas al estado estacionario se alcanzan tras dos días de dosificación, sus características farmacocinéticas se describen en la siguiente tabla:

Tabla 6. Farmacocinética de Pramipexol (34)

Absorción	Absorción rápida alcanzando una Cmax en aproximadamente 2h., tiene una biodisponibilidad del 90%.
------------------	---

Distribución	Es extensamente distribuido, con un Vd de 500L. Se une en un 15% a proteínas plasmáticas.
Metabolismo	Se metaboliza en pequeña proporción.
Eliminación	Tiene una $t_{1/2}$ de 8h. Su mayor ruta de eliminación es a través de excreción urinaria, recuperándose un 90% de la dosis en orina.

Tmax: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima. $t_{1/2}$: tiempo de vida media de eliminación. Vd: volumen de distribución.

Fuente: Adaptado de Drugs (34)

Reacciones Adversas: náusea, vértigo, somnolencia, insomnio, constipación, astenia y alucinaciones (34).

4.1.9.2.1.3 Inhibidores de la Monoaminoxidasa-B (IMAO-B)

Los IMAO-B se introdujeron como terapia sintomática tardía de la EP. Tras impulsar un ensayo preclínico y otro retrospectivo, fueron utilizados para terapia temprana de la EP con la esperanza de que tuvieran un efecto neuroprotectivo además de sintomático (19).

La enzima monoaminoxidasa es ampliamente distribuida en el cuerpo, con concentraciones altas en el hígado, riñones, estómago, pared intestinal y cerebro. La MAO se clasifica en dos tipos A y B, los cuales difieren en la especificidad del sustrato y distribución en tejidos. La MAO tipo A esta en intestino, mientras que la tipo B se encuentra en el cerebro. En el sistema nervioso central, la MAO juega un papel importante en el catabolismo de catecolaminas (dopamina, norepinefrina y epinefrina) y serotonina (34).

4.1.9.2.1.3.1 Rasagilina

Se utiliza para el tratamiento de signos y síntomas de la Enfermedad de Parkinson, como monoterapia o como terapia adjunta a levodopa (34).

Mecanismo de acción: es un inhibidor irreversible de la MAO-B, que aumenta los niveles extracelulares de dopamina (34).

Farmacocinética: las características farmacocinéticas de rasagilina se describen a continuación.

Tabla 7. Farmacocinética de Rasagilina (34)

Absorción	Se absorbe rápidamente, alcanzando una Tmax de 1h., tiene una biodisponibilidad del 36%.
------------------	--

Distribución	Tiene un Vd de 87L sugiriendo que su unión a tejidos excede la unión a proteínas plasmáticas cuyo valor es de 88-94%.
Metabolismo	Su metabolismo es casi completo en hígado por N-dealquilación y/o hidroxilación previo a su excreción.
Eliminación	Se elimina principalmente en la orina (62%) y en heces (7%) con una $t_{1/2}$ 3h.

Tmax: tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima. $t_{1/2}$: tiempo de vida media de eliminación. Vd: volumen de distribución

Fuente: Adaptado de Drugs (34).

Reacciones Adversas: cefalea, depresión, malestar, parestesia, vértigo, ansiedad, disminución de líbido, mareo, alucinaciones, hipercinesia, hipertonia, neuropatía, temblor, hipersexualidad, rinitis, dispepsia, gastroenteritis, equimosis, artralgia, dolor de cuello, fiebre (34).

4.1.9.2.1.3.2 Selegilina

Está indicada como manejo adjunto en los pacientes con Parkinson que son tratados con levodopa/carbidopa quienes exhiben un deterioro en la calidad de su respuesta a la terapia (34), sin embargo puede utilizarse como monoterapia (37) (38).

Mecanismo de acción: Debido a su gran afinidad por el tipo B de la MAO se dice que es un inhibidor selectivo siendo útil en la EP, selegilina inhibe la MAO al actuar como un sustrato suicida para la enzima, es decir, convierte a la MAO a una molécula inactiva de forma irreversible, por lo tanto al bloquearse el metabolismo de dopamina, aumenta la cantidad neta disponible en el cuerpo estriado (19), existe alguna evidencia de que aumenta la actividad dopaminérgica por otros mecanismos no relacionados a la MAO, incluyendo interferencia con la recaptura de dopamina en la sinapsis (34).

Farmacocinética: las características farmacocinéticas de selegilina se describen a continuación.

Tabla 8. Farmacocinética de Selegilina (34)

Absorción	Alcanza concentraciones plasmáticas tras 0.5-0.9h de su administración. Tiene una biodisponibilidad de 10%. Se incrementa la absorción con la presencia de alimentos
Distribución	Es ampliamente distribuida en los tejidos corporales, cruza la barrera hematoencefálica con acumulación en el tálamo, ganglios basales,

	mesencéfalo y giro cingulado. Tiene una unión a proteínas plasmáticas de 94%.
Metabolismo	Selegilina sufre metabolismo de primer paso en el intestino e hígado es extensamente metabolizada, sus metabolitos son N-desmetilselegilina, L-anfetamina y L-metanfetamina.
Eliminación	Se excreta principalmente en orina como metabolitos conjugados y no conjugados. Tiene una $t_{1/2}$ 10h.

$t_{1/2}$: tiempo de vida media de eliminación. Vd: volumen de distribución

Fuente: Adaptado de Drugs (34).

Reacciones Adversas: náusea, alucinaciones, ansiedad, somnolencia, letargo, confusión, depresión, nerviosismo, debilidad, pérdida de balance, insomnio, hipotensión ortostática, distonía, agitación, arritmias, bradicinesia, corea, síncope, edema de tobillos, hemorragia gastrointestinal, pérdida de peso, sequedad de boca (34).

4.2 Economía y salud: economía de la salud

A lo largo de toda su historia, el hombre ha estado desarrollando una lucha contra las enfermedades. Como resultado han aparecido sustancias, procedimientos y técnicas que curan, alivian, diagnostican o previenen. De ellos, los medicamentos son los que han mostrado ser más efectivos. Los medicamentos actuales generalmente, son productos de alta tecnología siendo cada vez más potentes y selectivos. En ocasiones, son caros, por lo que es necesario compararlos con otras alternativas, tanto en términos económicos como de calidad de vida (39).

La racionalización de los servicios sanitarios, las políticas de contención de costos, la definición de catálogos de prestaciones básicas, la determinación de prioridades o la financiación selectiva de servicios sanitarios, entre otros, son conceptos cada vez más presentes en el entorno sanitario y en el lenguaje de políticos, gestores, investigadores, clínicos y ciudadanos en general. La escasez de recursos disponibles para satisfacer una demanda creciente de servicios sanitarios y, por lo tanto, la necesidad de adecuar las prestaciones sanitarias a la disponibilidad económica del sistema, han hecho que las miradas se dirijan hacia la evaluación económica como instrumento para informar la asignación de recursos sanitarios. Su aplicación facilita que los procesos de toma de decisiones estén informados sobre la eficiencia de las intervenciones de salud pública o los servicios sanitarios que se evalúan (40).

Lo anterior hace necesario establecer criterios de decisión que orienten la asignación de los recursos destinados al cuidado y promoción de la salud. La economía, que parte de reconocer la escasez y la divergencia entre necesidades o deseos y recursos para satisfacerlos, puede apoyar a otras disciplinas y proporcionar información respecto al mejor uso de los recursos en términos de la satisfacción de los objetivos que se desean alcanzar (41).

La economía de la salud, como rama de la economía que estudia la producción y distribución de salud y de atención sanitaria logra cada día un creciente interés (42), esto lo demuestra al recalcar la importancia que el sector salud le otorga a la economía y la interrelación objetiva que tiene lugar entre los conceptos de economía y salud, ya que no es posible imaginar estabilidad política y crecimiento económico

en un país, sin lograr extender el bienestar a la sociedad en su conjunto, asegurando coberturas de salud a la par de igualar las oportunidades sociales. En este sentido, la economía tiene como objeto de estudio la valoración de las alternativas para la asignación de recursos y la distribución de las riquezas, así como la necesidad de maximizar los beneficios obtenidos y minimizar los riesgos. Por su parte, la salud es un bien que exige trabajo y renta para adecuarlo a la satisfacción de las necesidades expresadas como demanda, e implica el costo de oportunidad de renunciar a otros bienes, y requiere de una función de producción con eficiente combinación de recursos, obtener la mayor eficacia en el impacto social, y ser un instrumento para alcanzar equidad y justicia social en el campo de la salud pública. Por esta razón, se puede considerar a la economía de la salud como “la integración de las teorías económicas, sociales, clínicas y epidemiológicas, para el estudio de los mecanismos, determinantes y condicionantes de la producción, distribución, consumo y financiamiento de los bienes y servicios de salud”. Entre los campos de aplicación de esta materia, se destaca la evaluación económica de tecnologías sanitarias específicas, como es el caso de los medicamentos (43).

4.2.1 Farmacoeconomía

La Farmacoeconomía es una aplicación de la economía de la salud, focalizada en el campo de la evaluación de los medicamentos, permitiendo identificar cuál es la relación costo-efectividad de las alternativas terapéuticas farmacológicas existentes en el mercado para tratar las distintas enfermedades, ayudando en la toma de decisiones respecto a que medicamentos deberían ser empleados de forma rutinaria en la práctica médica. Los medicamentos menos eficientes no tienen por qué ser los más baratos, ni los más eficaces los más costosos, sino que es necesario considerar conjuntamente los costos con los beneficios terapéuticos para determinar que alternativa es la más eficiente de todas las disponibles (44).

El objetivo de todos los análisis económicos es hacer la mejor elección dentro de parámetros definidos. La farmacoeconomía relaciona la economía y eficiencia de los productos farmacéuticos, donde los enfoques económicos se aplican a los productos farmacéuticos para guiar el uso de recursos limitados generando su valor

máximo en los pacientes, los pagadores de la salud y la sociedad en general. La importancia de la información farmacoeconómica a los tomadores de decisión dependerá del punto de vista del cual se conduce el análisis, por ejemplo incluir solamente los costos que son relevantes al manejo (45).

4.2.1.1 Evaluaciones económicas

Existe un conjunto de términos que deben ser cabalmente asimilados para realizar un enfoque adecuado de la evaluación económica, éstos son: *Eficacia, efectividad y disponibilidad* (39).

La *eficacia* es el beneficio o utilidad de una tecnología para los pacientes de una determinada población bajo condiciones de uso ideales. Se fundamenta en los resultados o ensayos clínicos, es decir, en situaciones controladas (39).

La *efectividad* se refiere a los resultados que genere la tecnología, en la población a la que va dirigido, se apoya de la práctica habitual (39).

La *disponibilidad* se refiere a si el medicamento es accesible a aquellos pacientes que podrían beneficiarse de él (39).

El uso de evaluaciones económicas para apoyar la toma de decisiones en salud es una práctica que ha tomado cada vez más fuerza a nivel mundial. Esto se debe a que en la gran mayoría de los sistemas de salud existe la necesidad de generar una provisión de servicios sanitarios de calidad que contenga una demanda potencialmente ilimitada en un contexto de recursos escasos. En este sentido el análisis económico representa un valioso mecanismo que mejora la eficiencia de los procesos de distribución presupuestaria entre los distintos niveles de atención en salud (46).

A nivel mundial países como Australia, Canadá e Inglaterra han integrado por muchos años la metodología económica como pilar fundamental en la toma de decisiones en salud e inclusive han creado organismos gubernamentales que regulan y aconsejan la adopción de nuevas tecnologías o medicamentos basados en criterios de costo-efectividad (46).

La evaluación económica de programas y servicios de salud constituye una herramienta que, racionalizando los criterios de asignación y empleo de los recursos

escasos, permite contar con un elemento adicional para juzgar cuáles intervenciones son necesarias para mejorar la salud y merecen mayor prioridad. Convirtiéndose en una herramienta que, mediante la comparación de las consecuencias directas, indirectas y secundarias, de un lado, y los costos y perjuicios, del otro, proporciona a los tomadores de decisiones un conjunto ordenado de opciones de política en el que se evidencian las implicaciones económicas y en términos de salud y bienestar de los diferentes cursos de acción (41).

De tal forma que se puede definir una evaluación económica como el análisis comparativo de las alternativas en términos de sus costos y consecuencias, incluye identificar, medir, valorar y comparar tanto los costos como las consecuencias, estas dos características de un análisis económico pueden emplearse para distinguir el tipo de evaluación económica con base a las siguientes preguntas: ¿existe la comparación de dos o más alternativas? y ¿se evalúan los costos y consecuencias de las alternativas? véase la siguiente figura (47).

¿Los costos y las consecuencias de las alternativas se evalúan?

		NO		SI
¿Existe comparación de dos o más alternativas?	NO	Evalúa solo consecuencias	Evalúa solo costos	Descripción de costos- resultados
		Descripción de resultados	Descripción de costos	Evaluación Parcial
		Evaluación Económica Parcial		Evaluación Económica Completa
	SI	Evaluación de eficacia o efectividad	Análisis de costo	Análisis de costo- efectividad Análisis de costo- utilidad Análisis de costo-beneficio Análisis de minimización de costos

Ilustración 2. Clasificación de Evaluaciones Económicas

Fuente: Adaptado de Drummond (47)

4.2.1.2 Tipos de evaluaciones económicas

Para la toma de decisiones sanitarias las dimensiones más importantes son la efectividad de los tratamientos y sus costos (48) como se indicó en la imagen anterior, si no existe comparación de las alternativas o el programa o servicio solo está siendo descrito o únicamente describen los costos este tipo de estudios se denomina evaluaciones económicas parciales debido a que ambas alternativas no se comparan y si se evalúan ambas alternativas en términos de costos y consecuencias, se denominan evaluaciones económicas completas (47).

4.2.1.2.1 Evaluaciones económicas parciales

Son las evaluaciones económicas que solo incluyen una de las dimensiones señaladas (costos o resultados). Por ejemplo, cuando se quieren comparar dos intervenciones para la misma enfermedad, se puede comparar cuánto cuesta cada una de ellas. En el análisis se pueden incluir los costos relevantes como honorarios médicos, el uso de la sala de operaciones, etc. Otras evaluaciones calculan la carga económica de una enfermedad mediante estudios de “costo de enfermedad”. Por ejemplo, Ament et al., estudiaron en Holanda el costo que generan enfermedades tan comunes como la dispepsia y la esquizofrenia, estimando los costos de la dispepsia en USD 785.5 millones por año y la esquizofrenia en USD 563.6 millones (49). Por otro lado, podemos tener evaluaciones económicas donde solo se evalúan los resultados clínicos (efectos), sin importar los recursos empleados, ejemplos de esto son los estudios clínicos que aportan información valiosa en cuanto a la eficacia de las diferentes intervenciones, pero no dicen nada acerca de los costos que estas intervenciones implican para el sistema de salud (48).

4.2.1.2.2 Evaluaciones económicas completas

Son los estudios más recomendados pues incorporan las dos dimensiones, evaluando tanto los costos como las consecuencias, para ello es necesario comparar dos o más intervenciones. Este tipo de evaluación económica constituye una valiosa herramienta para la toma de decisiones, ya que brinda información que

permite comparar dos o más intervenciones en sus dimensiones más relevantes (50).

El resultado (*outcome*) o efecto, constituye las consecuencias de las intervenciones y pueden ser clasificados en tres grandes grupos: 1) efectos: cambios en el funcionamiento fisiológico, individual o social., 2) utilidad: cambios en la cantidad y calidad de vida de los pacientes y sus familias, y 3) beneficios: cambios en el uso de recursos. Estas diferencias han dado origen a las distintas técnicas de evaluación económica y han permitido clasificar a las evaluaciones económicas completas (50).

4.2.2 Métodos de análisis económico

Al comparar intervenciones alternativas según los costos y los efectos sobre la salud, las técnicas de evaluación económica permiten medir la eficiencia relativa de las opciones consideradas. Una intervención de salud pública, un servicio sanitario o, en general, una asignación de recursos, es más eficiente que otra si con los mismos recursos se obtienen mejores resultados en salud. Con el fin de medir costos y efectos sobre la salud, la evaluación económica utiliza diversas técnicas: el análisis de minimización de costos, el análisis costo-efectividad, el análisis costo-utilidad y el análisis costo-beneficio (véase la siguiente tabla). La selección de la técnica de evaluación económica dependerá del objetivo del estudio (40).

Tabla 9. Métodos de análisis económico

Técnica de análisis	Medida de efectos	Medida de costos	Aplicaciones
Costo efectividad	Unidades naturales	Unidades monetarias	Comparar los efectos positivos y negativos de dos o más alternativas con el mismo objetivo de salud
Costo-utilidad	Años de vida ajustados por calidad (QALY)	Unidades monetarias	Comparar los efectos positivos y negativos de dos o más alternativas con el mismo objetivo de salud, expresando la efectividad en QALY
Costo-beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias	Comparar los efectos positivos y negativos de alternativas con objetivos similares o ampliamente divergentes
Minimización de costos	Todas las alternativas tienen	Unidades monetarias	Comparar diferentes alternativas con un mismo objetivo de salud

	la misma efectividad		y una misma efectividad, pero con distinto costo
--	----------------------	--	--

Fuente: Adaptado de García y Drummond (40) (47)

4.2.2.1 Análisis de costo efectividad

El análisis de costo efectividad es una forma de evaluación económica completa donde tanto los costos como las consecuencias de programas de salud o tratamientos son evaluados (47). Es el tipo de evaluación económica más empleada en el ámbito sanitario, se empezó a usar a mediados de los años setenta, y desde entonces se ha considerado como el análisis más apropiado para medir la eficiencia de los nuevos medicamentos y tecnologías sanitarias (51).

Este tipo de evaluación económica podrá efectuarse cuando las alternativas terapéuticas en estudio, presenten resultados en salud (efectividad) medidos en las mismas unidades naturales, como por ejemplo reducción de los niveles plasmáticos de colesterol, número de pacientes tratados con éxito, eventos evitados, años de vida ganados, etc. (51).

Dado que el nivel de eficiencia depende de dos variables –costos y resultados-, una opción terapéutica se puede considerar costo efectiva frente a otra u otras cuando: a) genera un menor consumo de recursos y es mayor o igual de eficaz/efectiva; b) produce un mayor consumo de recursos y es también más eficaz/efectiva, y el costo adicional necesario se compensa con los resultados extras en salud, y c) consume los mismos recursos y produce mejores resultados en salud (51).

4.2.2.1.1 Razón de costo efectividad incremental

La razón de costo efectividad incremental (RCEI), es un parámetro resumen del análisis de costo efectividad y ha sido ampliamente adoptado por los investigadores y tomadores de decisión (52), provee a los tomadores de decisión información que permite comparaciones de forma más fácil. La RCEI no solo provee información sobre costos, mejoras en el estado de salud y cambios en la esperanza de vida, sino que también incorpora una comparación que indica cuanto gastar para comprar salud adicional respecto a la alternativa competidora (53).

La RCEI se expresa como la razón de la diferencia en costos entre dos estrategias entre la diferencia en efectividad (53), la fórmula para calcularla se describe a continuación:

$$RCEI = \frac{\text{Costo Intervencion 2} - \text{Costo Intervencion 1}}{\text{Efectividad Intervención 2} - \text{Efectividad Intervención 1}}$$

Esta medida de resumen unidimensional puede ser interpretada como el costo de obtener una unidad extra de efectividad, y cuantifica las compensaciones entre los resultados ganados en los pacientes y los recursos gastados. El umbral de RCEI, usualmente denotado por λ puede ser comprendido como el límite superior del cual la sociedad está dispuesta a pagar por una unidad adicional de beneficio en salud (52).

