

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Evaluación de costo/efectividad de tres combinaciones fijas de acetaminofén y opiáceos para el manejo del dolor agudo en Colombia



Rafael Alfonso Cristancho^{a,b,*}, Andrés I. Vecino^{a,c} y Juan Diego Misas^d

^a RANDOM Foundation, Bogotá, Colombia

^b University of Washington, Seattle, Estados Unidos

^c Johns Hopkins University-School of Public Health, Baltimore, Estados Unidos

^d Departamento Médico, Sanofi-Aventis de Colombia, Bogotá, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de septiembre de 2013

Aceptado el 28 de mayo de 2014

On-line el 23 de julio de 2014

Palabras clave:

Economía Farmacéutica

Analgésicos Opioides

Dolor Agudo

Salud Pública

Colombia

R E S U M E N

Objetivo: Comparar diferencias en costo-efectividad de 3 formulaciones comercializadas en Colombia (acetaminofén 500 mg + codeína 30 mg [AC], acetaminofén 500 mg + hidrocodona 5 mg [AH] y acetaminofén 325 mg + tramadol 37,5 mg [AT]) indicadas para el tratamiento del dolor agudo moderado-severo.

Materiales y métodos: Análisis de costo-efectividad, usando el NNT como medida de desenlace. Los costos fueron evaluados en 2 canales específicos: canal institucional (CI), representado por los costos relacionados con el medicamento consignados en SIMED 2011, y canal al por menor (CM), que representa los precios al consumidor tomados de IMS promedio anual 2011 más margen de farmacia (10%). Se calcularon las razones de costo-efectividad incremental (RCEI) para las 3 formulaciones en cada canal (CI y CM). Los valores de las intervenciones fueron expresados en pesos colombianos.

Resultados: Los precios/NNT para cada formulación fueron \$1.816 COP/2,2 para AC, \$4.772 COP/2,3 para AH y \$5.342/2,6 para AT. Con base en estos datos y tomando AC como el comparador, las RCEI para las otras formulaciones fueron: en el CM, \$5.065 COP para la formulación AT y \$19.600 COP para la formulación AH; en el CI, \$8.790 COP para la formulación AT y \$29.460 COP para la formulación AH. El análisis de sensibilidad probabilístico evidencia que las observaciones simuladas se ubican entre el primer y el cuarto cuadrante del plano de costo-efectividad, tomando como referente AC.

Conclusión: El análisis, desde la perspectiva del tercer pagador y el paciente, permite concluir que la formulación AC tiene un menor costo y mayor efectividad para reducir el dolor en las primeras 4-6 h, comparada con AH y AT es sus indicadores específicos.

© 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Health Economics Advisor Sanofi aventis de Colombia Traversal 23 No. 97-73 Piso 9 Bogotá, Colombia.

Correos electrónicos: ralfonso@random-web.org, juandiegomisas@yahoo.com (R.A. Cristancho).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2014.05.006>

0120-3347/© 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cost/effectiveness evaluation of three fixed combinations of acetaminophen and opioids in the management of acute pain in Colombia

ABSTRACT

Keywords:

Economics, Pharmaceutical
Analgesics, Opioid
Acute Pain
Public Health
Colombia

Objective: To compare the cost-effectiveness of three different formulations indicated for moderate and severe acute pain, commercialized in Colombia [acetaminophen 500 mg + codeine 30 mg (AC), acetaminophen 500 mg + hydrocodone 5 mg (AH) and acetaminophen 325 mg + tramadol 37.5 mg (AT)].

Materials and methods: Cost-effectiveness analysis using the NNT as the health outcome indicator. The costs were evaluated in two specific settings: Institutional Channel (IC), representing the cost for the Colombian Ministry of Health (SISMED 2011); Retail Channel (RC), representing consumer prices, obtained from the IMS annual average for 2011, plus an adjustment to include the average profit margin for pharmacies (10%). The incremental cost effectiveness ratios (ICER) were calculated for the three formulations and the two settings (IC and RC). The intervention values are expressed in Colombian pesos (COP).

