

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 FARMACOECONÓMICO DE LOS TRATAMIENTOS DEL INSOMNIO  
DESDE LA PERSPECTIVA DE LA SOCIEDAD MEXICANA”

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

P R E S E N T A

GUSTAVO IVAN TORRES GRANADOS  
2182800864

COMITÉ TUTORAL

Tutor: Dr. JUAN MANUEL MARTÍNEZ NÚÑEZ  
Asesor: Dra. COPYTZY CRUZ CRUZ  
Asesor: Dr. RAFAEL SANTANA MIRANDA

ABRIL, 2021

ESTUDIO FARMACOECONÓMICO DE LOS TRATAMIENTOS DEL INSOMNIO DESDE  
LA PERSPECTIVA DE LA SOCIEDAD MEXICANA

Visto Bueno (Vo. Bo.) del Comité Tutorial

Tutor: Dr. Juan Manuel Martínez Núñez:



Asesor: Dra. Copytzy Cruz Cruz:



Asesor: Dr. Rafael Santana Miranda:



Alumno: Gustavo Ivan Torres Granados (2182800864):



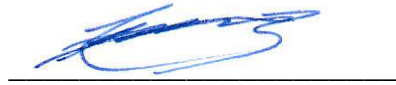
ESTUDIO FARMACOECONÓMICO DE LOS TRATAMIENTOS DEL INSOMNIO DESDE  
LA PERSPECTIVA DE LA SOCIEDAD MEXICANA

Jurado del examen de grado

Dr. Carlos Fernando Mendoza



Dr. Ulises Jiménez Correa



Dr. Juan Manuel Martínez Núñez



## RESUMEN

*Objetivo:* Se realizó un estudio de costo-efectividad comparando tres esquemas de tratamiento farmacológico del insomnio crónico asociado a depresión y ansiedad desde la perspectiva de la sociedad mexicana.

*Diseño:* Estudio observacional de serie de casos con colecta de información prolectiva.

*Lugar:* Clínica de Trastornos del Sueño de la Facultad de Medicina de la UNAM (CTS-UNAM).

*Participantes:* 117 pacientes (54.70% mujeres y 45.30% hombres) diagnosticados con insomnio asociado a trastornos anímicos.

*Esquemas de tratamiento:* 1) Combinación de neuromodulador más antidepresivo 2) Combinación de antidepresivos 3) Monoterapia de antidepresivos.

*Medidas y resultados:* El estudio incluyó la evaluación de costos y eficacia asociados al tratamiento mediante la aplicación de un cuestionario de costos estructurado, la Escala de Atenas de Insomnio (EAI) y la determinación de la disminución de la gravedad del insomnio (DGI). Los costos y efectividad se analizaron con un modelo de Monte Carlo. Los costos médicos directos (\$21,205.08) y los costos indirectos (\$13,683.35) constituyeron la mayor parte del costo total anual de tratamiento por paciente. El tratamiento con mejor relación costo-efectividad (C-E) fue el esquema con un solo antidepresivo con una relación de \$27,949.63/0.29 unidades de efectividad. La razón costo-efectividad incremental (ICER, por sus siglas en inglés) mostró que se requiere gastar adicionalmente \$163,906.20 por cada unidad de efectividad en comparación con el tratamiento neuromodulador más antidepresivo.

*Conclusión:* El esquema de tratamiento con un solo antidepresivo es más costo efectivo (CE) comparado con los otros dos esquemas de tratamiento.

## AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

El presente trabajo de investigación se realizó mediante un proyecto de colaboración entre la Clínica de Trastornos del Sueño de la Facultad de Medicina de la UNAM, y la Maestría en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad Autónoma Metropolitana.

Este proyecto recibió apoyo económico del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) mediante el otorgamiento de la beca número 706487.

## AGRADECIMIENTO PERSONALES

Quiero expresar mi gratitud al Dr. Juan Manuel Martínez Núñez, a la Dra. Copytzy Cruz Cruz y al Dr. Rafael Santana Miranda por su gran apoyo brindado a lo largo de estos años, así como su valioso conocimiento con el cual se realizó este proyecto.

De igual forma quiero agradecer a mis padres Oliva y Doro, y a mi hermana Bri por demostrarme su cariño y apoyo en todo momento. Gracias a esto, hoy concluyo una etapa importante de mi vida y me anima a seguir avanzando en busca de más retos.

Por último, quiero agradecer a mi prometida Leslie por su amor y comprensión durante estos años.

## ÍNDICE

	Página
1	Introducción..... 8
2	Antecedentes o marco de referencia..... 10
3	Marco teórico..... 11
3.1	El insomnio: generalidades y factores de riesgo..... 11
3.2	Datos epidemiológicos sobre el insomnio..... 12
3.3	Diagnóstico del insomnio..... 16
3.4	Tratamientos del insomnio..... 18
3.4.1	Tratamiento no farmacológico..... 18
3.4.2	Tratamiento farmacológico..... 20
3.5	Carga económica del insomnio..... 27
3.6	Consecuencias del insomnio..... 29
3.7	Estudios de costo efectividad sobre el insomnio..... 31
4	Planteamiento del problema..... 34
5	Hipótesis..... 34
6	Objetivos..... 35
7	Materiales y métodos..... 35
7.1	Diseño del modelo..... 36
7.2	Descripción de la muestra y tratamientos..... 38
7.3	Efectividades de los tratamientos..... 39
7.4	Utilización de recursos y costos..... 40
7.5	Análisis del modelo..... 43
7.6	Consideraciones éticas ..... 44
8	Resultados y discusión..... 44
9	Conclusiones..... 72
10	Referencia..... 73
11	Anexos..... 82

## 1. INTRODUCCIÓN

El insomnio se define como la dificultad para conciliar o mantener el sueño, cuando éste no es restaurador o es de pobre calidad, ocurre a pesar de tener las condiciones adecuadas para dormir y se presenta por lo menos durante un mes. <sup>(1)</sup> El insomnio se puede clasificar en agudo o crónico dependiendo de la duración de los síntomas. <sup>(2)</sup> El insomnio puede relacionarse a trastornos psiquiátricos como ansiedad y depresión. <sup>(2)</sup> Un insomne tiene entre 10 y 17 veces más probabilidades de tener depresión y ansiedad en comparación con personas con un sueño normal. <sup>(2)</sup> La edad, sexo, estado civil, cambios en el entorno, educación son factores de riesgo de insomnio. <sup>(3)</sup>

En Estados Unidos de América (EUA) se ha reportado que el insomnio afecta entre el 20% y 25% de los adultos mayores. <sup>(4)</sup> En Europa Oriental 20% de una muestra de trabajadores adultos en general presentaron problemas de insomnio en el 2017. <sup>(5)</sup> En Asia la prevalencia de insomnio en el año 2016 fue de 35.9% en adultos, particularmente en mujeres. <sup>(6)</sup> En México, en el año 2016 alrededor del 39.2% de la población reportó haber presentado algún trastorno del sueño, y el insomnio fue el segundo trastorno más frecuente, afectando principalmente a mujeres de mediana edad (30 y 40 años). <sup>(7)</sup>

El insomnio es una causa importante de consultas médicas, disminuye la calidad de vida, el rendimiento escolar e intelectual, y también aumenta el riesgo de sufrir accidentes. <sup>(8)</sup> El insomnio es un factor directo de accidentes vehiculares. <sup>(4)</sup> Se ha reportado que al menos el 9% de la población se ha quedado dormida mientras conduce y el 4.1% ha sufrido al menos un accidente vehicular. <sup>(4)</sup> Del mismo modo entre conductores de camión, la prevalencia de insomnio fue de 27.5%. <sup>(9)</sup> Asimismo, el 2.0% de conductores que sufrieron un accidente automovilístico tuvieron problemas de insomnio. <sup>(10)</sup>

Por otro lado, se ha señalado una relación entre los síntomas del insomnio y el aumento de riesgo de sufrir accidentes laborales, así como reducción de la productividad, bajo desarrollo profesional y ausentismo en exceso en el área de trabajo. <sup>(11)</sup> En un estudio



realizado en mujeres, se encontró que 12.2% reportó haber tenido un accidente laboral y 6.3% requirió de un permiso por incapacidad laboral. <sup>(12)</sup>

El insomnio tiene un impacto económico importante, en los EUA se ha estimado una carga económica de \$100 mil millones de dólares por año, en donde 67 mil millones fueron por disminución del desempeño laboral y \$32 mil millones por accidentes. <sup>(13)</sup> Además, para pacientes con insomnio los costos asociados al tratamiento incluyeron aquellos relacionados con medicamentos, consultas médicas, terapias, pago de transporte, así como el riesgo de sufrir algún accidente, este último se considera como un costo indirecto. <sup>(8)</sup>

La guía para el diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño de la Secretaría de Salud (SSA) establece los parámetros para el tratamiento del insomnio. <sup>(14)</sup> Actualmente hay dos alternativas. En primer lugar, el tratamiento cognitivo conductual (TCC), son hábitos y rutinas relacionadas con el sueño que promueve horarios programados para dormirse, levantarse, tomar siestas, ver la televisión, cenar, leer, irse a la cama, hacer actividad física, trabajar, entre otras actividades. <sup>(14)</sup> Se recomienda disminuir el consumo de sustancias activadoras del sistema nervioso central, evitar la luz emanada de aparatos electrónicos antes de acostarse, evitar cenas copiosas o irritantes previo a dormir, etc. <sup>(14)</sup> El insomnio agudo suele resolverse con estas medidas de higiene de sueño, y en ocasiones con el uso por tiempo limitado de fármacos hipnóticos no benzodiazepínicos como zopiclona, zolpidem y zaleplón. <sup>(14)</sup> Existe una alta prescripción institucional y privada por medicamentos benzodiazepínicos como clonazepam, triazolam, midazolam y alprazolam. La prescripción de antidepresivos obedece a la clínica compatible con trastornos de ánimo. <sup>(14)</sup>

Una parte importante de la población mexicana padece insomnio y la posibilidad de sufrir accidentes vehiculares aumenta con este padecimiento. Existen diferentes tratamientos farmacológicos y no farmacológicos para tratarlo, los cuales suelen ser costosos y se desconoce cuál de ellos es más CE. Adicionalmente, en México existen pocos estudios que evalúen la carga económica de los tratamientos para el insomnio. El objetivo de este

estudio fue determinar la relación C-E de los diferentes tratamientos para el insomnio comórbido a ansiedad y depresión en la CTS-UNAM; de esta manera se podrán crear estrategias sanitarias que mejoren las condiciones de los pacientes y contar con tratamientos que aporten el mayor beneficio al menor costo.

## 2. ANTECEDENTES O MARCO DE REFERENCIA

El insomnio es un trastorno del sueño que afecta a gran parte de la población, en específico a la población económicamente activa. <sup>(15)</sup> La prevalencia de este padecimiento es mayor en pacientes deprimidos sin tratamiento, hasta 80-90%. <sup>(15)</sup> Lo anterior contribuye al uso de recursos sanitarios y productos farmacéuticos, así como número de ausencias en el trabajo, presentismo y reducción de la productividad asociado al insomnio. <sup>(15)</sup>

La limitación de estudios de tipo costo-efectividad que evalúen los tratamientos farmacológicos del insomnio puede deberse a la heterogeneidad y subjetividad natural del insomnio; la baja sensibilidad de los instrumentos utilizados para medir los beneficios del tratamiento; y los pocos ensayos clínicos disponibles. <sup>(16)</sup> Otro gran aspecto en torno al insomnio y la poca evidencia de estudios farmacoeconómicos (FE) es la variedad de fármacos que se emplean como terapia. <sup>(2)</sup> Se han utilizado barbitúricos, hipnóticos, benzodiazepinas, sedantes, entre otros. <sup>(2)</sup> A nivel institucional estas opciones están lejos de ser la primera línea de fármacos y cerca de provocar tolerancia y dependencia. Desde hace varios años, se han incorporado neuromoduladores que han desatado efectos positivos sobre el sueño. <sup>(2)</sup> Otras alternativas terapéuticas como fitofármacos o acupuntura han mostrado cierto grado de efectividad en causas específicas de insomnio y de insomnio asociado a trastornos anímicos. <sup>(17)</sup>

En los últimos años las evaluaciones económicas han tomado un papel importante en los sistemas de salud. <sup>(18)</sup> La consideración de los aspectos económicos en el campo de la medicina cada vez tiene más importancia porque el gasto en medicamentos y recursos

sanitarios es cada vez mayor, y por lo tanto se debe hacer un uso más eficiente de los escasos recursos. <sup>(18)</sup>

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 El insomnio: generalidades y factores de riesgo

De acuerdo con la American Psychiatric Association (APA) el insomnio es una enfermedad que se caracteriza por la dificultad para conciliar y mantener el sueño a pesar de tener las condiciones adecuadas. <sup>(1)</sup> Asimismo se presenta baja cantidad o calidad del sueño por lo que este no es percibido como reparador, lo que provoca deterioro de la salud en quienes lo padecen. <sup>(1, 19)</sup> El insomnio no se ha definido por una cantidad específica de la falta de sueño, sin embargo, se ha podido establecer que el insomnio crónico es aquel que se produce más de tres veces por semana durante al menos tres meses. <sup>(4)</sup> Su presencia no se puede atribuir a un solo factor específico y suele combinar factores de riesgo como alteraciones neurológicas o consumo de sustancias que lo causan y lo perpetúan. <sup>(14)</sup>

Por lo general las personas con insomnio padecen deterioro en la salud, ya que han informado que presentan síntomas de fatiga o malestar, deterioro de la memoria, así como disminución de la atención o concentración y rendimiento escolar. <sup>(12)</sup> En el insomnio se presentan alteraciones del estado de ánimo o irritabilidad, somnolencia diurna, reducción de la energía, iniciativa y emoción para realizar actividades cotidianas; de igual forma, las personas que lo padecen son más propensas a sufrir accidentes de trabajo o vehiculares, suelen cometer errores en el trabajo, sufren de dolores de cabeza, tensión y hasta problemas gastrointestinales. <sup>(12)</sup> El padecimiento de insomnio aumenta el riesgo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares, así como alteraciones inmunológicas, <sup>(20-21)</sup> además se pueden desarrollar trastornos psiquiátricos como los trastornos del estado de ánimo, de los cuales destacan los trastornos depresivos y de ansiedad. <sup>(19-22)</sup>

El insomnio se puede clasificar como primario o secundario dependiendo de la causa que lo origina. <sup>(23)</sup> Si la causa es debido a otro trastorno médico o mental se trata de insomnio primario, si la causa es uso de medicamentos o sustancias se dice que el insomnio es secundario. <sup>(23)</sup> Se ha reportado que el insomnio tiene algunos factores de riesgo entre los que se incluye edad avanzada, género (mujeres más propensas que los hombres), depresión, ansiedad, enfermedades crónicas, tabaquismo, consumo de sustancias, estilo de vida, condiciones de trabajo, nivel socioeconómico bajo, así como algunos hábitos del sueño. <sup>(3, 19, 24)</sup>

De la misma forma, el estado civil y la raza son factores importantes, ya que se ha visto que existe mayor riesgo de padecer insomnio en personas separadas o divorciadas que en personas casadas o solteras, así como mayor riesgo en personas de raza afroamericana que personas de raza blanca. <sup>(22)</sup> Se ha reportado que el dolor está asociado con el desarrollo de insomnio. <sup>(19, 24)</sup> Las personas con mayores niveles de educación presentan mayores síntomas del insomnio en comparación con individuos sin educación secundaria. <sup>(24)</sup>

### **3.2 Datos epidemiológicos sobre el insomnio**

El insomnio se ha convertido en uno de los problemas de salud más frecuentes entre la población general debido a los diferentes factores de riesgo que pueden inducirlo, así como las consecuencias que esta enfermedad provoca al estado físico y mental de las personas. <sup>(25)</sup> Por esta razón el conocimiento sobre la distribución de los trastornos del sueño entre la población general es fundamental para el desarrollo y la implementación de políticas de salud, ya que se puede obtener una mirada más cercana a la magnitud del problema a través de la estimación de las tasas de población con estos trastornos y la coexistencia con otros padecimientos. <sup>(25)</sup>

La edad juega un rol importante en el desarrollo de insomnio. <sup>(26)</sup> A pesar de que este trastorno puede afectar a cualquier grupo de edad, los adultos mayores de 65 años representan la población más susceptible, aproximadamente el 30-50% de la población

adulto. <sup>(26)</sup> Farazdaq reportó que una edad avanzada tiene asociación fuerte con este padecimiento. Sin embargo, el estudio sugiere que el proceso de envejecimiento en sí no es el responsable del insomnio, sino que las condiciones médicas crónicas, la depresión y el estado de salud percibido son los responsables. <sup>(27)</sup>

Los jóvenes que suelen pasar más tiempo en internet tienen más probabilidades de desarrollar síntomas depresivos y experimentar insomnio. <sup>(28)</sup> El uso de internet en la cama sobre todo en las noches y la luz azul emitida por las pantallas puede desempeñar un papel importante en la alteración del sueño al afectar la secreción de melatonina. <sup>(28)</sup> Es importante distinguir los diversos trastornos del sueño que existen como el síndrome de sueño insuficiente, fase retrasada del sueño y el abuso de sustancias que afectan principalmente al adolescente mayor y al adulto joven. <sup>(28, 29)</sup>

El género muestra ser determinante para el desarrollo del insomnio. <sup>(6)</sup> En distintos estudios se ha encontrado que este padecimiento frecuentemente se presenta más en las mujeres que en los hombres, hasta un 39.9% en mujeres contra un 30.4% en hombres. <sup>(6)</sup> Lo mismo ocurre en el estudio de Farazdaq donde se menciona que las mujeres son más propensas a experimentar insomnio a lo largo de sus vidas más que los hombres (61.2 % contra 38.8 %). <sup>(27)</sup>

Las principales causas por las que el insomnio afecta al género femenino son mayor riesgo de padecer depresión y ansiedad, lo cual puede estar asociado con mala calidad del sueño. <sup>(6)</sup> Mayor estrés psicosocial debido a las tareas domésticas y al cuidado de la familia atribuidas al género, independientemente de su incorporación al campo laboral profesional, lo que está asociado al desarrollo de enfermedades crónicas como los trastornos del sueño. <sup>(6)</sup> Mayor probabilidad de enviudar dada las expectativas por género. <sup>(6)</sup> De la misma forma, los cambios hormonales y la crianza de las mujeres a lo largo de la vida tienen un impacto negativo en la calidad del sueño. <sup>(24)</sup>

En distintos estudios sobre la prevalencia de los síntomas del insomnio en población estadounidense se ha encontrado que los afroamericanos son más propensos a padecer

un sueño pobre y suelen quejarse menos; del 10.29% al 28.8% de los encuestados pertenecían a este grupo, los cuales reportaron diferencias significativas en latencia del sueño, dificultad para dormirse, dificultad para mantener el sueño y despertares. <sup>(30-32)</sup>

Estos datos coinciden con lo reportado por Nam, donde menciona que los afroamericanos tienen una prevalencia más alta de trastornos del sueño que otros grupos raciales/étnicos, alrededor del 72% de los participantes informaron haber experimentado este tipo de trastornos. <sup>(33)</sup> Entre los factores que están relacionados a este fenómeno son entornos sociales y ambientales malos o deficientes, así como mala higiene del sueño. De la misma forma, los inmigrantes mexicanos, latinos, asiáticos, entre otros, reportaron menos síntomas del insomnio que los nacidos en EUA (del 16.9% al 26.5%). <sup>(31, 34)</sup>

El estado civil parece tener relación con el insomnio, en especial aquellas personas que son divorciadas o viudas. <sup>(27)</sup> En un estudio realizado en 2018 se encontró que hay una asociación positiva entre estar separado/divorciado o viudo, y el insomnio. <sup>(27)</sup> Se ha reportado que este padecimiento es más común entre este sector de la población, 44.0% de los insomnes fueron separadas/divorciadas y 58.2% viudas. <sup>(35, 36)</sup>

La clase social, el nivel educativo, los ingresos económicos y la ocupación de las personas está relacionado con el insomnio. <sup>(37)</sup> En primer lugar, se ha reportado que los síntomas del insomnio se asocian con un menor nivel de educación, ya que estas personas a menudo enfrentan un mayor estrés relacionado con el trabajo. <sup>(37)</sup> Sin embargo, Farazdaq reportó en su estudio que el insomnio es más frecuente entre las personas graduadas y con mayor ingreso económico (31.3%). <sup>(27)</sup>

La discrepancia anterior se encuentra en diferentes artículos, por lo que este fenómeno se puede explicar mejor si se toma en cuenta sus actividades laborales. <sup>(35-37)</sup> Por ejemplo, Zailinawati encontró diferencias significativas en las personas que experimentaron síntomas de insomnio según su situación laboral, 36.9% de las personas desempleadas padecían insomnio y 45.0% de los pensionados también. <sup>(35)</sup> Así mismo,

Ohayon reportó que en general las personas desempleadas tienen tasas más altas de estos síntomas, alrededor del 21.6% al 55.6%. <sup>(36)</sup> La falta de seguridad social y otros factores del ambiente de trabajo son determinantes en el desarrollo de este padecimiento. <sup>(37)</sup>

Existe mucha diferencia en cuanto a la prevalencia de los problemas de sueño en la población general, los porcentajes varían desde un 6% hasta el 76.3% en distintos países. Esto se debe a que, en los estudios epidemiológicos, los investigadores han utilizado diferentes definiciones de insomnio, instrumentos de medición y parámetros de clasificación. <sup>(37)</sup> Se ha estimado que aproximadamente el 10% de la población general reporta episodios de insomnio recurrentes, y alrededor del 25% informa haber tenido insomnio ocasional. <sup>(19)</sup> Del mismo modo Wickwire reportó un porcentaje similar de prevalencia del insomnio entre la población general, estimado en 22.1% basado en los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV, por sus siglas en inglés). <sup>(13)</sup> En Europa oriental 20% de la población presentó problemas de insomnio, <sup>(5)</sup> mientras que en Asia la prevalencia fue de 35.9% en adultos. <sup>(6)</sup> En China se calcula que 22.1% de las personas presentaron síntomas de insomnio. <sup>(37)</sup>

Por otro lado, en EUA se ha reportado que el insomnio afecta entre el 20% y 25% de los adultos mayores. <sup>(4)</sup> De acuerdo con Buysee en EUA se prescriben aproximadamente 15 a 20 millones de recetas al año para el consumo de benzodiazepinas como tratamiento del insomnio. <sup>(23)</sup> En Canadá se encontró que los síntomas del insomnio tuvieron un incremento del 1.5% entre 2002 y 2012 (de 15.6% a 17.1%), el cual se atribuyó a los cambios sociales de los últimos años, particularmente el desarrollo de una sociedad más activa las 24 horas, el uso creciente de la tecnología, mayores tasas de obesidad y diabetes, aumento en las horas de trabajo y estrés laboral. <sup>(24)</sup>