Nótese que si el costo incremental en el numerador es alto pero la efectividad es baja el cociente será muy grande. Si los costos son altos pero el número de QALYs también es alto, el cociente será pequeño. Por lo que se puede observar que intervenciones muy costosas que son también efectivas podrán ser costo efectivas respecto a intervenciones menos costosas y menos efectivas (53).

Otra forma de interpretar el valor de RCEI es a través del plano de costo efectividad, el cual se presenta en la siguiente figura, donde en el diagrama, el eje horizontal representa la diferencia en efecto entre las intervenciones de interés (A) y la alternativa relevante (O) y el eje vertical representa la diferencia en el costo. La alternativa (O) puede ser el estatus quo o un programa competitivo (47).

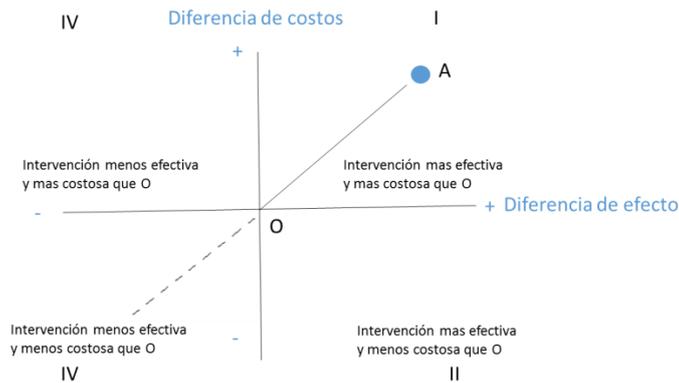


Ilustración 3. Plano de Costo Efectividad

Fuente: Adaptado de Drummond (47)

Si el punto A esta en el cuadrante I o IV la elección entre los programas es clara. En el cuadrante II la intervención de interés es más efectiva y menos costosa que la alternativa, esto significa que la alternativa es **dominada**. En el cuadrante IV ocurre lo opuesto. En el cuadrante I y III la elección dependerá del valor máximo de RCEI que se esté dispuesto a aceptar. La pendiente de la línea AO nos da el cociente costo efectividad (47).

4.2.2.1.2 Elementos de un análisis de costo efectividad

Las partes básicas de una evaluación de costo-efectividad que se deben considerar para realizarla, se describen a continuación.

- a) Intervenciones en salud: una intervención en salud puede ser un tratamiento, prueba diagnóstica o una técnica de prevención primaria. Las intervenciones en salud generalmente reducen la incidencia de una enfermedad o sus complicaciones, mejoran la calidad de vida al vivir con la enfermedad o mejoran la esperanza de vida, muchas intervenciones producen la combinación de estos beneficios. La intervención con la cual se compara la intervención de interés es llamada alternativa competidora (53). (53) .
- b) Estados de salud: Los estados específicos de salud son con toda lógica definidos como estados de salud, en la siguiente imagen se muestra como

una intervención en salud mejora los estados de salud. La sumatoria de los estados de salud se define como “estado de salud” (53).

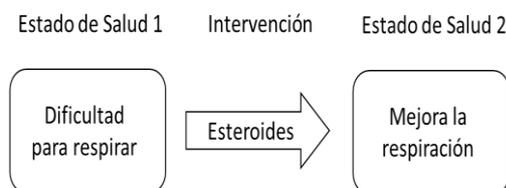


Ilustración 4 Ejemplo de una intervención en salud respecto a los estados de salud

Fuente: Adaptada de Muenning (53)

c) **Costos:** para definir los costos se puede realizar el microcosteo que incluye identificar todos los recursos relevantes que serán consumidos, cuantificar los recursos utilizados y colocar un valor monetario a los recursos usados (53). Existen diferentes tipos de costos, dentro de los cuales tenemos:

- Costos directos, son los relacionados directamente con la atención sanitaria, que se dividen en sanitarios (también llamados médicos) y no sanitarios (también llamados no médicos). En el primer grupo se encuentran los costos de hospitalización, medicamentos, pruebas complementarias, analíticas, etc., mientras que en el segundo grupo se incluye el transporte al hospital, servicios sociales, cuidadores informales, pago a cuidadores, en su mayoría son financiados por el propio paciente o sus familiares (51).
- Costos indirectos, son aquellos que se asocian con el ausentismo laboral produciendo pérdida de productividad derivada de la enfermedad (51).
- Costos intangibles, asociados al dolor, sufrimiento, ansiedad, temor, etc., que sufre el paciente como consecuencia de su enfermedad (51).

La estimación de los costos se realiza mediante la identificación, medición y valoración de los recursos sanitarios consumidos. Y posteriormente, mediante la asignación de unos determinados costos unitarios actualizados a los recursos. Los costos unitarios se estiman

generalmente a partir de bases de datos de costos sanitarios, de tarifas oficiales de hospitales y datos publicados en la literatura (51).

- d) **Perspectiva:** es el punto clave que deberá ser considerado para cualquier evaluación económica. Siendo obligatorio indicar desde que punto de vista se realiza la evaluación, de la perspectiva de los servicios de salud (que incluye costos directos) o de la perspectiva de la sociedad (que, además, incluye costos indirectos). (54).
- e) **Resultados:** son los beneficios de una intervención en salud (outcomes) algunos ejemplos son hospitalización prevenida, enfermedad evitada o muertes evitadas (53). Otra medida utilizada son los años de vida ajustados por calidad, el cual se define como el producto aritmético de la esperanza de vida (años de vida ganados) multiplicado por la calidad de vida medida como utilidad (51).

En la evaluación de los resultados, es importante tomar en cuenta tanto los resultados positivos como los negativos, un resultado positivo es una medida de la eficacia del fármaco (años de vida salvados, años libres de enfermedad, tasa de curación), mientras que los resultados negativos son los efectos secundarios, el fracaso del tratamiento y el desarrollo de resistencia a los medicamentos, por citar algunos ejemplos (45).

4.2.2.1.3 Diseño y realización de un análisis costo-efectividad: recomendaciones a seguir

Para elaborar un análisis costo efectividad, es necesario seguir unos pasos con el fin de lograr que los resultados sean creíbles, válidos y relevantes. Cualquier análisis debe iniciarse con la preparación de un protocolo en el que se exponga la razón del análisis y los objetivos del mismo, materiales y métodos, y como se van a analizar y comunicar los resultados, será necesario especificar la población que va a ser incluida en el análisis, así como la perspectiva a emplear. A continuación habrá que decidir que comparador se incluirá en el análisis, se recomienda que sea la opción terapéutica más empleada en la práctica médica diaria; o la alternativa a la que presumiblemente va a sustituir la nueva intervención (51).

Más tarde será necesario estimar los costos y la efectividad de las opciones a comparar, debiendo tener claro el tipo de costos que se incluirán y la manera de valorar la efectividad. Para obtener los datos de efectividad se puede recurrir a diferentes fuentes: 1) Fuentes primarias, dentro de las cuales tenemos a) diseños prospectivos como ensayos clínicos, ensayos clínicos pragmáticos o naturalísticos y estudios observacionales (estudios de cohortes) y b) diseños transversales/retrospectivos dentro de los cuales tenemos a) estudios observacionales (estudios de cohortes y de casos y controles) y b) estudios transversales., 2) Fuentes secundarias: revisión de bases de datos, registros médicos/historias clínicas, revisiones sistemáticas/meta-análisis y 3) paneles de expertos, asunciones (51).

Finalmente será necesario decidir que diseño metodológico se va a emplear tales como: ensayo clínico, estudio observacional o un modelo analítico de decisión. En la siguiente tabla se describe de forma resumida el diseño de una evaluación de costo efectividad.

Tabla 10. Pasos para elaborar y realizar un análisis costo efectividad

a) Definir y delimitar el problema	<ul style="list-style-type: none"> • Identificar el problema existente que necesita ser investigado. • Especificar los objetivos de análisis y el tipo de población que será incluida. • Definir la perspectiva del análisis, lo que guiará los costos a valorar y cuantificar. • Redactar un protocolo del análisis con el objetivo, metodología y método de análisis e interpretación de resultados.
b) Identificar las alternativas a comparar en el análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Delimitar las alternativas a comparar, escogiendo el comparador más adecuado para el análisis. • Definir la dosis, vía de administración, posología, etc. de las alternativas que van a ser evaluadas. • Razonar la elección del comparador elegido: el más barato, el más empleado, el más efectivo, etc.
c) Delimitar los costos y resultados en salud (efectividad) que serán valorados y cuantificados en el análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Definir el tipo de costos y que resultados en salud se van a evaluar. • Medir y valorar los costos y resultados que sean más relevantes para el análisis, especificando las fuentes de origen de estos datos.
d) Seleccionar la metodología más idónea para realizar el análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Escoger entre diseño observacional, ensayo clínico o modelo analítico de decisión • Delimitar el horizonte temporal del análisis que sea más adecuado
e) Análisis y presentación de los resultados	<ul style="list-style-type: none"> • Presentar los costos y resultados clínicos de manera desagregada • Calcular el cociente costo/efectividad incremental • Representar los resultados en el plano costo-efectividad

<ul style="list-style-type: none"> • Realizar el análisis de sensibilidad más adecuado
f) Discutir los resultados hallados y extraer las conclusiones
<ul style="list-style-type: none"> • Comparar los resultados obtenidos en el análisis con los hallados en otros estudios ya realizados • Exponer las posibles limitaciones del análisis

Fuente: Adaptado de Soto (51)

4.2.3 Modelos económicos

Un modelo puede definirse como un esquema teórico, de un sistema o de una realidad compleja que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento. Sirven para hacer simulaciones de realidades complejas como los procesos sanitarios. Los modelos farmacoeconómicos utilizan los resultados de eficacia obtenidos a partir de otros modelos, como los ensayos clínicos o meta-análisis, así como estimaciones relativas a la práctica clínica, el consumo de recursos sanitarios y los costos relacionados (55).

Los modelos van a permitir efectuar simulaciones predictivas para poder conocer cómo se comportará una alternativa en el mundo real cuando se compara con otras opciones terapéuticas disponibles para tratar la enfermedad diana (51).

4.2.3.1 Tipos de modelos analíticos de decisión

Existen dos grandes tipos de modelos: a) modelos simples basados en árboles de decisión y b) modelos de transición entre estados, que engloban los modelos de Markov, los modelos de simulación individual de pacientes, los modelos de simulación de eventos discretos y los modelos dinámicos. La elección de un tipo u otro de modelo en el momento de efectuar una evaluación económica, depende básicamente de la enfermedad que se esté evaluando (aguda, subaguda o crónica), de las alternativas terapéuticas en estudio, del tipo de resultados demandados por los agentes decisores, de la información de la calidad disponible, así como de los conocimientos y experiencia del analista que va a diseñar el modelo (51).

A continuación se describen los modelos más utilizados:

- a) Árboles de decisión: es probablemente la estructura más común para modelos de decisión en la evaluación económica, representa el posible pronóstico de un individuo tras el uso de alguna intervención, mediante una

serie de pasos (47). Donde de cada alternativa terapéutica empleada van a salir diferentes ramas que representan la posible evolución de la enfermedad según una probabilidad determinada, la cual dependerá de las características de los pacientes y de las opciones terapéuticas en sí. El final de cada rama es un evento (curación, complicación, muerte, etc.) y unos costos asociados. Este tipo de modelo es adecuado cuando se evalúan enfermedades agudas con un horizonte temporal corto, donde no suelen existir recaídas y recidivas de la enfermedad, y donde la mortalidad de los pacientes suele ser similar en los grupos en comparación (51).

- b) Modelos de Markov: estos modelos se basan en una serie de estados que un paciente puede tener en un punto en el tiempo, donde los lapsos de tiempo con la probabilidad de que un paciente se encuentre en dicho estado son llamados ciclos, la longitud de estos ciclos dependerá de la enfermedad y la intervención que se está evaluando., cada estado tendrá un costo. Y la velocidad con la cual los pacientes se mueven entre los estado del modelo está determinada por probabilidades de transición (47).

Este tipo de modelos son especialmente útiles para la representación de la historia natural de las enfermedades que cursan con a) estados de salud que cambian en el tiempo; b) cuando en el modelo existen parámetros dependientes del tiempo, el momento en el que aparecen los eventos es importante, c) cuando el modelo debe ser capaz de capturar los momentos que se repiten, y d) en patologías que representan eventos debidos a la exposición a riesgos (tales como muerte y complicaciones clínicas de cualquier tipo) (51).

4.2.3.2 Modelos de Markov y la Enfermedad de Parkinson

Internacionalmente, los análisis económicos de nuevos medicamentos en modelos de EP usualmente se han diseñado utilizando modelos de Markov, haciendo uso explícito de la escala de Hoehn y Yahr (HY) vinculado esta información con datos de costos y calidad de vida., de estas publicaciones, el uso de las asunciones de Markov representa una aproximación valida de la progresión de la EP, pese a que un modelo de Markov posee la característica de ausencia de memoria, es decir, si

un paciente es nuevo en una etapa o prevalece en ella durante un tiempo, el riesgo de avanzar a la siguiente etapa será similar, se ha aprobado que es adecuadamente flexible para evaluar ésta enfermedad. Las probabilidades de transición entre las diferentes etapas de HY, pueden plausiblemente ser asumidas para representar el curso natural de la progresión de la EP. Por lo anterior se sostiene que el modelo de Markov es idóneo y flexible para el análisis de medicamentos indicados en el tratamiento de la EP (56). En México Pizarro y colaboradores realizaron un análisis de costo utilidad y efectividad mediante un modelo de Markov puesto que es una herramienta adecuada para evaluar perspectivas económicas a largo plazo desde desenlaces clínicos de corto plazo (16).

4.2.4 Estudios de evaluación económica del tratamiento temprano de la EP

Puesto que a nivel mundial la importancia económica de la EP es contundente, existen algunos estudios económicos que se han realizado para evaluar el tratamiento temprano de esta enfermedad, estos estudios describen los costos de la EP, algunos otros son de tipo costo utilidad y costo efectividad, sin embargo, el número de estudios es pequeño y no comparan todas las alternativas propuestas en este estudio, es decir, los medicamentos comparados únicamente son levodopa, pramipexol y rasagilina. Cabe mencionar que en México solo existe un estudio económico. A continuación se describirá en la siguiente tabla los estudios económicos de la EP y algunas de sus características.

Tabla 11. Estudios de evaluación económica del tratamiento temprano de la EP

Autor y Año	País	Tipo de Estudio	Comparador	Resultados
Pizarro, 2013 (16)	México	Costo efectividad y costo utilidad	Pramipexol vs rasagilina	El uso de rasagilina podría implicar una mayor ganancia de AVACs, a un costo aceptable, comparado con el uso de pramipexol, en el tratamiento temprano de la EP.
Bach, 2012 (57)	Alemania	Análisis de costos	NA	Los costos de la terapia están influenciados por la etapa de la enfermedad, inicio de la

				enfermedad, como también la presencia de comorbilidades.
Haycox, 2009 (2)	Reino Unido	Costo-efectividad	Pramipexol vs rasagilina	Rasagilina representa una alternativa costo efectiva para pramipexol en el tratamiento temprano de la EP en Reino Unido.
Noyes, 2005 (58)	Estados Unidos	Costo-efectividad	Pramipexol vs levodopa	El costo efectividad de pramipexol comparado con levodopa en el tratamiento temprano de la EP aumenta respecto al tiempo. Pramipexol es más costo efectivo para pacientes con disminución en la calidad relacionada en salud al inicio del tratamiento y en aquellos pacientes con depresión, que en otros subgrupos de pacientes.
Chrischilles, 1998 (59)		Análisis de costos	NA	Este estudio confirma que los costos de la enfermedad son progresivamente más altos para pacientes con EP temprana, moderada y avanzada.
Hoerger, 1998 (60)	Estados Unidos	Costo efectividad	Pramipexol vs tratamiento inicial para EP	Pramipexol es un tratamiento costo efectivo para pacientes con EP temprana y avanzada en Estados Unidos.

Fuente: Adaptado de Bach (57), Haycox (2), Noyes (58), Chrischilles (59), Hoerger (60), Pizarro (16)

4.3 Calidad de vida en pacientes con EP

La EP es un desorden progresivo crónico para el cual no existe cura, afecta muchos aspectos de la vida de los pacientes, algunos de los cuales pueden ser apreciados mediante escalas de valoración clínicas. La evaluación subjetiva de calidad de vida y el estado de salud, por lo tanto se reconoce cada vez más que es un aspecto importante en la evaluación y tratamiento de los pacientes con EP (61).

El concepto de “calidad de vida” ha cobrado gran importancia, ya que la supervivencia de la población ha mejorado. En la actualidad, la salud de una persona se evalúa, más allá de su capacidad física, al tomar en cuenta su contexto social y salud mental. La calidad de vida consiste en la sensación de bienestar que experimentan las personas; representa la suma de sensaciones subjetivas y personales de sentirse bien. Debido a que la calidad de vida se basa en mediciones con variables de subjetividad, se han desarrollado métodos de evaluación válidos, reproducibles y confiables (62).

Algunos instrumentos específicos para la EP tal como el cuestionario para Enfermedad de Parkinson de 39 preguntas (Parkinson’s Disease Questionnaire PDQ-39, por sus siglas en ingles) y el cuestionario de medición de la calidad de vida en la EP (Parkinson’s Disease Quality of Life Measure PDQL) por sus siglas en inglés, están disponibles para la evaluación de problemas específicos y para medir el éxito del tratamiento respecto a la calidad de vida. Sin embargo existen otros

instrumentos genéricos, los cuales están diseñados para complementar las mediciones específicas de una enfermedad respecto a la calidad de vida, las cuales permiten comparaciones con otros grupos de pacientes y la población en general. Estos instrumentos pueden ser utilizados para evaluar el impacto de la EP sobre la calidad de vida en comparación con la población general de la misma edad y para evaluar las necesidades especiales en salud de los pacientes con EP (61). Uno de estos instrumentos es el cuestionario EQ-5D el cual es un instrumento estandarizado para utilizarse como medida de salud, es aplicable a un amplio rango de enfermedades y tratamientos (63), consiste de un sistema descriptivo que mide la calidad de vida en cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades usuales, dolor/malestar, y ansiedad/depresión) y del EQ-VAS una escala análoga visual que genera una autocalificación de la calidad de vida relacionada con la salud. El EQ-5D es ampliamente utilizado en ensayos clínicos, estudios observacionales y otras encuestas de salud (64).

5. Planteamiento del problema

Hasta hoy se desconoce la causa de la enfermedad de Parkinson, catalogándose como un proceso neurodegenerativo, irreversible y progresivo, y ningún tratamiento ha modificado estos preceptos. Sin duda la supervivencia ha aumentado, pero sólo por la mejoría en las actividades motoras y el control apropiado de las complicaciones, sin embargo el enfermo con Parkinson en 10 a 15 años suele requerir asistencia para la mayor parte de sus actividades diarias, de tal manera que al final de la enfermedad el paciente es totalmente dependiente y un 30% de los pacientes puede presentar demencia (8).

Existen reportes contradictorios respecto a la eficacia de los dopaminérgicos, Clarke y cols. (1995), no encontraron disminución del índice de mortalidad estandarizada (65); Hely y cols. (1999), afirman que la mortalidad en la enfermedad de Parkinson sigue aumentado a pesar de la terapia de levodopa-carbidopa y sin obtener beneficio adicional con el uso temprano de bromocriptina (66), otros autores afirman que el tratamiento moderno sí produjo mejora en la calidad de vida de estos enfermos, Uitti y cols. (1993), sostienen que el tratamiento incrementó su esperanza de vida (67).