Results: The prices/NNT for each formulation were \$1816 COP/2.2 for AC, \$4772 COP/2.3 for AH and \$5342/2.6 for AT. Using these data and taking AC as the comparator, the ICER for the other formulations shows the following results: in the RC, \$5065 COP for AT and \$19,600 COP for AH; in the IC setting, \$8790 COP for AT and \$29,460 COP for AH. The probabilistic sensitivity analysis demonstrated that the majority of simulation results fell between the 1st and 4th quadrants of the cost-effectiveness matrix, using AC as a reference.

Conclusion: The analysis, from the payer and patient perspectives, demonstrates that the AC formulation has a lower cost and is more effective in reducing pain within the first 4-6 h after administration, compared with the AH and AT formulations in their specific indications.

© 2013 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El dolor es el motivo de consulta más frecuente por el cual los pacientes buscan atención médica, siendo múltiples sus causas. Independientemente de su origen, el control oportuno, efectivo y multidimensional del dolor agudo es una prioridad para pacientes, clínicos y sistemas de salud¹. Pese a las limitaciones en la evidencia disponible, es bien conocido que el manejo adecuado del dolor agudo mejora la recuperación, reduce las comorbilidades y el riesgo de que el dolor se vuelva crónico². Actualmente existen múltiples alternativas para el manejo del dolor agudo. Las combinaciones de analgésicos se han utilizado tradicionalmente para controlar el dolor agudo y crónico, y cada vez más la analgesia multimodal se recomienda para el control del dolor posoperatorio agudo^{3,4}. Las directrices más recientes del *American Society of Anesthesiologists* recomiendan el uso de técnicas multimodales (p. ej., 2 o más analgésicos u otros medicamentos con efectos sinérgicos) para proporcionar una mejor analgesia reduciendo dosis y previniendo episodios adversos⁵. Las combinaciones recomendadas incluyen una combinación de opiáceos con un anestésico local o un medicamento de otra clase farmacológica. Sumado a lo anterior, se tiene evidencia que demuestra que la administración de analgésicos opiáceos en intervalos fijos es más efectiva para el alivio del dolor que las dosis a necesidad, además de que se tienen presentaciones de dosis que permiten una liberación más lenta del

fármaco, ofreciendo un nivel de analgesia más duradero y estable.

El valor estimado del mercado de analgésicos, en 2009, superó los \$27 millones de dólares en Estados Unidos, del cual casi el 30% correspondió a opiáceos⁶. En Colombia no se tiene un estimado de este costo pero, a pesar de que el precio de los medicamentos analgésicos es menor en comparación con otras clases terapéuticas, la alta prevalencia del dolor agudo y la frecuencia del uso de estos medicamentos pueden tener un efecto importante en los presupuestos de cualquier sistema de salud.

Además de los aspectos clínicos de efectividad y seguridad en medicamentos, los pacientes, los clínicos y los encargados de la toma de decisiones en el sistema de salud deben considerar escenarios prácticos que les permitan usar la evidencia disponible y el contexto adecuado para que esas decisiones sean las más acertadas⁷. Debido a que el uso de opiáceos para el alivio del dolor moderado a severo continúa en aumento⁸, es necesario determinar la razón de costo-efectividad de las diferentes combinaciones de medicamentos disponibles para el manejo del dolor agudo en Colombia, lo que permitirá informar a los tomadores de decisiones y así optimizará el uso de los recursos de la salud. Basado en lo anterior, el objetivo de este análisis fue comparar la costo-efectividad de: 1) acetaminofén 500 mg + codeína 30 mg (AC), 2) acetaminofén 500 mg + hidrocodona 5 mg (AH) y 3) acetaminofén 325 mg + tramadol 37,5 mg (AT) para el manejo del dolor agudo moderado a severo en Colombia, ya que son los medicamentos que