En el caso de México, alrededor del 39.2% de la población adulta padece algún trastorno del sueño. <sup>(7)</sup> De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 el insomnio afecta al 18.8% de la población adulta, predominantemente en mujeres con un 22.8% contra 14.3% en hombres. <sup>(38-39)</sup> En un estudio multicéntrico realizado por

Jiménez-Genchi en adultos residentes de la Ciudad de México la queja de insomnio fue reportada por el 39.7% de la muestra. <sup>(25)</sup> La prevalencia fue mayor en las mujeres (41.9%) que en los hombres (36.7%) principalmente en individuos de mediana edad. <sup>(25)</sup> El insomnio aumentó con la edad, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Solo el 1.2% informó el uso de hipnóticos a pesar de presentar síntomas de otros trastornos del sueño <sup>(25)</sup>. Por último, la dificultad para mantenerse dormido fue el síntoma más frecuente. <sup>(25)</sup>

Como se vio previamente, el grupo étnico y el lugar de residencia es una variable que influye en la manera de percibir el insomnio y sus síntomas. <sup>(40)</sup> En un estudio realizado en inmigrantes mexicanos, mexicoamericanos y residentes de EUA, se encontró que los primeros tuvieron un sueño más favorable y una menor probabilidad de informar insomnio en comparación con los otros grupos. <sup>(40)</sup>

### **3.3 Diagnóstico del insomnio**

La evaluación del insomnio y su diagnóstico se basan en el historial clínico del paciente que debe incluir la adecuada anamnesis del patrón del sueño, sintomatología diurna, síntomas de otros trastornos del sueño o psiquiátricos y el uso de medicamentos. <sup>(41)</sup> En este sentido, algunos de los elementos importantes a considerar sobre el historial clínico son los aspectos temporales del sueño, incluyendo momentos en el que el paciente se acuesta, se despierta y se levanta de la cama. <sup>(41)</sup>

También es importante considerar algunos aspectos cuantitativos y cualitativos del insomnio, factores conductuales y ambientales, síntomas de otros trastornos del sueño, actividades diurnas que alteran el sueño, estrés social y familiar, consumos de sustancias que afectan el sistema nervioso, entre otros factores (tabla 1). <sup>(41)</sup>



Tabla 1. Aspectos que se consideran para el diagnóstico del insomnio	
Aspectos cuantitativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Latencia del sueño</li> <li>• Tiempo en quedarse dormido</li> <li>• Número de despertares durante la noche</li> <li>• Tiempo de vigilia</li> <li>• Tiempo total de sueño</li> </ul>
Aspectos cualitativos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad del sueño</li> <li>• Satisfacción del sueño</li> </ul>
Factores conductuales y ambientales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso en la cama de aparatos electrónicos que emanan luz</li> <li>• Temperatura, luz y sonido</li> <li>• Compañeros de cama o mascotas</li> </ul>
Trastornos del sueño comórbidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastornos respiratorios y de movimiento durante el dormir</li> <li>• Parasomnias</li> <li>• Trastornos del ritmo circadiano</li> </ul>
Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ejercicio y actividades diurnas</li> <li>• Estrés</li> <li>• Consumo de sustancias activadoras o depresoras del sistema nervioso central</li> </ul>

Del mismo modo se debe tomar en cuenta la examinación física, así como pruebas de laboratorio y gabinete con el objetivo de identificar otras condiciones comórbidas que puedan agravar al insomnio como desordenes neurológicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y dolor crónico. <sup>(3)</sup> Asimismo, se debe evaluar el uso de medicamentos y la presencia de trastornos psiquiátricos como depresión, ansiedad y trastornos por abuso de sustancias. <sup>(3)</sup>

Igualmente, el diagnóstico se puede apoyar de la relación del insomnio con otros trastornos médicos y del sueño como la apnea obstructiva del sueño, ya que puede tener una compleja relación con el insomnio y ser más que una simple comorbilidad. <sup>(42)</sup> Por

último, el uso de un diario de sueño es una herramienta para diagnosticar problemas de sueño. <sup>(43)</sup>

### **3.4 Tratamientos del insomnio**

Los problemas de insomnio, así como sus síntomas se pueden tratar con una serie de medicamento o actividades enfocadas a conciliar el sueño. <sup>(23)</sup> Existen dos clases de tratamientos, los farmacológico y los no farmacológicos, el objetivo de ambos es mejorar la cantidad y calidad del sueño. <sup>(23)</sup> Así como reducir la angustia y la ansiedad que muy a menudo están relacionados con sueño deficiente. <sup>(23)</sup>

En nuestro país, la guía para el diagnóstico y tratamientos de los trastornos del sueño de la SSA establece los principales parámetros para el tratamiento del insomnio. <sup>(14)</sup> Esta guía contempla al tratamiento no farmacológico como primera opción, sin embargo, solo el 25% de los pacientes responden a dichas terapias. <sup>(44)</sup> Cuando estas medidas no son suficientes para resolver el problema, entonces se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico. <sup>(44)</sup> A continuación, abordaremos las principales características de ambos tratamientos.

#### **3.4.1 Tratamiento no farmacológico**

Dentro de este tipo de tratamiento se establecen una serie de técnicas y medidas que tiene como fin inducir el sueño, tales como higiene del sueño, control del estímulo, terapia de restricción del sueño, entrenamiento o terapia de relajación, terapia cognitiva y TCC. <sup>(45)</sup>

La higiene del sueño es un conjunto de conductas o hábitos que pueden influir en la calidad del sueño y evitar aquellos que interfieren con el mismo. <sup>(19)</sup> Algunas de las acciones que se recomienda en esta técnica se encuentran en la tabla 2. <sup>(46)</sup> Se ha reportado que las sustancias estimulantes, altos niveles de ruido y luz, así como horarios irregulares de sueño tienen una asociación significativa con el insomnio. <sup>(19)</sup>

Tabla 2. Actividades de higiene del sueño

- Evitar el consumo de sustancias estimulantes como café y nicotina
- Limitar el consumo de alcohol
- Mantener un horario regular para dormir
- Evitar siestas
- Hacer ejercicio de manera regular preferentemente por la mañana o al menos tres horas antes de dormir
- Mantener la habitación en un ambiente oscuro y silencioso de tal forma que sea un ambiente apropiado y cómodo,
- No usar productos o dispositivos que perturben el sueño,
- No usar la cama para realizar otras actividades que no sea dormir

Otra intervención cognitivo conductual para el tratamiento de insomnio es el control del estímulo. <sup>(43)</sup> En esta intervención se prescriben conductas que fortalecen la asociación entre el entorno y el sueño, como ir a la cama solo cuando se siente sueño; usar la cama y la habitación solo para dormir; no leer, ver la televisión o hablar por teléfono; no planear actividades dentro de la habitación. Además, abandonar la habitación si no se ha conseguido dormir dentro de los primeros 15 a 20 minutos y regresar cuando sienta sueño otra vez; configurar la alarma para despertar a una hora regular todos los días y evitar siestas durante el día. <sup>(43)</sup>

El propósito de la restricción del sueño es crear una falta de sueño leve. Al restringir el tiempo en cama al tiempo real de dormir se proporciona un sueño más sólido. <sup>(47)</sup> Dependiendo de la eficacia se puede restringir más el horario de acostarse o incrementar el tiempo de estancia en la cama. <sup>(47)</sup>

La terapia cognitiva identifica y cambia las expectativas y actitudes disfuncionales respecto al sueño, debido a que estas aumentan la ansiedad y angustia, imposibilitando la conciliación de este. <sup>(46)</sup> En esta técnica se cambia el pensamiento y la forma de dormir, por ejemplo, sobreestimar el número de horas de sueño necesarias, aprecio de que el sueño no puede controlarse y miedo a perder oportunidades para dormir. <sup>(46)</sup> Las terapias

de relajación muscular y el entrenamiento autógeno disminuyen la excitación somática, mientras que la meditación minimiza la excitación cognitiva lo que facilita el sueño por la noche. <sup>(47)</sup>

Por último, la TCC es un tratamiento multimodal que combina varios elementos de las técnicas anteriormente mencionadas, desde la higiene del sueño hasta entrenamiento de relajación, por tal motivo se ha establecido como el tratamiento no farmacológico más ampliamente utilizado entre los pacientes y profesionales de la salud. <sup>(42)</sup>

### **3.4.2 Tratamiento farmacológico**

En los EUA la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de agentes hipnóticos para el tratamiento del insomnio, los cuales incluyen agonistas de los receptores de benzodiazepinas (BzRAs, por sus siglas en inglés); antihistamínicos y agonistas del receptor de la melatonina. <sup>(23)</sup> A la fecha algunos antidepresivos, antipsicóticos y anticonvulsivos como la pregabalina y gabapentina no están indicados para tratar el insomnio. Sin embargo, se usan en la práctica clínica para tratar la sintomatología del insomnio y comorbilidades. <sup>(23)</sup>

Regularmente el tratamiento de los pacientes con insomnio incluye la combinación de terapias farmacológicas y no farmacológicas. <sup>(48)</sup> Lo anterior permite obtener mejores resultados, evitar el uso crónico de medicamentos y con ello prevenir efectos adversos o dependencia. <sup>(48)</sup> Es importante limitar el uso de medicamentos solamente cuando sean necesarios. <sup>(48)</sup>

Para iniciar el tratamiento farmacológico es importante reconocer y tratar las condiciones comórbidas como trastornos del estado de ánimo y desordenes de ansiedad que ocurren comúnmente con el insomnio. <sup>(49)</sup> Las guías para la evaluación y manejo del insomnio recomiendan de forma general utilizar farmacoterapia en el siguiente orden. <sup>(14, 42, 45, 49)</sup> Primero se deben utilizar dosis de hipnóticos BzRa de acción corta/intermedia. <sup>(14, 49)</sup> Si no hay respuesta de mejora, es apropiado utilizar otro BzRa dentro de la misma clase.

<sup>(49)</sup> Los antidepresivos sedantes se pueden utilizar cuando hayan fracasado los tratamientos anteriores o exista depresión/ansiedad comórbida. <sup>(45, 49)</sup> La combinación de BzRas y antidepresivos puede mejorar la eficacia del tratamiento por lo que el médico debe considerar esta opción. <sup>(49)</sup> Los agentes de venta libre no son recomendables para su uso prologado debido al desconocimiento de su seguridad y eficacia a largo plazo. <sup>(14, 42, 45, 49)</sup>

Estos tratamientos son efectivos para adultos de todas las edades, incluidos los adultos mayores y los usuarios crónicos de hipnóticos. <sup>(49)</sup> La reevaluación del paciente se debe realizar mensualmente hasta que el insomnio sea estable ya que la recaída el insomnio es muy frecuente. <sup>(49)</sup> El historial de tratamiento, las comorbilidades coexistentes con el insomnio, el perfil de efectos secundarios específicos, el costo y el perfil farmacocinético puede guiar al especialista en sueño a la selección de un agente específico para cada paciente insomne. <sup>(49)</sup> A continuación, se describen las principales características de estos medicamentos y su mecanismo de acción.

### **A. Benzodiacepinas**

Las benzodiacepinas comparten estructuras químicas similares, por lo tanto comparten el mismo mecanismo de acción uniéndose a un sitio específico de reconocimiento en el receptor ácido  $\gamma$ -aminobutírico tipo A, por lo que producen un efecto sedante e hipnótico, anestésico, ansiolítico, miorrelajante y anticonvulsivo. <sup>(50)</sup> Entre los principales efectos de las benzodiacepinas está la mejora del tiempo, calidad, eficiencia y latencia del sueño; así como la vigilia después del inicio del sueño, dependiendo de la duración de acción del fármaco. <sup>(50)</sup> El triazolam, temazepam, estazolam y flurazepam son las benzodiacepinas más utilizadas para tratar el insomnio. <sup>(50)</sup> La disponibilidad de las benzodiacepinas y del resto de los medicamentos usados para tratar al insomnio varía en cada país. <sup>(50)</sup> En la tabla 3 se muestran las propiedades de algunos de estos fármacos.

Tabla 3. Benzodiacepinas para el tratamiento del insomnio					
Fármaco	Dosis/día (mg)	Tmax (h)	T½ (h)	Efecto sobre arquitectura del sueño	Tiempo máximo de uso
Triazolam	0.125 0.25	1-3	2-5.5	Aumenta la etapa N2 del sueño Disminuye la etapa N3 del sueño Disminuye sueño REM	4 semanas
Temazepam	15-30	1-2	8-22	Reduce la etapa 1, 3-4 del sueño	2 semanas
Estazolam	1-2	1.5-2	10-24	Reduce la etapa 1, 3-4 del sueño	2 semanas
Flurazepam	15-30	1.5-4.5	48-120	Aumenta la etapa N2 del sueño Disminuye la etapa N3 del sueño Disminuye sueño REM	2 semanas

Las benzodiacepinas son generalmente utilizados como la primera línea de tratamiento gracias a su gran eficacia terapéutica. <sup>(51)</sup> En dosis apropiadas estos hipnóticos incrementan el tiempo de sueño, reducen la latencia del sueño y el número de despertares durante la noche. <sup>(52)</sup> Sin embargo, el uso a largo plazo se relaciona con dependencia y dificultad de aprendizaje, por lo que se recomienda utilizar estos medicamentos en las dosis terapéuticas y por los periodos de tiempo investigados en ensayos clínicos. <sup>(51-52)</sup> El uso de este grupo de hipnóticos resulta en efectos adversos como mareos, somnolencia, amnesia, dolor de cabeza, y escalofríos, muchos de los cuales se debe a su actividad farmacológica sedativa. <sup>(53-54)</sup> Otro importante fenómeno que se puede presentar es insomnio de rebote debido al proceso de discontinuación del medicamento. <sup>(2)</sup> Para evitarlo se recomienda reducir la medicación cada semana o utilizar la dosis terapéutica más baja. <sup>(2)</sup>

## B. Fármacos agonistas de receptor benzodiazepínico o no benzodiazepínicos.

Este tipo de fármacos muestran una relativa especificidad por uno o más subtipos de receptores GABA. <sup>(45)</sup> Estos medicamentos son más convenientes que las benzodiazepinas para el tratamiento del insomnio en personas de edad avanzada debido a su menor incidencia en producción de amnesia y somnolencia diurna. <sup>(45)</sup> Dentro de estos hipnóticos encontramos tres clases de fármacos, ciclopirrolonas (zopiclona y eszopiclona), pirazolopirimidinas (zaleplon) e imidazopiridinas (zolpidem). <sup>(2)</sup> La tabla 4 muestra las principales características farmacológicas de estos fármacos.

Fármaco	Dosis/día	Tmax (h)	T ½ (h)	Sitio de acción
Zolpidem	5-10 mg	1.6	2.5	GABA A
Eszopiclona	1-3 mg	1.5	6	
Zaleplon	5-20 mg	1	1	
Zopiclona	3.5-7.5 mg	-	1.5-3	

El zolpidem se une selectivamente a la subunidad  $\alpha$  del receptor GABA A, por lo que produce un efecto sedante sin el efecto ansiolítico, miorelajante y anticonvulsivante que producen las benzodiazepinas. <sup>(44)</sup> Tiene un inicio de acción rápido y una vida media corta, por lo que reduce la latencia de inicio del sueño después de cuatro semanas de tratamiento, haciéndolo una opción adecuada para personas mayores y en situaciones donde es importante evitar la sedación diurna. <sup>(44, 55)</sup> La dosis que se utiliza es 5-10 mg al día en adultos por vía oral. Los efectos adversos derivados del uso de zolpidem incluyen insomnio de rebote, abuso y dependencia, parasomnias, amnesia, y alucinaciones. <sup>(45, 56)</sup>

La eszopiclona es un hipnótico aprobado por la FDA para el insomnio de inicio y mantenimiento del sueño sin restricción de uso a corto plazo. <sup>(55)</sup> Es un isómero de zopiclona que actúa a través de los subtipos de receptores GABA A subunidades  $\alpha$ . <sup>(55)</sup> Debido a su corta duración de acción raramente causa somnolencia diurna. <sup>(55)</sup> En los adultos mayores, la dosis de 2 mg mejora la función diurna y capacidad de concentración. <sup>(53)</sup> Por su parte la zopiclona es un agente sedante e hipnótico que tiene la misma potencia

ansiolítica, relajante muscular y anticonvulsivas que las benzodicepinas pero con menor efecto de rebote y tolerancia. <sup>(55)</sup> Aumenta la duración y mejora la calidad del sueño, disminuyendo la cantidad de despertares durante la noche; de igual manera reduce la latencia del sueño. <sup>(57)</sup> No está bien definido el sitio de acción, pero sus efectos se relacionan como un agonista del receptor GABA A. <sup>(55, 57)</sup> El uso prologando de zopiclona no es recomendable ya que se puede presentar disminución en el rendimiento psicomotor, tiempo de reacción, coordinación y atención. <sup>(57)</sup>

El zaleplon es una pirazolopirimidina que se dirige a las subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  del receptor GABA A. <sup>(53)</sup> El zaleplon está aprobado por la FDA para uso a corto plazo para el insomnio. <sup>(53)</sup> Mejora el inicio del sueño, aumenta la duración de este y los despertares a media noche. <sup>(55)</sup> La dosis es de 5 mg para adultos mayores y se deben tomar antes de acostarse, después de que el paciente se acostó o se haya tenido dificultades para conciliar el sueño. <sup>(55)</sup> Los efectos secundarios son similares a los de zolpidem, zopiclona y eszopiclona, destacando el dolor de cabeza, mareos, dolor, riesgo de abuso, tolerancia y efecto de rebote. <sup>(53, 55)</sup>

### **C. Antidepresivos**

Algunos antidepresivos a menudo son utilizados para tratar problemas de sueño en dosis bajas y son una gran opción para los pacientes con historial de abuso. <sup>(55)</sup> Estos fármacos tienen su efecto terapéutico sobre el sueño a través del bloqueo de los receptores de varios neurotransmisores que promueven la vigilia como la serotonina, la noradrenalina y la histamina por lo que acortan la latencia del sueño y aumentan el tiempo total de este. <sup>(55)</sup> Los más utilizados son antidepresivos tricíclicos como amitriptilina; fenilpiperazinas como la trazodona; y tetracíclicos como la mirtazapina entre otros más. <sup>(2)</sup>

La mirtazapina y trazodona son sedantes que pueden mejorar la calidad del sueño, así como el inicio y mantenimiento de este. <sup>(53)</sup> La dosis que se utiliza regularmente para el insomnio son 7.5 a 30 mg de mirtazapina. <sup>(53)</sup> La mejora del sueño se atribuye a su antagonismo con receptores adrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos. <sup>(2)</sup> La trazodona ejerce su efecto través del antagonismo con los receptores 5-HT. <sup>(2)</sup> Por sus



efectos se han utilizado en el insomnio comórbido con depresión mayor y en adultos mayores con enfermedad de Alzheimer o cáncer. <sup>(2, 53)</sup> Sin embargo, puede ocasionar mareos, hipotensión ortostática, empeorar la calidad de vida del paciente, disminuir la disfunción psicomotora/cognitiva, deteriorar la memoria y generar arritmias cardíacas. <sup>(53)</sup>

Por su parte, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como el citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina y vortioxetina tiene un mecanismo de acción sobre la recaptación de 5-HT, aumentando el tiempo total del sueño. <sup>(2)</sup> De igual forma, los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) incrementan la concentración de 5-HT y norepinefrina en el cerebro, así como dopamina en la corteza prefrontal. <sup>(2)</sup> Algunos de los efectos adversos que producen estos medicamentos son problemas gastrointestinales, disfunción sexual, ansiedad y agitación. <sup>(2)</sup>

Por último, los antidepresivos tricíclicos son un grupo de fármacos que comparten una estructura cíclica central. <sup>(2)</sup> La amitriptilina y doxepina son los ejemplos más importantes de estos antidepresivos. <sup>(2)</sup> Inhiben la recaptación de serotonina y norepinefrina, también antagonizan receptores muscarínicos y H<sub>1</sub>, dando como resultado la reducción de la latencia del sueño, despertares durante la noche e incremento de la eficiencia del sueño en pacientes deprimidos. <sup>(2)</sup> Los efectos anticolinérgicos secundarios de estos medicamentos incluyen boca seca, aumento de la transpiración, estreñimiento y retención urinaria. <sup>(2)</sup>

#### **D. Neuromoduladores**

Los neuromoduladores o antiepilépticos más usados en el tratamiento del insomnio son la gabapentina y la pregabalina. <sup>(55)</sup> Su mecanismo no está muy claro, su efecto sedante puede deberse a la liberación o interacción del GABA, o con receptores tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). <sup>(55)</sup> Estos fármacos mejoran la calidad subjetiva del sueño en pacientes con diferentes tipos de dolor ya que modifica la arquitectura de sueño. <sup>(55)</sup> La dosis diaria de gabapentina oscila entre los 300 a 2100 mg, mientras que para pregabalina la dosis típica es de 150 a 600 mg. Ambas tienen una velocidad de absorción rápida, 1 a 2 horas aproximadamente. <sup>(2)</sup> El tiempo de vida media es de 5 a 9 h para gabapentina y 4.5 a 7 h para pregabalina. <sup>(2)</sup> Los efectos secundarios asociados a estos

medicamentos son sedación, fatiga, mareo, dolor de cabeza y ataxia. <sup>(2)</sup> A pesar de que estos fármacos son utilizados en la práctica clínica para el insomnio, sus efectos sobre el sueño no se han evaluado de manera sistemática. <sup>(2)</sup>

### **E. Antipsicóticos**

El efecto sedante de este grupo de medicamentos ha derivado en su aplicación para el tratamiento del insomnio, especialmente en pacientes con depresión grave o trastornos psiquiátricos concomitantes. <sup>(55)</sup> Los más frecuentes en la práctica clínica son olanzapina y quetiapina, los cuales inhiben la recaptura de serotonina y dopamina. <sup>(55)</sup> Además, bloquean los receptores colinérgicos muscarínicos, adrenérgicos e histaminérgicos. <sup>(55)</sup> Actúan mejorando la calidad subjetiva del insomnio y reduce la somnolencia en pacientes con esquizofrenia y depresión. <sup>(2)</sup> Olanzapina se administra usualmente en dosis de 2.5 a 20 mg y quetiapina en dosis de 25 a 200 mg a la hora de dormir. <sup>(2)</sup> Los efectos secundarios incluyen aumento de peso, intolerancia a la glucosa, así como deterioro neurocognitivo a dosis más altas. <sup>(2)</sup>

### **F. Otros tratamientos**

La difenhidramina es un antihistamínico de primera generación con propiedades anticolinérgicas débiles que se comercializa sin receta médica como auxiliar para conciliar el sueño en dosis de 25 a 50 mg. <sup>(53)</sup> A pesar del uso de este fármaco para el insomnio, su eficacia y resultados son variados. <sup>(53)</sup> La doxilamina también es un antihistamínico H1 de primera generación con efectos anticolinérgico y sedantes, de igual forma su venta es libre. <sup>(58)</sup> Se debe de tomar 30 min antes de acostarse. <sup>(58)</sup> Sin embargo, existe pocos estudios que apoyan la eficacia y seguridad de este fármaco por vía oral. <sup>(58)</sup>

La melatonina es una hormona endógena producida por la glándula pineal a partir de triptófano. <sup>(59)</sup> Tiene un efecto como regulador del ciclo de sueño vigilia y en el ritmo circadiano, además es promotor del sueño y puede mejorar la eficiencia de este. <sup>(59, 60)</sup> En adultos mayores con insomnio se ha observado que ingerir de 3 a 5 mg de melatonina de 30 a 120 minutos antes de acostarse disminuye la latencia de inicio del sueño. <sup>(60)</sup> Se

han identificado dos tipos de receptores membranales de melatonina MT1 y MT2, ambos están acoplados a proteínas G y median el efecto de restablecimiento circadiano. <sup>(60, 61)</sup>

A continuación, se muestra un resumen de los tratamientos para el insomnio y su sitio de acción (tabla 5).