A medida en que la población del mundo envejece, el impacto de los trastornos neurológicos se dejará sentir tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo (6) entre ellos México, ante esta enfermedad es necesario el uso de medicamentos para disminuir el daño neurodegenerativo a largo plazo, lo cual genera costos para los pacientes y para el sistema de salud, y no menos importante la alteración en las funciones motoras y cognitivas que afectan la calidad de vida del paciente.

Por otra parte existen presiones crecientes en los sistemas de salud para contener los costos en la atención mediante la introducción de herramientas que apoyen el proceso de toma de decisiones sobre gastos sanitarios, haciendo énfasis en su uso racional, a través de un proceso transparente (68), el uso de estudios de evaluación económica permiten esta evaluación y debido al impacto de la EP en la salud pública es importante realizar un estudio de costo-efectividad y de costo utilidad, surgiendo la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la alternativa más costo-

efectiva y costo-utilidad del tratamiento de primera línea para la EP en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez que se encuentren en el estadio 1, 2 y 3 de Hoehn y Yahr?

6. Hipótesis

El tratamiento de primera línea con levodopa indicado para la Enfermedad de Parkinson temprana (estadio 1, 2 y 3 de Hoehn y Yahr) es más costo-efectivo y costo-utilidad, en comparación con el tratamiento con pramipexol, rasagilina y selegilina en los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

7. Objetivos

7.1 Objetivo General

Evaluar el costo-efectividad y costo-utilidad de los diferentes tratamientos de primera línea indicados en una cohorte de pacientes con Enfermedad de Parkinson temprana en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez durante el período 2013-2014.

7.2 Objetivos Específicos

- a) Determinar la efectividad y utilidad de los diversos tratamientos de primera línea para la EP, en una cohorte de pacientes mexicanos con Parkinson en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, mediante el uso del cuestionario EQ-5D y resultados de salud (sin progresión de la enfermedad al estadio 5).
- b) Definir los costos médicos directos asociados a la atención médica de la Enfermedad de Parkinson, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.
- c) Desarrollar un modelo económico que demuestre cuál es el tratamiento de primera línea más costo efectivo y costo utilidad, en pacientes con EP utilizando el modelo Markov con información de una cohorte de pacientes mexicanos, desde el punto de vista de la institución.
- d) Determinar la razón costo-efectividad por años de vida ganados y costo-efectividad por años de vida ajustados por calidad (QALY) de los diferentes tratamientos indicados para la EP, de acuerdo con una cohorte de pacientes mexicanos con Parkinson que reciben tratamiento con levodopa, pramipexol, rasagilina y selegilina.

8. Material y métodos

8.1 Diseño del estudio:

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, observacional y de modelaje económico utilizando un modelo de Markov.

8.1.1 Población de estudio

8.1.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes con EP que se encuentren en el estadio 1, 2, 3 de Hoehn y Yahr que requieren tratamiento temprano para la EP con levodopa, pramipexol, rasagilina o selegilina.

8.1.1.2 Criterios de exclusión

Pacientes con EP que se encuentren en el estadio 4 y 5 de Hoehn y Yahr, y pacientes que reciban terapia combinada

8.2 Perspectiva del estudio

El estudio se realizó desde la perspectiva del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.

8.3 Comparadores

Se compararon las siguientes alternativas: levodopa, pramipexol, rasagilina y selegilina, los cuales se seleccionaron mediante la revisión de las guías de práctica clínica nacionales e internacionales (17) (31) (7) (32) (19) y siguiendo las recomendaciones de la práctica clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

8.4 Medidas de eficacia y utilidad

8.4.1 Eficacia

Se utilizó como medida la escala unificada de valoración de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), la cual provee un significado comprensivo pero eficiente y flexible para monitorear la discapacidad y alteración asociada a la EP (69), este dato se obtuvo a partir de una revisión sistemática, para lo cual se realizó lo siguiente:

8.4.1.1 Pregunta PICO

Se utilizó la siguiente pregunta PICO (véase la siguiente tabla), para realizar la búsqueda de información en las bases de datos.

Tabla 12. Pregunta PICO para la Revisión Sistemática

Pacientes	Pacientes con Enfermedad de Parkinson que se encuentren en el estadio 1, 2 y 3 de Hoehn y Yahr que requieran tratamiento temprano para la EP.
Intervención	Levodopa, pramipexol, rasagilina o selegilina.
Comparación	Placebo
Resultado (Outcome)	Eficacia: escala UPDRS total (parte I, II y III)

8.4.1.2 Metodología de la Revisión Sistemática

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes con Enfermedad de Parkinson que requirieron tratamiento temprano, que utilizarán levodopa, pramipexol, rasagilina o selegilina como monoterapia.
- Pacientes con EP en estadios 1, 2 y 3 de Hoehn y Yahr.
- Idioma inglés y español.
- Ensayos clínicos publicados entre el 1 de enero de 1994 al 30 de Junio de 2014.

b) Criterios de exclusión:

- Estudios clínicos que incluyeran pacientes con terapia combinada para la EP.
- Cartas a la editorial y resúmenes de publicaciones.
- Estudios que no estuvieran disponibles en texto completo.

c) Localización de los estudios: Se realizó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Medline/Pubmed, Biblioteca Cochrane (Central), Imbiomed, Artemisa, Scielo, Medigraphics, Nieto Editores y LILACS. Utilizando las siguientes palabras claves: Parkinson, tratamiento temprano, levodopa, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la MAO,

pramipexol, rasagilina, selegilina y placebo., utilizando el operador OR y AND, citando como ejemplo las combinaciones siguientes:

- Tratamiento de Parkinson (Parkinson treatment)
 - Tratamiento temprano de Parkinson AND placebo vs agonistas dopaminérgicos OR pramipexol (Parkinson treatment early AND placebo vs agonist dopaminergic OR pramipexol OR rotigotine)
- d) Selección de estudios: la selección de estudios se llevó a cabo por un revisor, según los criterios de inclusión descritos previamente.
- e) Evaluación de la calidad de los estudios: al revisar el texto completo del ensayo clínico se requirió que cumplieran con los criterios del grupo CONSORT (70).
- f) Extracción de los datos de estudios individuales: se recopiló el contenido de los estudios clínicos en una base de datos inicial para su posterior análisis respecto al parámetro de eficacia definido y características del estudio.
- g) Estrategia de búsqueda: a continuación se muestra un ejemplo de una estrategia de búsqueda utilizada en algunas bases de datos cuando fuera permitido:
- Parkinson Disease/drug therapy"[Mesh] early and pramipexol and levodopa: "Parkinson Disease/drug therapy"[Mesh] AND (early[All Fields] AND ("pramipexole"[Supplementary Concept] OR "pramipexole"[All Fields] OR "pramipexol"[All Fields]) AND ("levodopa"[MeSH Terms] OR "levodopa"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("1994/01/01"[PDAT] : "2014/12/31"[PDAT]))
- h) Algoritmo de búsqueda: en la siguiente tabla se muestra un ejemplo del algoritmo de búsqueda utilizado en la revisión sistemática.

Tabla 13 Ejemplo del Algoritmo de búsqueda

1.	Parkinson Disease [MeSH Terms]
2.	therapy [Subheading]
3.	therapy [All Fields]
4.	treatment [All Fields]
5.	therapeutics"[MeSH Terms]

6.	therapeutics"[All Fields]
7.	1 AND (2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6)
8.	Levodopa "[MeSH Terms]
9.	levodopa"[All Fields]
10.	agonist [All Fields]
11.	dopamine"[MeSH Terms]
12.	dopamine"[All Fields]
13.	7 AND (9 OR 10 OR 11 OR 12)
14.	Clinical Trial[ptyp]
15.	13 AND 14
16.	2004/02/11"[PDat]
17.	2014/02/07"[PDat]
18.	15 AND (16 OR 17)

8.4.1.3 Comparaciones Indirectas

Puesto que no se encontraron ensayos clínicos o meta-análisis que evaluaran de forma directa las alternativas que se comparan en este estudio, se procedió a realizar comparaciones indirectas utilizando como comparador común placebo, los conceptos relacionados a este tema se describen en el anexo A, la metodología para realizar las comparaciones indirectas es descrita a continuación:

8.4.1.3.1 Metodología de las Comparaciones Indirectas

Para realizar las comparaciones indirectas se siguió la metodología correspondiente para comparaciones múltiples de tratamiento (MTC).

- a) Reunir evidencia: se llevó a cabo mediante la pregunta PICO y la revisión sistemática, ambos descritos previamente, donde se definió la pregunta de investigación, se identificaron los estudios en base a los criterios de inclusión, se evaluó la calidad de los estudios mediante los criterios CONSORT, se extrajeron los datos y se interpretaron los resultados (71).
- b) Heterogeneidad: La heterogeneidad para los ensayos clínicos fue evaluada mediante el estadístico I^2 . (0-100%). Este parámetro se determinó mediante el análisis de los datos de los ensayos clínicos en el programa Review Manager 5.
- c) Análisis de los datos mediante el modelo de efectos aleatorios: Tras la determinación de la heterogeneidad de los ensayos clínicos evaluados se decidió analizar los datos mediante el modelo de efectos aleatorios donde se

asume que los efectos siguen una distribución normal (71). Sin embargo dado que los ensayos clínicos para incluir en las comparaciones indirectas tienen múltiples subgrupos de tratamiento fue necesario combinar previamente los resultados de los ensayos individuales mediante el modelo de efectos fijos, siguiendo la metodología recomendada por Borenstein, 2009 y el Manual Cochrane (72) (73) que será descrita a continuación.

- d) Modelo de efectos fijos para múltiples subgrupos de tratamiento (Ver Anexo A): en nuestro estudio los ensayos clínicos que se utilizaron para evaluar la eficacia de los comparadores clasificaron las cohortes de pacientes con base a la dosis de medicamento que se administró, de tal forma que fue necesario combinar los grupos de pacientes, la metodología que se realizó se describe en el anexo A, el tamaño de efecto calculado fue la diferencia de medias.
- e) Aproximación bayesiana para las comparaciones indirectas (Ver Anexo A): realizar un enfoque bayesiano para comparaciones de tratamiento múltiple (CTM) se considera el método de elección, dada la red de evidencia de los ensayos clínicos, lo ideal fue utilizar éste enfoque para el análisis de los datos, el cual se realizó a través del programa estadístico R utilizando el paquete Generation of mixed treatment comparisons (Gemtc), el cual permite realizar comparaciones de tratamiento múltiples, utilizando el modelo de efectos aleatorios dados los resultados obtenidos de heterogeneidad.

8.4.2 Utilidad

La calidad de vida de la EP fue obtenida de una cohorte de 248 pacientes del INNN, los pacientes fueron evaluados mediante el cuestionario EQ-5D que se describió previamente (se evaluó movilidad, autocuidado, actividades de la vida diaria, dolor/malestar, ansiedad/depresión) y se definieron los diversos estados de salud de cada uno de los pacientes. Los encuestados también evaluaron los estados de salud del EQ-5D utilizando el método de puntuación de la escala análoga visual (VAS). Se realizó un modelo de regresión lineal ajustado, donde la puntuación de VAS fue la variable dependiente y las variables independientes cada uno de los estados de salud de EQ-5D, severidad, edad, psicosis y características socio-

demográficas. Se observó que cada uno de los estados de salud del EQ-5D se ajustaban de forma estadísticamente significativa al modelo, y posteriormente se diseñó un algoritmo donde a cada estado de salud no ideal, al valor de útil ideal, es decir 1 se le resta un valor fijo previamente calculado a partir de la regresión lineal que corresponde a cada nivel y dimensión del EQ-5D, de tal forma que cada vez que estuviera afectado el estado de salud del paciente éste va disminuyendo su valor de calidad de vida, finalmente se obtuvo un índice promedio de calidad de vida de 0.8694 para todos los pacientes con EP (74) y Los ponderadores promedio obtenidos para cada uno de los estadios de H&Y de los pacientes con EP se describen en la siguiente tabla:

Tabla 14. Ponderadores de los pacientes con EP del INNN por estadio de H&Y obtenidos de una cohorte de pacientes

Estadio de H&Y	Ponderador
1	0.94
2	0.88
2.5	0.88
3	0.83
4	0.79
5	0.66

Fuente: (74)

8.5 Modelación

Se recurrió al modelaje para extrapolar los datos de eficacia a resultados de efectividad, utilizando un Modelo Markov.

8.5.1 Estructura y operación del modelo

La historia natural de los pacientes con EP consta de 6 estadios primordiales (1-5), los cuales fueron descritos previamente, la estructura del modelo utiliza como base estos estadios; sin embargo es de suma importancia considerar los eventos adversos aunados a los distintos tratamientos, ya que esto forma parte de la historia

natural de la enfermedad y de la calidad de vida relacionada con salud. De esta manera se cumple con el objetivo de la evaluación económica, ser exhaustiva y replicar de la manera más apegada a la realidad la historia natural de la enfermedad analizada (75), el modelo utilizado, así como el porcentaje de pacientes que progresaron de un estadio de H&Y a otro, en un período de sesenta meses (de acuerdo a las probabilidades obtenidas en el estudio de Jiao y cols.) y la matriz de transición se muestran en la siguientes figura y tablas respectivamente.

Ilustración 5. Modelo de Markov de la EP

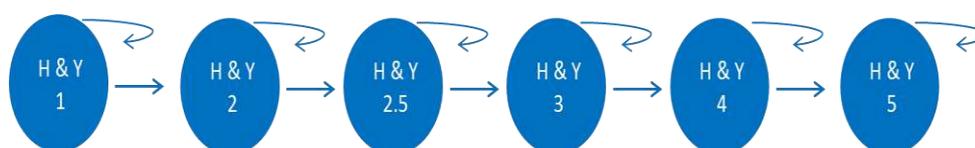


Tabla 15. Porcentaje de pacientes quienes progresaron de un Estadio de H&Y al siguiente estadio en un período de 60 meses, las cuales fueron utilizadas para alimentar la matriz de transición del modelo Markov

Período	Estadio de H&Y				
	1-2	2-2.5	2.5-3	3-4	4-5
Numero de Meses					
12	32.3%	7.4%	32.8%	24%	18%
24	60.1%	19.7%	49.2%	51.7%	44.5%
36	83.3%	30.1%	71.7%	70.5%	65.7%
48	97.2%	41.8%	78.7%	84.5%	84.7%
60	100%	47.2%	78.7%	92.2%	84.7%

Fuente: adaptado de (76)

Tabla 16. Matriz de Transiciones que alimentan el modelo de Markov

Probabilidades de Transición							
0-12 meses	H & Y 1	H & Y 2	H & Y 2.5	H & Y 3	H & Y 4	H & Y 5	Total
H & Y 1	0.677	0.323	0	0	0		1
H & Y 2	0	0.926	0.074	0	0	0	1
H & Y 2.5	0	0	0.672	0.328	0	0	1
H & Y 3	0	0	0	0.76	0.24	0	1
H & Y 4	0	0	0	0	0.82	0.18	1
H & Y 5	0	0	0	0	0	1	1

12-24 meses	H & Y 1	H & Y 2	H & Y 2.5	H & Y 3	H & Y 4	H & Y 5	Total
H & Y 1	0.399	0.601	0	0	0		1
H & Y 2	0	0.803	0.197	0	0	0	1
H & Y 2.5	0	0	0.508	0.492	0	0	1
H & Y 3	0	0	0	0.483	0.517	0	1
H & Y 4	0	0	0	0	0.555	0.445	1
H & Y 5	0	0	0	0	0	1	1
24-36 meses	H & Y 1	H & Y 2	H & Y 2.5	H & Y 3	H & Y 4	H & Y 5	Total
H & Y 1	0.167	0.833	0	0	0		1
H & Y 2	0	0.699	0.301	0	0	0	1
H & Y 2.5	0	0	0.283	0.717	0	0	1
H & Y 3	0	0	0	0.295	0.705	0	1
H & Y 4	0	0	0	0	0.343	0.657	1
H & Y 5	0	0	0	0	0	1	1
36-48 meses	H & Y 1	H & Y 2	H & Y 2.5	H & Y 3	H & Y 4	H & Y 5	Total
H & Y 1	0.028	0.972	0	0	0		1
H & Y 2	0	0.582	0.418	0	0	0	1
H & Y 2.5	0	0	0.213	0.787	0	0	1
H & Y 3	0	0	0	0.155	0.845	0	1
H & Y 4	0	0	0	0	0.153	0.847	1
H & Y 5	0	0	0	0	0	1	1
48-60 meses	H & Y 1	H & Y 2	H & Y 2.5	H & Y 3	H & Y 4	H & Y 5	Total
H & Y 1	0	1	0	0	0		1
H & Y 2	0	0.528	0.472	0	0	0	1
H & Y 2.5	0	0	0.213	0.787	0	0	1
H & Y 3	0	0	0	0.078	0.922	0	1
H & Y 4	0	0	0	0	0.153	0.847	1
H & Y 5	0	0	0	0	0	1	1

Fuente: Adaptado de la Tabla 15

Se inicia con una muestra de 1000 pacientes, de los cuales la proporción de pacientes en cada uno de los estadios de H&Y fue definida respecto a la población evaluada en el estudio de Jiao, 2010 (76), y posteriormente se asume que los

pacientes recibieron 6 meses de tratamiento con levodopa, pramipexol, rasagilina o selegilina, con una dosis diaria descrita en la siguiente tabla:

Tabla 17. Dosis diaria de los medicamentos utilizados en el tratamiento de primera línea de la EP temprana

Medicamento (Marca Comercial)	Dosis
Levodopa (Cloisone)	375mg/día
Pramipexol (Sifrol 0.5)	1.5mg/día
Rasagilina (Azilect)	1mg/día
Selegilina (Niar)	10mg/día

Fuente: Adaptado de (77), (78), (79), (38), (37)

Para cada una de las alternativas evaluadas después de los 6 meses de tratamiento se asume que los pacientes modifican el puntaje en su escala UPDRS inicial, de acuerdo a los resultados obtenidos en las comparaciones indirectas, una vez que se calcula la nueva puntuación en la escala, los pacientes se asignan al estadio correspondiente y posteriormente se moverán en cada uno de los estadios según las probabilidades de transición descritas previamente, cabe mencionar que si la puntuación UPDRS de un paciente no correspondía exactamente al intervalo, dicho paciente se asignó al estadio en el cual se acercará más a dicho valor. La puntuación UPDRS para cada estadio y su rango se describen en la siguiente tabla:

Tabla 18. Puntuación UPDRS por estadio de H&Y, utilizadas para la asignación del estadio en el que iniciaría cada uno de los pacientes de la cohorte simulada

	Estadio 1 (DE)	Estadio 2 (DE)	Estadio 2.5 (DE)	Estadio 3 (DE)	Estadio 4 (DE)
Puntuación UPDRS	11.4 (4.5)	19.4 (7.4)	25.1 (7.4)	30 (9.4)	40 (9.5)

Fuente: Adaptado de (76)

Cabe mencionar que en el modelo únicamente se consideró la seguridad para levodopa debido a que discinesia fue el único evento adverso con significancia

clínica evaluado con una probabilidad de 0.074, obtenida de (77), respecto a la seguridad de pramipexol, rasagilina y selegilina, cuando se evaluó náusea y alucinaciones (eventos adversos con mayor frecuencia) no hubo diferencia estadísticamente significativa como se muestra más adelante en las tablas 36 y 37.

8.6 Horizonte temporal

El modelo se aplicó por un período de 5 años puesto que las probabilidades de transición de los estadios de H & Y están reportadas únicamente a este período de tiempo, utilizándose ciclos anuales de acuerdo a los resultados obtenidos en dicho estudio (76).

8.7 Análisis de costos

Los costos fueron definidos a través de un micro-costeo, siendo el método que entrega mayor precisión, donde se costea cada una de las atenciones, identificando actividades (consulta médica, exámenes de apoyo diagnóstico, tratamiento, etc.) para cada una de las intervenciones (80) el modelo calcula el costo total promedio por paciente, desde la perspectiva del paciente del INNN.