usualmente se usan para el manejo del dolor agudo moderado y severo en el país.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis de costo-efectividad, usando el número necesario a tratar (NNT) como medida de desenlace. El NNT se define como el número de personas que es necesario tratar para evitar un episodio específico⁹. En el caso del control de dolor su interpretación puede variar, pero generalmente se reporta como el número necesario a tratar para lograr una reducción porcentual predeterminada en el puntaje de la Escala Visual Análoga (EVA) informado por el paciente. Con el fin de realizar estimaciones conservadoras y ser consistentes con la literatura publicada⁹, en este estudio se tomaron desenlaces en NNT que presentaron reducción de la EVA de al menos un 50% en el dolor informado por el paciente entre 4 a 6 h luego de la administración del medicamento, de acuerdo al reporte de eficacia de la Liga de Analgésicos de Oxford, publicada en 2007¹⁰. Por tanto, los valores utilizados para los análisis corresponden a datos extraídos de la literatura publicada. Los NNT fueron utilizados como medida de desenlace, dado que constituye una medida de beneficio cuando el efecto de la intervención es inmediato¹¹. De acuerdo a la fuente de los NNT¹⁰, su construcción se realiza tomando como comparador un grupo con placebo, haciendo que el cálculo de la diferencia de efectividad entre las combinaciones fijas de acetaminofén y opiáceos sea similar a una comparación indirecta. Dado que los NNT obtenidos en la literatura no describen los valores utilizados para su cálculo, fue necesario tomar su valor como única referencia y calcular la diferencia de NNT entre las diferentes combinaciones de dosis fijas.

Dado que las formulaciones disponibles en Colombia de los 3 medicamentos evaluados en este artículo no son idénticas a las reportadas en la tabla de eficacia de la Liga de Analgésicos de Oxford¹², para ajustar el modelo a la información disponible se consideraron los siguientes supuestos:

1. Para las combinaciones de acetaminofén 500 mg + codeína 30 mg y acetaminofén 325 mg + tramadol 37,5 mg se determinó que el NNT de cada tableta de estas combinaciones es equivalente a 2 tabletas de la misma combinación. Así, el NNT para la combinación de acetaminofén + codeína, en la Tabla de Analgesia de Oxford está disponible el NNT para la formulación de acetaminofén 1.000 mg + codeína 60 mg, mientras que la formulación disponible en Colombia es acetaminofén 500 mg + codeína 30 mg, de allí que fue necesario multiplicar el número de tabletas por 2 para poder emplear el NNT mencionado.
2. Para el caso de acetaminofén 500 mg + hidrocodona 5 mg, no existe información en la Liga de Analgésicos de Oxford, y no se obtuvo información por parte del laboratorio farmacéutico que comercializa esta molécula en Colombia. Por estas razones y de acuerdo a la evidencia disponible en la literatura, se consideraron los siguientes supuestos para realizar el análisis del modelo:
 - a. Una dosis de 75 mg de tramadol + 650 mg de acetaminofén provee una analgesia comparable a 10 mg de hidrocodona + 650 mg de acetaminofén¹³.
 - b. Dadas las formulaciones de tramadol + acetaminofén y de hidrocodona + acetaminofén comercializadas en Colombia, puede decirse que la relación de equivalencia en tabletas es una tableta de tramadol de 37,5 mg + 325 mg acetaminofén frente a una tableta de 5 mg de hidrocodona + 500 mg de acetaminofén. La equianalgesia supuesta para estas 2 combinaciones es consistente con el valor de NNT del primero, el cual se encuentra entre 2,3 y 3,0, de acuerdo a la tabla de Oxford. Con el propósito de realizar las comparaciones de costo/efectividad entre los diferentes medicamentos, se tomó para el caso de hidrocodona + acetaminofén el límite inferior de dicho intervalo, es decir, 2,3¹⁰. Este supuesto es el más conservador. Sin embargo, se usaron ambos valores en los análisis de sensibilidad.

Respecto a la seguridad de estos medicamentos, y teniendo en cuenta que el modelo se realizó con el objetivo de evaluar el efecto en el manejo del dolor agudo únicamente, se consideró que la probabilidad y los costos asociados con el manejo de los episodios adversos de estos medicamentos para uso agudo son similares entre los diferentes comparadores y no afectan el modelo. Este supuesto es también conservador, dado que sí existen diferencias respecto al uso de los efectos adversos, particularmente cuando su uso se vuelve más crónico. Un ejemplo es el caso de la hidrocodona, que presenta un mayor riesgo de inducir abuso y dependencia a opiáceos.