Tabla 5. Sitios de acción de los tratamientos del insomnio	
Tratamiento	Sitio de acción
Benzodiazepinas	Sitio de unión de benzodiazepinas en el complejo receptor GABA-A que conduce a una inhibición del SNC
No benzodiazepínicos	Sitio de unión de benzodiazepinas en el complejo receptor GABA-A que conduce a una inhibición del SNC
Antidepresivos	Antagonismo de los transportadores 5HT y NE, 5HT <sub>2</sub> , $\alpha_1$ , adrenérgicos, H <sub>1</sub> histaminérgico y antagonismo muscarínico
Neuromoduladores	Canales de calcio y sodio dependientes de voltaje del sistema nervioso central
Antipsicóticos	Dopamina D <sub>2</sub> , dopamina D <sub>1</sub> , 5HT <sub>2</sub> , $\alpha_1$ , adrenérgico, H <sub>1</sub> histaminérgico y antagonismo muscarínico colinérgico
OTC antihistamínicos	Antagonismo de los receptores de histamina H <sub>1</sub> y los receptores colinérgicos

### 3.5 Carga económica del insomnio

A pesar de que los costos de atención médica del insomnio aumentan año tras año debido a la alta incidencia, este trastorno es rechazado por los gobiernos y algunos contribuyentes privados como una condición de salud con importantes consecuencias económicas. <sup>(62)</sup> Como resultado de la subestimación del insomnio y del bajo presupuesto otorgado para la terapia médica, los pacientes tendrán una transferencia directa de los costos a sus bolsillos, así como una mayor dependencia de medicamentos a falta de clínicas y personal médico especializado <sup>(62)</sup>

Para determinar la carga económica del insomnio es importante tener en cuenta que existen principalmente tres tipos de costos, los costos médicos directos, no médicos directos e indirectos. <sup>(63)</sup> Dentro de los directos podemos encontrar aquellos que están asociados al tratamiento como consultas médicas, terapias, medicamentos prescritos por el médico, medicamentos de venta libre. Los costos no médicos directos son los necesarios para recibir la atención médica como el transporte. <sup>(24, 64)</sup> En contraste, los costos indirectos se derivan de padecer insomnio, como pérdida de productividad, ausentismo, así como accidentes dentro y fuera del trabajo. <sup>(63-64)</sup>

El insomnio tiene graves consecuencias económicas para el individuo y la sociedad en general. <sup>(24)</sup> A partir de la identificación de los principales costos de padecer este trastorno del sueño se ha encontrado que la mayoría de las pérdidas financieras provienen de costos indirectos como resultado del ausentismo laboral y pérdida de productividad. <sup>(24)</sup> También debemos agregar aquellos costos debido a disminución de la calidad de vida, bajo desarrollo profesional, accidentes y, sobre todo mayor uso de los servicios de atención médica. <sup>(11, 24, 64)</sup>

El impacto económico del insomnio se ha evaluado en varios estudios alrededor del mundo. En EUA se ha estimado una carga económica de \$100 mil millones de dólares por año, en donde 67 mil millones han sido por disminución del desempeño laboral y \$32 mil millones por accidentes. <sup>(13)</sup> En el caso de Canadá se estima que el costo anual del insomnio es de \$6.6 mil millones de dólares (CAN). <sup>(24)</sup> Esto incluye costos asociados a consultas médicas, transporte, medicamentos, medicamentos de libre venta, consumo de alcohol, al igual que costos indirectos asociados con ausentismo y pérdidas de productividad. Los costos anuales promedio por persona fueron de \$5,010 CAN. <sup>(24, 41)</sup>

En Australia, el costo económico de padecer sueño inadecuado para el año fiscal 2016-2017 fue de \$45.21 mil millones de dólares, que comprende \$17.88 mil millones en costos financieros y \$27.33 mil millones en pérdida de bienestar asociados con la calidad de vida. <sup>(65)</sup> Los costos financieros incluyeron pérdida de productividad, accidentes no médicos y atención informal. <sup>(65)</sup> Leger estimó el costo total del insomnio en Francia en

aproximadamente 10 millones de francos anuales, el equivalente a \$2 mil millones de dólares, que incluyen el costo de los medicamentos para dormir y promover el sueño, las visitas a médicos u otros profesionales de la salud, así como los registros del sueño y el tratamiento por parte de especialistas en sueño. <sup>(41, 66)</sup>

En el caso de México no se ha realizado algún estudio de la carga económica del insomnio. El primer acercamiento para determinar los costos de pacientes insomnes tratados en una clínica del sueño se realizó con una investigación de tesis de licenciatura en donde se reportó que la carga económica total promedio por paciente fue de \$16,547.09 MXN. <sup>(67)</sup> Se incluyeron costos médicos directos, no médico directos e indirectos. <sup>(67)</sup>

### **3.6 Consecuencias del insomnio**

Gran parte de la población sufre de insomnio y año tras año esta cifra aumenta. <sup>(27)</sup> Aunado a esto, el insomnio es un problema de salud pública poco reconocido y reportado debido a la falta de conciencia entre los pacientes, así como la capacitación limitada de los médicos de atención primaria en términos de diagnóstico y manejo adecuado del padecimiento. <sup>(27)</sup> En este sentido, Jiménez-Genchi, menciona que casi la mitad de los sujetos con quejas del insomnio (17.3%) también tienen síntomas en otros dominios del sueño, esto significa que uno de cada cinco adultos requiere una evaluación clínica especializada. <sup>(25)</sup> Entonces, el problema se agrava más cuando los insomnes no reciben tratamiento o este no es el adecuado, por lo que se tendrán mayores consecuencias económicas, sociales y de salud como a continuación se describe. <sup>(27)</sup>

Algunas de las consecuencias económicas implican mayor uso de recursos sanitarios y carga económica. <sup>(13)</sup> Wickwire, reportó que la utilización de recursos (Health Care Resource Utilization o HCRU por sus siglas en inglés) y los costos asociados fueron mayores entre las personas que padecían insomnio no tratado en el ámbito de un sistema de seguridad social. <sup>(13)</sup> La mayor tasa de HCRU correspondió a la atención de pacientes hospitalizados (proporción de tasas RR 1.61), mientras que la prescripción de

medicamentos correspondió a la menor tasa (RR 1.17).<sup>(13)</sup> Lo mismo se encontró con los costos, donde los costos totales de los pacientes con insomnio no tratado fueron más altos que los controles, incluyendo hospitalizaciones, servicios de emergencia, consulta externa y prescripciones (\$63,607 USD; 95% CI \$60,532, \$66,685).<sup>(13)</sup> En otro estudio el mismo autor menciona que los costos totales del insomnio no tratado pueden ser de hasta \$100 mil millones de dólares por año, siendo mayoría los costos indirectos.<sup>(63)</sup>

Continuando con estas comparaciones en las que se resalta el impacto económico entre individuos con y sin insomnio, Sarsour, reportó que los costos promedio de atención médica fueron mayores para personas con insomnio moderado a severo (\$1,739 dólares) en comparación con aquellos sin insomnio (\$1,013 USD), lo que representa un aumento del 72% en los costos de atención médica.<sup>(68)</sup>

Las comorbilidades anímicas como el trastorno de depresión mayor (TDM) y la ansiedad son un aspecto importante que se debe empezar a tomar en cuenta a la hora de determinar la carga económica del sueño, debido a la ocurrencia de estas condiciones con el insomnio<sup>(55, 63)</sup>. En un estudio se reportó que los costos directos generales para insomnes deprimidos fue \$851 dólares más en comparación con no insomnes. Mientras que los pacientes con ansiedad que experimentaron insomnio informaron mayor costos derivados de visitas médicas y discapacidad laboral en comparación con personas no insomnes.<sup>(69)</sup> En ambos casos se ve reflejado las consecuencias económicas del insomnio comórbido no tratado en población adulta.

Respecto a las repercusiones sociales que puede tener un mal tratamiento del insomnio se puede señalar la relación que existe entre los síntomas del insomnio y el aumento de riesgo de sufrir accidentes laborales.<sup>(11)</sup> En el estudio de Hägg en mujeres, el 12.2% de ellas reportó haber tenido un accidente laboral y 6.3% requirió de un permiso por incapacidad laboral.<sup>(70)</sup> De la misma manera, se ha reportado que el insomnio es un factor directo de sufrir accidentes vehiculares, ya que en un estudio realizado por Léger al menos 9% de la población estudiada reportó haberse quedado dormida mientras conducía y el 4.1% de ellos había sufrido al menos un accidente.<sup>(4)</sup> Del mismo modo

Garbarino reportó una prevalencia del insomnio de 27.5% en un estudio realizado a 949 conductores de camión. <sup>(9)</sup> Por último, Lucidi ha reportado que el 2.0% de conductores que sufrieron un accidente automovilístico tuvieron problemas de insomnio. <sup>(10)</sup>

Por otro lado, las consecuencias a la salud implican que los pacientes usan medicamentos indiscriminadamente, en ocasiones sin la prescripción de un médico especialista en trastornos del sueño. <sup>(71)</sup> Se ha establecido que el consumo de medicamentos es hasta cuatro veces mayor que el número de diagnósticos de insomnio entre personas que pertenecen a un sistema de seguridad social. <sup>(71)</sup> Esto da lugar a que la prevalencia anual de uso de benzodiazepinas entre insomnes aumenta a lo largo del tiempo. <sup>(71)</sup> De igual manera, un mal tratamiento del insomnio puede provocar otras enfermedades, incluyendo las cardiovasculares, metabólicas, aumento de la presión arterial nocturna, alteraciones del metabolismo de la glucosa, deterioro cognitivo, así como disminución de la calidad de vida y muerte prematura debido a accidentes automovilísticos y laborales. <sup>(39)</sup>

Por estos motivos se resalta el papel de las evaluaciones FE, las cuales son una herramienta para determinar las mejores alternativas terapéuticas para tratar un determinado padecimiento, en este caso el insomnio. Los estudios de costo-efectividad han beneficiado a las áreas de salud, principalmente porque han generado conocimientos que permiten a los encargados de crear políticas públicas en materia de salud, ofrecer servicios de atención para la población. De igual manera, estos estudios han servido como sustento para la toma de decisiones de carácter clínico, apoyo de la distribución de los recursos y hasta el apoyo a la elaboración de protocolo o guías de práctica clínica. <sup>(43, 72)</sup> A continuación, se profundiza en este tipo de estudios.

### **3.7 Estudios de costo-efectividad sobre el insomnio**

El costo general de la atención médica ha aumentado considerablemente desde hace varios años, en especial el costo de los medicamentos. <sup>(72)</sup> Muy a menudo los medicamentos no se encuentran disponibles en los sistemas de seguridad social

generando preocupación económica en el paciente. <sup>(72)</sup> En este sentido las evaluaciones FE se han empleado para identificar, medir y comparar los costos, riesgos y beneficios de los programas, servicios o terapias y la determinación de cuál alternativa produce el mejor resultado de los recursos invertidos. <sup>(43)</sup> Dentro de estas evaluaciones se encuentran las de tipo costo efectividad, las cuales se suelen usar para comparar costos y consecuencias de alternativas que alcanzan un objetivo común. <sup>(72)</sup>

Existen factores que impulsan la necesidad de un estudio FE, la primera es mejorar la asignación de recursos, tanto productos farmacéuticos como de servicios, para lograr el mejor valor en términos de resultados del paciente. <sup>(72)</sup> El segundo es la disponibilidad de múltiples alternativas de tratamiento que varían entre costos y efectividades; un producto se considera CE cuando los productos o servicios son igualmente efectivos y uno ofrece un costo más bajo que los demás. <sup>(72)</sup> La decisión se complica cuando las alternativas difieren en efectividades por lo que esta pregunta puede contestarse mejor después de un análisis FE. <sup>(72)</sup>

Las evaluaciones FE pueden tomar diferentes perspectivas de estudio, incluida la social. En la literatura farmacoeconómica se sugiere que se tome la perspectiva del empleador con el objetivo de informar a los empleadores la probabilidad de que una intervención como la TCC para el insomnio puede ahorrar costos con respecto a la productividad en el lugar de trabajo, lo que les daría una idea certera de cómo gastar mejor sus limitados recursos en la atención de salud ocupacional. <sup>(73)</sup> A continuación, se muestra algunos de los estudios realizados sobre insomnio y sus principales resultados.

Thiart y colaboradores evaluaron la relación C-E de proveer TCC a maestros de escuela que experimentan insomnio relacionado con el trabajo. <sup>(73)</sup> Se asignaron al azar a 128 docentes al grupo de intervención o control. La TCC consistió en actividades conductuales vía internet, que incluía higiene del sueño y técnicas de reducción del estrés laboral. <sup>(73)</sup> Los resultados mostraron que el presentismo representa los costos más altos. <sup>(73)</sup> La mejora en el Índice de Severidad del Insomnio (ISI) fue mayor en el grupo de intervención (42.2% vs 6.3%), con un menor costo indirecto (€2.527 vs €2.945). <sup>(73)</sup> La



relación ICER se estimó en -€1,512 (IC del 95%: -4,493 a 1,128) con lo que se estima que la probabilidad de que la intervención sea rentable fue del 87%, concluyendo que la TCC puede ser una buenas estrategia para la atención de la salud ocupacional. <sup>(73)</sup>

Snedecor y colaboradores realizaron un estudio de costo-efectividad para evaluar la rentabilidad del tratamiento con eszopiclona para el insomnio crónico en adultos. En total 830 sujetos fueron asignados al azar para recibir eszopiclona 3 mg o placebo todas las noches durante 5 meses. El análisis se desarrolló desde la perspectiva social de los EUA e incluyó los costos médicos directos (número de visitas al médico, uso de sala de emergencias, etc.) e indirectos (productividad), además de las medidas de años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de efectividad. <sup>(74)</sup> Todos los costos se ajustaron a dólares estadounidenses de 2006. Los resultados demostraron que la eszopiclona es rentable para el insomnio, resultando en una ganancia neta de 0.0137 AVAC sobre el placebo a un costo adicional de \$67, lo que resulta en un costo incremental por AVAC ganado de \$4,919. <sup>(74)</sup>

El estudio de Watanabe y colaboradores examinó la rentabilidad de agregar TCC a la atención clínica habitual del insomnio residual y depresión concomitante. <sup>(15)</sup> Los participantes reclutados fueron asignados al azar para recibir el tratamiento habitual, el cual incluía citas con un médico y medicamentos para el insomnio y la depresión. <sup>(15)</sup> El segundo grupo recibió el tratamiento habitual más TCC. <sup>(15)</sup> Las puntuaciones de utilidad se transformaron en AVAC. <sup>(15)</sup> El grupo que recibió TCC para el insomnio más la terapia habitual obtuvo AVAC significativamente más alto que el grupo con solo tratamiento con un valor incremental de 0.019. <sup>(15)</sup> Los costos médicos directos totales fueron más altos en el grupo que recibió TCC, con un valor incremental de 254 USD. <sup>(15)</sup> El ICER fue de 13,678 USD/AVAC (intervalo de confianza del 95%: -5,691 a 71,316). <sup>(15)</sup> Con estos datos se concluye que agregar TCC sea rentable para pacientes con insomnio residual y depresión concomitante. <sup>(15)</sup>

#### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El insomnio es un problema de salud pública que afecta gran parte de la población mundial. <sup>(25)</sup> En México la prevalencia de insomnio es de 39%. <sup>(7)</sup> El insomnio disminuye la calidad de vida del paciente, tiene asociado una carga económica importante, afecta la productividad laboral de las personas, y es un factor que aumenta el riesgo de sufrir accidentes laborales y vehiculares. <sup>(8)</sup>

Dado que existen diferentes tratamientos para el insomnio, tanto farmacológicos como no farmacológicos, los cuales difieren en efectividad y costos asociados, es importante determinar cuál proporciona la mejor relación C-E. A nivel internacional existen pocos estudios de costo-efectividad sobre los tratamientos farmacológicos del insomnio. En México no se ha conducido un estudio que determine el/los tratamientos más costo-efectivo desde la perspectiva social en el ámbito de las instituciones de salud pública considerando las características del sistema nacional de salud mexicano.

Por lo anterior surge la pregunta ¿Cuál es el tratamiento más CE para el insomnio crónico asociado a síntomas anímicos desde la perspectiva de la sociedad mexicana en una institución de salud pública?

#### 5. HIPÓTESIS.

Si se establece la relación C-E de los diferentes tratamientos farmacológicos para el insomnio crónico asociado a síntomas anímicos que se utilizan en la CTS-UNAM a través de un modelaje farmacoeconómico, entonces se puede determinar cuál es la mejor opción terapéutica desde la perspectiva de la sociedad mexicana.

## 6. OBJETIVOS.

### General:

- Realizar un estudio de costo-efectividad de los diferentes tratamientos para el insomnio ofrecidos en la CTS-UNAM desde la perspectiva de la sociedad mexicana.

### Específicos:

- Determinar los costos asociados a los diferentes tratamientos para el insomnio en la CTS-UNAM mediante microcosteo.
- Realizar un análisis de costos directos e indirectos relacionados al tratamiento del insomnio en la CTS-UNAM.
- Determinar la efectividad terapéutica de los tratamientos para el insomnio a través de la EAI.
- Realizar un estudio de costo- efectividad mediante un modelo de Monte Carlo.
- Determinar cuál es el tratamiento más CE para el insomnio desde la perspectiva de la sociedad mexicana por medio de un análisis del ICER.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS.

El estudio fue de tipo observacional de serie de casos, con colecta de información prolectiva. El estudio se realizó en la CTS-UNAM con sede en Hospital General de México de febrero de 2019 a febrero de 2020. La CTS-UNAM es una institución de carácter público que cuenta con un grupo multidisciplinario de especialistas orientados al diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño. El personal médico clínico incluye otorrinolaringólogos, psiquiatras, psicólogos, geriatras, odontólogos, pediatras, neurólogos y técnicos quienes además realizan actividades de investigación y docencia sobre la medicina del sueño. La clínica cuenta con consultorios, recepción, área técnica y habitaciones donde se realizan diversos estudios del sueño como la polisomnografía.

La clínica cuenta con más de 20 años brindando servicios de calidad a los pacientes provenientes de toda la República Mexicana, convirtiéndose en una de las más importantes del país.

Se realizó un estudio de costo-efectividad utilizando un modelo de Monte Carlo para comparar los diferentes tratamientos para el insomnio comórbido a depresión y ansiedad que se brindan en la CTS-UNAM. El modelo se realizó desde la perspectiva social. Los resultados se muestran como costo total por paciente tratado y DGI para cada esquema de tratamiento. Se calculó el ICER de los tratamientos en relación con el tratamiento más CE. El modelo de Monte Carlo se emplea para examinar los eventos que ocurrirán en el futuro cercano y en enfermedades poco complejas, así como de tratamiento de corta duración, como las enfermedades infecciosas agudas. <sup>(75)</sup>

### **7.1 Diseño del modelo**

Se desarrolló un modelo de Monte Carlo o árbol de decisiones para simular el tratamiento farmacológico que los pacientes con insomnio reciben dentro de la CTS-UNAM. Se capturaron datos de pacientes que acuden a la clínica. Los datos estuvieron relacionados al impacto de los tratamientos sobre la utilización de recursos de salud (HCRU), costos asociados y efectividades de los medicamentos abordados desde la perspectiva de la sociedad mexicana a lo largo de un horizonte temporal de 12 meses.

Usando la perspectiva social, se consideraron tanto los costos médicos directos, no médicos directos e indirectos. Los costos totales derivados de cada evento se incluyeron en el modelo. De igual manera, los eventos clínicos que se consideraron en el modelo fueron la probabilidad de DGI después de tres, seis y doce meses de tratamiento con cada esquema de medicamentos.

En el modelo los pacientes ingresaron a uno de tres esquemas de tratamiento: 1) terapia con neuromodulador más antidepresivo; 2) terapia combinada de antidepresivos; 3) terapia con un solo antidepresivo. Si el paciente no presentó DGI en los tres primeros meses, entonces continuó con su esquema de tratamiento durante tres meses más. Si el

paciente no presentó DGI a los seis meses, éste continuó con su esquema de tratamiento durante seis meses más, para finalmente cumplir un año de tratamiento. La probabilidad de DGI de cada evento de interés del modelo se calculó con los datos de EAI, mientras que los costos se informaron según el episodio que experimentó el paciente. La estructura del modelo y los desenlaces se muestran la figura 1.