8.7.1 Identificación

Para el análisis se utilizaron únicamente los costos directos, tanto de los medicamentos para el tratamiento de la EP como los utilizados para los eventos adversos, en este caso el uso de amantadina para el tratamiento de discinesias (18). También se consideraron los costos de consultas médicas, historia clínica, examen psicológico y pruebas diagnósticas.

8.7.2 Medición y valuación:

La utilización de recursos se obtuvo de la base de datos de la cohorte de pacientes del INNN, donde se describen los medicamentos y las marcas comerciales que utilizan dichos pacientes, para valorar el costo de los 6 meses de tratamiento previos para entrar al modelo, se tomaron de los costos promedio de venta al consumidor en tres farmacias del D.F. (San Pablo, Superama y Farmatodo¹) éstos costos fueron

¹ Los precios fueron tomados de aquellas farmacias que tuvieran el precio de mostrador disponible en las paginas de internet, existiendo una variación en el costo de +- \$25.00

consultados en las páginas de internet de dichas farmacias el 27 de julio de 2014 (81) (82) (83), se consultaron costos de venta al público debido a que los pacientes son los responsables de adquirir sus medicamentos, la dosis que se consideró fue la que reportan los ensayos clínicos así como la práctica clínica del INNN. Cabe mencionar que también se describe el costo que genera el uso de amantadina para el tratamiento de discinesias (reacción adversa ocasionada por levodopa) (18), asumiendo que se administra el mismo tiempo que levodopa (6 meses).

Los costos de las consultas médicas, historia clínica, examen psicológico y pruebas diagnósticas se valoraron mediante el tabulador de costos proporcionado por el INNN y se tomó el costo correspondiente al nivel 6 debido a que son los que más se aproximan a los costos unitarios para tercer nivel de atención médica del Instituto Mexicano del Seguro Social (84) de tal forma que estos costos se asemejan lo más posible al costo real., el número de consultas médicas y pruebas diagnósticas que recibe cada uno de los pacientes es de 2 veces por año (estos datos se obtuvieron de la práctica médica del INNN). Los costos se describen en las siguientes tablas:

Tabla 19 Costos de consultas y trámites correspondientes en los pacientes del INNN en un período de 1 año (2014)

Concepto	Costo	Cantidad*	Total	Fuente
Consulta de primera vez	\$752.00	1	\$752.00	Costos INNN, 2014
Consulta subsecuente	\$752.00	1	\$752.00	Costos INNN, 2014
Preconsulta	\$752.00	1	\$752.00	Costos INNN, 2014
Historia clínica	\$941.00	1	\$941.00	Costos INNN, 2014
Estudio psicológico completo	\$2,257.00	2	\$4,514.00	Costos INNN, 2014
		Costo Total Primer Año	\$7,711.00	
		Costo Años Consecutivos	\$6,018.00	

*2 pruebas anuales según la práctica clínica del INNN

Fuente: Adaptado del tabulador de costos del INNN 2014

Tabla 20. Costos de las pruebas diagnósticas y exámenes generales, para los pacientes con EP en un período de 1 año

Concepto	Costo	Cantidad	Total	Observaciones	Fuente
Resonancia Magnética	\$941.00	2	\$1,882.00	2 pruebas anuales	Costos INNN
Chequeo General	\$1,317.00	2	\$2,634.00	2 pruebas anuales	Costos INNN
IRM Cráneo	\$3,850.00	2	\$7,700.00	2 pruebas anuales	Costos INNN
Medio de contraste	\$2,821.00	2	\$5,642.00	2 pruebas anuales	Costos INNN
		Costo Total	\$17,858.00		

Fuente: Adaptado del tabulador de precios del INNN, 2014

Tabla 21. Costos del tratamiento promedio por paciente para la EP para un período de 6 meses

Concepto	Dosis	Caja con (tab)	Costo unitario	Costo 6 meses	Fuente
Levodopa (Cloisone 250mg)	250mg c/12	100	733.88	\$1,981.48	Farmatodo San Pablo Superama
Pramipexol (Sifrol 0.5mg)	0.5mg c/8h	30	581.34	\$10,464.12	Farmatodo San Pablo Superama
Rasagilina (Azilect 1mg)	1mg c/24h	30	2681.84	\$16,091.04	Farmatodo San Pablo Superama
Selegilina (Niar 5mg)	5mg c/12h	20	563.215	\$10,137.87	Farmatodo San Pablo Superama

Tabla 22. Costos del tratamiento de discinesias en los pacientes con EP del INNN durante un período de 6 meses

Concepto	Dosis	Caja con (tab)	Costo Caja	Costo 6 meses	Fuente
Amantadina (Cloisone 100mg)	100mg	30	238.44	\$1,430.64	Farmatodo San Pablo Superama

Fuente: Adaptado de las recomendaciones de (18)

8.8 Análisis de costo-efectividad y razón de costo efectividad incremental (RCEI)

El resultado principal del estudio se presenta como la razón costo-efectividad incremental. Dicha razón se obtiene al dividir el costo neto total (diferencia de costos entre las dos opciones de tratamiento) entre la efectividad (diferencia de los resultados de efectividad clínica de las dos opciones de medicamentos). La RCEI se estima con la siguiente fórmula (47):

$$RCEI = \frac{\text{Costo promedio del tratamiento X} - \text{Costo promedio del tratamiento Y}}{\text{Efectividad promedio del tratamiento X} - \text{Efectividad promedio del tratamiento Y}}$$

En este estudio, la efectividad se midió años de vida ganados y los costos se miden en términos monetarios. La RCEI se interpreta como la inversión que es necesaria para lograr un año de vida ganado con el medicamento A en comparación con levodopa.

8.9 Análisis de sensibilidad

Con el objetivo de probar la robustez del modelo y manejar la incertidumbre de los parámetros, se realizó un análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico, modificando aquellos parámetros asociados con incertidumbre (variables de precios [incluyendo costos institucionales], eficacias de los medicamentos evaluados y utilidad) de manera que se observe la variación en los resultados y verificar que se mantenga la coherencia con los resultados del caso base de acuerdo con la guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México (68).

8.9.1 Análisis de Sensibilidad Determinístico

Este tipo de análisis consiste en analizar en qué forma se modifican los resultados de la evaluación económica al incorporar un rango de uno o varios parámetros, en este caso se realizó un análisis de sensibilidad univariado, donde los parámetros que se modificaron fueron los costos de los medicamentos utilizados para el

tratamiento de la EP utilizando un porcentaje de variación de +-5% y +-3% según lo indicado en (68), así como los útiles y los costos institucionales de los medicamentos, véase las siguiente tablas.

Tabla 23. Análisis de sensibilidad determinístico costos y útiles

Parámetros	Caso base	Variación
Costo Levodopa	\$1,981.48	-5%
		-3%
		3%
		5%
Costo Pramipexol	\$10,464.12	-5%
		-3%
		3%
		5%
Costo Rasagilina	\$16,091.04	-5%
		-3%
		3%
		5%
Costo Selegilina	\$10,137.87	-5%
		-3%
		3%
		5%
Útil del estadio H&Y 1	0.94	-5%
		-3%
		3%
		5%
Útil del estadio H&Y 2	0.88	-5%
		-3%
		3%
		5%
Útil del estadio H&Y 2.5	0.88	-5%
		-3%
		3%
		5%
Útil del estadio H&Y 3	0.83	-5%
		-3%
		3%
		5%
Útil del estadio H&Y 4	0.79	-5%
		-3%

		3%
		5%
Útil del estadio H&Y 5	0.66	-5%
		-3%
		3%
		5%

Tabla 24. Análisis de sensibilidad determinístico costos institucionales

Medicamento	Costo Institucional	Fuente
Levodopa	\$405.00	Costos Unitarios IMSS 2014
Pramipexol	\$5,022.73	Compranet 2014
Rasagilina	\$25,677.75	Compranet 2014
Selegilina	\$4,797.60	Costos Unitarios IMSS 2014
Amantadina	\$2,427.00	Costos Unitarios IMSS 2014

Fuente: Adaptado de (85), (86).

8.9.2 Análisis de sensibilidad probabilístico distribución beta y gama

El propósito del análisis probabilístico es evaluar aquellos parámetros que tienen más incertidumbre y determinar si la presencia de variaciones en éstos, podrían afectar los resultados, tales como costos, efectividad y costo-efectividad, (75). En general se considera a los parámetros como variables aleatorias, las cuales pueden tomar un rango de valores definidos por la distribución asignada (47),

La función de distribución de los parámetros se especifica en las tablas que se describirán a continuación, es de suma importancia que la distribución refleje la naturaleza de los datos por tal razón las probabilidades de transición se ajustaron a una distribución beta que de forma natural representa la incertidumbre en un parámetro cuando los datos son de tipo binomial, es decir se encontrarán en un intervalo de 0 a 1, lo que la hace muy apropiada para modelar proporciones y se utiliza para reflejar la probabilidad de dos eventos mutuamente excluyentes (75) (87).

En el caso de los costos se dice que son parámetros altamente sesgados como resultado de que pocos pacientes incurren de forma desproporcionada en valores muy altos respecto al resto (88). Estos datos se ven obligados a no ser negativos y se componen de los recursos ponderados por los costos unitarios, suelen ser representados por la distribución Poisson en los métodos estadísticos estándares y la distribución gamma tiene una especial relación con la distribución Poisson en la estadística bayesiana (la gamma se conjuga a la Poisson, lo cual significa que las distribuciones de parámetros posteriores para datos Poisson se caracterizan por distribución gama), sugiriendo que la distribución gamma que está limitada en el intervalo de 0 a $+\infty$ puede ser utilizada para representar la incertidumbre de los costos (87) (75).

Tabla 25. Datos utilizados para el análisis de sensibilidad probabilístico

Parámetro	Probabilidad	Error Estándar	Distribución	Alfa	Beta
Transición a 12 meses					
Estadio 1 > Estadio 1	0.677	0.02	Beta	369.423	176.253
Estadio 1 > Estadio 2	0.323	0.02	Beta	176.253	369.423
Estadio 2 > Estadio 2	0.926	0.02	Beta	157.707	12.602
Estadio 2 > Estadio 2.5	0.074	0.02	Beta	12.602	157.707
Estadio 2.5 > Estadio 2.5	0.672	0.02	Beta	369.626	180.413
Estadio 2.5 > Estadio 3	0.328	0.02	Beta	180.413	369.62688
Estadio 3 > Estadio 3	0.76	0.02	Beta	345.8	109.2
Estadio 3 > Estadio 4	0.24	0.02	Beta	109.2	345.8
Estadio 4 > Estadio 4	0.82	0.02	Beta	301.76	66.24
Estadio 4 > Estadio 5	0.18	0.02	Beta	66.24	301.76
Estadio 5 > Estadio 5	1	0.02	Beta	-1	0
Transición a 24 meses					
Estadio 1 > Estadio 1	0.399	0.02	Beta	238.800	359.696
Estadio 1 > Estadio 2	0.601	0.02	Beta	359.696	238.800
Estadio 2 > Estadio 2	0.803	0.02	Beta	316.765	77.712
Estadio 2 > Estadio 2.5	0.197	0.02	Beta	77.712	316.765
Estadio 2.5 > Estadio 2.5	0.508	0.02	Beta	316.910	306.929
Estadio 2.5 > Estadio 3	0.492	0.02	Beta	306.929	316.910
Estadio 3 > Estadio 3	0.483	0.02	Beta	301.043	322.234
Estadio 3 > Estadio 4	0.517	0.02	Beta	322.2344675	301.0430325

Estadio 4 > Estadio 4	0.555	0.02	Beta	342.1228125	274.3146875
Estadio 4 > Estadio 5	0.445	0.02	Beta	274.3146875	342.1228125
Estadio 5 > Estadio 5	1				
Transición a 36 meses					
Estadio 1 > Estadio 1	0.167	0.02	Beta	57.9118425	288.8656575
Estadio 1 > Estadio 2	0.833	0.02	Beta	288.8656575	57.9118425
Estadio 2 > Estadio 2	0.699	0.02	Beta	366.9732525	158.0242475
Estadio 2 > Estadio 2.5	0.301	0.02	Beta	158.0242475	366.9732525
Estadio 2.5 > Estadio 2.5	0.283	0.02	Beta	143.2765325	363.0009675
Estadio 2.5 > Estadio 3	0.717	0.02	Beta	363.0009675	143.2765325
Estadio 3 > Estadio 3	0.295	0.02	Beta	153.0865625	365.8509375
Estadio 3 > Estadio 4	0.705	0.02	Beta	365.8509375	153.0865625
Estadio 4 > Estadio 4	0.343	0.02	Beta	192.8954825	369.4820175
Estadio 4 > Estadio 5	0.657	0.02	Beta	369.4820175	192.8954825
Estadio 5 > Estadio 5	1				
Transición a 48 meses					
Estadio 1 > Estadio 1	0.028	0.02	Beta	1.87712	65.16288
Estadio 1 > Estadio 2	0.972	0.02	Beta	65.16288	1.87712
Estadio 2 > Estadio 2	0.582	0.02	Beta	353.38458	253.80542
Estadio 2 > Estadio 2.5	0.418	0.02	Beta	253.80542	353.38458
Estadio 2.5 > Estadio 2.5	0.213	0.02	Beta	89.0505075	329.0269925
Estadio 2.5 > Estadio 3	0.787	0.02	Beta	329.0269925	89.0505075
Estadio 3 > Estadio 3	0.155	0.02	Beta	50.5978125	275.8396875
Estadio 3 > Estadio 4	0.845	0.02	Beta	275.8396875	50.5978125
Estadio 4 > Estadio 4	0.153	0.02	Beta	49.4155575	273.5619425
Estadio 4 > Estadio 5	0.847	0.02	Beta	273.5619425	49.4155575
Estadio 5 > Estadio 5	1				
Transición a 60 meses					
Estadio 1 > Estadio 1	0	0.02	Beta	0	-1
Estadio 1 > Estadio 2	1	0.02	Beta	NA	NA
Estadio 2 > Estadio 2	0.528	0.02	Beta	328.43712	293.60288
Estadio 2 > Estadio 2.5	0.472	0.02	Beta	293.60288	328.43712
Estadio 2.5 > Estadio 2.5	0.213	0.02	Beta	89.0505075	329.0269925
Estadio 2.5 > Estadio 3	0.787	0.02	Beta	329.0269925	89.0505075
Estadio 3 > Estadio 3	0.078	0.02	Beta	13.94562	164.84438
Estadio 3 > Estadio 4	0.922	0.02	Beta	164.84438	13.94562
Estadio 4 > Estadio 4	0.153	0.02	Beta	49.4155575	273.5619425
Estadio 4 > Estadio 5	0.847	0.02	Beta	273.5619425	49.4155575

Estadio 5 > Estadio 5	1				
Utilidad					
Paciente con EP	0.87	0.02	Beta	245.1225	36.6275
H&Y 1	0.94	0.02	Beta	131.6	8.4
H&Y 2	0.88	0.02	Beta	231.44	31.56
H&Y 2.5	0.88	0.02	Beta	231.44	31.56
H&Y 3	0.83	0.02	Beta	291.9525	59.7975
H&Y 4	0.79	0.02	Beta	326.8625	86.8875
H&Y 5	0.66	0.02	Beta	369.6	190.4
Evento Adverso (Levodopa)					
Discinesias	0.074	0.02	Beta	12.60294	157.70706
Costos					
Estadios de H&Y					
Estadio H&Y 1	\$ 47,188.70	47,188.70	Gamma	1	47,188.70
Estadio H&Y 2	\$ 51,256.17	51,256.17	Gamma	1	51,256.17
Estadio H&Y 2.5	\$ 51,256.17	51,256.17	Gamma	1	51,256.17
Estadio H&Y 3	\$ 50,076.37	50,076.37	Gamma	1	50,076.37
Estadio H&Y 4	\$ 64,110.47	64,110.47	Gamma	1	64,110.47
Estadio H&Y 5	\$ 47,030.69	47,030.69	Gamma	1	47,030.69
Medicamentos					
Levodopa	\$ 1,981.48	1,981.48	Gamma	1	1,981.48
Pramipexol	\$ 10,464.12	10,464.12	Gamma	1	10,464.12
Rasagilina	\$ 16,091.04	16,091.04	Gamma	1	16,091.04
Selegilina	\$ 10,137.87	10,137.87	Gamma	1	10,137.87
Amantadina	\$ 1,430.64	1,430.64	Gamma	1	1,430.64

9. Resultados

9.1 Medidas de eficacia:

9.1.1 Revisión Sistemática

- a) Artículos encontrados: en la siguiente tabla se muestran los artículos encontrados en las búsquedas en cada una de las bases de datos revisadas.

Tabla 26. Artículos obtenidos de la Revisión Sistemática

Base de datos	No. Artículos encontrados
PubMed	157
Cochrane	139
Imbiomed	185
Artemisa	35
Scielo	84
Medigraphics	76
Nieto Editores	11
LILACS	375
Total	1062

- b) Algoritmo de estudios seleccionados: puesto que no se encontraron artículos de ensayos clínicos que compararan todas nuestras alternativas directamente vs levodopa, se seleccionaron los estudios de ensayos clínicos que compararon dichas alternativas (pramipexol, rasagilina y selegilina) y el comparador (levodopa), con la condición de que estos estudios tuvieran un comparador en común (placebo) para poder realizar comparaciones indirectas. En la siguiente figura se puede observar el algoritmo de la selección de estudios:

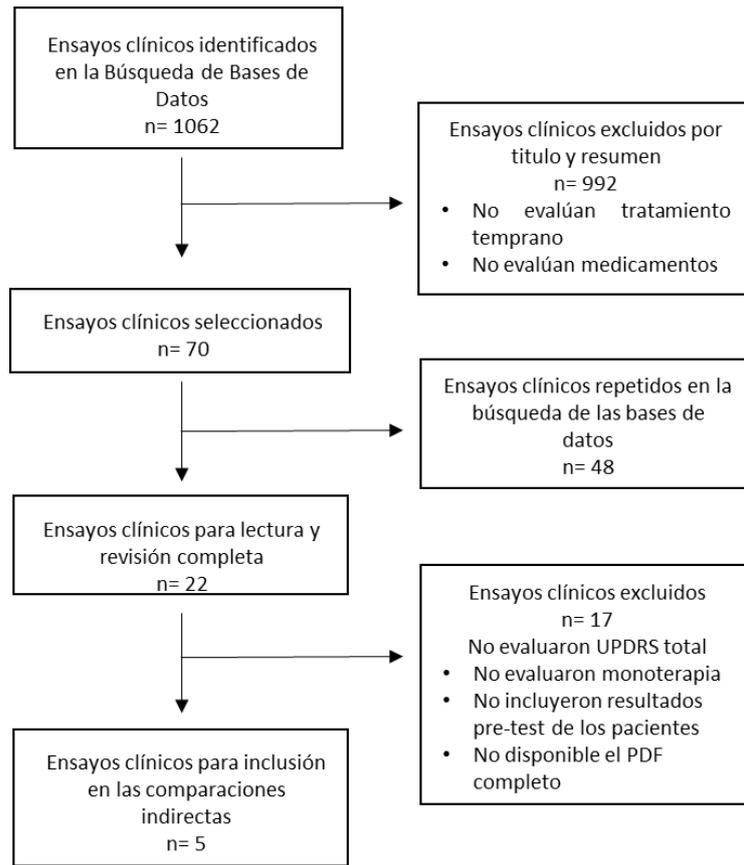


Ilustración 6. Algoritmo de búsqueda de ensayos clínicos

c) Descripción de los ensayos clínicos incluidos: en la siguiente tabla se muestra los ensayos que se incluyeron en la revisión sistemática.