Medición del dolor: Escala Visual Análoga

La cuantificación de la intensidad del dolor se estima a través de escalas de autorreporte. Entre estas, la más usada es la EVA, que mide en una escala de 1 a 10 (0-100 mm) el dolor percibido, donde 1 significa «ausencia de dolor» y 10 el «máximo dolor imaginable». La EVA permite evaluar no solo la intensidad del dolor, sino también su evolución. En una revisión sistemática de 74 estudios que evaluó el uso de diferentes instrumentos para medir y reportar el dolor se encontró que 56 (75,7%) de esos estudios usaron la EVA para medir y reportar cambios en dolor, y que definieron como diferencias clínicamente relevantes variaciones de puntaje absolutas entre 10 y 40 mm, que representan una diferencia de mejoría en porcentaje entre el 15 y el 50% del dolor percibido por el paciente¹⁴.

Estimación de costos

Teniendo en cuenta que el mayor costo asociado con el manejo del dolor agudo es el precio de los analgésicos¹⁵ y que la variación en otros costos es poco probable entre las 3 alternativas de este modelo, en este análisis únicamente se incluyeron dichos costos directos de los medicamentos para evaluar la razón de costo-efectividad de estas combinaciones. Se consideraron 2 escenarios según la fuente de los precios de los medicamentos:

- Canal institucional (CI), que representan el precio institucional, es decir, el precio promedio ponderado que pagan las entidades promotoras de salud (EPS) e instituciones prestadoras de salud (IPS), y

Tabla 1 – Costos y efectividad de las diferentes combinaciones de opiáceos: acetaminofén-codeína, acetaminofén-hidrocodona y acetaminofén-tramadol ajustados al mercado colombiano. Escenario de precios institucionales y al por menor

Medicamento	Precio tableta		Precio ajustado por dosis y presentación		NNT
	Institucional	Por menor	Institucional	Por menor	
Acetaminofén 500 mg + codeína 30 mg	\$913	\$1.696	\$1.826	\$3.562	2,2
Acetaminofén 500 mg + hidrocodona 5 mg	\$2.386	\$2.758	\$4.772	\$5.522	2,3
Acetaminofén 325 mg + tramadol 37,5	\$2.671	\$2.801	\$5.342	\$5.588	2,6

NNT: número necesario a tratar.

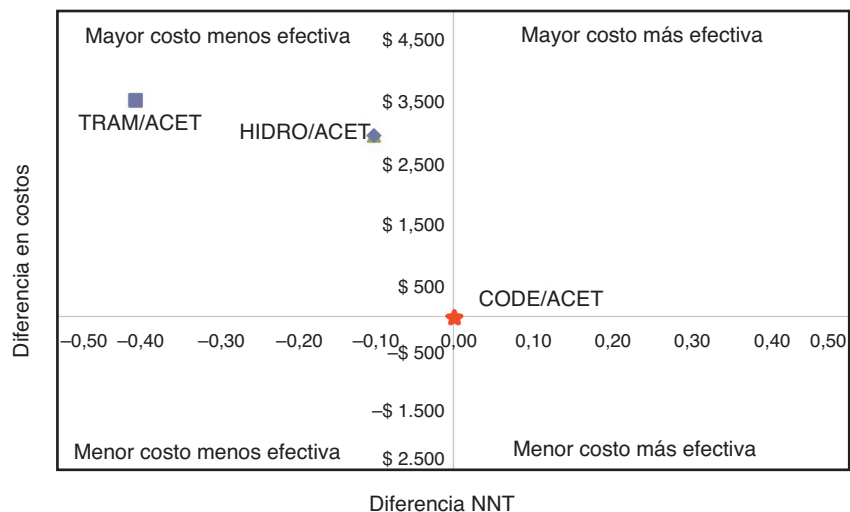
Fuente: Precios SISMED y Precios IMS Dic. 2011 + 10% de margen de utilidad (pesos corrientes colombianos), tabla de eficacia Liga de Analgésicos de Oxford.

- Canal al por menor (CM), que es el precio al por menor y representa el precio usualmente pagado por el paciente.