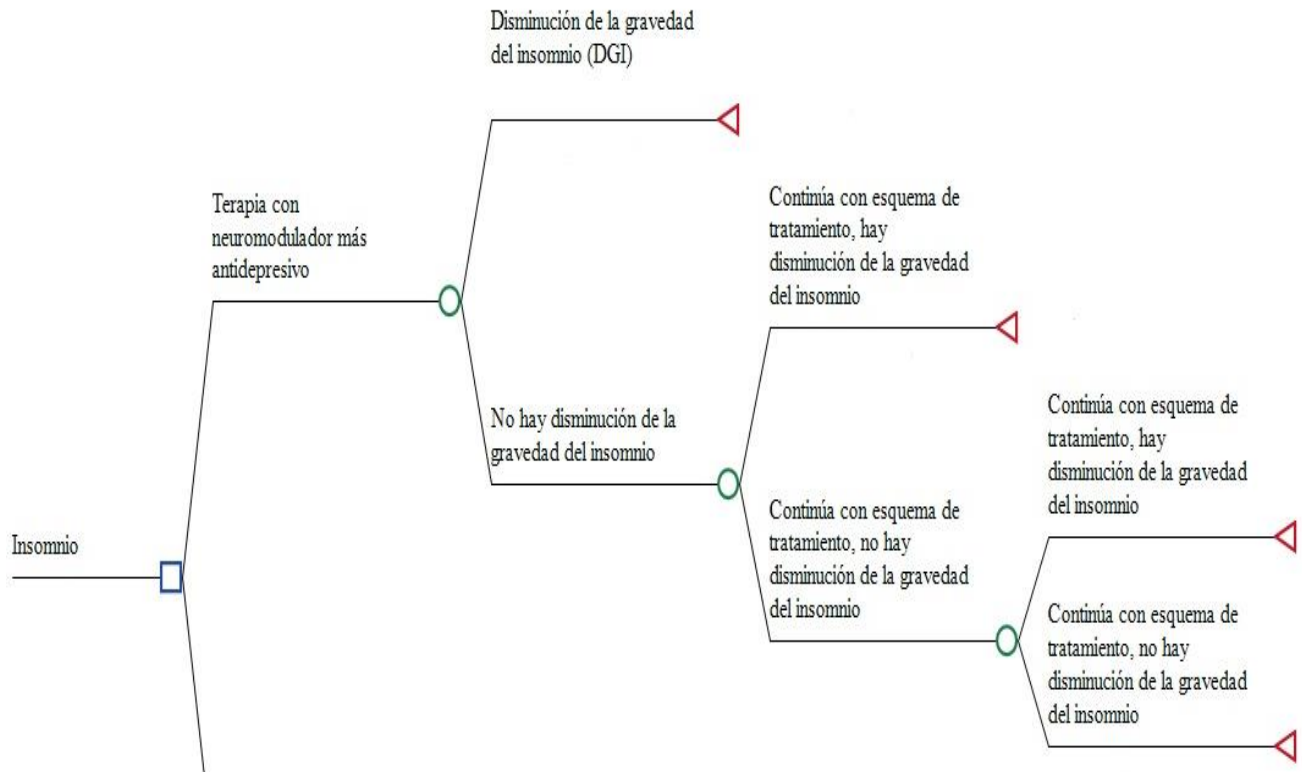


Figura 1. Árbol de decisiones para los tratamientos del insomnio. Las ramificaciones de terapia combinada de antidepresivos y con un solo antidepresivo tiene la misma estructura que para la terapia con neuromodulador más antidepresivo.

En la práctica clínica se utilizaron combos de medicamentos, que es la combinación de neuromoduladores y antidepresivos, en algunos pacientes se encontró que se prescribió un solo antidepresivo para el insomnio. En total se prescribieron 14 medicamentos diferentes, los cuales se agruparon en las tres categorías anteriormente mencionadas. Las dosis utilizadas fueron disminuyendo durante el transcurso de tiempo hasta retirarlos por completo. Las benzodiacepinas se excluyeron como tratamiento farmacológico del insomnio debido a que dentro de la clínica el personal médico busca reducir o evitar el

consumo de estas sustancias. No se incluyeron cambios de un esquema de tratamiento a otro debido a la complejidad de estos y al pequeño número de pacientes que presentaban dichos cambios.

Las características de la muestra utilizada en la estimación del modelo fueron de adultos diagnosticados con insomnio comórbido, y que iniciaron su tratamiento farmacológico dentro de la CTS-UNAM. Los resultados se analizaron utilizando una cohorte hipotética de 10,000 pacientes. El modelo se construyó utilizando el paquete computacional TreeAge Pro Healthcare®.

## **7.2 Descripción de la muestra y tratamientos**

La muestra de estudio fueron pacientes diagnosticados clínicamente con insomnio crónico asociado a depresión y/o ansiedad, y que cumplieron con al menos un criterio para el insomnio del DSM-V. Se incluyeron 117 hombres y mujeres (45.30% hombres y 54.70% mujeres) de entre 18 y 65 años, que estuvieron bajo tratamiento farmacológico dentro de la CTS-UNAM y que sabían leer y escribir. Los pacientes se excluyeron si no pudieron contestar los cuestionarios debido a problemas cognitivos, visuales o auditivos o no se localizaron durante el periodo de estudio. Por otro lado, aquellos pacientes que se rehusaron a contestar los cuestionarios, que abandonaron el tratamiento, que su fecha de ingreso a la clínica fue antes del 2017 y que presentaron alguna comorbilidad psiquiátrica como brote psicótico o esquizofrenia fueron eliminados.

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, pero en su visita médica reportaron consumo de benzodiacepinas se incluyeron al estudio una vez que se les retiró estos fármacos. Todos los medicamentos que se estudiaron se utilizaron dentro de la CTS-UNAM bajo los lineamientos establecidos dentro de las guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento del insomnio de la SSA <sup>(14, 45)</sup>.

### 7.3 Efectividades de los tratamientos

La efectividad de cada tratamiento se obtuvo desde la evaluación de los pacientes en la CTS-UNAM con la aplicación de la EAI. La EAI es una escala autoaplicable desarrollada por Soldatos y cols. de tipo Likert con 8 preguntas que mide la gravedad del insomnio. <sup>(76)</sup> Las cuatro primeras preguntas están relacionadas con variables cuantitativas del sueño, que incluye inducción del sueño, despertares nocturnos, despertares tempranos y duración total del sueño. La quinta pregunta es sobre la calidad del sueño en general, y las últimas tres son sobre los efectos del insomnio en la eficiencia durante el día. Cada pregunta se puede calificar de cero (sin problema) a tres (problema muy grave), con dos puntuaciones intermedias. La puntuación total puede variar entre 0, que denota la ausencia de cualquier problema relacionado con el sueño, a 24, que representa el grado más severo del insomnio. La escala tiene una consistencia interna elevada (alfa de Cronbach=0.89), con índices de 0.9 en sujetos insomnes y 0.75 en sujetos control. Su confiabilidad prueba-reprueba es de 0.89. <sup>(76, 77)</sup>

La evaluación EAI se aplicó a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, previo consentimiento informado y por escrito. La escala fue aplicada en cada consulta médica que tuvo el paciente a lo largo de un año de estudio. En promedio cada paciente fue evaluado cuatro veces. Se construyó una base de datos con los datos recabados de la escala. La efectividad de los esquemas de tratamiento se determinó a través de la DGI. Esta medida se estableció como el porcentaje de disminución en la puntuación de EAI desde la línea base a un tiempo de tratamiento determinado. Estos valores representaron el porcentaje de respuesta exitosa durante el periodo de seguimiento. No se tomó en cuenta el punto de corte de EAI debido a que los puntajes se encontraron por encima de este. La DGI se calculó de la siguiente manera.

Los pacientes se identificaron y agruparon de acuerdo con los esquemas de tratamiento. Los valores de la escala se ordenaron por cada desenlace de interés (DGI a los diferentes meses) y se determinó su respectivo promedio. Se obtuvieron las diferencias de medias respecto al puntaje EAI basal. Posteriormente se obtuvieron las probabilidades de DGI mediante la ecuación 1.1 donde,  $\mu_2$ = promedio EAI basal,  $\mu_1$ =promedio EAI a los 3, 6 o

12 meses de tratamiento, 24=puntaje EAI máximo. Los resultados se introdujeron al modelo de Monte Carlo expresados en tanto por uno.

$$\frac{((\mu_2 - \mu_1) * 100)}{24} \quad \text{Ec. 1.1}$$

#### 7.4 Utilización de recursos y costos

El modelo incluyó la utilización de recursos sanitarios (HCRU) y los costos asociados al insomnio desde la perspectiva de la sociedad mexicana. Los costos médicos directos se obtuvieron de los costos unitarios de la CTS-UNAM publicados el 1 de marzo de 2020. Los costos de los medicamentos se obtuvieron por microcosteo y utilizando el precio reportado por tres cadenas de farmacia privadas. Los costos no médicos directos e indirectos se obtuvieron de un cuestionario de costos autoinformado que se aplicó a cada paciente que cumplió los criterios de inclusión, previo consentimiento informado. El cuestionario se aplicó dentro de la CTS-UNAM. Los costos se determinaron durante todo el periodo de tratamiento y al final se calculó el respectivo promedio de cada uno. Todos los costos se expresaron en pesos mexicanos (MXN). No se consideró descuentos ni ofertas de ningún tipo.

➤ *Costos médicos directos.*

*Costo de visitas médicas:* se obtuvo el número de visitas mediante el expediente clínico y se promediaron. El costo se calculó con la ecuación 1, donde  $C_{vm}$ = costos de visitas médicas,  $nVM$ = número de vistas médicas,  $Cu_{vm}$ = costo unitario de la visita médica.

$$C_{vm} = nVM * Cu_{vm} \quad \text{Ec. 1}$$

*Costos de medicamentos prescritos:* se estimaron mediante la combinación de datos sobre dosis diaria definida y el correspondiente costo del medicamento. Las frecuencias se extrajeron del expediente clínico mientras que con la ecuación 2 se le asignó un valor económico a cada uno de los medicamentos; en donde,  $C_{Me}$ = costos de medicamento,



nMe= número de tabletas/cápsulas promedio consumidas (expresado en no. De cajas de medicamentos), Me= costo individual del medicamento recetado.

$$C_{Me} = nME * Me \quad \text{Ec. 2}$$

*Costo de estudios de laboratorio para el diagnóstico y tratamiento (polisomnografía):* se obtuvo la frecuencia y tipo de estudio de sueño a partir del expediente clínico, después se calculó el costo mediante los costos unitarios de la clínica y la aplicación de la ecuación 3, donde, C<sub>ES</sub>= costos de estudio de laboratorio, N<sub>ES</sub>= número de estudios de laboratorio, C<sub>UES</sub>= costo unitario del estudio de sueño.

$$C_{ES} = N_{ES} * C_{UES} \quad \text{Ec. 3}$$

Los costos no médicos directos e indirectos se obtuvieron a través del cuestionario estructurado aplicado a cada paciente. Con éste se reunió información relacionada a los costos de transporte, horas de trabajo perdidas por su visita a la clínica y pérdida de la productividad laboral relacionada al insomnio. Si el paciente acudió con acompañantes se incluyeron los gastos originados por su ausencia en el trabajo. También se recabó información sobre algunos costos adicionales (ecuación 6) derivados de padecer insomnio como accidentes y errores de trabajo, accidentes vehiculares, consumo de bebidas energizantes, pago por servicios de actividad física por recomendación médica, modificación a la casa habitación, accesorios auxiliares en la conciliación del sueño, así como el consumo de bebidas alcohólicas para inducir el sueño.

➤ *Costos no médicos directos.*

*Costo de transporte:* se calcularon con la ecuación 4, donde, C<sub>T</sub>= costo del transporte, GT= gasto en el transporte, VM= número de visitas médicas a la clínica.

$$C_T = GT * VM \quad \text{Ec. 4}$$

Si el paciente llegó a la clínica mediante transporte privado, entonces se utilizó la ecuación 5, donde,  $G_T$ = gasto del transporte,  $L_g$ = consumo de gasolina por litro,  $C_g$ = costo del litro de gasolina,  $G_E$ = gasto por concepto de estacionamiento y/o caseta, y  $VM$ = número de visitas médicas a la clínica. El precio promedio nacional del litro de gasolina se obtuvo de lo reportado por la Comisión Reguladora de Energía. <sup>(78)</sup>

$$G_T = \left( \left( (L_g * C_g) * 2 \right) + G_E \right) * VM \quad \text{Ec. 5}$$

*Costos adicionales al insomnio:* se calcularon a partir de la ecuación 6, donde,  $C_A$ = costos adicionales,  $C_I$ = costos individuales que realizó el paciente.

$$C_A = \sum_{i=1}^n C_I \quad \text{Ec. 6}$$

➤ *Costos indirectos.*

*Costos del ausentismo laboral:* el ausentismo debe entenderse como los días de trabajo perdidos a consecuencia del insomnio. <sup>(74)</sup> Estos costos se midieron y calcularon en términos de horas perdidas por cada visita médica, siempre y cuando el paciente y su acompañante reportaron tener una ocupación remunerada. Se calculó el sueldo por hora utilizando la ecuación 7, donde,  $SH$ = sueldo por hora,  $S_q$ = salario quincenal,  $DTs$ = días de trabajo semanal,  $HT$ = horas de trabajo en una jornada laboral.

$$SH = \left( \frac{S_q}{DTs * 2} \right) \left( \frac{1}{HT} \right) \quad \text{Ec. 7}$$

El costo por hora perdida se calculó con la ecuación 8, donde,  $CHP$ = costo por hora perdida,  $SH$ = sueldo por hora,  $HP$ = cantidad de horas perdidas por motivo de consulta médica y  $VM$ = número de visitas médicas.

$$CHP = (SH * HP) VM \quad \text{Ec. 8}$$

*Costos por presentismo*: el presentismo es la pérdida de productividad en el lugar de trabajo, se dice que los empleados están físicamente presentes, pero se desempeñan con una productividad reducida. <sup>(13)</sup> Estos costos también se midieron y calcularon en términos de horas perdidas a causa del insomnio a pesar de estar presente en el trabajo. El costo se calculó por mes utilizando la ecuación 9, donde, HP= horas perdidas, HTm= horas trabajadas al mes, y %EP= porcentaje estimado de productividad.

$$HP = HTm - \left( \frac{HTm * \%EP}{100} \right) \quad \text{Ec. 9}$$

Por último, se calculó el costo de las horas utilizando la ecuación 10, donde, CHP= costo por hora perdida, HP= horas perdidas, SH= sueldo por hora y Ttx= tiempo de tratamiento en meses.

$$CHP = (HP * SH) Ttx \quad \text{Ec. 10}$$

## 7.5 Análisis del modelo

La robustez del modelo se evaluó mediante un análisis de sensibilidad para determinar si el tratamiento más CE se mantuvo dominante al variar en  $\pm 7\%$  aquellas variables que afectaron principalmente el resultado. Este procedimiento se realizó con los intervalos recomendados por la Guía para la Conducción de Estudios de Evolución Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México del Consejo de Salubridad General (GCEEE). <sup>(79)</sup>

Se utilizó una simulación de Monte Carlo con una cohorte hipotética de 10,000 pacientes para el análisis estadístico. Se calculó el ICER a partir de la ecuación 11 para un periodo de 12 meses. Donde, C<sub>a</sub>= costo de tratamiento con el tratamiento menos CE; C<sub>b</sub>= costo de tratamiento con el tratamiento más CE; E<sub>a</sub>= efectividad del tratamiento menos CE; E<sub>b</sub>= efectividad del tratamiento más CE.

$$ICER = \frac{C_a - C_b}{E_a - E_b} \quad \text{Ec.11}$$

## 7.6 Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la Facultad de Medicina de la UNAM. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito. La privacidad y confidencialidad de la información personal de los pacientes se llevó a cabo respetando los principios éticos para la investigación médica establecidos en la Declaración de Helsinki de la AMM.

## 8. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 8.1 Datos sociodemográficos y medicamentos prescritos en la CTS

El diagrama de flujo 1 indica el proceso de selección de los pacientes que se incluyeron al análisis por cada esquema de tratamiento. Se eligieron 135 pacientes para incluirlos en el estudio, sin embargo 10 de ellos fueron excluidos porque no cumplieron los criterios de inclusión y ocho más decidieron no participar. La muestra de estudio quedó conformada por 117 pacientes. No hubo pérdidas de seguimiento en ningún esquema farmacológico.

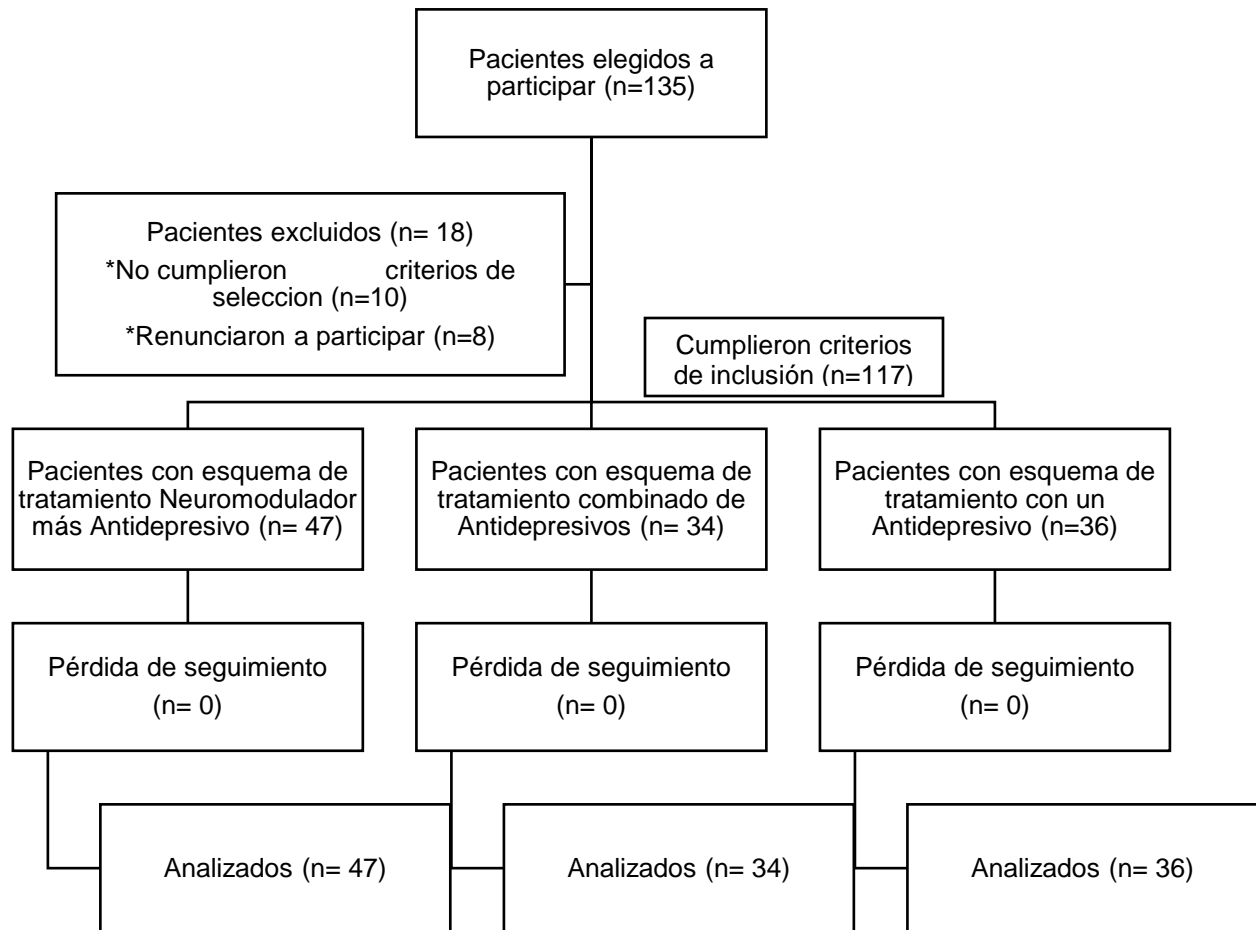


Diagrama de flujo 1. Diagrama de flujo que indica el proceso de selección de la muestra incluida en cada esquema de tratamiento.

La tabla 6 muestra que 54.70% de los pacientes fueron mujeres, la mayoría solteros (47.01%), asalariados (30.77%) y tuvieron un nivel académico de licenciatura (35.04%). El 31.62% de la muestra tenía entre 50 y 59 años y 28.21% tenía entre 30 y 49 años. Los principales estados de donde provinieron los pacientes fueron Ciudad de México (56.41%), Estado de México (29.06%) y Guerrero (3.42%).

Tabla 6. Características sociodemográficas de la muestra		
		Total (n=117)
Género, n (%)	Masculino	53 (45.30)
	Femenino	64 (54.70)
Edad (años)	p50 (p25, p75)	52 (37, 59)
	Edad 18 a 29, n (%)	18 (15.38)
	Edad 30 a 49, n (%)	33 (28.21)
	Edad 50 a 59, n (%)	37 (31.62)
	Edad 60 y más, n (%)	29 (24.79)
Estado civil, n (%)	Soltero	55 (47.01)
	Casado	53 (45.30)
	Viudo	3 (2.56)
	Divorciado	6 (5.13)
Educación, n (%)	Primaria o menor	11 (9.40)
	Secundaria	17 (14.53)
	Media superior	33 (28.21)
	Licenciatura	41 (35.04)
	Posgrado	15 (12.82)
Lugar de residencia, n (%)	Ciudad de México	66 (56.41)
	Estado de México	34 (29.06)
	Guerrero	4 (3.42)
	Otros	13 (11.11)
Ocupación, n (%)	Asalariados	36 (30.77)
	Trabajadores por cuenta propia	26 (22.22)
	Empleadores	4 (3.42)
	Sin pago y otros	51 (43.59)

La Tabla 7 presenta los 14 medicamentos que se prescribieron en la CTS-UNAM, los cuales se clasificaron con base en su indicación terapéutica y lo descrito en el Tratado de Medicina del Sueño de la Sociedad Española del Sueño. A este grupo de fármacos se les conoce como fármacos modificadores del sueño ya que presentan efectos

indeseables sobre el sueño sin que está sea su indicación terapéutica principal. <sup>(55)</sup> Cada medicamento se agrupó en uno o más brazos de tratamiento dentro del modelo para su análisis. Por ejemplo, citalopram aparece en los tres esquemas de tratamiento debido a que algunos pacientes tomaron este medicamento junto con algún otro antidepresivo, neuromodulador o solo. En el caso de zolpidem se decidió incluirlo en el brazo 1 y 2 a pesar de ser un hipnótico z, con el fin de simplificar el manejo de los datos.

Medicamento	Brazo	Medicamento	Brazo
Amitriptilina <sup>a</sup>	2	Paroxetina <sup>a</sup>	1, 3
Citalopram <sup>a</sup>	1, 2, 3	Pregabalina <sup>b</sup>	1
Desvenlafaxina <sup>a</sup>	1, 2, 3	Sertralina <sup>a</sup>	1, 2, 3
Duloxetina <sup>a</sup>	1, 2, 3	Trazodona <sup>a</sup>	2, 3
Escitalopram <sup>a</sup>	1, 2, 3	Venlafaxina <sup>a</sup>	1, 2, 3
Gabapentina <sup>b</sup>	1	Vortioxetina <sup>a</sup>	1, 2, 3
Mirtazapina <sup>a</sup>	1, 2, 3	Zolpidem <sup>c</sup>	1, 2

a) medicamento antidepresivo, b) medicamento neuromodulador, c) hipnótico agonista del receptor de benzodiacepina, 1) brazo de tratamiento “terapia con neuromodulador más antidepresivo”, 2) brazo de tratamiento “terapia combinada de antidepresivos”, 3) brazo de tratamiento “terapia con antidepresivo”.