Tabla 27. Descripción de los Ensayos clínicos incluidos en las comparaciones indirectas, que como se utilizaron como monoterapia para la EP, obtenidos de la RS realizada de Ene 1994 a

Autor	Comparadores	Dosis	Tiempo de estudio (meses)	Número de Pacientes	Países	Edad	Diagnóstico	Estadio HY	Medidas de eficacia	Características
Fahn, 2004 (ELLDO PA)	levodopa/carbidopa vs placebo	carbidopa-levodopa 12.5 y 50 mg TID, 25 y 100mg TID, y 50 y 200mg TID, respectivamente	40 semanas	361: 90 placebo, 92 levodopa 150mg/d, 88 levodopa 300mg/d y 91 levodopa 600mg/d	Estados Unidos y 5 sitios de Canadá	pacientes mayores de 30 años	EP temprana, dx menor a 2 años	< III	UPDRS total (I,II,III)	Mu...
Schapiro, 2013 (PROUD)	Pramipexol vs placebo	4 semanas: 0.125mg TID., seguido de 0.25mg TID finalmente 0.5mg TID	6 meses en que solo recibieron pramipexol o placebo, posteriormente fue inicio tardío para llegar a 15 meses	535: 261 y 274 pramipexol y placebo respectivamente; 62 grupo temprano y 61 en grupo tardío de pramipexol	Austria, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Japón, España, Suecia, Reino Unido y Estados Unidos	30-79 años	EP temprana	I-II	UPDRS total (I,II,III)	Mu... cor... p...

Stern, 2004	Rasagilina vs placebo	rasagilina 1mg/d, rasagilina 1mg/d 1 sem y 9 sem 2mg/d. , rasagilina 1mg/d 1 sem y 2mg/d 2 sem y 7 sem 4mg/d	10 semanas	65, 15 pacientes en el grupo 1mg, 14 pacientes en el grupo 2mg, 14 pacientes en el grupo 4mg y 13 pacientes en el grupo placebo	Estados Unidos (9 centros)	40-75 años	EP	< III	UPDRS total (I,II,III)	Mu...
Parkinson Study Group, 2002 (TEMPO)	Rasagilina vs placebo	rasagilina 1mg/d 1 año, 2mg/d 2 años, cambiar placebo después de 6 meses por rasagilina 2mg otros 6 meses	26 semanas	404 pacientes: placebo 138, rasagilina 1: 134, rasagilina 2: 132.	Estados Unidos y Canadá	mayores de 35 años	EP temprana	< III	UPDRS total (I,II,III)	...
Pálhagen, 1998	Selegilina vs placebo	10mg	6 meses	157 pacientes	Suecia	<75 años	EP temprana dx nuevo	NE	UPDRS total (I, II y III)	Mu...

9.1.2 Comparaciones Indirectas:

A continuación se muestra la red de evidencia de las alternativas evaluadas versus placebo para realizar las comparaciones indirectas.

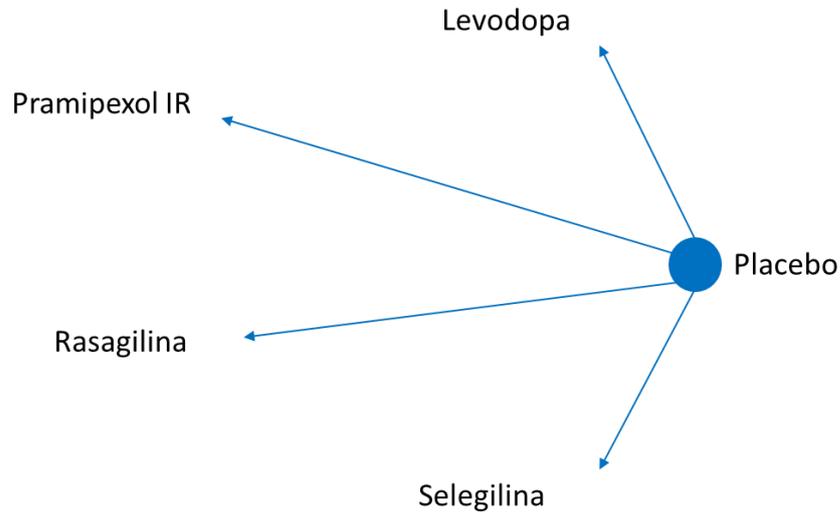


Ilustración 7. Red de evidencia del tratamiento temprano para la EP

- a) Heterogeneidad: Los ensayos clínicos descritos previamente se analizaron mediante el programa Rev Man 5.0 encontrando una heterogeneidad mediante el estadístico $I^2 = 61\%$, es decir la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad es del 61%, lo que indica una heterogeneidad moderada (89), lo cual también se confirmó por el valor de Chi^2 la cual indica que valores grandes proporcionan indicios de heterogeneidad (72) véase la siguiente figura:

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	
Fahn, 2004	0.79	6.91	241	7.8	9	70	18.0%
Pálhagen, 2006	-1.9	6.3	57	3.5	6.4	39	15.8%
Shapira, 2013	-0.5	8.72	211	4.3	8.49	200	23.0%
Stern, 2004	-2.97	5.23	43	-0.5	2.88	13	18.5%
Tempo, 2002	0.4	6.32	266	3.9	7.5	138	24.8%
Total (95% CI)			818			460	100.0%
Heterogeneity: Tau ² = 1.54; Chi ² = 10.20, df = 4 (P = 0.04); I ² = 61 %							
Test for overall effect: Z = 6.29 (P < 0.00001)							

Ilustración 8. Heterogeneidad de los ensayos clínicos

- b) Medida de eficacia de los ensayos clínicos: la medida de eficacia reportada fue la media post test, sin embargo puesto que algunos ensayos clínicos tenían múltiples brazos de tratamiento se combinaron los resultados a través del modelo de efectos fijos, los nuevos resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla, como se puede observar levodopa fue el tratamiento que reporta la mayor diferencia de medias respecto a placebo.

Tabla 28. Media post-test reportada en los ensayos clínicos que evalúan el tratamiento temprano de la EP vs placebo

Estudio	Comparador	Medida de Eficacia	n comparador	Media Post-test	Desviación Estándar
ELLDOPA, 2004	Levodopa	UPDRS (I, II, III)	241	-6.91	11.83
ELLDOPA, 2004	Placebo	UPDRS (I, II, III)	70	7.80	9.00
Shapira, 2013	Pramipexol	UPDRS (I, II, III)	211	-0.50	8.72
Shapira, 2013	Placebo	UPDRS (I, II, III)	200	4.30	8.49
Stern, 2004	Rasagilina	UPDRS (I, II, III)	43	-2.45	6.00
Stern, 2004	Placebo	UPDRS (I, II, III)	13	-0.50	2.88
Tempo, 2002	Rasagilina	UPDRS (I, II, III)	266	-3.48	6.32
Tempo, 2002	Placebo	UPDRS (I, II, III)	138	3.90	7.50
Pálhagen, 1998	Selegilina	UPDRS (I, II, III)	57	-1.90	6.30
Pálhagen, 1998	Placebo	UPDRS (I, II, III)	39	3.50	6.40

Fuente: Adaptado de (77), (78), (38), (37), (79)

- c) Comparaciones Indirectas: dados los resultados anteriores, mediante el modelo de efectos aleatorios se realizaron las comparaciones indirectas, los resultados se presentan como diferencia de medias, como se observa a continuación los valores positivos nos indican que levodopa es mejor respecto a cualquiera de las alternativas comparadas.

Tabla 29. Diferencia de medias de los Pramipexol, Rasagilina y Selegilina versus Levodopa obtenida de las comparaciones indirectas

Comparación Indirecta	Diferencia de Media UPDRS (I,II, III)ⁱ	Intervalo de Credibilidad 95%	
Placebo vs Levodopa	7	0.14	14
Pramipexol vs Levodopa	2.2	-7.5	12
Rasagilina vs Levodopa	3.5	-4.8	12
Selegilina vs Levodopa	1.6	-8.3	12

- d) Ranking: una de las ventajas de utilizar el análisis bayesiano es que nos indica la probabilidad de ser el mejor tratamiento, los resultados se muestran en un plano de dos dimensiones, en el eje horizontal se indican los posibles tratamientos y en el eje vertical la probabilidad para el tratamiento de asumir cada uno de los rangos posibles de acuerdo a un resultado específico, la primer fila representa el tratamiento 1, y la última el peor tratamiento, como se observa a continuación levodopa tiene la probabilidad de 60.11% de ser el mejor tratamiento, los resultados que se obtuvieron se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 30. Probabilidad de ser el mejor tratamiento que se obtuvo de las comparaciones indirectas

Tratamiento	Probabilidad de ser el mejor tratamiento
Placebo	0.00%
Levodopa	60.11%
Pramipexol	13.33%
Rasagilina	3.82%
Selegilina	22.73%

9.1.3 Seguridad del Tratamiento temprano para la EP:

Los eventos adversos reportados en los ensayos clínicos para cada uno de los comparadores se muestran a continuación, únicamente se muestran aquellos eventos con una frecuencia mayor al 5% o aquellos con significancia clínica es decir un valor de $p < 0.05$.

Tabla 31 . Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Levodopa como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP

Seguridad	Levodopa 150mg (%)	Levodopa 300mg (%)	Levodopa 600mg (%)	Placebo (%)
Discinesia*	3.3	2.3	16.5	3.3
Cefalea+	7.6	5.7	13.2	3.3
Hipertónía+	0	1.1	5.5	1.1
Infección**	0	0	6.6	1.1
Dolor de piernas++	6.5	3.4	0	7.8
Nausea***	16.3	26.1	31.9	13.3

* $p > 0.001$, + $p = 0.03$, ** $p = 0.01$, ++ $p = 0.006$, *** $p = 0.001$

Fuente: (77).

Tabla 32. Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Pramipexol como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP

Seguridad	Pramipexol (%)	Placebo (%)
Somnolencia	11	3
Nausea	21	8
Constipación	6	7
Vértigo	11	9
Fatiga	10	8
Cefalea	7	8
Insomnio	7	3
Edema Periférico	7	1
Nasofaringitis	6	5
Dolor de espalda	5	5
Depresión	5	4
Alucinaciones	5	1
Diarrea	3	5

Diferencia entre eventos adversos entre grupo de pramipexol y placebo $p = 0.03$

Fuente: (78)

Tabla 33. Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Rasagilina como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP reportados en el estudio de Stern y cols.

Seguridad	Rasagilina (%)	Placebo (%)
Dolor	30	15
Cefalea	26	31
Vértigo	23	15
Infección	12	31
Diarrea	12	23
Insomnio	12	0
Parestesia	12	0
Nausea	7	8
Somnolencia	5	0

Diferencia entre eventos adversos entre grupo de pramipexol y placebo $p=0.36$

Fuente: (38)

Tabla 34. Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Rasagilina como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP reportados en el estudio TEMPO

Seguridad	Rasagilina (%)	Placebo (%)
Infección	15.4	15.9
Cefalea	13.2	10.1
Daño Accidental	7.5	10.1
Vértigo	7.1	10.9
Astenia*	4.5	10.9
Nausea	6	7.2
Artralgia	7.1	4.3
Dolor Espalda	5.6	5.1
Dolor	5.3	5.8

Para todos los adversos intervención vs placebo $p=0.05$, * $p=0.03$

Fuente: (79)

Tabla 35. Eventos adversos reportados en el ensayo clínico que evalúa Selegilina como monoterapia para el tratamiento temprano de la EP

Seguridad	Selegilina (%)	Placebo (%)
Nausea	23.6	10.1
Diarrea	8.3	8.7

Alucinaciones	5.6	2.9
---------------	-----	-----

Diferencia entre eventos adversos entre grupo de pramipexol y placebo $p=0.22$

Fuente: (37)

9.1.3.1 Comparaciones indirectas de la seguridad del tratamiento temprano para la EP:

Al igual que en la eficacia, se realizaron comparaciones indirectas para evaluar la seguridad de los comparadores, los eventos adversos que se consideraron fueron náusea y alucinaciones (algunos de los cuales tuvieron mayor frecuencia en todos los comparadores), los resultados obtenidos se observan en las siguientes tablas, puesto que el intervalo de confianza contiene al 1, los resultados no son estadísticamente significativos, es decir no existe diferencia en la presencia de un evento adverso al utilizar cualquiera de las alternativas evaluadas.

Tabla 36. Comparaciones indirectas de náusea como evento adverso del tratamiento temprano de la EP

Náusea		
Comparación Indirecta	Probabilidad	Intervalo de Credibilidad al 95%
Placebo vs levodopa	0.46	(0.11, 1.9)
Pramipexol vs levodopa	1.4	(0.19,10)
Rasagilina vs levodopa	0.39	(0.060,2.7)
Selegilina vs levodopa	1.2	(0.15,10)

Fuente: resultados obtenidos del análisis de los datos de (77), (78), (38), (79), (37)

Tabla 37. Comparaciones indirectas de alucinaciones como evento adverso del tratamiento temprano de la EP

Alucinaciones		
Comparación Indirecta	Probabilidad	Intervalo de Credibilidad al 95%
Placebo vs levodopa	2.2×10^4	$(2.6 \times 10^{-9}, 1.1 \times 10^{-2})$
Pramipexol vs levodopa	1.1×10^5	$(1.3 \times 10^{-8}, 6.4 \times 10^{21})$
Rasagilina vs levodopa	5.7×10^7	$(3.3 \times 10^{-8}, 2.2 \times 10^{25})$
Selegilina vs levodopa	6.3×10^4	$(5.1 \times 10^{-9}, 3.32 \times 10^{21})$

Fuente: resultados obtenidos del análisis de los datos de (77), (78), (38), (79), (37)

9.2 Costos del tratamiento de la EP

El costo que representa la EP para cada uno de los pacientes respecto a los diferentes estadios de H&Y una vez que son diagnosticados en el INNN se representa en la siguiente tabla, este costo fue obtenido de una base de datos de pacientes con EP, cabe mencionar que incluye únicamente el costo promedio de los medicamentos utilizados por un año de tratamiento.

Tabla 38. Costos anuales de la EP por estadios de H&Y

Concepto	Estadio 1	Estadio 2	Estadio 2.5	Estadio 3	Estadio 4	Estadio 5
Costo anual por paciente Tx	\$21,619.70	\$27,380.17	\$27,380.17	\$26,200.37	\$40,234.47	\$23,154.69

Fuente: Adaptado de Base de Datos INNN

9.3 Análisis de costo-efectividad

Con un horizonte temporal de 5 años, los pacientes tratados con levodopa fueron quienes menos progresaron al estadio 5 de H&Y, obteniendo 5.048 años de vida ganados, mientras que con selegilina y pramipexol 4.1025 años de vida ganados y con rasagilina 3.1743 años de vida ganados; lo que representa una diferencia en eficacia a favor de levodopa de 0.93 años de vida ganados respecto a selegilina y pramipexol, y 1.8665 años de vida ganados respecto a rasagilina.

El uso de levodopa genera un ahorro de \$10,343.52 respecto a selegilina, un ahorro de \$10,669.93 respecto a pramipexol y un ahorro de \$17,256.04 respecto a rasagilina.

Los resultados obtenidos en el análisis de costo efectividad muestran que levodopa es una alternativa dominante (véase la siguiente tabla), puesto que con un menor costo tiene una mayor eficacia respecto a sus comparadores.

Tabla 39. Costo-efectividad del tratamiento temprano para la EP

Medicamento	Costo promedio total tras 5 años de tratamiento	Costo promedio incremental	Efectividad Años de vida ganados	Efectividad Incremental Años de vida ganados	RCEI
Levodopa	\$236,750.52		5.0408		
Selegilina	\$247,094.21	\$10,343.68	4.1025	-0.9383	Dominado
Pramipexol	\$247,420.46	\$10,669.93	4.1025	-0.9383	Dominado
Rasagilina	\$254,006.56	\$17,256.04	3.1743	-1.8665	Dominado

9.4 Análisis de costo-utilidad

Con un horizonte temporal de 5 años, los pacientes tratados con levodopa fueron quienes obtuvieron mayor calidad de vida, obteniendo un valor de 4.70 años de vida ganados ajustados a calidad de vida, mientras que con selegilina y pramipexol la utilidad es de 4.45 años de vida ganados y con rasagilina se obtuvo un valor de 4.21 años de vida ganados ajustados a calidad de vida, lo que representa una diferencia en eficacia a favor de levodopa de 0.25 respecto a selegilina y pramipexol y, 0.48 años de vida ganados ajustados a calidad de vida respecto a rasagilina.

Los resultados obtenidos en el análisis de costo utilidad muestran que levodopa es una alternativa dominante (véase la siguiente tabla), puesto que con un menor costo tiene una mayor utilidad respecto a sus comparadores.

Tabla 40. Costo utilidad del tratamiento temprano para la EP

Medicamento	Costo promedio total tras 5 años de tratamiento	Costo promedio incremental	Utilidad Años de vida ganados ajustados a calidad de vida	Utilidad Incremental Años de vida ganados ajustados a calidad de vida	RCEI
Levodopa	\$236,750.52		4.7022		
Selegilina	\$247,094.21	\$10,343.68	4.4522	-0.2500	Dominado
Pramipexol	\$247,420.46	\$10,669.93	4.4522	-0.2500	Dominado
Rasagilina	\$254,006.56	\$17,256.04	4.2147	-0.4875	Dominado

9.5 Análisis de sensibilidad

9.5.1 Análisis de sensibilidad determinístico

Para comprobar la robustez y consistencia de los resultados del caso base se realizó un análisis de sensibilidad determinístico ante cambios en el precio de las alternativas de tratamiento, y amantadina (tratamiento para las reacciones adversas de levodopa), así como también la utilidad de cada uno de los estadios de H&Y, la variación se realizó en un 3% y 5% por encima y por debajo del valor establecido en el caso base (véase la siguiente tabla). Como se puede apreciar en los resultados en cada escenario se observa consistencia en los resultados obtenidos de la RCEI respecto al caso base, es decir, para cualquier variación realizada sobre los parámetros, levodopa continúa siendo la opción costo efectiva dominante sobre las otras alternativas.