Para el primer caso (CI), los precios de AC (acetaminofén 500 mg + codeína 30 mg), AT (acetaminofén 325 mg + tramadol 37,5 mg) y AH (acetaminofén 500 mg + hidrocodona 5 mg)

fueron tomados de los listados de precios del Sistema Integrado de Precios de Medicamentos (SISMED) 2011 del Ministerio de Salud. Para el escenario con precios al por menor (CM) se tomó la información de precios por tableta de IMS Consulting Group¹⁶ promedio móvil de 12 meses para noviembre de 2011, haciendo la corrección para un margen de farmacia del 10% (tabla 1).

a Precio institucional



b Precio al por menor

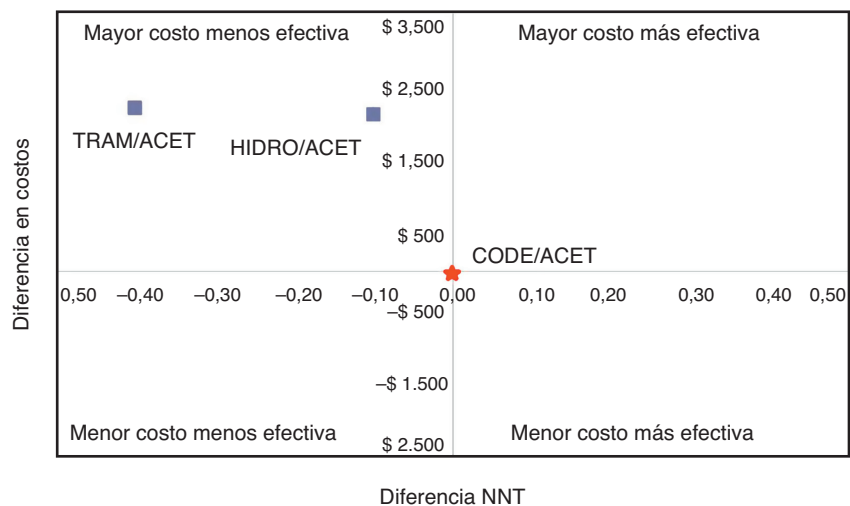


Figura 1 – Plano de los costos y beneficios de cada tratamiento en comparación con acetaminofén + codeína. Fuente: autores.

Análisis estadístico

El análisis de costo-efectividad se realizó tomando como referencia el tratamiento con AC. La perspectiva de este análisis es la de tercer pagador. Dado que para Colombia no existe un umbral definido de costo/efectividad, se construyeron curvas de aceptabilidad con diferentes valores de disposición a pagar, entendiéndose dicha disposición como la cantidad monetaria que un paciente estaría dispuesto a pagar por aumentar en una unidad la efectividad clínica lograda con una intervención¹⁷. Para ello fue necesario construir las razones de costo/efectividad incremental, donde se estimó la diferencia de costos y la diferencia de efectividades clínicas de las alternativas a evaluar, dando como resultado cuánto se está pagando por cada unidad adicional de efectividad clínica¹².

Finalmente, se realizaron análisis de sensibilidad probabilísticos usando simulaciones de Monte Carlo con 10.000 repeticiones de números aleatorios provenientes de una distribución normal de los parámetros del modelo, tomando el valor promedio de precios, sus valores mínimos y máximos, y el valor medio de NNT con su respectivo intervalo de confianza.

Para efectos de las simulaciones se empleó el programa Office® Excel 2010. Para la elaboración de las curvas de aceptabilidad se empleó SPSS® Versión 15.