## 8.2 Resultados de la efectividad de los tratamientos

Las efectividades de los tratamientos para el insomnio se determinaron a través de la DGI y de la aplicación de la EAI. Para el brazo terapia con neuromodulador más antidepresivo se calculó una probabilidad de DGI a los tres meses, 20.58% a los seis meses y 23.09% hasta los doce meses. Para el caso del esquema de tratamiento combinado de antidepresivos, se estableció que el paciente tuvo una probabilidad de DGI de 33.21% en los tres primeros meses. Para los seis meses de tratamiento este valor aumentó a 39.93%, mientras que al año solo se tuvo 32.80% de probabilidad de éxito. La monoterapia con antidepresivo dio al paciente 27.40% de éxito a los tres meses de

iniciar el tratamiento. El paciente tuvo la oportunidad de reducir la gravedad en 47.60% a los seis meses, siendo el porcentaje más alto en este análisis. A los doce meses de tratamiento este porcentaje disminuyó al 20.83%. Estos fueron los valores que se utilizaron en el modelo de Monte Carlo, con los cuales se determinó la relación C-E de cada tratamiento.

### 8.3 Costos del tratamiento del insomnio

La tabla 8 muestra los costos médicos directos anuales que un paciente realizó para el tratamiento del insomnio. En promedio un paciente acudió al médico cuatro veces. Al ingresar a la clínica el paciente pagó el costo de una visita médica de primera vez, posteriormente la cuota por consulta se mantuvo constante independientemente del médico especialista que consultó. Los pacientes se realizaron un estudio polisomnográfico en promedio, sobre todo si el médico sospechó de un trastorno del sueño comórbido como la apnea del sueño. Además, la tabla muestra los costos unitarios de cada medicamento y el costo total anual por consumirlos.

Ítem	Frecuencia	Costo unitario (MXN)	Costo total anual por paciente (MXN)
Visita médica primera vez	1	650.00	650.00
Visita médica subsecuente	3	550.00	1,650.00
Estudio de laboratorio	1	8,350.00	8,350.00
Amitriptilina	25 mg/día	169.83 <sup>a</sup>	509.49
Citalopram	20 mg/día	774.11 <sup>b</sup>	5,418.77
Desvenlafaxina	100 mg/día	1,480.33 <sup>c</sup>	5,921.32
Duloxetina	60 mg/día	1,113.00 <sup>d</sup>	5,565.00
Escitalopram	10 mg/día	1,121.18 <sup>e</sup>	7,848.26
Gabapentina	300 mg/día	965.34 <sup>f</sup>	4,826.70
Mirtazapina	15 mg/día	767.00 <sup>g</sup>	3,835.00
Paroxetina	20 mg/día	323.30 <sup>h</sup>	5,496.1



Pregabalina	75 mg/día	853.74 <sup>i</sup>	5,122.44
Sertralina	50 mg/día	684.20 <sup>j</sup>	3,421.00
Trazodona	50 mg/día	220.33 <sup>k</sup>	881.32
Venlafaxina	75 mg/día	1,182.13 <sup>l</sup>	5,910.65
Vortioxetina	10 mg/día	1,703.50 <sup>m</sup>	10,221.00
Zolpidem	10 mg/día	1,084.00 <sup>n</sup>	2,168.00

Costo de una caja con: a) 20 tabletas (tab), b) 30 tab, c) 30 tab, d) 28 cápsulas (cáp), e) 28 tab, f) 30 cáp, g) 20 tab, h) 20 tab, i) 28 cáp, j) 30 tab, k) 20 cáp, l) 30 cáp, m) 28 tab, n) 30 tab.

De acuerdo con los resultados mostrados anteriormente, el costo médico directo total anual por paciente para el tratamiento farmacológico del insomnio dentro de la CTS-UNAM fue de \$15,606.22 a \$21,205.08 dependiendo del esquema de tratamiento recibido. Estos valores se muestran en la siguiente tabla (tabla 9).

Tabla 9. Costo médico directo total anual por paciente de acuerdo con el tratamiento recibido	
Tratamiento	Costo (MXN)
Terapia con neuromodulador más antidepresivo	21,205.08
Terapia combinada de antidepresivos	20,784.06
Terapia con antidepresivo	15,606.22

Los costos no médicos directos y los indirectos se muestran en la tabla 10. Los cálculos se estimaron de acuerdo con los datos recabados de los expedientes clínicos y el cuestionario de costos, por lo que se tomó en cuenta el promedio total de visitas médicas al año. Mientras que los costos relacionados a modificaciones, accesorios, accidentes vehiculares y de trabajo, así como errores de trabajo solamente se contaron una única ocasión. Debido a que el insomnio no produce incapacidad de trabajo, el ausentismo se debió a que los pacientes perdieron una parte o un día completo de su trabajo sin goce de sueldo. En este sentido, solo el 47.01% de los pacientes que participaron se encontraron laboralmente activos (tasa participativa laboral).

Tabla 10. Costos no médicos directos y costos indirectos	
Ítem	Costo total anual por paciente (MXN)
Transporte	952.71
Consumo de bebidas energizantes	47.76
Servicios de ejercicio	1,524.40
Modificaciones a casa habitación	2,205.56
Accesorios	269.07
Consumo de alcohol	46.32
Accidentes vehiculares	85.47
Errores de trabajo	1,058.55
Accidentes de trabajo	5.98
Ausentismo	393.52
Presentismo	13,228.35
Ausentismo del acompañante	61.48

De acuerdo con los resultados presentados en la tabla 10 los costos no médicos directos anuales totales por paciente fueron \$6,195.82, mientras que los costos indirectos anuales totales por paciente fueron \$13,683.35. A partir de estas cifras se calculó la carga económica del tratamiento del insomnio por esquema de medicamentos (Tabla 11). La carga económica del tratamiento de insomnio con neuromodulador más antidepresivo fue de \$41,084.25. La carga económica del tratamiento de insomnio con combinación de antidepresivos y con solo un antidepresivo fue de \$40,663.23 y \$35,485.39, respectivamente.

La carga económica anual del insomnio se calculó para pacientes tratados dentro de la CTS-UNAM. En la tabla 11 se muestran los resultados de los costos estimados para todos los pacientes tratados. Se tomaron en cuenta los datos epidemiológicos del insomnio y el total de casos atendidos. Dentro de la clínica se brindan en promedio 4,706 consultas al público en general al año, incluyendo todas las especialidades médicas (promedio de los años 2017-2019). El año pasado se atendieron 2,390 nuevos pacientes, de los cuales un poco más de la mitad fueron por motivos del insomnio; 51.28% equivalente a 1,226

personas. Alrededor de 309 personas fueron diagnosticadas con insomnio crónico asociado a depresión y/o ansiedad; de estos, 228 hombres y mujeres fueron tratados con alguno de los esquemas de tratamiento evaluados: el 40.18% tuvo tratamiento con neuromodulador más antidepresivo, 29.46% se trató con terapia combinada de antidepresivos y el 30.36% lo hizo con un solo antidepresivo. Por lo tanto, la carga económica total del insomnio en los pacientes atendidos en la CTS-UNAM, desde la perspectiva de la sociedad mexicana, fue de \$8,951,404.38 pesos para el año 2019.

Tabla 11. Carga económica del insomnio por esquema de tratamiento y total			
Ítem	A	B	C
Costos médicos directos (MXN)	21,205.08	20,784.06	15,606.22
Costos no médicos directos (MXN)	6,195.82		
Costos indirectos (MXN)	13,683.35		
Carga económica por paciente por esquema de tratamiento (MXN)	41,084.25	40,663.23	35,485.39
Número de sujetos con insomnio atendida en la CTS-UNAM	92	67	69
Carga económica total anual del insomnio por esquema de tratamiento en la CTS-UNAM (MXN)	3,763,610.76	2,731,697.70	2,456,095.92
Carga económica total anual del insomnio en la CTS-UNAM (MXN)	8,951,404.38		

A) brazo de tratamiento “terapia con neuromodulador más antidepresivo”, B) brazo de tratamiento “terapia combinada de antidepresivos”, C) brazo de tratamiento “terapia con antidepresivo”.

#### **8.4 Resultados del modelo y del análisis de sensibilidad**

El modelo que se desarrolló para el insomnio tuvo doce ramificaciones, cuatro para cada brazo de intervención (figura 1). La figura 3 muestra el modelo y los resultados del análisis C-E. La relación C-E del tratamiento con un solo antidepresivo fue \$27,949.63/0.29 unidades de efectividad. La relación C-E del tratamiento con combinación de antidepresivos fue de \$31,787.46/0.27 unidades de efectividad. Mientras que la terapia con neuromodulador más antidepresivo tuvo una relación de \$36,144.94/0.34 unidades de efectividad. Por lo tanto, el brazo de tratamiento que tiene una mejor relación C-E fue la terapia con un solo antidepresivo, esto se representa en la imagen con una línea de color verde, mientras que las otras opciones se marcan de color rojo.

En la figura 2 se muestra el análisis ICER para los tres esquemas de tratamiento evaluados. Estos valores son los mismos descritos anteriormente; por ejemplo, para obtener una efectividad de 0.29 de DGI el costo fue de \$27,949.63 pesos. Se puede observar que la terapia combinada de antidepresivos estuvo dominada por la terapia más CE debido a que el costo es mayor y su efectividad es más baja, tan solo de 0.27. En la gráfica esto se representó con un círculo de color morado, el cual sobrepone al triángulo azul.

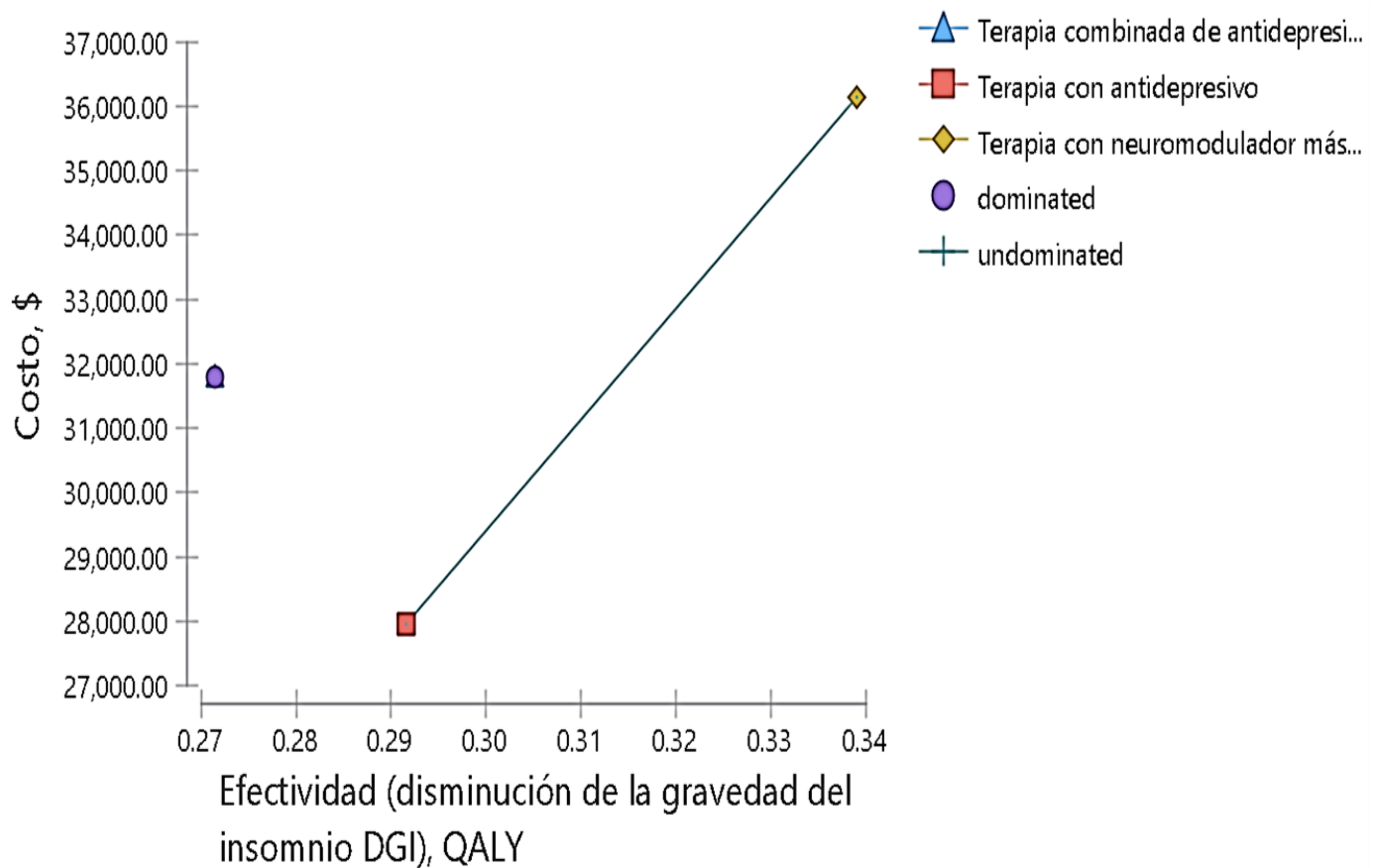
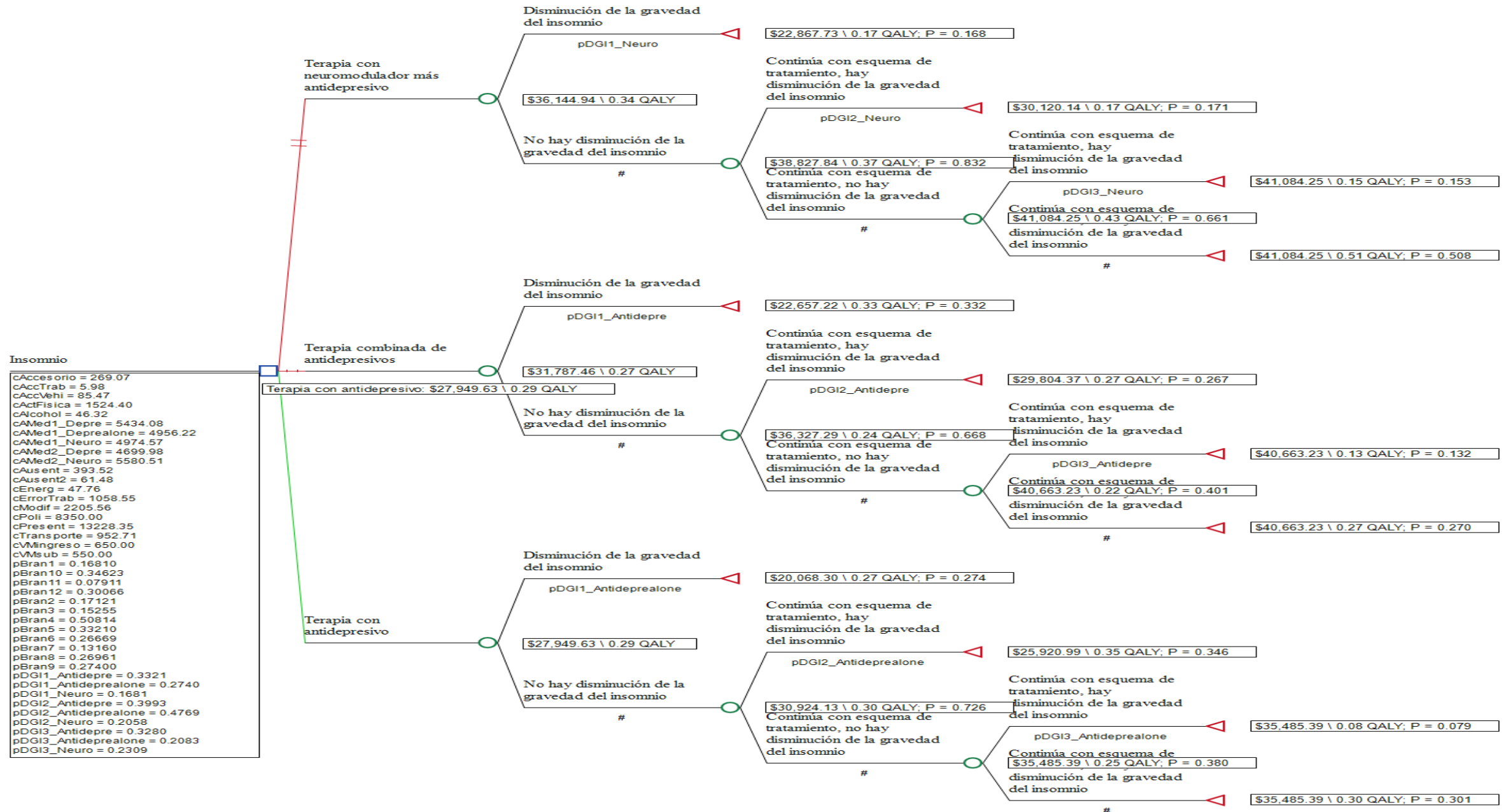


Figura 2. Análisis de costo-efectividad para los diferentes tratamientos del insomnio. Costo del tratamiento en pesos mexicanos contra el porcentaje de efectividad de DGI. El tratamiento con antidepresivos es la terapia más CE (0.29 DGI con un costo de \$27,949.63 pesos). La terapia combinada de antidepresivos fue dominada por la terapia con antidepresivos.

Figura 3. Modelo de Monte Carlo de los tratamientos del insomnio



El análisis del ICER se realizó tomando como referencia el tratamiento más CE. Para su cálculo se ocupó la ecuación 11 obteniendo un resultado de \$163,906.20/probabilidad de DGI. Esto significa que por cada unidad de efectividad que se quiera obtener (DGI) se requiere gastar \$163,906.20 pesos más que con el tratamiento neuromodulador más antidepresivo. Se realizó el mismo procedimiento ahora comparando la monoterapia con antidepresivos contra el tratamiento dominado (combinación de antidepresivos), resultando que se requiere gastar \$191,891.00/unidad de efectividad.

En el análisis de sensibilidad se realizó un análisis de tipo multivariado el cual nos brindó información sobre cuáles son las variables que ejercen más influencia sobre la dominancia de las estrategias que se analizaron en el árbol de decisiones. Cada barra representa una variable, aquellas con mayor efecto sobre el resultado del modelo aparecieron de forma más extensa y hasta arriba del gráfico; las de menor influencia aparecieron al fondo, formándose una figura de un tornado. <sup>(75)</sup>

En la figura 4 y 5 se muestran los diagramas de tornado comparando los esquemas de tratamiento, se tomó como base la terapia con neuromodulador más antidepresivo. En ambos gráficos existen 22 variables que tuvieron un efecto sobre el resultado, siendo la probabilidad de éxito de la ramificación 4 la más influyente. El gráfico también muestra el valor de la variable y su respectivo rango de valores ( $\pm 7\%$ ) utilizados en el análisis.

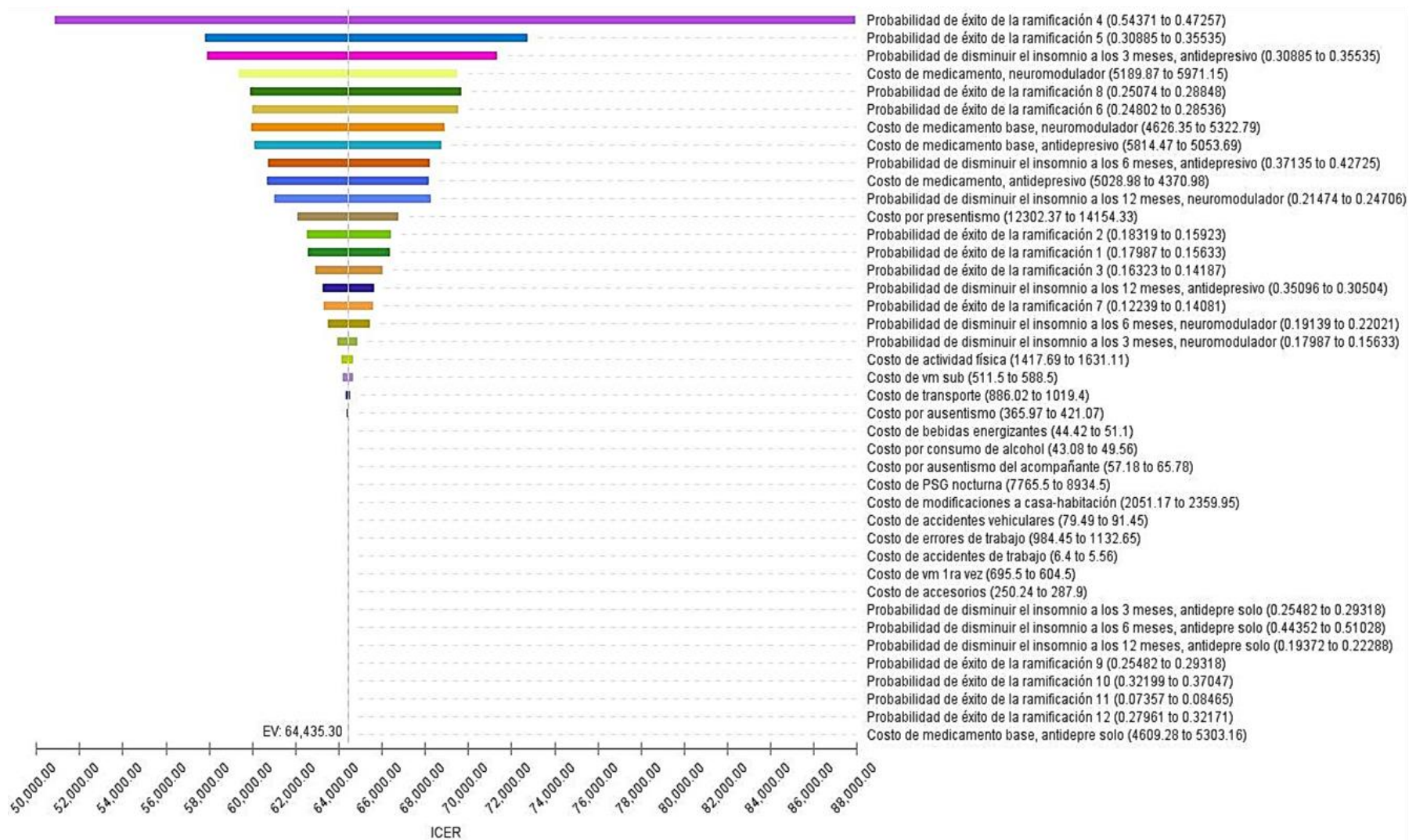


Figura 4. Diagrama de tornado. Análisis de sensibilidad multivariado “Terapia con neuromodulador más antidepresivo vs Terapia combinada de antidepresivos”. Se presentan todas la variables del modelo con sus respectivos valores y rangos de valores (±7%). Existen 22 variables que tienen efecto sobre los resultados del modelo. La variable probabilidad de éxito de la ramificación 4 es la de mayor efecto.