Tabla 41. Análisis de sensibilidad determinístico. Variación de los costos de las alternativas

Parámetro	Caso base	Variación	Levodopa vs selegilina	Levodopa vs pramipexol	Levodopa Vs Rasagilina
			RCEI		
Caso base			\$11,004.97	\$11,352.32	\$9,231.86
Costo promedio levodopa	\$1981.48	-5%	\$11,127.02	\$11,474.72	\$9,296.40
		-3%	\$11,084.78	\$11,432.49	\$9,275.17
		3%	\$10,958.08	\$11,305.78	\$9,211.48
		5%	\$10,915.84	\$11,263.54	\$9,190.25
Costo promedio pramipexol	\$10464.12	-5%	\$11,021.43	\$10,811.52	\$9,243.32
		-3%	\$11,021.43	\$11,034.57	\$9,243.32
		3%	\$11,021.43	\$11,703.70	\$9,243.32
		5%	\$11,021.43	\$11,926.75	\$9,243.32
Costo promedio rasagilina	\$16091.04	-5%	\$11,021.43	\$11,369.13	\$8,812.28
		-3%	\$11,021.43	\$11,369.13	\$8,984.70
		3%	\$11,021.43	\$11,369.13	\$9,501.95
		5%	\$11,021.43	\$11,369.13	\$9,674.37
Costo promedio selegilina	\$10137.87	-5%	\$10,481.20	\$11,369.13	\$9,243.32
		-3%	\$10,697.29	\$11,369.13	\$9,243.32
		3%	\$11,345.57	\$11,369.13	\$9,243.32
		5%	\$11,561.66	\$11,369.13	\$9,243.32

Costo promedio amantadina	\$1430.64	-5%	\$11,027.07	\$11,374.78	\$9,246.16
		-3%	\$11,024.81	\$11,372.52	\$9,245.03
		3%	\$11,018.05	\$11,365.75	\$9,241.62
		5%	\$11,015.79	\$11,363.49	\$9,240.49

Tabla 42. Análisis de sensibilidad determinístico. Variación de la utilidad de los estadios de H&Y

Parámetro	Caso base	Variación	Levodopa vs selegilina	Levodopa vs pramipexol	Levodopa Vs Rasagilina
			RCEI		
Caso base			\$41,298.85	\$42,602.39	\$35,343.43
H&Y 1	0.94	-5%	\$44,414.09	\$45,815.26	\$36,680.58
		-3%	\$43,140.15	\$44,501.14	\$36,152.09
		3%	\$39,722.09	\$40,975.24	\$34,654.22
		5%	\$38,700.00	\$39,920.91	\$34,182.13
H&Y 2	0.88	-5%	\$44,336.06	\$45,734.77	\$40,161.92
		-3%	\$43,095.95	\$44,455.54	\$38,105.38
		3%	\$39,759.64	\$41,013.98	\$33,031.19
		5%	\$38,759.44	\$39,982.22	\$31,627.33
H&Y 2.5	0.88	-5%	\$44,336.06	\$45,734.77	\$40,161.92
		-3%	\$43,095.95	\$44,455.54	\$38,105.38
		3%	\$39,759.64	\$41,013.98	\$33,031.19
		5%	\$38,759.44	\$39,982.22	\$31,627.33
H&Y 3	0.83	-5%	\$42,789.76	\$44,139.69	\$36,050.39
		-3%	\$42,206.42	\$43,537.94	\$35,782.20
		3%	\$40,548.06	\$41,827.27	\$35,001.05
		5%	\$40,023.86	\$41,286.54	\$34,748.19
H&Y 4	0.79	-5%	\$39,179.06	\$40,415.08	\$33,409.30
		-3%	\$40,023.48	\$41,286.14	\$34,173.36
		3%	\$42,790.21	\$44,140.15	\$36,690.69
		5%	\$43,799.46	\$45,181.24	\$37,614.29
H&Y 5	0.66	-5%	\$36,802.93	\$37,963.99	\$31,418.03
		-3%	\$38,499.91	\$39,714.51	\$32,893.87
		3%	\$44,680.59	\$46,090.17	\$38,289.78
		5%	\$47,206.74	\$48,696.01	\$40,504.57

Tabla 43. Análisis de sensibilidad determinístico. Variación de los costos de los medicamentos de acuerdo a costos institucionales

Parámetro	Caso base	Variación	Levodopa vs selegilina	Levodopa vs pramipexol	Levodopa Vs Rasagilina
			RCEI		
Caso base			\$11,004.97	\$11,352.32	\$9,231.86
Costo Levodopa	\$1981.48	\$405.00	\$11,908.25	\$12,234.17	\$18,813.70
Costo pramipexol	\$10464.12	\$5,022.73	\$10,333.35	\$5,223.32	\$17,238.80
Costo rasagilina	\$16091.04	\$25,677.75	\$10,333.35	\$10,659.27	\$26,815.93
Costo selegilina	\$10137.87	\$4,797.60	\$4,998.41	\$10,659.27	\$17,238.80
Costo Amantadina	\$1430.64	\$2,427.00	\$10,259.69	\$10,585.62	\$17,165.14

9.5.2 Análisis de sensibilidad probabilístico

El análisis de sensibilidad probabilístico se utilizó para reducir la incertidumbre del modelo y del estudio al variar parámetros importantes, como en este caso la efectividad que tendría el uso de levodopa, pramipexol, rasagilina y selegilina. Para llevar a cabo este análisis se realizó una simulación de Montecarlo con 1000 iteraciones² donde se varían todos los parámetros del modelo a través de funciones de probabilidad. En las siguientes tablas se observa cómo a pesar de variar todos los parámetros del modelo, levodopa continúa siendo una estrategia costo-efectiva y costo-útil.

Tabla 44. Análisis de sensibilidad probabilístico. Costo efectividad

Medicamento	Costo total promedio tras 5 años de tratamiento	Costo incremental	Efectividad Años de vida ganados	Incremental	RCEI
Levodopa	\$237,462.90		5.0376		
Selegilina	\$247,131.23	\$9,668.34	4.1028	-0.9347	Dominado
Pramipexol	\$247,979.78	\$10,516.88	4.1028	-0.9347	Dominado
Rasagilina	\$255,061.47	\$17,598.57	3.1738	-1.8638	Dominado

² Se seleccionó este número de iteraciones debido a que a medida que un experimento repite su frecuencia tiende a estabilizarse hacia una constante, siguiendo la regla de los grandes números que dice "al repetir un experimento aleatorio un número de veces, la frecuencia relativa de cada suceso tiende a aproximarse a un número fijo, llamado probabilidad de un suceso", de tal forma se asegura que el resultado obtenido sea el valor real.

Tabla 45. Análisis de sensibilidad probabilístico. Costo Utilidad

Medicamento	Costo total promedio tras 5 años de tratamiento	Costo incremental	Utilidad Años de vida ganados ajustados a calidad de vida	Incremental	RCUI
Levodopa	\$233,816.75		4.7090		
Selegilina	\$244,174.78	\$10,358.02	4.4594	-0.2496	Dominado
Pramipexol	\$244,394.43	\$10,577.67	4.4594	-0.2496	Dominado
Rasagilina	\$253,128.99	\$19,312.24	4.2246	-0.4844	Dominado

En el plano de dispersión (véase las siguientes ilustraciones) se ven reflejadas las 1000 iteraciones de la simulación de Montecarlo para cada intervención, así como su efectividad, utilidad y costo, asimismo, éstas se utilizaron para obtener la curva de costo-efectividad y costo-utilidad (Ilustraciones 11 y 12, respectivamente), que nos muestran la probabilidad de que levodopa sea una opción costo efectiva y costo útil respecto pramipexol, rasagilina y selegilina dependiendo de la disponibilidad a pagar del sistema de salud, en este estudio se estableció desde cero con un límite de un PIB per cápita para México, en la curva se puede observar como levodopa tiene una mayor probabilidad de ser costo-efectivo, llegando hasta un 100%.

Ilustración 9. Plano de dispersión de las simulaciones del análisis de sensibilidad probabilístico de la efectividad de Levodopa versus Pramipexol, Rasagilina y Selegilina

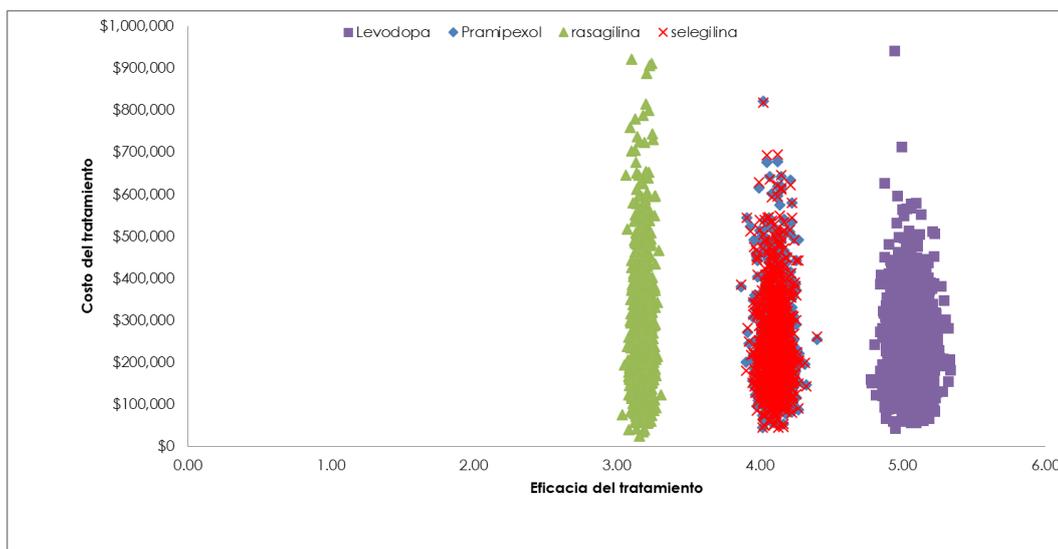
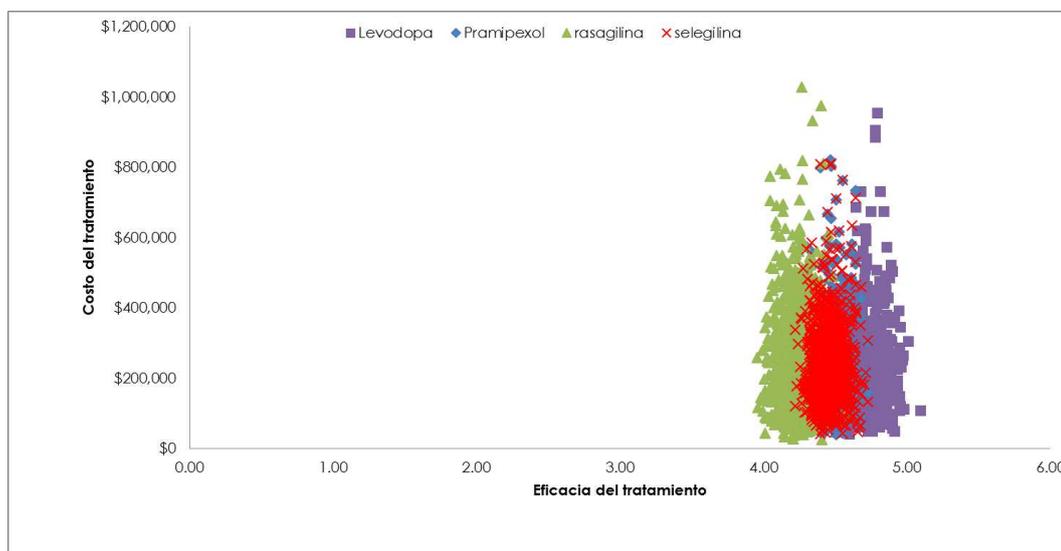


Ilustración 10. Plano de dispersión de las simulaciones del análisis de sensibilidad probabilístico de la efectividad de Levodopa versus Pramipexol, Rasagilina y Selegilina



Fuente: Elaboración propia

Ilustración 11 Curva de aceptabilidad del costo-efectividad de Levodopa versus Pramipexol, Rasagilina y Selegilina

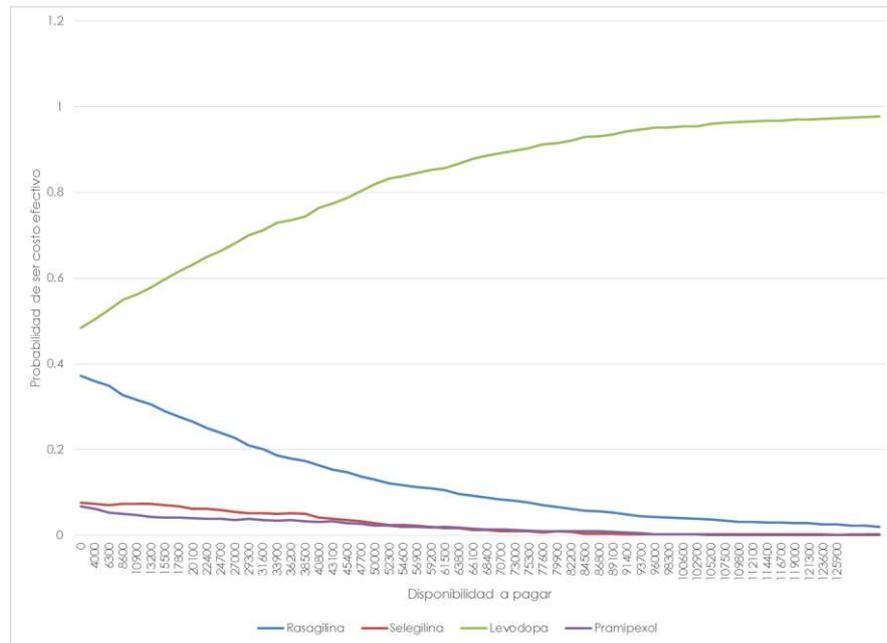
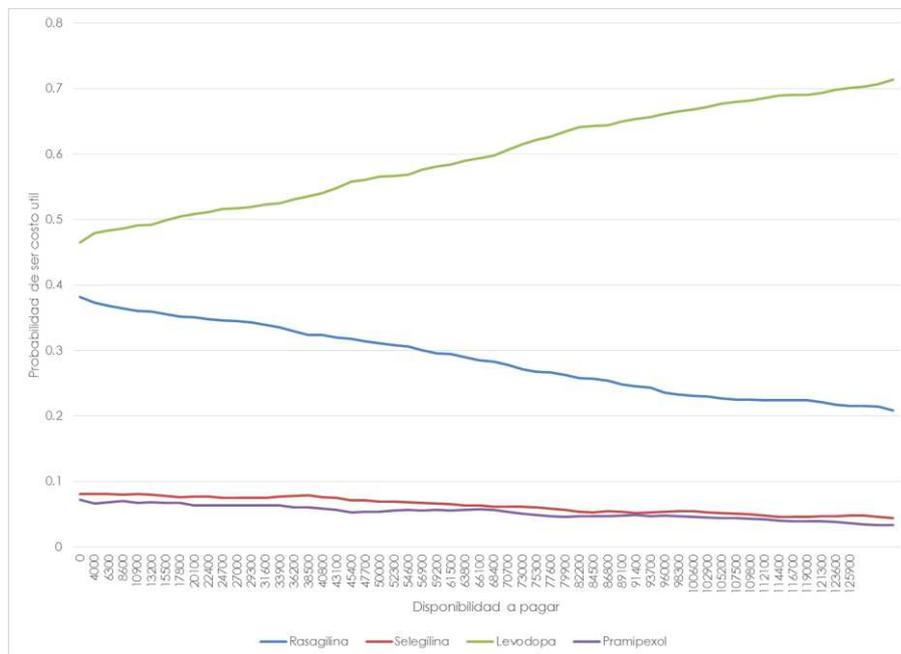


Ilustración 12. Curva de aceptabilidad del costo-utilidad de Levodopa versus Pramipexol, Rasagilina y Selegilina



10 Discusión de resultados

10.1 Comparaciones Indirectas

El tratamiento con levodopa a pesar de 40 años de su uso, continúa siendo el estándar de oro para el tratamiento de pacientes con EP, su uso mejora la tasa de sobrevivencia y la calidad de vida de los pacientes (90).

Existe un interés entre los médicos y tomadores de decisión para identificar el tratamiento más costo efectivo en un rango de alternativas disponibles. Aunque los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) proveen la mejor evidencia disponible del efecto relativo de un tratamiento o de una comparación, los ECA usualmente no incluyen todas los comparadores de interés desde la perspectiva de los tomadores de decisión (91). Este es el caso del tratamiento para la EP donde levodopa y las demás alternativas recomendadas por las guías de práctica clínica no tienen ensayos clínicos que comparen dichos fármacos de forma directa. El uso de MTC se considera un método por el cual diferentes comparaciones apareadas se evalúan de forma simultánea (91).

Dentro de las MTC se encuentran las comparaciones indirectas, una herramienta que fue utilizada en este estudio para determinar las eficacias entre los comparadores, puesto que se utilizan ensayos clínicos que no evalúan a la misma población se determinó la heterogeneidad existente entre los ECA encontrando una valor de 61%, el cual es considerado como un valor moderado (89), tras este resultado se optó por analizar las comparaciones indirectas mediante el modelo de efectos aleatorios.

Las mayores diferencias que se encontraron en los ECA son a) clínicas: un ensayo clínico (78) solo evalúa pacientes en estadios 1 y 2 a diferencia de los demás que consideran los 3 estadios de H&Y, y la media basal de la escala UPDRS en los pacientes se comportó de forma distinta en los pacientes, cabe mencionar que para el comparador rasagilina, estos pacientes fueron los que presentaron el valor más bajo, respecto de los otros comparadores cuyos valores basales se encuentran en el intervalo de 23.6 a 27.9., b) en cuanto a la heterogeneidad estadística el aspecto más representativo fue el número de pacientes incluidos en el ECA de rasagilina

(38) con una muestra de 56 pacientes, y en cuanto a c) heterogeneidad metodológica todos los ECA son doble ciego y multicéntricos, pero la mayor diferencia radica en que tres estudios (2 de rasagilina y selegilina) fueron paralelos, sin embargo los resultados analizados solo se evaluaron a un período de 6 meses en el cual aún no se asignaban los pacientes al diseño paralelo, estos aspectos son las mayores limitaciones de nuestro estudio, cabe mencionar que existen muy pocos ensayos clínicos que evalúen monoterapia para el tratamiento temprano de la EP, por lo que este estudio genera evidencia para los tomadores de decisión.

Los resultados que se encontraron demuestran que pese a la existencia de nuevos tratamientos para la EP, levodopa continúa siendo el tratamiento que logra una mayor reducción en la parte I, II y III de la escala UPDRS como monoterapia comparado con pramipexol, rasagilina y selegilina, estos resultados concuerdan con lo reportado por PD MED Collaborative Group quienes con una mediana de seguimiento de 3 años, encontraron que los pacientes muestran beneficios persistentes en las puntuaciones respecto a la movilidad cuando se inicia el tratamiento con levodopa comparada con IMAO-B y agonistas dopaminérgicos (92), en nuestro estudio después de levodopa, selegilina mostró ser el segundo mejor tratamiento para EP temprana y pramipexol el tercer mejor tratamiento, con una diferencia de 1.6 y 2.2 puntos respectivamente en la escala UPDRS, llama la atención que existe un meta-análisis que evalúa a los IMAO-B versus control, el cual reporta que estos medicamentos proveen muy poco beneficio respecto al control motor y discapacidad, sin embargo se indica que pueden disminuir las fluctuaciones motoras tardías (93). Existe otro meta-análisis que compara IMAO-B versus agentes dopaminérgicos y levodopa, concluyendo que los pacientes que utilizaron IMAO-B requirieron una mayor adición de medicamentos comparado con los que utilizaron levodopa o dopaminérgicos, así como también una reducción en las fluctuaciones motoras comparada con levodopa, pero no con agonistas dopaminérgicos, aunque estos resultados son poco convincentes debido a que únicamente se evaluaron dos ensayos clínicos y uno de ellos fue de etiqueta abierta (94). Estos últimos resultados distan de los obtenidos en este estudio, sin embargo es importante mencionar que en los ensayos clínicos que se utilizaron para la elaboración de los meta-análisis,

los pacientes podían recibir varios medicamentos para la EP, lo que no ocurrió en nuestro estudio ya que únicamente se utilizó monoterapia, rescatando la importancia de este estudio, no obstante realizar un ensayo clínico que evaluará pacientes mexicanos generaría resultados de importancia clínica y económica para los tomadores de decisión.

En este estudio también se evaluó la seguridad de los comparadores encontrando que los eventos adversos reportados para pramipexol, rasagilina y selegilina no son estadísticamente significativos, sin embargo Turnbull y cols. reportan que el uso de selegilina y rasagilina genera una mayor tendencia a retirar el medicamento debido a eventos adversos, (OR 1.72, IC 95% 0,98-3,01) (93) aunque el IC 95% indica que no existe diferencia estadísticamente significativa.