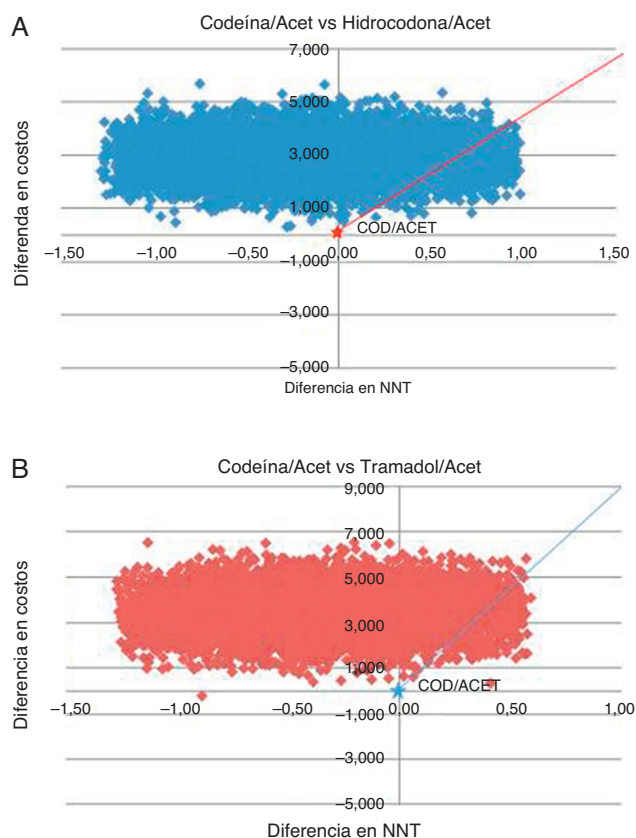


Figura 2 – A) Codeína/acetaminofén vs hidrocodona/acetaminofén. B) Codeína/acetaminofén vs tramadol/acetaminofén.

Fuente: autores.

Resultados

El costo estimado del tratamiento de cada combinación y su efectividad medida en NNT se presentan en la tabla 1. En el primer escenario (CI), usando los valores correspondientes al precio promedio de compra institucional y sus respectivos NNT, las estimaciones puntuales de las combinaciones de AH (\$4.772, NNT 2,3) y AT (\$5.342, NNT 2,6) resultaron más costosas y menos efectivas que AC (\$1.816, NNT 2,2) (fig. 1). En el segundo escenario (CM), usando el precio al por menor, se presenta un incremento general del precio de los medicamentos que reduce la diferencia entre las razones de costo-efectividad. Sin embargo, en las estimaciones puntuales la combinación AC persiste como la alternativa costo-efectiva frente a las otras 2 alternativas (fig. 1). Usando la combinación AC como el tratamiento de referencia, la razón de costo-efectividad incremental (ICER) es la diferencia de costos de la intervención más costosa y la menos costosa dividida por la diferencia de efectividades clínicas de las intervenciones contempladas:

$$ICER = \frac{\text{Costo A} - \text{Costo B}}{\text{Efectividad A} - \text{Efectividad B}}$$

que equivale a \$19.600 (CI) y \$29.460 (CM) pesos colombianos por dosis para AH y \$5.065 (CI) y \$8.790 (CM) para AT. A pesar de que estos valores parecen relativamente bajos, se debe considerar que este es el cálculo del costo adicional por dosis en el que el paciente incurriría para aumentar el nivel de efectividad (disminuir en 0,1 el NNT). En promedio, un paciente con dolor agudo puede requerir 3 dosis diarias y extender su tratamiento en 2 a 3 días, incrementando de manera importante las diferencias en costos.

El análisis de sensibilidad probabilístico evidenció que las observaciones simuladas se ubican entre el primer y el cuarto cuadrante del plano de costo-efectividad (figs. 1 y 2). Lo anterior se interpreta como un mayor costo del tratamiento comparador frente al tratamiento de referencia, con una distribución relativa desde un menor beneficio (cuarto cuadrante) a un mayor beneficio (primer cuadrante). En estas circunstancias, cuando los resultados se dispersan en diferentes cuadrantes se recomienda usar curvas de aceptabilidad, las cuales estiman la probabilidad de que el tratamiento comparador sea más o menos efectivo bajo un umbral de costos, que usualmente representa la disposición a pagar. Los resultados muestran que usando AC como referente, la combinación de AH es una alternativa más costosa y menos efectiva en un 60% de las simulaciones efectuadas; en el 40% de las simulaciones restantes y dependiendo del umbral que se elija según la disposición a pagar para reducir en 0,1 el NNT, implica un costo adicional de \$10.000 para un 10% y hasta \$40.000 pesos para el 40% (fig. 3). En el caso de AT, usando AC como referente, cerca del 80% de las simulaciones se ubicaron en el cuarto cuadrante, es decir, AT es una alternativa más costosa y menos efectiva. En el 20% de las simulaciones restantes y según el umbral definido por la disposición a pagar para reducir en 0,1 el NNT, el costo adicional está en el orden de \$15.000 pesos (fig. 3).