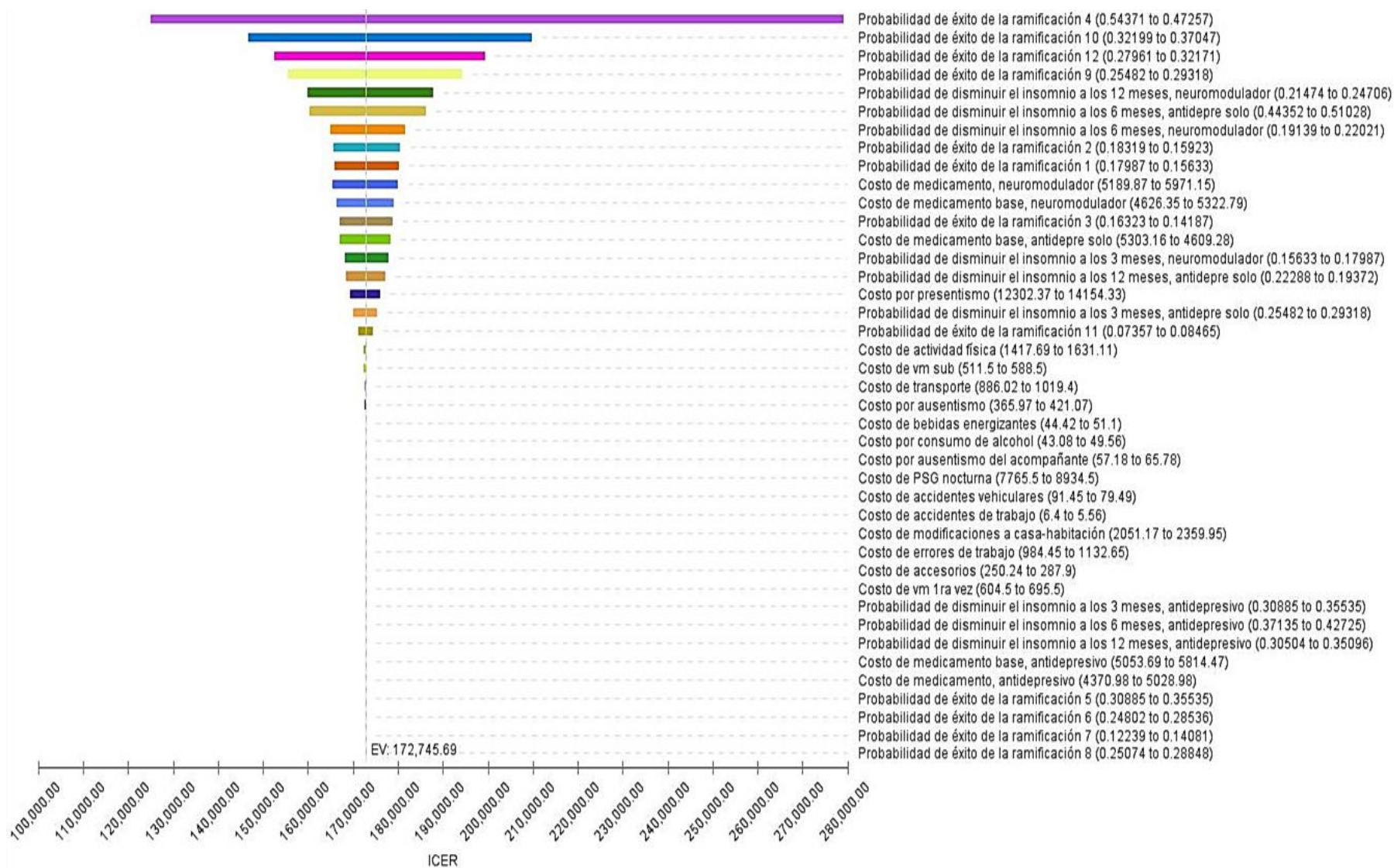


Figura 5. Diagrama de tornado. Análisis de sensibilidad multivariado “Terapia con neuromodulador más antidepresivo vs Terapia con antidepresivo”. Se presentan todas la variables del modelo con sus respectivos valores y rangos de valores (±7%). Existen 22 variables que tienen efecto sobre los resultados del modelo. La variable probabilidad de éxito de la ramificación 4 es la de mayor efecto.

Después se realizó un análisis de sensibilidad univariado de todas las variables con algún efecto mostrado en el diagrama de tornado, con el objetivo de verificar que los resultados y el modelo fueron robustos. El valor de cada variable se varió en  $\pm 7\%$  según la GCEEE. (79) Se muestran los gráficos de las cinco variables con más efecto: probabilidad de éxito de la ramificación 4, probabilidad de éxito de la ramificación 5, probabilidad de disminuir el insomnio a los tres meses (antidepresivo), probabilidad de éxito de la ramificación 10 y probabilidad de éxito de la ramificación 12. Las figuras 6-10 corresponde a los análisis de sensibilidad de estas variables.

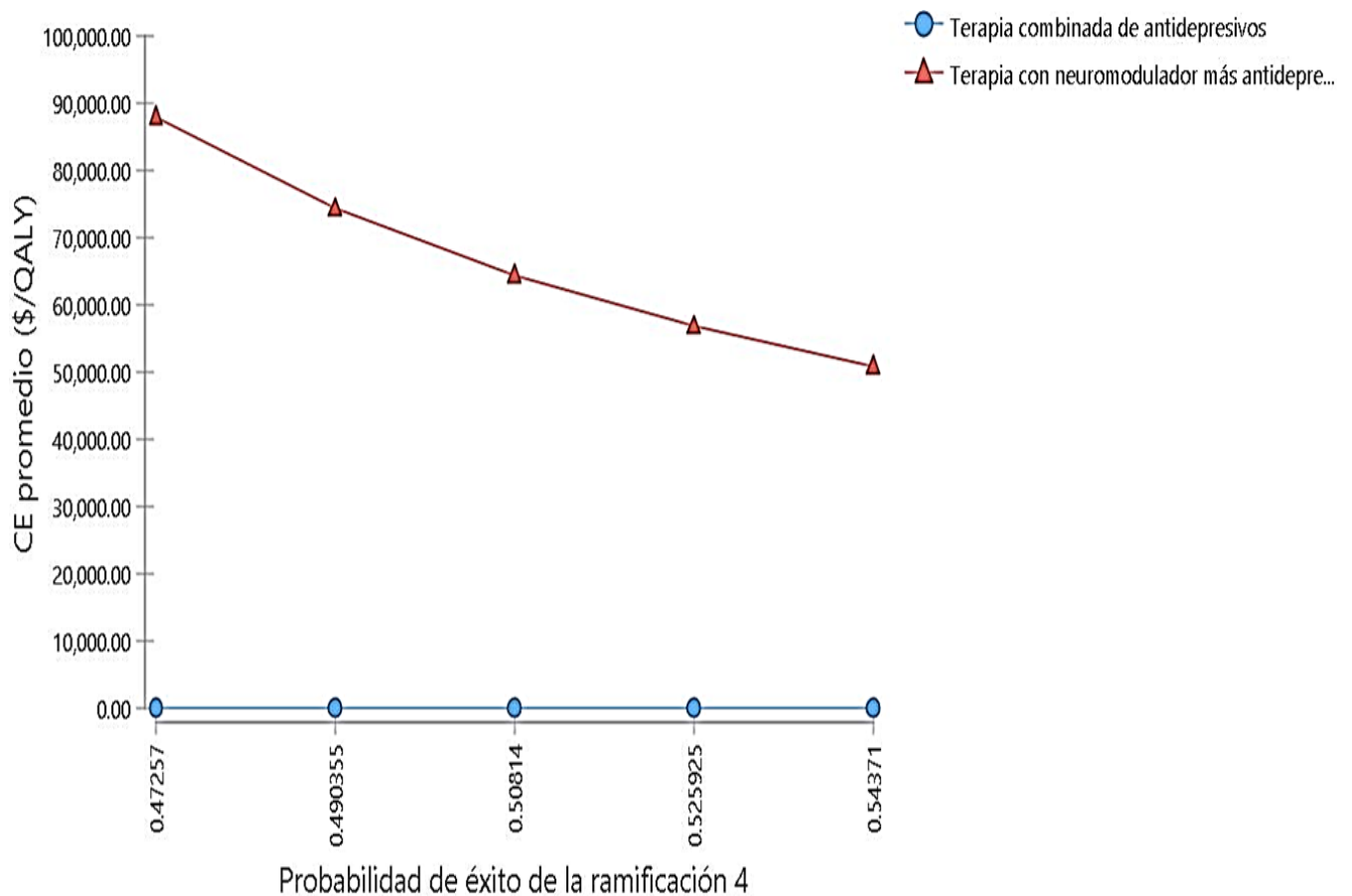


Figura 6. Análisis de sensibilidad univariado “Terapia con neuromodulador más antidepresivo vs Terapia combinada de antidepresivos”. Relación C-E en función de la probabilidad de éxito de la ramificación 4. La relación C-E de la terapia con neuromodulador más antidepresivo disminuyó al cambiar la probabilidad de éxito de la ramificación 4 (0.47257 a 0.54371). La terapia combinada de antidepresivos se mantuvo estable.

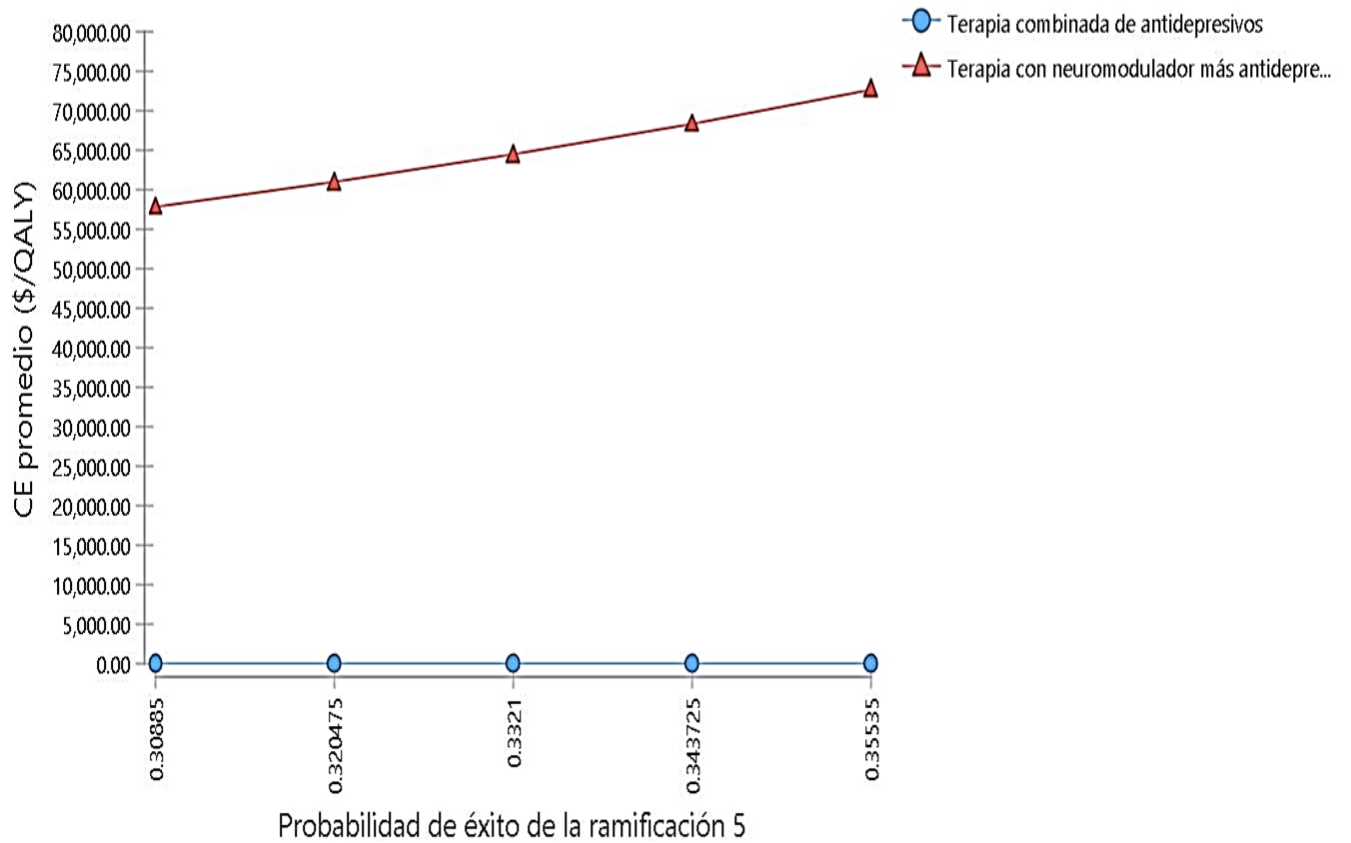


Figura 7. Análisis de sensibilidad univariado “Terapia con neuromodulador más antidepresivo vs Terapia combinada de antidepresivos”. Relación C-E en función de la probabilidad de éxito de la ramificación 5. La relación C-E de la terapia con neuromodulador aumentó al variar los valores de la probabilidad de éxito de la ramificación 5 (0.30885 a 0.35535). La terapia combinada de antidepresivos se mantuvo estable.

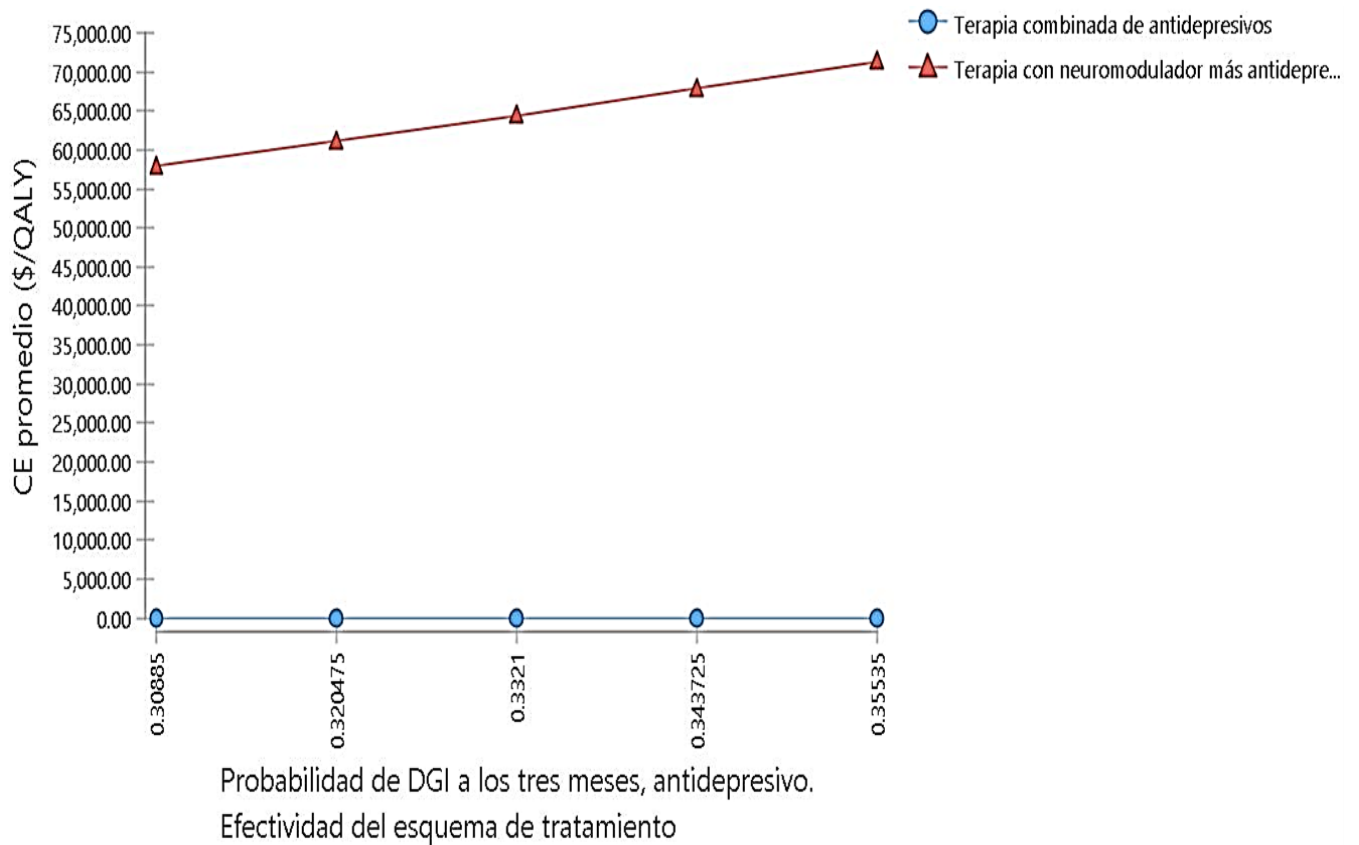


Figura 8. Análisis de sensibilidad univariado “Terapia con neuromodulador más antidepresivo vs Terapia combinada de antidepresivos”. Relación C-E en función de la probabilidad de DGI a los tres meses con terapia combinada de antidepresivos. La relación C-E de la terapia con neuromodulador más antidepresivo aumentó al variar los valores de la probabilidad de DGI a los tres meses de tratamiento con antidepresivos (0.30885 a 0.35535). La terapia combinada de antidepresivos se mantuvo estable.

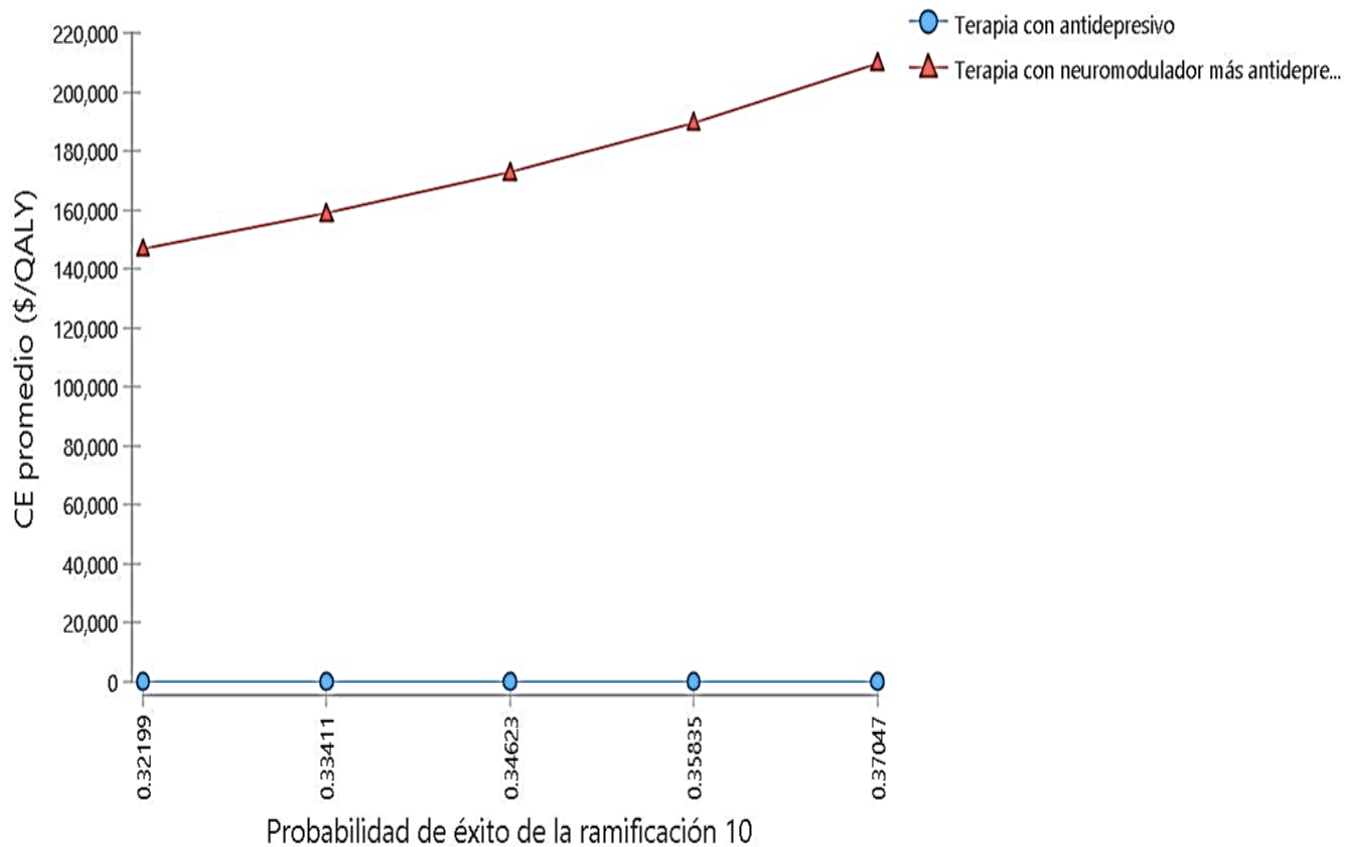


Figura 9. Análisis de sensibilidad univariado “Terapia con neuromodulador más antidepresivo vs Terapia con antidepresivo”. Relación C-E en función de la probabilidad de éxito de la ramificación 10. La relación C-E de la terapia con neuromodulador más antidepresivo aumentó con el cambio de los valores de la probabilidad de éxito de la ramificación 10 (0.32199 a 0.37047). La terapia con antidepresivo se mantuvo estable.