La reacción adversa más importante que se consideró fueron las discinesias reportadas por levodopa, las cuales son un inconveniente para su uso, puesto que a pesar de lograr el mejor control de los síntomas motores de la EP respecto a agonistas de dopamina e IMAO-B, la presencia de discinesias y fluctuaciones en el control motor desarrollados a largo plazo o a altas dosis de tratamiento son una de las mayores limitaciones para utilizarla en los pacientes con EP (17), sin embargo si levodopa se utiliza adecuadamente en aquellos pacientes con menor riesgo de presentar discinesias, se generarán excelentes beneficios clínicos.

10.2 Análisis de costo efectividad

Los resultados del costeo de la EP mostraron que a medida que la EP progresa los costos directos para los pacientes incrementan, sin embargo una vez que el paciente se encuentra en el último estadio de H&Y estos costos disminuyen, lo cual se asocia principalmente a que los pacientes reciben para el tratamiento de su enfermedad levodopa, un medicamento de bajo costo que es de primera elección para la fase tardía de la EP. Estos resultados concuerdan con el estudio publicado por Chrischilles y cols. (59) y el de Bach y cols. (57) donde se indica que los costos de la terapia están asociados al estadio en el que se encuentre el paciente, cabe mencionar que Bach y cols. también relacionan los costos con el tipo de inicio de la enfermedad y la duración de la EP (57), sin embargo en este estudio no pudimos

evaluar estas últimas características, debido a que únicamente se evalúa la etapa temprana de la EP, y respecto a la duración los ensayos clínicos utilizados reportan una media de seguimiento de 6 meses.

Otra parte importante del costeo son los gastos asociados a consultas médicas y exámenes de laboratorio, como se pudo observar representan aproximadamente el mismo costo que el tratamiento. Estos resultados permiten confirmar que la etapa temprana de la EP (estadios 1, 2 y 3 de H&Y) genera el mayor impacto económico para el paciente y sus familias.

En cuanto a los resultados de costo efectividad es importante mencionar que la eficacia del tratamiento se basó en las comparaciones indirectas que se realizaron en este estudio dado la falta de ensayos clínicos o meta-análisis que evaluaran de forma directa todos los comparadores, siendo una de las limitaciones de nuestra investigación, no obstante es una innovación para los tomadores de decisión. Es importante mencionar que existen muy pocos estudios tanto clínicos como económicos en donde se haga uso de esta herramienta, por lo que se demostró que las comparaciones indirectas son útiles en aquellos procesos patológicos en donde sea necesario evaluar diversos comparadores, y ayudan al tomador de decisión a determinar aquel medicamento que sea más costo efectivo, obteniendo como resultado una mejor utilización de los recursos tanto para los pacientes, familiares y el sistema de salud.

En cuanto a la medida de efectividad utilizada (años de vida ganados en pacientes sin progresión al estadio 5), se decidió utilizar este parámetro ya que la EP no ocasiona como tal la muerte pero tampoco se pueden curar los pacientes, sin embargo la progresión es inevitable y una vez que el paciente progresa al último estadio de H&Y la afectación clínica es significativa, debido a que genera discapacidad en los pacientes (permanecen en silla de ruedas o encamado) y afecta su calidad de vida.

Los resultados obtenidos en el análisis de costo efectividad demostraron que la alternativa levodopa es el medicamento más costo efectivo como monoterapia para el tratamiento temprano para la enfermedad de Parkinson, siendo la alternativa que

genera el menor costo para los pacientes tras un período de tratamiento de 6 meses y posteriormente se sigue el curso normal de la enfermedad mediante un modelaje a 5 años, es importante mencionar que también se consideró el costo del tratamiento para el evento adverso más común por el uso de levodopa (discinesias) y pese a ello, este medicamento genera un menor costo respecto a sus comparadores evaluados: selegilina, pramipexol y rasagilina. Un estudio reportado por Haycox y cols. indica que el uso de rasagilina comparado con pramipexol para el tratamiento temprano de la EP, genera una disminución en los costos y discinesias (2), estos datos difieren de los nuestros puesto que rasagilina resultó ser la alternativa con mayor costo, otro estudio reportado por Pizarro y cols. mostró que el uso de rasagilina *versus* pramipexol tiene un mayor costo, aunque una mayor efectividad respecto a años de vida ganados ajustados a calidad de vida AVACS (16). Resulta interesante recalcar que hasta el momento no existen evaluaciones económicas que comparen de forma directa todas las alternativas que se evaluaron en esta investigación.

El análisis de sensibilidad determinístico permitió demostrar que pese a la variación del costo de los comparadores y el tratamiento para las discinesias, levodopa se mantuvo como la alternativa más costo ahorradora respecto a sus comparadores. El análisis de sensibilidad probabilístico mediante la simulación de 1000 muestras aleatorias para cada uno de los comparadores mostró que levodopa continua siendo el medicamento más costo efectivo y este resultado se confirma con la curva de aceptabilidad, donde a una disponibilidad a pagar de un PIB per cápita (aproximadamente \$130,000.00) levodopa muestra la mayor efectividad a medida que aumenta la disponibilidad a pagar, observándose lo contrario con pramipexol, rasagilina y selegilina.

Una de las mayores limitaciones de nuestro estudio es que únicamente se pudo evaluar la eficacia a 6 meses dado que los ensayos clínicos utilizados tienen un período muy corto de seguimiento a los pacientes, sin embargo la efectividad medida como pacientes sin progresión al estadio 4 se evaluó a 5 años. Recientemente se publicó un estudio clínico realizado por PD MED Collaborative

Group con una media de seguimiento de 3.5 años donde los resultados demuestran que levodopa fue el medicamento que mostró los mejores resultados en los pacientes con EP, por lo que este estudio confirma los resultados que se obtuvieron en dicho ensayo clínico.

Finalmente nuestros resultados son de particular importancia para el sector salud de nuestro país ya que actualmente la industria farmacéutica está diseñando e investigando nuevas moléculas para el tratamiento de este tipo de enfermedades, en consecuencia estas nuevas alternativas llegan al mercado farmacéutico con costos muy elevados, generando un impacto económico para los pacientes que los utilizan, por lo que vale la pena realizar estudios de evaluación económica para determinar si estos medicamentos son mejores en cuanto a efectividad respecto a los ya existentes, y de esta forma apoyar a la mejor toma de decisión.

10.3 Análisis de costo utilidad

Uno de los principales objetivos del tratamiento para la EP es prevenir lo más que se pueda la progresión de la enfermedad, es decir, retrasar en lo posible la sintomatología clínica y no menos importante mejorar la calidad de vida del paciente. Por ello el objetivo de los estudios de costo utilidad permiten evaluar la calidad de vida que ofrecen los distintos tratamientos, recientemente la calidad de vida es considerada como un parámetro de suma importancia para evaluar la efectividad de un medicamento.

Un instrumento utilizado para evaluarla es el EQ-5D el cual se ha utilizado en diversos estudios de Parkinson, no siendo la excepción en el INNN, la calidad de vida en los pacientes con EP disminuye una vez que la enfermedad comienza a progresar como resultado de la alteración motora y mental, los resultados de calidad de vida en promedio por paciente indicaron que un paciente que se encuentra en el estadio 1 es el que tiene mayor calidad de vida y aquel en el estadio 5 tiene la menor calidad de vida, estos resultados son similares a los obtenidos por Schrag y colaboradores (61) obteniendo una menor calidad de vida a medida que progresa la EP aunque los valores de útiles son mucho menores que los del INNN, es decir los pacientes con EP atendidos en el INNN tienen una mayor calidad de vida

comparados con los pacientes de EP en Londres, llama la atención que en dicho estudio, la calidad de vida no solo se evaluó con el estudio EQ-5D, sino con otros dos instrumentos más, uno específico para Parkinson (PD-Q39) y otro genérico (SF36), quizá por esta razón los resultados son más específicos para los pacientes con EP.

El estudio de costo utilidad realizado demostró que la alternativa que genera mayor calidad de vida es levodopa aunque no existe una diferencia amplia en cuanto a los útiles obtenidos por cada uno de los demás comparadores. Una limitación de los útiles utilizados es que corresponden a un momento en el tiempo no específico para los pacientes, pudiendo ser al inicio, intermedio o final de la etapa temprana de Parkinson, pudiera ser que por esta situación la diferencia en los comparadores es mínima.

Un estudio reportado por Hoerger y cols., reporta que el uso de pramipexol *versus* el tratamiento estándar (levodopa) genera mayores costos pero es más efectivo, se pudo observar que la RCEI aumenta por cada AVAC ganado en pacientes con EP tardía comparado con EP temprana (60), por lo que valdría la pena realizar otra evaluación económica para EP tardía, y realizar las comparaciones correspondientes. Otro estudio realizado por Noyes y cols., indica que el uso de pramipexol *versus* levodopa genera una mayor calidad de vida (58), un aspecto relevante de este estudio es que la calidad de vida fue evaluada mediante un seguimiento de 4 años, pudiendo ser la diferencia entre nuestro estudio y el de Noyes y cols.

El análisis de sensibilidad determinístico reveló que tras la variación de los útiles obtenidos, levodopa se mantuvo como la alternativa más costo útil respecto a sus comparadores. El análisis de sensibilidad probabilístico mediante la simulación de 1000 muestras aleatorias para cada uno de los comparadores permitió corroborar que levodopa continua siendo el medicamento más costo útil. La curva de costo-utilidad mostró que a medida que aumenta la disponibilidad a pagar levodopa se mantiene como la opción más útil, para el caso de rasagilina se observó que a medida que aumenta la disponibilidad a pagar su utilidad disminuye.

Actualmente las enfermedades crónicas tienen una gran relevancia para el sector salud en nuestro país, llamando la atención que no solo se debe evaluar la eficacia de los medicamentos en valores de glucosa, presión arterial, etc., sino también considerar a la calidad de vida como un parámetro que refleja la eficacia de un medicamento en los pacientes, pese a ello en México el Consejo de Salubridad General no recomienda este tipo de estudios para las evaluaciones económicas, existiendo controversias en cuanto a su uso, aunque desde el punto de vista clínico si se determina la calidad de vida mediante el uso de instrumentos validados y con evidencia estadística se podría hacer uso de estos estudios para asegurar que además de la eficacia clínica el paciente mejorará su calidad de vida.

10.4 Limitaciones del estudio

Como se ha mencionado anteriormente este estudio tiene diversas limitaciones, entre ellas el no utilizar rotigotina como otro comparador puesto que este medicamento también se utiliza por los pacientes del INNN para el tratamiento de la EP, la razón fue porque no se encontraron ensayos clínicos que cumplieran con los criterios de inclusión seleccionados por lo que se decidió no utilizar este comparador, cabe mencionar que muy pocos pacientes tienen indicado este medicamento.

Los ensayos clínicos utilizados para las comparaciones indirectas tienen un período muy corto de seguimiento, por lo que no se pudieron extrapolar los datos del modelo a un período más amplio, de cualquier forma el objetivo de la modelización es el asemejarse lo más posible a la realidad y debido a que no hubo evidencia sólida (ensayos clínicos que compararán de forma directa las alternativas) es posible la presencia de sesgo en los resultados.

Pese a lo anterior una de las principales ventajas de nuestro estudio es que es el primero que evalúa las tres alternativas para el tratamiento de la EP (levodopa, agonistas dopaminérgicos e inhibidores de la MAO) tanto en México como a nivel internacional. Otra ventaja es el uso de las comparaciones indirectas como herramienta para evaluar la eficacia de los diversos medicamentos y finalmente es

un estudio que evalúa tanto la efectividad como la utilidad de las diversas alternativas.

11 Conclusiones

Como resultado de la investigación realizada es posible concluir que mediante el uso de herramientas tales como comparaciones indirectas y modelo de markov se demostró a través de una evaluación económica que levodopa para el tratamiento de la EP temprana generará una mayor efectividad y utilidad en los pacientes a un costo menor, comparada con el uso de pramipexol, rasagilina y selegilina, siendo de suma importancia para el sistema de salud mexicano donde se desea tener los mayores beneficios con los menores costos.

Dado que la enfermedad de Parkinson es una patología con gran repercusión clínica y económica para la sociedad y los pacientes, realizar evaluaciones económicas de su tratamiento permitirá apoyar a los tomadores de decisión sobre la alternativa más costo-efectiva y costo-útil que beneficie a ambas partes.

El tratamiento con levodopa a pesar de 40 años de su uso, continúa siendo el estándar de oro para el tratamiento de pacientes con EP, su uso mejora la tasa de sobrevivencia y la calidad de vida de los pacientes

12 Referencias

Referencias

1. Sturkenboom, I., Graff, M., Borm, G., Adang, E., Nijhuis-van der Sanden, M., Bloem, B., et al. Effectiveness of occupational therapy in Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial. 34, s.l. : *Trials*, 2013, Vol. 14, págs. 1-8.
2. Haycox, A., Armand, C., Murteira, S., Cochran, J., Francois, C. Cost effectiveness of rasagiline and pramipexole as treatment strategies in early Parkinson's disease in the UK setting: an economic Markov model evaluation. 9, s.l. : *Drugs Aging*, 2009, Vol. 26, págs. 791-801.
3. Johnson, S., Diener, M., Kaltenboeck, A., Howard, B., Siderowf, A. An Economic Model of Parkinson's Disease: Implications for slowing progression in the United States. 3, s.l. : *Movement Disorders*, 2012, Vol. 28, págs. 319-326.
4. Organización Mundial de la Salud. Organización Mundial de la Salud. [En línea] 12 de Feb de 2014. [Citado el: 07 de Feb de 2015.] <http://www.who.int/features/qa/55/es/>.
5. Organización Mundial de la Salud. OMS 2014. [En línea] [Citado el: 4 de Agosto de 2014.] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr04/es/>.
6. Posada, I., León, J., Louis, E., Trincado, R., Villarejo, A., Medrano, M., et al. Mortality from Parkinson Disease: A Population-Based Prospective Study (NEDICES). 14, s.l. : *Movement Disorders*, 2011, Vol. 26, págs. 2522-2529.
7. Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología. España : Fundación de la Sociedad Catalana de Neurología.
8. García, S., Sauri, S., Meza, D., Lucino, C. Perspectiva histórica y aspectos epidemiológicos de la enfermedad de Parkinson. 1, s.l. : *Medicina Interna de México*, 2008, Vol. 24, págs. 28-37.
9. Schneider, M., Shardell, M. Parkinson's disease and functional decline in older Mexican Americans. 5, s.l. : *Parkinsonism and Related Disorders*, 2008, Vol. 14, págs. 397-406.
10. López, J., Camacho, P. La importancia de las evaluaciones económicas de los medicamentos: el caso de metoprolol. 4, s.l. : *Revista Colombiana de Cardiología*, 2012, Vol. 19, págs. 169-171.
11. Dodel, R., Jonsson, B., Reese, J., Winter, Y., Martínez, P., Holloway, R. et al. Measurement of Costs and Scales for Outcome Evaluation in Health Economic Studies of Parkinson's Disease. 00, s.l. : *Movement Disorders*, 2013, Vol. 00, págs. 1-8.

12. Rubio, T., Sacristán, J., Badia, X., Cobo, E., García, A. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. 15, s.l. : Medicina Clínica (Barc), 2004, Vol. 122, págs. 578-583.
13. Carrera, F., Barrios, A. Análisis de sensibilidad estructural. Supl 2, s.l. : Farmacia Hospitalaria, 2011, Vol. 35, págs. 10-17.
14. Terres, R. Introducción a la utilización de los modelos de markov en el análisis farmacoeconómico. 4, s.l. : Farmacia Hospitalaria, 2000, Vol. 24, págs. 241-247.
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portalfarma.com. [En línea] [Citado el: 12 de Ago de 2014.] www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe_Parkinson_PF66.pdf.
16. Pizarro, M., Rizzoli, A., Salmerón, G., Cervantes, M., Soto, H. Evaluación económica del uso de rasagilina en etapas tempranas de la enfermedad de Parkinson desde la perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social. 6, s.l. : Revista Mexicana de Neurociencias, 2013, Vol. 14, págs. 321-327.
17. Cenetec. Diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson inicial y avanzada en el tercer nivel de atención. México : Secretaría de Salud, 2010.
18. Cervantes, A., Rodríguez, M., López, M., Estrada, I., Zuñiga, C., Otero, E., Camacho, A., González, P., Morales, H., Martínez, D. Caracterización de la enfermedad de Parkinson en México: estudio ReMePARK. 2013, Gaceta Médica de México, Vol. 149, págs. 497-501.
19. Physicians, Royal College of Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care. London : National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006.
20. Rodríguez, M., Villar, A., Valencia, C., Cervantes, A. Características epidemiológicas de pacientes con enfermedad de Parkinson de un hospital de referencia en México. 2, s.l. : Archivos de Neurociencias, 2011, Vol. 16, págs. 64-68.
21. Geografía, Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. [En línea] 2010. [Citado el: 07 de Feb de 2015.] <http://www3.inegi.org.mx/sistemas/sisept/Default.aspx?t=mdemo03&s=est&c=17500>.
22. Neurológicas, Fundación Española de Enfermedades. Informe de la fundación del cerebro sobre el impacto social de la enfermedad de parkinson en Españ. España : Fundación Española de Enfermedades Neurológicas, 2013.
23. Secretaría de Salud. Perfil epidemiológico de la Salud Mental en México. México : s.n., 2012.

24. Lang, A., Lozano, A. Parkinson's disease. 16, 1998, N Engl J Med, Vol. 339, págs. 1130-43.
25. Tolosa, E. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. España : Elsevier, 2012.
26. Lang, A., Obeso, J. Challenges in Parkinson's disease: restoration of the nigrostriatal dopamine system is not enough. 2004, Lancet Neurol, Vol. 3, págs. 309-16.
27. Chaudhuri, R., Tolosa, E., Schapira, A., Poewe, W. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. Oxford : Oxford University Press, 2009.
28. C., Mattson. Alterations in Neuromuscular Function. China : Lippincott Williams & Wilkins, 2003.
29. Gomez, M., Roldan, G., Morales, R., Pérez, G, Torner, C. Mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad de Parkinson. 1, s.l. : Arch Neurocién, 2012, Vol. 17, págs. 25-33.
30. Sohal, R., Weindruch, R. Oxidative stress, caloric restriction and aging. 5271, s.l. : Science, 1996, Vol. 273, págs. 59-63.
31. Geriatria, Guía de Buena Práctica en. Enfermedad de Parkinson. s.l. : Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad Española de Neurología, 2009.
32. Guía Clínica Enfermedad de Parkinson. s.l. : Gobierno de Chile: Ministerio de Salud, 2010.
33. Canada, Parkinson Society. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. s.l. : Canadian Journal of Neurological Sciences, 2012.
34. Drugs. [En línea] [Citado el: 2 de Mayo de 2014.] www.drugs.com.
35. Pahwa, R., Factor, A., Lyons, E. Practice Parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. s.l. : Neurology, 2006, Vol. 66, págs. 983-995.
36. Cervantes, A., Rodríguez, M., Yescas, M., Alonso, E. Fluctuaciones motoras en enfermedad de Parkinson. 12, s.l. : Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2012, Vol. 50, págs. 141-146.
37. Palhagen, S., Heinonen, E., Hagglund, J., Kaugesaar, T., Maki-Ikola, O., Palm, R. Selegiline slows the progression of the symptoms of Parkinson disease. 8, s.l. : Neurology, 1998, Vol. 66, págs. 1200-206.
38. Stern, M., Marek, K., Friedman, J., Hauser, R., LeWitt, P., Tarsy, D., et al Double-blind, Randomized, Controlled Trial of Rasagiline as Monotherapy in Early

- Parkinson's Disease Patients.. 8, s.l. : Movement Disorders, 2004, Vol. 19, págs. 916-923.
39. Gálvez, A. La farmacoeconomía en la eficiencia de la salud pública. 1, s.l. : Revista Cubana de Salud Pública, 1999, Vol. 25, págs. 81-85.
40. García, A., Navas, E., Soriano, M. Evaluación económica de intervenciones de salud pública. Suplemento 1, s.l. : Gaceta Sanitaria, 2011, Vol. 25, págs. 25-31.
41. Evaluación económica en salud: tópicos teóricos y aplicaciones en Colombia. Grupo de economía de la salud. 14, s.l. : Observatorio de la seguridad social Medellín, 2006, Vol. 5, págs. 1-14.
42. Ortún, V., Pinto, J., Puig, J. La economía de la salud y su aplicación a la evaluación. 1, s.l. : Atención Primaria, 2001, Vol. 27, págs. 62-64.
43. Herrera, M., Sosa, I. La farmacoeconomía: ¿Debe ser de interés para evaluar la eficiencia en la toma de decisiones? 1, s.l. : Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas, 2011, Vol. 40, págs. 54-66.
44. Soto, J. Hablemos de ... Farmacoeconomía. Estudios de farmacoeconomía ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? 3, s.l. : Medifam, 2001, Vol. 11, págs. 147-155.
45. Arenas, R., Tosti, A., Haneke, E. Pharmacoeconomics and aid to better decision-making. Suplemento 1, s.l. : Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2005, Vol. 19, págs. 34-39.
46. Zarate, V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. Suplemento 2, s.l. : Revista Médica de Chile, 2010, Vol. 138, págs. 93-97.
47. Drummond, M., Sculpher, M., Torrance, G., O'brien, B., Stoddart, G. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. New York : Oxford University Press, 2005.
48. Loza, C., Castillo, M., Rojas, J., Huayanay, L. Principios básicos y alcances metodológicos de las evaluaciones económicas en salud. 3, s.l. : Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, 2011, Vol. 28, págs. 518-527.
49. Ament, A., Evers, S. Cost of illness studies in health care: a comparison of two cases. 1, s.l. : Health Policy, 1993, Vol. 26, págs. 29-42.
50. Dilla, T., Sacristan, J. Evaluación económica de intervenciones sanitarias. España : s.n., 2006.
51. Soto, AJ. Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias: principios, métodos y aplicaciones en política sanitaria. Madrid, España : Springer SBM Spain, 2012.