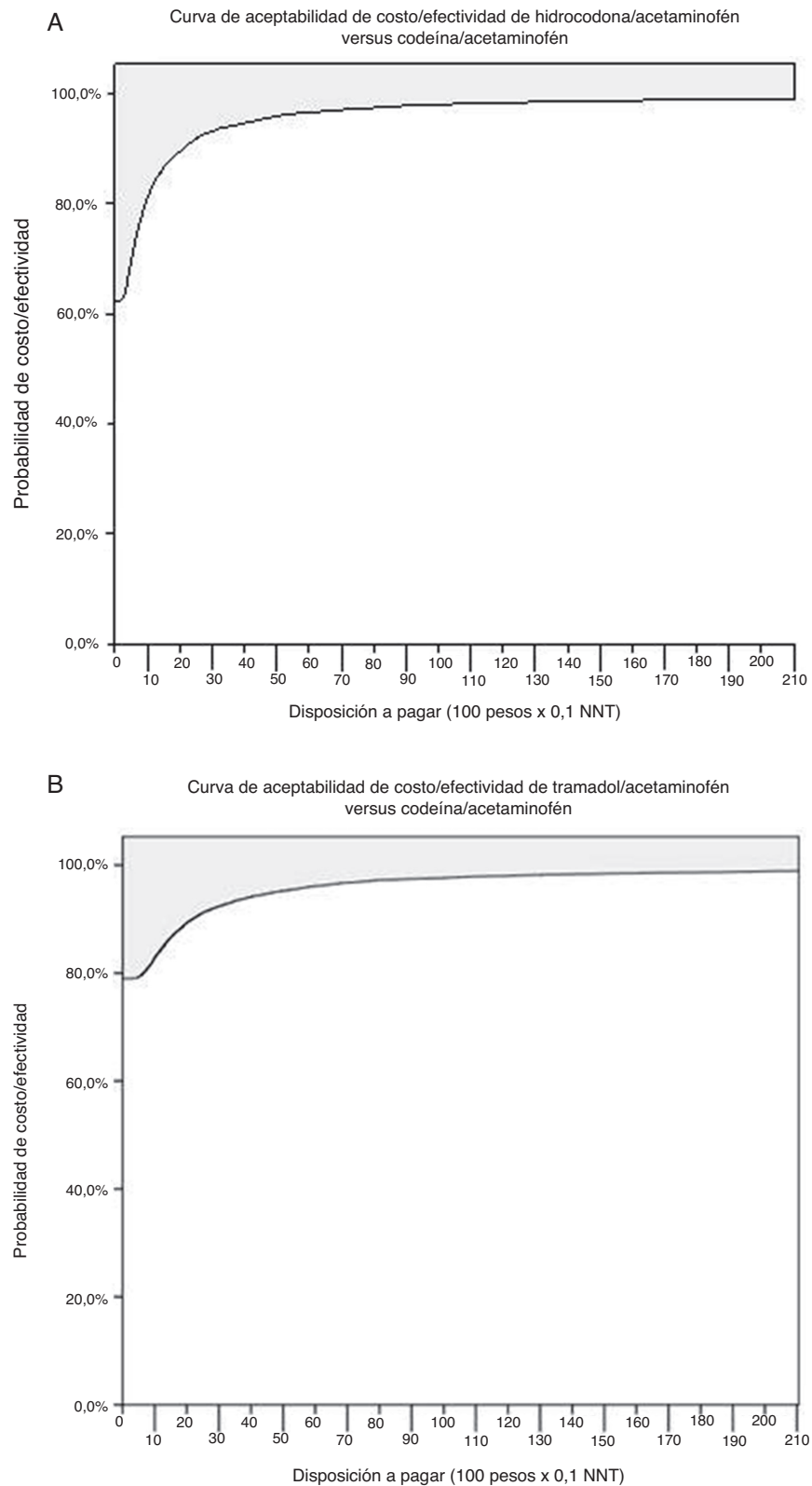


Figura 3 – A) Curva de aceptabilidad de costo-efectividad de hidrocodona/acetaminofén versus codeína/acetaminofén.
B) Curva de aceptabilidad de costo-efectividad de tramadol/acetaminofén versus codeína/acetaminofén.
Fuente: autores.