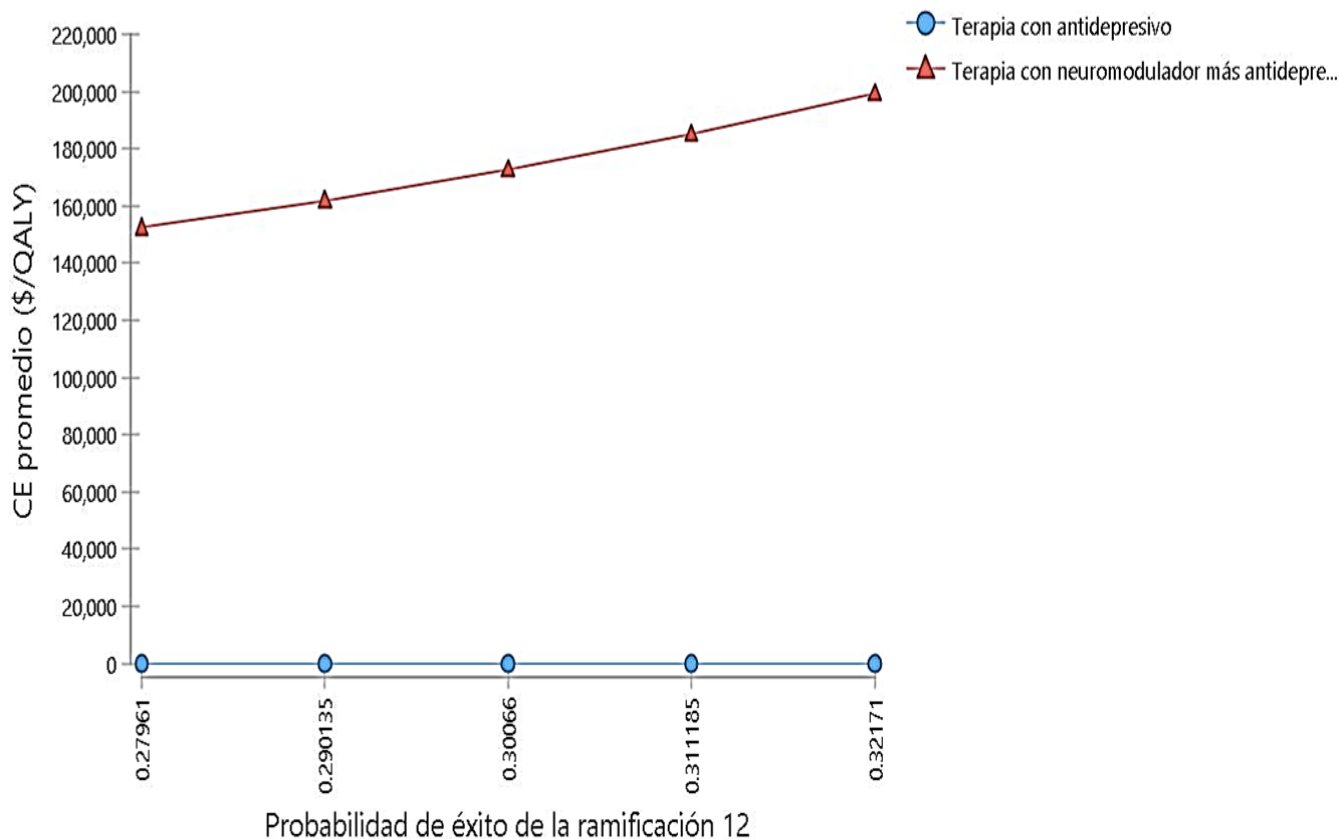


Figura 10. Análisis de sensibilidad univariado “Terapia con neuromodulador más antidepresivo vs Terapia con antidepresivo”. Relación C-E en función de la probabilidad de éxito de la ramificación 12. La relación C-E de la terapia con neuromodulador más antidepresivo aumentó al incrementar la probabilidad de éxito de la ramificación 12 (0.27961 a 0.32171). La terapia con antidepresivo se mantuvo como la más C-E.

Por último, se realizó una simulación de Monte Carlo con una cohorte hipotética de 10,000 pacientes con lo que se obtuvo el gráfico scatterplot. Este se realizó eligiendo la terapia más costosa como comparador y la menos costosa como la línea base, de acuerdo con recomendaciones metodológicas del software. La figura 11 muestra el gráfico de la terapia con neuromodulador más antidepresivo contra la terapia con antidepresivo. Se presenta el costo incremental en función de la efectividad incremental (DGI). Cada punto azul representa el valor del costo y efectividad incremental. La elipse muestra el 95% del intervalo de confianza, mientras que la línea punteada representa la disposición para pagar del sistema público de salud equivalente a \$171,532.61 pesos (WTP, por sus siglas en inglés).

De acuerdo con el gráfico y los valores que se generaron se puede observar que el tratamiento comparador (terapia con neuromodulador más antidepresivo) no es costo-efectivo para el sistema de salud ya que es más costosa que la terapia base (antidepresivos), a pesar de que también es más efectivo; de igual forma, el ICER que se calculó excedió la disponibilidad a pagar de \$171,532.61 lo que nos indica que la monoterapia con antidepresivos es la mejor alternativa.

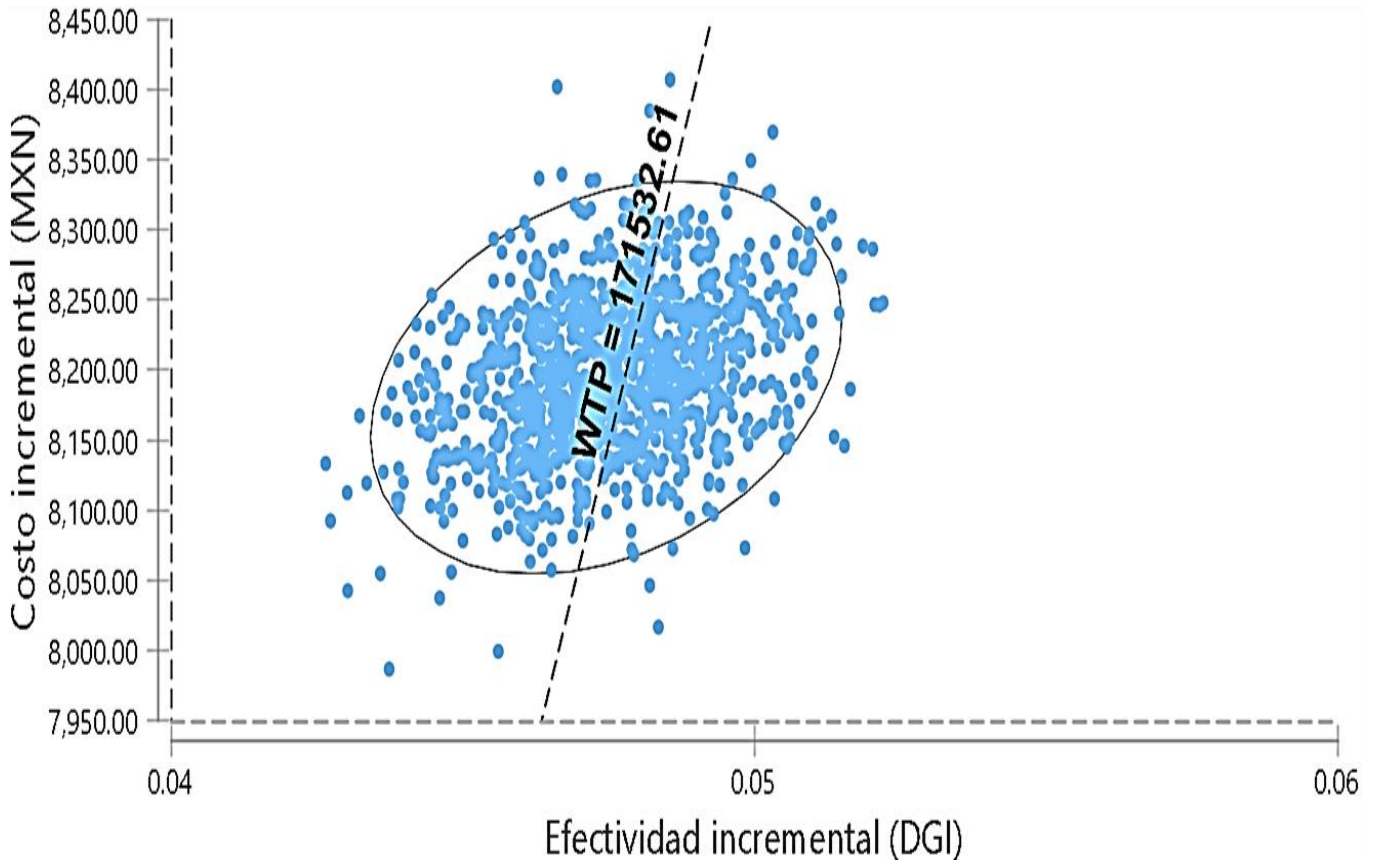


Figura 11. Scatterplot o gráfico de plano de costo-efectividad “Terapia con neuromodulador más antidepresivo vs Terapia con antidepresivo”. Costo incremental (mxn) en función de la efectividad incremental (DGI). La terapia con neuromodulador más antidepresivo excedió la disponibilidad de pago del sistema de salud de \$171,532.61 pesos.

Adicionalmente, se realizaron dos comparaciones más entre la terapia con neuromodulador más antidepresivo versus terapia combinada de antidepresivos y terapia combinada de antidepresivos versus monoterapia con antidepresivo. En ambos casos el resultado indicó que la terapia con un solo antidepresivo continuó siendo la más CE de

los tres esquemas debido a los valores del costo y efectividad incremental arrojados por la simulación, indicándonos que es el esquema terapéutico con la mejor relación C-E. Solamente se presenta el gráfico scatterplot que comparó la terapia más costosa contra la menos costosa.

## **8.5 Discusión**

### **8.5.1 Datos sociodemográficos de la muestra y tratamientos del insomnio**

Esta evaluación FE es una de las primeras que se realizó en el país para determinar el tratamiento para el insomnio más CE desde la perspectiva social en el ámbito de una institución de salud pública considerando las características del sistema nacional de salud mexicano. Este estudio evaluó los tres esquemas de tratamiento para el insomnio más utilizados dentro de la CTS-UNAM. Estos resultados sirven al personal médico-clínico de la CTS-UNAM como una herramienta, desarrollada a través de evidencia científica, para la toma de decisiones de carácter clínico o para determinar la mejor alternativa terapéutica para los pacientes insomnes.

En el presente estudio se encontró que las mujeres fueron las que reportaron mayor frecuencia de padecer insomnio; de acuerdo con la literatura esto se puede deber a que son más propensas de padecer comorbilidades como ansiedad y depresión, las cuales están asociadas a mala calidad del sueño; <sup>(6, 27)</sup> además, el estrés en el trabajo y hogar, así como cambios hormonales hacen que el género femenino sea el más afectado. <sup>(24)</sup>

Las personas de edad avanzada acudieron más a la clínica por problemas de insomnio; como se describió previamente, la edad es uno de los factores más importantes para el desarrollo de este trastorno, si bien todos podemos experimentar insomnio a cualquier edad, los adultos mayores son más susceptibles debido a condiciones de salud, entre ellas la depresión. <sup>(26, 27)</sup> La mayor parte de los sujetos incluidos en el estudio fueron solteros y con un alto nivel académico; sin embargo, la gran mayoría no contaron con un trabajo remunerado. Estos datos sociodemográficos coincidieron con la literatura ya que



el estado civil, un alto nivel de estudios y un bajo estatus socioeconómico se relacionan con el desarrollo de síntomas de insomnio. <sup>(27, 35-37)</sup>

### **8.5.2 Costos del tratamiento del insomnio**

Los costos totales anuales por paciente para el tratamiento de insomnio fueron de \$35,485.39 a \$41,084.25 pesos dependiendo el esquema farmacológico que siguió. A partir de la determinación de los principales costos asociados a este trastorno de sueño se encontró que la mayoría fueron derivados de la compra de medicamentos (costos médicos directos). El uso de dos fármacos simultáneamente en el tratamiento del insomnio aumentó hasta \$5,598.86 pesos el costo del tratamiento, en comparación con aquellos que estuvieron bajo monoterapia.

Los costos de atención médica crecen cada año debido al aumento de los precios y la prevalencia de la enfermedad, <sup>(62)</sup> por lo que se espera que en los próximos años el costo del tratamiento del insomnio aumente, principalmente por el alza de los precios de los medicamentos. Dentro de la CTS-UNAM los pacientes tienden a preferir el consumo de medicamento a pesar de que los médicos les recomiendan realizar actividades complementarias como la TCC para favorecer el cansancio y la inducción natural del sueño. Cabe resaltar que el consumo de fármacos en el insomnio es muy alto, de acuerdo con Buysse en los EUA se prescriben hasta 20 millones de medicamentos para el insomnio en un año, <sup>(23)</sup> por lo que este mercado deja una derrama económica de aproximadamente \$3.7 mil millones de dólares en ventas. <sup>(2)</sup>

Los costos no médicos directos solo representaron el 15% del costo total anual. Esto se puede atribuir a que muchos de los pacientes residieron cerca de la Ciudad de México por lo que no gastaron mucho dinero en transporte; también, varios de estos costos solo se realizaron una sola vez a lo largo de su tratamiento; asimismo, la gravedad del insomnio en los participantes evaluados no fue muy grave por lo que no se reportaron tantos accidentes ni errores en el lugar de trabajo. Por otro lado, los costos por presentismo y ausentismo representaron gran porcentaje de la carga económica del

insomnio, del 33 al 38% aproximadamente. Esto concuerda con varios estudios en los cuales se reporta que la mayor pérdida financiera es debido a los costos indirectos. <sup>(13, 24, 63)</sup> Esto se debe a que el insomnio se ha asociado con una reducción de la productividad y rendimiento laboral. <sup>(24, 64)</sup>

Se debe tomar en cuenta que la CTS-UNAM brinda servicios de diagnóstico y tratamiento de una gran variedad de trastornos del sueño a la comunidad a través de un sistema subsidiado, esto quiere decir que los pacientes cubrieron la mayor parte de los gastos derivados de consultas médicas, estudios y medicamentos, pero a un precio menor que una clínica de carácter privado. Como resultado de que las personas deben recurrir a instituciones de este tipo para recibir el tratamiento adecuado, los costos directos e indirectos del insomnio fueron considerablemente altos en comparación con otras instituciones de salud públicas en el país.

Estos costos del tratamiento también tienen un gran impacto sobre la economía de los hogares debido a que los gastos de bolsillo que se generaron son considerablemente altos para una familia mexicana promedio. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Ingresos y Gastos de los Hogares del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (ENIGH) publicada en el 2018, el ingreso promedio de un hogar de bajos recursos fue de \$36,452 anuales, en tanto el ingreso promedio anual de un hogar de ingresos medios fue de \$129, 272. <sup>(80)</sup> Si consideramos que el costo total anual del tratamiento por paciente fue de \$35,485.39 a \$41,084.25 tenemos que es casi imposible que una persona pueda solventar los gastos del insomnio, especialmente para las personas de bajos recursos quienes tendrán un dilema entre comprar sus medicamentos o los alimentos para sustentar a su familia.

De igual forma, estos factores económicos orillan a las personas a tomar la decisión de no buscar ayuda médica o abandonar muy fácilmente el tratamiento lo que incrementa las consecuencias y síntomas del insomnio, traduciéndose en una complicación del estado de salud y mayores costos por accidentes, consumo de sustancias, presentismo, ausentismo, etcétera. <sup>(4, 8, 11)</sup> Si a esto le agregamos que el insomnio crónico es un

trastorno persistente en donde el 74% de las personas que lo padecen informan una duración de los síntomas de hasta un año, convirtiéndose así en una condición de alta prevalencia y costosa. <sup>(81)</sup>

Debido a esto, el insomnio se debe empezar a considerar como un problema de salud público en nuestro país, en donde las autoridades competentes realicen actividades encaminadas a ofrecer servicios de salud para la población en general a través del sistema de salud público y seguridad social. Además, las instituciones públicas de salud tienen la responsabilidad de tomar en serio este problema característico de nuestra época a través de la generación de personal médico-técnico especializado en insomnio y otros trastornos del sueño garantizando el derecho de los ciudadanos a la salud de calidad. Estas acciones en conjunto harán que los costos de este trastorno disminuyan considerablemente, contribuyendo a la economía de las familias y la sociedad.

En este estudio se obtuvo una carga económica del insomnio importante, la cual se estimó en \$8,951,404.38 pesos. Se han realizado estudios en diversos contextos geográficos pero los resultados publicados son similares a los reportados aquí; en todos ellos se ha resaltado las grandes pérdidas económicas por motivo del insomnio, tan solo en los EUA la carga económica es de \$100 mil millones de dólares por año debido a accidentes y errores de trabajo relacionados al insomnio. <sup>(13)</sup> En Europa, el costo total del insomnio fue de \$2 mil millones de dólares especialmente por costos médicos directos: visitas médicas y medicamentos. <sup>(41, 66)</sup> Mientras que en Australia se estimó una carga económica de \$45.21 mil millones de dólares, más de la mitad de esta cantidad se asocia con pérdida de la calidad de vida. <sup>(65)</sup> A diferencia de nuestros resultados, los cuales fueron obtenidos en el mundo real, estos estudios se realizaron utilizando información de bases de datos financieras del gobierno o de los sistemas de salud de los respectivos países por lo que pueden estar sobrevalorados.

### 8.5.3 Efectividad de los tratamientos

De acuerdo con las guías para la evaluación y manejo del insomnio, <sup>(14, 42, 45, 49)</sup> la selección de un agente farmacológico se basa en factores como la respuesta del paciente a tratamientos anteriores, preferencias, costos, disponibilidad de los tratamientos, condiciones comórbidas, contraindicaciones, interacciones medicamentosas concurrentes y efectos secundarios. <sup>(49)</sup> Se debe lograr un equilibrio favorable entre los efectos terapéuticos que ofrece el medicamento y los posibles efectos secundarios. <sup>(49)</sup> Dentro de la CTS-UNAM se siguieron estas recomendaciones. Sin embargo, los esquemas de tratamiento encontrados en la práctica clínica habitual de la CTS-UNAM tuvieron variaciones con lo que mencionan las guías. Las variaciones tuvieron fundamento en el juicio clínico y experiencia de cada médico especialista en sueño, características y necesidades particulares de cada insomne, así como de los recursos disponibles al momento de la atención. <sup>(14, 45, 49)</sup>

Debido a que en muchos casos el insomnio se relaciona con la depresión, los antidepresivos se utilizan frecuentemente en la práctica clínica a pesar de no ser indicados para tratar este trastorno del sueño. <sup>(23)</sup> Estos medicamentos usualmente se usan en dosis bajas acortando la latencia del sueño y aumentando el tiempo total de sueño. Existen diferentes tipos los cuales difieren en su mecanismo de acción; en general sus efectos terapéuticos se deben a que interactúa con varios receptores serotoninérgicos, noradrenérgicos e histaminérgicos que promueven la regulación del sueño y mejora los síntomas de la depresión. <sup>(55)</sup> Entre los más utilizados en la CTS-UNAM fueron citalopram, desvenlafaxina, duloxetina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, sertralina, trazodona, venlafaxina y vortioxetina. Los más recetados fueron escitalopram, mirtazapina, setralina y trazodona, lo cual concuerda con lo descrito en la bibliografía de medicina del sueño. <sup>(2)</sup>

Algo similar ocurrió con la pregabalina y gabapentina, quienes fueron los dos medicamentos neuromoduladores identificados en este estudio. Como se mencionó previamente, estos fármacos no están indicados para este trastorno del sueño, pero

debido a sus efectos analgésicos y sedativos se han utilizado “off-label use” para mejorar el sueño. <sup>(2, 55)</sup> Con base en los puntajes obtenidos de la EAI se observó que los pacientes obtuvieron la máxima eficacia de los fármacos a los 6 meses de iniciar el tratamiento, esto concordó con lo reportado en la literatura dado que los pacientes presentan mejoras subjetivas en la satisfacción del sueño desde el primer mes. No obstante, la pronta retirada de los medicamentos puede provocar un rebote en los síntomas de este trastorno por lo que se recomendó a los pacientes de la CTS-UNAM tomar los medicamentos por lo menos durante un año. <sup>(55)</sup>

Pese a que en el estudio se identificó el uso de los medicamentos ya mencionados, en la literatura científica hay pocos ensayos clínicos aleatorizados realizados en población insomne que evalúen las combinaciones de medicamentos descritas. Después de realizar una búsqueda bibliográfica no se encontraron ECA que evaluaran la eficacia de pregabalina o gabapentina junto a uno de los antidepresivos analizados. Lo mismo sucedió cuando se buscaron estudios que compararan el efecto de una terapia combinada de antidepresivos contra una intervención control para mejorar los síntomas del insomnio. No obstante, existen ensayos que evaluaron zolpidem en concomitancia con escitalopram o paroxetina, dos inhibidores de la recaptación de serotonina (recordemos que zolpidem se incluyó en este grupo para su análisis). Los estudios demostraron que el uso de un esquema que combinó dos medicamentos para el insomnio dio como resultado un mayor efecto en la calidad subjetiva del sueño en comparación con los grupos control. <sup>(82, 83)</sup>

En el caso de los antidepresivos sí se han conducido una serie de ensayos que evaluaron el uso de trazodona, <sup>(84-88)</sup> escitalopram, <sup>(89, 90)</sup> sertralina <sup>(91)</sup> y venlafaxina <sup>(92)</sup> en población adulta diagnosticada con insomnio comórbido a trastornos de ansiedad y/o depresión. De forma general, los estudios reportaron que los pacientes que recibieron el medicamento antidepresivo de interés demostraron mejoras en la continuidad, calidad del sueño y funcionamiento diurno al final del periodo de estudio, comparado con los diferentes grupos control.

#### **8.5.4 Modelaje y análisis de sensibilidad**

Con base en los resultados del modelo de Monte Carlo, la terapia con antidepresivos fue el tratamiento más CE (la más conveniente) para la muestra bajo estudio a pesar de que no fue la más efectiva; no obstante, el grado de efectividad de estos fármacos fue importante. Otra de las razones que sumó a esta decisión, fue el hecho de que se requirió la compra de un solo agente promotor del sueño, disminuyendo el costo de tratamiento. Incluso, muchos de los fármacos que integran este grupo están disponibles en las farmacias como genéricos intercambiables por lo que el costo por adquisición del medicamento puede disminuir aún más. El análisis del ICER sostuvo este resultado, ya que el valor incremental del tratamiento con pregabalina/gabapentina más un antidepresivo fue alto respecto al esquema que incorpora antidepresivos (\$163,906.20 por unidad de efectividad). Es preciso destacar que el tratamiento con combinación de antidepresivos fue el único dominado debido a que es más costoso y menos efectivo que el tratamiento más CE.

Para los médicos dar el tratamiento adecuado para cada paciente se ha convertido en una tarea difícil debido a la naturaleza misma del insomnio. Esto ha causado que se tenga un gran número de tratamientos medicamentosos disponibles en el mercado los cuales, como ya se estableció, varían en costos y efectividades. Esta situación conlleva al uso de la farmacoeconomía como una herramienta que, junto con la evaluación clínica y epidemiológica, ayudan a justificar y explicar la elección de un tratamiento sobre otras opciones. <sup>(72)</sup> En este aspecto, los conocimientos y la opinión del farmacéutico, como experto en medicamentos, es de gran ayuda para la obtención de resultados dentro del equipo de salud. El rol de este profesional de la salud es importante para garantizar la optimización de los recursos de salud disponibles a través de una serie de tareas que involucran: asesoría a pacientes y médicos para el uso correcto de los fármacos, asegurando la máxima eficacia del tratamiento; promoción del uso de medicamentos genéricos, disminuyendo el costo de tratamiento; conducción de evaluaciones económicas y su análisis para tomar la mejor decisión desde el punto de vista económico; entre otras muchas más.

Los resultados del análisis de sensibilidad arrojaron que el modelo fue robusto. Este proceso determinó la sensibilidad del resultado a la variación de los valores de una variable dentro de un intervalo posible de  $\pm 7.0\%$  de acuerdo con la GCEEE. <sup>(79)</sup> A pesar de que existieron muchas variables que mostraron algún efecto, ninguna de ellas fue importante por lo que el resultado se mantuvo estable indicando la robustez del modelo.