52. Bang, H., Zhao, H. Median-Based Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). 3, s.l. : Journal of Statistical Theory and Practice, Vol. 6, págs. 428-442.
53. Muennig, P. Cost-Effectiveness Analysis in Health A Practical Approach. San Francisco : Jossey-Bass, 2008.
54. Gattani, S., Patil, A., Kushare, S. Pharmacoeconomics: a review. 3, s.l. : Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 2009, Vol. 2, págs. 15-26.
55. Rubio, C. Introducción a la utilización de los modelos de markov en el análisis farmacoeconómico. 4, s.l. : Farmacia Hospitalaria, 2000, Vol. 24, págs. 241-247.
56. Flexibility of Markov modeling for clinical pharmacoeconomics: illustration for cost-effectiveness in early p . 1, s.l. : Expert Rev Clin Pharmacol, 2012, Vol. 5, págs. 1-4.
57. Bach, P., Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Dodel, R., Wittchen, H. Impact of complications and comorbidities on treatment costs and health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. 1-2, s.l. : J Neurol Sci, 2012, Vol. 314, págs. 41-47.
58. Noyes, K., Dick, A., Holloway, R. Pramipexole and levodopa in early Parkinson's disease: dynamic changes in cost effectiveness. 12, s.l. : Pharmacoeconomics, 2005, Vol. 23, págs. 1257-70.
59. Chrischilles, A., Rubenstein, L., Voelker, D., Wallace, R., Rodnitzky, L. The health burdens of Parkinson's disease. 3, s.l. : Mov Disord, 1998, Vol. 13, págs. 406-13.
60. Hoerger, J., Bala, M., Rowland, C., Greer, M., Chrischilles, A., Holloway, R. Cost effectiveness of pramipexole in Parkinson's disease in the US. 5, s.l. : Pharmacoeconomics, 1998, Vol. 14, págs. 541-57.
61. Schrag, A., Jahanshahi, M., Quinn, N. How does Parkinson's Disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. 6, s.l. : Movement Disorders, 2000, Vol. 15, págs. 1112-1118.
62. Pla, C., García, S., Zárate, A., Hernández, M., Sauri, S., Meza, E., et al. Calidad de vida en pacientes con enfermedad de Parkinson y estimulación cerebral profunda. 1, s.l. : Medicina Interna de México, 2007, Vol. 23, págs. 7-14.
63. EuroQol Group. [En línea] 2014. [Citado el: 04 de 08 de 2014.] <http://www.euroqol.org/about-eq-5d.html>.
64. Szende, A., Oppe, M., Devlin, N. EQ-5D value sets: inventory, comparative review and user guide. Reino Unido : Springer, 2007.
65. Clarke, C. Does levodopa therapy delay death in Parkinson's Disease? A review of the evidence. 3, s.l. : Movement Disorders, 1995, Vol. 10, págs. 250-256.

66. Hely, M., Morris, J., Traficante, R. The Sydney multicentre study of Parkinson's disease: progression and mortality at 10 years. 3, s.l. : Journal Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 1999, Vol. 6, págs. 300-307.
67. Uitti, R., Ahlskog, J., Maraganore, D., Muentner, M., Atkinson, E., Cha, R., O'brien, P. Levodopa therapy and survival in idiopathic Parkinson's disease: Olmsted Country Project. 10, s.l. : Neurology, 1993, Vol. 43, págs. 1918-1926.
68. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. México : Dirección General Adjunta de Priorización, 2008.
69. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. 7, s.l. : Movement Disorders, 2003, Vol. 18, págs. 738-750.
70. CONSORT 2010: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials Annals of Internal Medicine. Consort Group. 11, s.l. : Ann Intern Med, 2010, Vol. 152, págs. 726-732.
71. Health Information and Quality Authority. Guideliness for Evaluating the Clinical Effectiveness of Health Technologies in Ireland. Dublin : Health Information and Quality Authority, 2011.
72. Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., Rothstein, H. Introduction to Meta-Analysis. Reino Unido : John Wiley & Sons, 2009. págs. 69.117-119.
73. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona : Centro Cochrane Iberoamericano, 2012.
74. Rodríguez, M., Cervantes, A., Soto, H., Díaz, J., Pizarro, M. VAS EQ-5D Utility Index in Parkinson's Disease. 3, s.l. : Value in Health, 2014, Vol. 17, pág. PND38.
75. Briggs, A., Claxton, K., Sculpher, M. Decision modelling for health economic evaluation. Estados Unidos : Oxford University Press, 2006.
76. Jiao, Y., Lin, H., Huak, Y., Hoon, S., Lok, W., Ngoh, P., et al. Progression of Parkinson's Disease as Evaluated by Hoehn and Yahr Stage Transition Times. 6, s.l. : Movement Disorders, 2010, Vol. 25, págs. 710-716.
77. Fahn, S., David, O., Ira, S. Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease. 24, s.l. : The New England and Journal of Medicine, 2004, Vol. 351, págs. 2498-2508.
78. Schapira, A., McDermott, M., Barone, P., Comella, C., Albrecht, S. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease (PROUD): a randomised delayed-start trial. 8, s.l. : Lancet Neurology, 2013, Vol. 12, págs. 747-755.

79. Parkinson Study Group. A controlled Trial of Rasagiline in Early Parkinson Disease. The TEMPO Study. 12, s.l. : Archives of Neurology, 2002, Vol. 59, págs. 1937-1943.
80. Lenz, R. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. Supl 2, s.l. : Rev Med Chile, 2010, Vol. 138, págs. 88-92.
81. Farmacia San Pablo. Farmacia San Pablo. [En línea] 27 de Jul de 2014. <http://www.farmaciasanpablo.com.mx/#/>.
82. Farmatodo. Farmatodo. [En línea] 27 de Jul de 2014. <http://www.farmatodo.com.mx/>.
83. Wal Mart de México, S.A.B. de C.V. Superama. [En línea] 27 de Jul de 2014. <http://www.superama.com.mx/superama/inicio.aspx>.
84. Diario Oficial de la Federación. Instituto Mexicano del Seguro Social Aprobación de los costos unitarios por nivel de atención médica para el año 2014. 2014.
85. Instituto Mexicano del Seguro Social. Portal de Compras del IMSS. [En línea] 2014. [Citado el: 1 de 12 de 2014.] <http://compras.imss.gob.mx/>.
86. Secretaría de la Función Pública, México. Compranet. [En línea] 2014. [Citado el: 1 de 12 de 2014.] <http://compranet-pa.funcionpublica.gob.mx/PAAASOP/buscador.jsp>.
87. Gray, A., Clarke, P., Wolstenholme, J., Wordsworth S. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care. New York : Oxford University Press, 2011.
88. Briggs, A., Nixon, R., Dixon, S., Thompson, S. Parametric modelling of cost data: some simulation evidence. 4, 2005, Health Economics, Vol. 14, págs. 421-28.
89. Molinero, L. Heterogeneidad entre los estudios incluidos en un meta-análisis. s.l. : Asociación de la Sociedad Española de Hipertensión, 2003, págs. 1-4.
90. Friedman, A. The use of levodopa in the treatment of Parkinson's Disease. 1, s.l. : Focus on Parkinson's Disease, 2005, Vol. 17, págs. 3-5.
91. Jansen, J., Bergmanb, G., Huelsc, J., Olsonc, M. Prevention of vertebral fractures in osteoporosis: mixed treatment comparison of biphosphonate therapies. 8, s.l. : Current Medical Research and Opinion, 2009, Vol. 25, págs. 1861-868.
92. PD MED Collaborative Group. Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial. s.l. : Lancet, 2014, págs. 1-10.
93. Turnbull, K., Macleod, A., Ives, N., Stowe, R., Counsell, C. Monoamine oxidase B inhibitors for early Parkinson's disease. s.l. : Cochrane Database of Systematic Review, 2005, Vol. 3.

94. Caslake, R., Macleod, A., Ives, N., Stowe, R., Counsell C. Monoamine oxidase B inhibitors versus other dopaminergic agents in early Parkinson's disease. s.l. : Cochrane Database of Systematic Reviews , 2009, Vol. 4.
95. Wells, G., Sultan, S., Chen, L., Khan, M., Coyle, D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa : Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2009.
96. Welton, N., Sutton, A., Cooper, N., Abrams, K., Ades, A. Evidence Synthesis for Decision Making in Healthcare. United Kingdom : John Wiley & Sons, Ltd, 2012. págs. 17-18.
97. Weintraub, D., Comella, C., Horn, S. Parkinson's disease Part 1. Pathophysiology, symptoms, burden and assessment. Sup 2, 2008, Am J Manag Care, Vol. 14, págs. S40-8.
98. De Rijk, M., Launer, L., Berger, K., Breteler, M., Baldereschi. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. 2000, Neurology, Vol. ., págs. S21-3.

13 Anexos

Anexo A Comparaciones Indirectas

1. Definición

Se habla de una comparación directa de dos tratamientos, por ejemplo A y C cuando está disponible un estudio comparativo de éstos, el cual idealmente sería un ensayo controlado aleatorizado, sin embargo muchos tratamientos no han sido comparados directamente o dicha evidencia es limitada o insuficiente, en estos casos, las comparaciones de tratamiento indirectas son requeridas cuando la evidencia directa no está disponible; en la situación más simple, tendríamos comparaciones directas de A *versus* C y B *versus* C, los métodos indirectos utilizan un comparador común que une a C para generar una comparación indirecta de A *versus* B, donde C puede ser placebo. Existen distintos métodos para llevar a cabo una comparación indirecta, en este caso puesto que todos nuestros comparadores tienen un comparador en común (placebo) y la red de evidencia que se forma sigue una figura de estrella, lo ideal es realizar comparaciones indirectas siguiendo la misma metodología para realizar las comparaciones de tratamiento múltiple puesto que las comparaciones indirectas entran en éste apartado (95).

2. Comparaciones de Tratamiento Múltiple

Este método se utiliza para evaluar la eficacia relativa entre dos tratamientos al combinar evidencia directa e indirecta, o puede utilizarse para realizar comparaciones simultáneas entre los tratamientos en los cuales no existen comparaciones directas, donde un tratamiento actúa como referencia (placebo) y los demás tratamientos se pueden comparar respecto al de referencia (95). MTC es una extensión del meta-análisis tradicional al incluir diferentes comparaciones apareadas entre un rango de intervenciones, con un MTC, la eficacia relativa de una intervención en particular *versus* las alternativas competidoras puede obtenerse en ausencia de comparaciones directas (91).

3. Heterogeneidad

Se puede definir como la diferencia respecto a la efectividad relativa de un tratamiento en los estudios que se incluyan en las comparaciones. Si estos resultados de los estudios son muy diferentes entonces se observa heterogeneidad y combinar los resultados puede no ser apropiado. Se han detectado tres formas de heterogeneidad: 1) estadística, donde las estimaciones de los efectos varían más de lo que se espera al azar, 2) clínica, debido a diferencias en los pacientes de poblaciones o lugares de estudio, y 3) metodológicas, que surgen de las diferencias en el diseño del estudio y análisis. Las cuales no son mutuamente excluyentes y pueden traslaparse. Es importante determinar la heterogeneidad para proveer evidencia si difieren o no los resultados del estudio. Ejemplos de medidas de heterogeneidad incluyen I^2 y el estadístico Q (71). La heterogeneidad para los ensayos clínicos se puede evaluar mediante el estadístico I^2 el cual refleja el grado de traslape de los intervalos de confianza, la escala de I^2 tiene un rango de 0-100%, definiéndose poca heterogeneidad cuando $I^2 \leq 25\%$, moderada heterogeneidad cuando $I^2 > 25\%$ y alta heterogeneidad cuando $I^2 \geq 75\%$, una ventaja es que este valor no se ve afectado por el número de estudios en el análisis (72).

4. Análisis de los datos mediante el modelo de efectos fijos o efectos aleatorios

Existen dos métodos para el análisis de los datos: efectos fijos y efectos aleatorios, en el modelo de efectos fijos se asume que el efecto de tratamiento es el mismo en cada estudio y que la variabilidad entre los estudios es debida al azar, en cambio en el modelo de efectos aleatorios se asume que el efecto de tratamiento de cada estudio varía alrededor del efecto de tratamiento promedio. La elección del modelo para su posterior análisis se basa en los resultados de heterogeneidad, cuando existe heterogeneidad significativa es decir mayor al 75% se sugiere utilizar modelo de efectos aleatorios (71).

5. Múltiples subgrupos de tratamiento

Existen ocasiones donde un solo estudio reporta datos de varias cohortes de participantes, su principal característica es que los subgrupos son independientes

el uno del otro, de manera que cada uno proporciona información única (72), en nuestro caso estas cohortes fueron clasificadas respecto a la dosis de medicamento que recibiría el paciente. Existen tres aspectos que se deben considerar:

Determinar qué grupos de intervención son relevantes para la revisión sistemática: siendo todos aquellos que se pudieran incluir en una comparación pareada de grupos de intervención que, si se investigan solos, cumplirían los criterios de inclusión de los estudios en la revisión.,

Determinar qué grupos de intervención son relevantes para un determinado meta-análisis y,

Determinar cómo se incluirá el estudio en el meta-análisis, si más de dos grupos son relevantes (73) .

Existen numerosas opciones para incluir un estudio, sin embargo lo primero que debe evitarse es hacer numerosas comparaciones del mismo estudio puesto que provoca doble recuento y crea un error de unidad de análisis, los enfoques para sortear un error de unidad de análisis para un estudio que pudiera contribuir con comparaciones múltiples correlacionadas incluyen los siguientes: 1) combinar grupos para crear una comparación única pareada (recomendado), 2) seleccionar un par de intervenciones y excluir las otras, 3) separar el grupo “compartido” en dos o más grupos con tamaños de muestra más pequeños, e incluir dos más comparaciones razonablemente independientes, 4) incluir dos o más comparaciones correlacionadas y tener en cuenta la correlación, dadas estas opciones se decidió combinar grupos para crear una comparación única pareada (73).

Cuando se realiza una combinación específicamente se desea calcular un efecto resumen para el impacto de la intervención de los distintos subgrupos, para dicho cálculo la media y la varianza de los datos del estudio se determinan mediante un modelo de efectos fijos de los subgrupos del estudio, donde la media ponderada se definirá con la siguiente ecuación:

$$M = \frac{\sum_{i=1}^k W_i Y_i}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

Que es, la suma de los productos $W_i Y_i$ (Y_i es el tamaño de efecto multiplicado por W_i que es el peso del estudio) dividida por la suma de los pesos (72).

Donde W_i se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$W_i = \frac{1}{V_{Y_i}}$$

Donde V_{Y_i} es la varianza dentro del subgrupo para el estudio (i).

Posteriormente se requiere calcular una varianza del efecto resumen, la cual se estima como el recíproco de la suma de los pesos, o:

$$V_M = \frac{1}{\sum_{i=1}^k W_i}$$

5.1 Tamaño de efecto

Se define como un valor el cual refleja la magnitud del efecto de tratamiento o el impacto de una intervención, por ejemplo el impacto de un tratamiento médico sobre el riesgo de infección, puede definirse también como la fuerza de una relación entre dos variables, tales como la diferencia en las puntuaciones de una prueba, o la diferencia en la tasa de cáncer en personas expuestas o no expuestas de forma pasiva al humo del cigarro. Dependiendo el tipo de datos que se tengan será el tamaño de efecto reportado (72), en este estudio el tamaño de efecto calculado fue la diferencia de medias.

6. Aproximación frecuentista o bayesiana para las comparaciones indirectas

Existen dos enfoques para la inferencia estadística, la frecuentista donde se establece que los datos son una muestra aleatoria repetible y que los parámetros son constantes, y la bayesiana la cual establece que los datos se observan a partir de la muestra, los parámetros son desconocidos y están descritos por una función de probabilidad. Un enfoque bayesiano incorpora información previa acerca de los parámetros de interés, dicha información se combina con los datos observados para generar una distribución posterior de los parámetros de interés (71).

Realizar un enfoque bayesiano para MTC se considera el método de elección debido a que permite una interpretación probabilística y conduce de forma natural la toma de decisiones, así mismo genera una clasificación de las intervenciones en relación con su capacidad de proporcionar los mejores resultados, siendo particularmente útil (91).

En el contexto del cuidado de la salud el enfoque bayesiano es el uso explícito cuantitativo de evidencia externa en el diseño, monitoreo, análisis e interpretación

de una evaluación de salud. La evidencia externa puede venir de fuentes subjetivas tales como opinión de expertos o fuentes objetivas tales como ensayos que evalúen la tecnología de salud, las principales características del enfoque bayesiano son a) flexibilidad, dado el desarrollo de la simulación de cadenas de Markov de Monte Carlo para permitir este análisis, b) eficiencia, ya que utiliza toda la evidencia relevante disponible para el parámetro de interés, c) utilidad, la interpretación de parámetros como variables aleatorias implica de forma sencilla hacer predicciones para poblaciones futuras o estudios que puedan utilizarse para la toma de decisión o en la planeación de políticas públicas, y d) ética: el uso de toda la evidencia disponible aprovecha plenamente la experiencia previa en los pacientes, y su uso en el diseño de futuros estudios sólo aleatorizará a los pacientes necesarios dadas las evidencias previas (96).

ⁱ Como se pudo observar en los intervalos de credibilidad al 95% no existe diferencia estadísticamente significativa en los comparadores que se evaluaron, sin embargo debido a que el tamaño de la muestra es muy pequeño se asume diferencia de medias estadísticamente significativa.