Los hallazgos encontrados en el estudio son importantes para los empleadores que desean enfocarse en una reducción de la baja por enfermedad mediante este tipo de intervenciones farmacológicas. <sup>(74)</sup> Durante décadas los encargados de tomar decisiones de políticas públicas y privadas han tenido que depender solo de los datos de eficacia y seguridad para determinar el valor intrínseco de las terapias contra el insomnio y con evidencia relativamente limitada de la carga económica directa e indirecta de la afección. Por todo lo anterior se enfatiza la importancia de este estudio, su análisis proporciona un gran valor en las políticas de salud y para los tomadores de decisiones, proporcionando evidencia de que el tratamiento farmacológico del insomnio es rentable. <sup>(73, 93)</sup>

### **8.5.5 Limitaciones del estudio**

Esta evaluación FE fue la primera en su tipo, ya que no existen estudios de costo-efectividad que evalúen los diferentes tratamientos farmacológicos para el insomnio desde la perspectiva de la sociedad mexicana. En la literatura se han conducido evaluaciones de costo-efectividad comparando intervenciones cognitivas conductuales para el insomnio y otro tipo de medicamentos, pero ninguno analizó por esquemas de tratamiento. No obstante, el proyecto tuvo algunas limitaciones; por ejemplo, no se pudo reflejar el gran impacto económico de los costos derivados del ausentismo y presentismo, lo cual estuvo relacionado al bajo porcentaje de pacientes que contaron con un trabajo remunerado. Tampoco se pudo reflejar los altos costos de los accidentes y errores laborales, así como de los accidentes vehiculares debido a que las características de los pacientes no lo permitieron; se recomienda trabajar con choferes o transportistas. En último lugar, la validez externa de los datos y resultados que se presentaron en el

presente estudio se pueden extrapolar a individuos con características y esquemas similares de tratamiento.

## 9. CONCLUSIONES

Los costos médicos directos constituyen la mayor parte del costo total que un paciente realiza durante su tratamiento; en concreto, aquellos derivados de la adquisición de medicamentos, por lo que se debe hacer hincapié en el uso racional de los medicamentos a fin de evitar mayores consecuencias económicas y de salud. El tratamiento con mejor relación C-E es el esquema de un antidepresivo. La efectividad de estos fármacos sobre los parámetros subjetivos del sueño fue notable, obteniendo mejoría desde los primeros meses de prescripción. La información presentada aquí debe ser considerada como una herramienta de apoyo para la toma de decisiones y asignación de recursos en salud.



## 10. REFERENCIAS

1. Leal-Grimaldo JR, Álvarez-Contreras JC, Tamez-Rodríguez AR. Nivel de insomnio no orgánico posterior a una estrategia de higiene del sueño. *Atención Familiar*. 2017; 24(1):23–26.
2. Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and practice of sleep medicine. 6th ed. Philadelphia, PA: *ELSEVIER*, Inc; 2017. p 757-842.
3. Carro T, Alfaro A, Boyano I. Trastornos del sueño. En: International marketing & communication, S.A., editor. Tratado de geriatría para residentes. *Madrid: sociedad española de geriatría y gerontología (SEGG)*; 2004. p 265-277. Disponible en: [http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/portal\\_social/index/assoc/segg0022.dir/segg0022.pdf](http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/portal_social/index/assoc/segg0022.dir/segg0022.pdf).
4. Léger D, Bayon V, Ohayon MM. Insomnia and accidents: Cross-sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5293 subjects with insomnia from 10 countries. *Journal of Sleep Research*. 2014; 23(2):143–152.
5. Voinescu BI. Common sleep, psychiatric, and somatic problems according to work schedule: an internet survey in an eastern european country. *International Journal of Behavioral Medicine*. 2018; 25(4)1–9.
6. Lu L, Wang SB, Rao W. The prevalence of sleep disturbances and sleep quality in older chinese adults: A Comprehensive Meta-Analysis. *Behavioral Sleep Medicine*. 2018; 17(6):683-697.
7. Collado MÁ, Sánchez O, Almanza JA. Epidemiología de los trastornos del sueño en población mexicana: seis años de experiencia en un centro de tercer nivel. *Anales Médicos*. 2016; 61:87–92.
8. Valencia RH, Herrera AL, Narváez FS. Repercusiones médicas, sociales y económicas del insomnio. *Medigraphics*. 2010; 5:130–138.
9. Garbarino S, Magnavita N, Guglielmi O. Insomnia is associated with road accidents. Further evidence from a study on truck drivers. *Plos one*. 2017;12(10):1–10.

10. Lucidi F, Mallia L, Violani C. The contributions of sleep-related risk factors to diurnal car accidents. *Accident Analysis and Prevention*. 2013; 51:135–140.
11. Kucharczyk ER, Morgan K, Hall AP. The occupational impact of sleep quality and insomnia symptoms. *Sleep Medicine Reviews*. 2012; 16(6):547–559.
12. Hägg SA, Torén K, Lindberg E. Role of sleep disturbances in occupational accidents among women. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2015; 41(4):368–376.
13. Wickwire EM, Shaya FT, Scharf SM. Health economics of insomnia treatments: The return on investment for a good night's sleep. *Sleep Medicine Reviews*. 2016; 30:72–82.
14. Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos del sueño. *Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud*. 2010. p1-64. Disponible en: [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/385\\_IMSS\\_10\\_Trastorno\\_sueno/EyR\\_IMSS\\_](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/385_IMSS_10_Trastorno_sueno/EyR_IMSS_)
15. Watanabe N, Furukawa TA, Shimodera S. Cost-effectiveness of cognitive behavioral therapy for insomnia comorbid with depression: Analysis of a randomized controlled trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2014; 69(6):335–343.
16. Botteman MF, Ozminkowski RJ, Wang S, et al. Cost effectiveness of long-term treatment with eszopiclone for primary insomnia in adults: a decision analytical model. *CNS Drugs*. 2007;21(4):319-34.
17. Santana-Miranda R. Tesis de efectividad de la acupuntura en el tratamiento de insomnio secundario a la ansiedad. [Tesis de especialización en acupuntura y fitoterapia de la UAM Iztapala-Harvard]. Ciudad de México: Universidad Autónoma Metropolitana; 2007.
18. Morrison A, Wertheimer. La farmacoeconomía y la investigación de los resultados de salud. Primera ed. Filadelfia: Organización Panamericana de la Salud; 2006.
19. Jansson-Fröjmark M, Evander J, Alfnsson S. Are sleep hygiene practices related to the incidence, persistence and remission of insomnia? Findings from a prospective community study. *J Behav Med*. 2018; 42:128–138.

20. Gómez-González B, Domínguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G, et al. Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones. *Ann NY Acad Sci.* 2012; 126(1):97-106.
21. Irwin M, McClintick J, Costlow C, et al. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J.* 1996;10(5):643-653
22. Fox EC, Wang K, Aquino M. Sleep debt at the community level: impact of age, sex, race/ethnicity and health. *Sleep Health.* 2018; 4(4): 317-324.
23. Buysse DJ. CLINICIAN ' S CORNER Insomnia MS J : HER VIEW. *The Journal of the American Medical Association.* 2013; 309(7):707–714.
24. Garland SN, Rowe H, Repa LM. A decade's difference: 10-year change in insomnia symptom prevalence in Canada depends on sociodemographics and health status. *Sleep Health.* 2018; 4(2):160–165.
25. Jiménez-Genchi A, Caraveo-Anduaga J. Crude and adjusted prevalence of sleep complaints in Mexico City. *Sleep science.* 2017; 10(3):113–121.
26. Moreno CR de C, Santos JLF, Lebrão ML. Sleep disturbances in older adults are associated to female sex, pain and urinary incontinence. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2019; 21(suppl 2):e180018.
27. Farazdaq H, Andrades M, Nanji K. Insomnia and its correlates among elderly patients presenting to family medicine clinics at an academic center. *Malaysian family physician: the official journal of the Academy of Family Physicians of Malaysia.* 2018;13(3):1.
28. Evren B, Evren C, Dalbudak E. The impact of depression, anxiety, neuroticism, and severity of internet addiction symptoms on the relationship between probable ADHD and severity of insomnia among young adults. *Psychiatry Research.* 2018; 271:726-731.
29. Bollu PC, Kaur H. Sleep Medicine: Insomnia and sleep. *Missouri medicine.* 2019; 116(1):68–75.
30. Tutek J, Mulla MM, Emert SE. Health and demographic discriminators of an insomnia identity and self-reported poor quantitative sleep. *Sleep Health.* 2019; 5(3):221-226.

31. Grandner MA, Petrov MER, Rattanaumpawan P. Sleep symptoms, race/ethnicity, and socioeconomic position. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(9):897-905.
32. Parmelee PA, Cox BS, DeCaro JA. Racial/ethnic differences in sleep quality among older adults with osteoarthritis. *Sleep Health*. 2017; 3(3):163–169.
33. Nam S, Whittemore R, Jung S. Physical neighborhood and social environment, beliefs about sleep, sleep hygiene behaviors, and sleep quality among African Americans. *Sleep Health*. 2018; 4(3):258–264.
34. Chen X, Wang R, Zee P. Racial/ethnic differences in sleep disturbances: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *SLEEP*. 2015;38(6):877–888.
35. Zailinawati A, Ariff K, Nurjahan M, Teng C. Epidemiology of insomnia in malaysian adults: a community-based survey in 4 urban areas. *Asia Pacific Journal of Public Health*. 2008; 20(3):224–233.
36. Ohayon MM, Partinen M. Insomnia and global sleep dissatisfaction in finland. *Journal of Sleep Research*. 2002; 11(4):339–346.
37. Zheng W, Luo X, Li H. Prevalence of insomnia symptoms and their associated factors in patients treated in outpatient clinics of four general hospitals in Guangzhou, China. *BMC psychiatry*. 2018; 18(1): 232
38. Guerrero-zúñiga S, Gaona-pineda EB, Cuevas-nasu L. Prevalencia de síntomas de sueño y riesgo de apnea obstructiva del sueño en México. *Salud pública Méx*. 2018; 60(3):347–355.
39. Shamah T, Cuevas L, Rivera J, Hernández M. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino [internet]. México; 2016. Disponible en: [http://transparencia.insp.mx/2017/auditorias-insp/12701\\_Resultados\\_Encuesta\\_ENSANUT\\_MC2016.pdf](http://transparencia.insp.mx/2017/auditorias-insp/12701_Resultados_Encuesta_ENSANUT_MC2016.pdf).
40. Seicean S, Neuhauser D, Strohl K, Redline S. An exploration of differences in sleep characteristics between Mexico-born US immigrants and other Americans to address the Hispanic Paradox. *Sleep*. 2011; 34(8):1021–1031.
41. Daley M, Morin CM, LeBlanc M. Insomnia and its relationship to health-care utilization, work absenteeism, productivity and accidents. *Sleep Medicine*. 2009;10(4):427–438.

42. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017; 26(6):675-700.
43. Cunnington D, Junge MF Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment. *Med J Aust.* 2013; 199 (8 Suppl):S36-S40.
44. Frase L, Nissen C, Riemann D, Spiegelhalter K. Making sleep easier: pharmacological interventions for insomnia. *Expert opinion on pharmacotherapy.* 2018; 19(13):1465-1473.
45. Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento del insomnio en el anciano. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. 2011. p 1-76. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-492-11/ER.pdf>.
46. Cunnington D, Junge M. Chronic insomnia: diagnosis and non-pharmacological management. *BMJ.* 2016; 355:1-6.
47. Petit L, Azad N, ANNA Byszewski A. Non-pharmacological management of primary and secondary insomnia among older people: review of assessment tools and treatments. *Age and Ageing.* 2003; 32:19-25.
48. van Straten A, van der Zweerde T, Kleiboer A. Cognitive and behavioral therapies in the treatment of insomnia: a meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews.* 2017; 38:3-16.
49. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(5):487-504.
50. Plante DT, Goldsteinb MR, Cooka JD. Effects of oral temazepam on sleep spindles during non-rapid eye movement sleep: A high-density EEG investigation. *European Neuropsychopharmacology.* 2015; 25(10):1600-1610.
51. Saddichha S. Diagnosis and treatment of chronic insomnia. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010;13(2):94-102.
52. Matsuo N, Morita T. Intravenous infusion of midazolam and flunitrazepam for insomnia on japanese palliative care units. *Journal of Pain and Symptom Management.* 2005;30(4):301–302.
53. Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in elderly patients: recommendations for pharmacological management. *Drugs & Aging.* 2018; 35(9):791–817.

54. González C, Alonso ML, Cañellas F. Insomnio, pautas de actuación y seguimiento. 1ra ed. España: *Fundación para la Formación de la Organización Médica Colegial*; 2016. Disponible en: <https://www.ses.org.es/docs/guia-de-insomnio-2016.pdf>.
55. Sociedad Española de Sueño. Tratado de medicina del sueño. Primera ed. Madrid: Médica panamericana; 2015.
56. Neubauer DN, Pandi-Perumal SR, Spence DW. Pharmacotherapy of insomnia. *Journal of Central Nervous System Disease*. 2018; 10:1–7.
57. Puustinen J, Lähteenmäki R, Polo-Kantola P. Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2013; 70(3):319–329.
58. Allison M, Hal C. A Phase I Study of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intranasal Doxylamine in Subjects with Chronic Intermittent Sleep Impairment. *Drugs in R&D*. 2018; 18(2):129–136
59. Carlson LA, Pobocik KM, Lawrence, MA. Influence of exercise time of day on salivary melatonin responses. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2018; 00:1-12.
60. Reyes-Prieto BM, Velázquez-Paniagua M, Prieto-Gómez B. Melatonina y neuropatologías. *Rev Fac Med UNAM*. 2009; 52(3):105-109. 58.
61. Stummer L, Markovic M, Maroney ME. Pharmacologic Treatment Options for Insomnia in Patients with Schizophrenia. *Medicines*. 2018; 5(88):1-11.
62. Botteman M. Health economics of insomnia therapy: Implications for policy. *Sleep Medicine*. 2009; 10:S22–S25.
63. Taddei-Allen P. Economic burden and managed care considerations for the treatment of insomnia. *Am J Manag Care*. 2020;26:S91-S96.
64. Valencia RH, Herrera AL, Narváez FS. Repercusiones médicas, sociales y económicas del insomnio. *Medigraphics*. 2010; 5:130–138.
65. Hillman D, Mitchell S, Streatfeild J. The economic cost of inadequate sleep. *SLEEP*. 2018; 41(8):1–13.
66. Leger D, Levy E, Paillard M. The direct costs of insomnia in France. *Sleep*. 1999;22 Suppl 2:S394-S401.

67. Ventura M. Estudio de la carga económica del insomnio en pacientes que acuden a la clínica de trastornos del sueño de la facultad de medicina. UNAM [tesis de licenciatura]. Ciudad de México: Instituto Politecnico Nacional; 2016. 62 p.
68. Sarsour K, Kalsekar A, Swindle R. The association between insomnia severity and healthcare and productivity costs in a health plan sample. *Sleep*. 2011; 34(4):443–450.
69. Asche CV, Joish VN, Camacho F, Drake CL. The direct costs of untreated comorbid insomnia in a managed care population with major depressive disorder. *Current Medical Research and Opinion*. 2010; 26(8):1843–1853.
70. Hägg SA, Torén K, Lindberg E. Role of sleep disturbances in occupational accidents among women. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2015; 41(4):368–376.
71. Albrecht JS, Wickwire EM, Vadlamani A. Trends in Insomnia Diagnosis and Treatment Among Medicare Beneficiaries, 2006-2013. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(3):301-309.
72. Kozma CM, Michale L, Reeder CE. Pharmacoeconomic principles: tools for practicing pharmacists. 1ra ed. Nutley, New Jersey: Hoffmann-La Roche Inc; 1994.
73. Thiart H, Ebert DD, Lehr D. Terapia conductual cognitiva basada en Internet para el insomnio: una evaluación económica de la salud. *SLEEP*. 2016; 39(10):1769–1778.
74. Snedecor SJ, Botteman MF, Bojke C. Cost-Effectiveness of Eszopiclone for the Treatment of Adults with Primary Chronic Insomnia. *SLEEP*. 2009; 32(6): 817–824.
75. Muennig P. Cost-effectiveness analysis in health, a practical approach. 2da ed. San Francisco, CA: Jossey-Bass;2008.
76. Monterrosa-Castro Á, Portela-Buelvas K, Salgado-Madrid M. Instruments to study sleep disorders in climacteric women. *Sleep Sci*. 2016;9(3):169-178.
77. Soldatos CR, Dikeos DG, Paparrigopoulos.TJ. Athens Insomnia Scale: validation of an instrument based on ICD-10 criteria. *J Psychosom Res*. 2000 ;48(6):555-60.
78. Comisión Reguladora de Energía. Precios promedios mensuales de gasolinas y diesel reportados por los permisionarios de estaciones de servicios de expendio al público;2020.

79. Consejo de Salubridad General. Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México. Dirección General Adjunta de Priorización ed. 2015 F, editor. México; 2015.
80. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Ingresos y gastos de los hogares [Internet]. [Consultado 04 Dic 2020]. Disponible en <https://www.inegi.org.mx/temas/ingresoshog/>
81. Ellis JG, Cushing T, Germain A. Treating Acute Insomnia: A Randomized Controlled Trial of a "Single-Shot" of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia. *Sleep*. 2015;38(6):971-978
82. Yu ZH, Xu XH, Wang SD, et al. Effect and safety of paroxetine combined with zolpidem in treatment of primary insomnia. *Sleep and Breathing*. 2017; 21(1): 191–195.
83. Fava M, Asnis GM, Shrivastava RK, et al. Improved insomnia symptoms and sleep-related next-day functioning in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia following concomitant zolpidem extended-release 12.5 mg and escitalopram treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jul;72(7):914-28.
84. Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Patients with insomnia and subthreshold depression show marked worsening of insomnia after discontinuation of sleep promoting medication. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Aug 15;35(7):1671-6.
85. Zavesicka L, Brunovsky M, Horacek J, et al. Trazodone improves the results of cognitive behaviour therapy of primary insomnia in non-depressed patients. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29(6):895-901.
86. Schwartz T, Nihalani N, Virk S, et al. A comparison of the effectiveness of two hypnotic agents for the treatment of insomnia. *Int J Psychiatr Nurs Res*. 2004 Aug;10(1):1146-50.
87. Haffmans PM, Vos MS. The effects of trazodone on sleep disturbances induced by brofaromine. *Eur Psychiatry*. 1999 Jun;14(3):167-71.



88. Parrino L, Spaggiari MC, Boselli M, et al. Clinical and polysomnographic effects of trazodone CR in chronic insomnia associated with dysthymia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1994 Dec;116(4):389-95.
89. Carney CE, Edinger JD, Kuchibhatla M, et al. Cognitive Behavioral Insomnia Therapy for Those With Insomnia and Depression: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Sleep*. 2017 Apr 1;40(4).
90. Manber R, Edinger JD, Gress JL, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia enhances depression outcome in patients with comorbid major depressive disorder and insomnia. *Sleep*. 2008 Apr;31(4):489-95.
91. Zhang B, Hao Y, Jia F, et al. Sertraline and periodic limb movements during sleep: an 8-week open-label study in depressed patients with insomnia. *Sleep Med*. 2013 Dec;14(12):1405-12.
92. Ensrud KE, Guthrie KA, Hohensee C, et al. Effects of estradiol and venlafaxine on insomnia symptoms and sleep quality in women with hot flashes. *SLEEP* 2015;38(1):97–108.
93. Nishimura S, Nakao M. Cost-effectiveness analysis of suvorexant for the treatment of Japanese elderly patients with chronic insomnia in a virtual cohort. *Journal of Medical Economics*. 2018; 21(7):698–703.
94. Wickwire EM, Tom SE, Scharf SM. Untreated Insomnia Increases All-Cause Health Care Utilization and Costs among Medicare Beneficiaries. *SLEEP*. 2019; 42(4): zsz007.

## 11. ANEXOS

### 11.1 Abreviaciones

AMN: Asociación Médica Mundial

APA: American Psychiatric Association

AVAC: Año de Vida Ajustado por Calidad

BzRAs: agonista de los receptores de benzodiazepinas

CE: más costo-efectivo

C-E: relación/análisis costo-efectividad

CTS-UNAM: Clínica de Trastornos del Sueño de la UNAM

DGI: Disminución de la Gravedad del Insomnio

DSM-V: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales 5° edición

EAI: Escala de Atenas de Insomnio

EUA: Estados Unidos de América

FDA: Food and Drug Administration

FE: Farmacoeconómico

GCEEE: Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica

HCRU: utilización de recursos sanitarios

ICER: razón costo-efectividad incremental

IRSN: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina-Norepinefrina

ISI: Índice de Severidad del Insomnio

ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina

SSA: Secretaría de Salud

TCC: Terapia Cognitivo Conductual

TDM: Trastorno de Depresión Mayor

WTP: willingness to pay o disponibilidad para pagar

## **11.2 Escala Atenas de Insomnio (EAI)**

### **Instrucciones:**

Esta escala está diseñada para registrar su propia percepción de cualquier dificultad en el dormir que usted pudiera haber experimentado. Por favor marque (encerrando en un círculo el número correspondiente) la opción debajo de cada enunciado para indicar su estimación de cualquier dificultad, siempre que haya ocurrido durante la última semana.

### **Introducción del dormir (tiempo que le toma quedarse dormido una vez acostado)**

0. Ningún problema
1. Ligeramente retrasado
2. Marcadamente retrasado
3. Muy retrasado o no durmió en absoluto

### **Despertares durante la noche**

0. Ningún problema
1. Problema menor
2. Problema considerable
3. Problema serio o no durmió en absoluto

### **Despertar final más temprano de lo deseado**

0. No más temprano
1. Un poco más temprano
2. Marcadamente más temprano
3. Mucho más temprano o no durmió en lo absoluto

### **Duración total del dormir**

0. Suficiente
1. Ligeramente insuficiente
2. Marcadamente insuficiente
3. Muy insuficiente o no durmió en absoluto

### **Calidad general del dormir (no importa cuánto tiempo durmió usted)**

0. Satisfactoria
1. Ligeramente insatisfactoria
2. Marcadamente insatisfactoria
3. Muy insatisfactoria o no durmió en absoluto

### **Sensación de bienestar durante el día**

0. Normal
1. Ligeramente disminuida
2. Marcadamente disminuida
3. Muy disminuida

### **Funcionamiento (físico y mental) durante el día**

0. Normal
1. Ligeramente disminuido
2. Marcadamente disminuido
3. Muy disminuido

## **Somnolencia durante el día**

0. Ninguna
1. Leve
2. Considerable
3. Intensas