Discusión

Diferentes estudios han evidenciado la subvaloración del manejo del dolor agudo. El inadecuado control del dolor plantea la necesidad de generar conocimiento frente al manejo terapéutico que permita un mejor uso de medicamentos analgésicos a las dosis e intervalos adecuados¹⁸.

Al realizar una búsqueda de literatura en torno al análisis de costo/efectividad del uso de combinaciones de opiáceos más acetaminofén en dosis fija en el manejo del dolor agudo a nivel mundial, no se encontraron artículos donde se hicieran dichas comparaciones. Sin embargo, si existe literatura en torno a comparaciones del uso de opiáceos frente a combinaciones fijas, las cuales se centran en mostrar diferencias en efectividad y en efectos adversos entre los tratamientos a comparar. Lo anterior muestra la necesidad de estudiar en profundidad los efectos clínicos entre combinaciones fijas de opiáceos más acetaminofén en el dolor agudo y los posibles impactos económicos tanto para los pacientes como para los sistemas de salud en el uso de estos medicamentos en el manejo del dolor.

En este análisis de costo-efectividad de las combinaciones fijas de acetaminofén y opiáceos para el manejo del dolor agudo moderado o severo en Colombia, desde la perspectiva del sistema de salud, se encontró que la formulación de AC tiene un menor costo y mayor efectividad para reducir el dolor agudo moderado-severo en las primeras 4-6 h después de la administración de una dosis única, comparada con AH y AT. Las simulaciones adicionales realizadas en el análisis de sensibilidad indican que la combinación de AC tiene la mayor probabilidad de ser costo-efectiva cuando se compara con las otras 2 alternativas disponibles en Colombia. Es importante diferenciar el costo-efectividad, que evalúa el «valor» de las intervenciones, del impacto presupuestal, que determina el efecto sobre los recursos disponibles y la capacidad de pago.

Los resultados permiten concluir que a pesar de que cualquiera de las combinaciones son potencialmente costo-efectivas, dependiendo del umbral de costo-efectividad definido por quien toma la decisión, estas diferencias para obtener los beneficios mencionados pueden tener un costo adicional importante. Por ejemplo, si en un año un asegurador tiene 10.000 pacientes que requirieron uno de estos medicamentos para el manejo del dolor agudo, el costo adicional del manejo de estos pacientes para obtener el mismo beneficio en reducción del dolor puede estar entre \$588.000.000 (CI) y \$883.800.000 (CM) para AH y \$151.950.000 (CI) y \$263.700.000 (CM) para AT usando la combinación AC como el tratamiento de referencia.

Los resultados de este estudio presentan limitaciones que deben ser consideradas. En primer lugar, dada la variedad en la causa del dolor y la ausencia de evidencia segmentada según el tipo de dolor a nivel poblacional en Colombia, nuestras estimaciones de la eficacia de los tratamientos se basan en categorías de intensidad de dolor (leve, moderado y severo) y no en la naturaleza u origen del mismo. Este estudio supone que los episodios adversos para cada medicamento son equivalentes, por lo que las medidas de costo y efectividad no tienen en cuenta episodios adversos. Análisis futuros de tipo prospectivo, que incluyan información a nivel individual en los que se

puedan capturar las características clínicas de los pacientes y los fármacos utilizados, podrían resolver estas limitaciones.

Es probable que se estén subestimando algunos efectos importantes de los tratamientos que pueden influir en la selección del tratamiento, más allá de la eficacia y los costos reportados. Un ejemplo es el caso del tratamiento con hidrocodona, que presenta un riesgo mayor de generar abuso y dependencia a los opiáceos¹⁹⁻²⁴, lo cual representaría un mayor uso de recursos al sistema y potencialmente un deterioro de la calidad de vida del paciente a largo plazo, los cuales no están siendo considerados en nuestro modelo. En tercer lugar, al no contar con información específica de la población colombiana respecto a la efectividad y seguridad de estos tratamientos, el cálculo del NNT de las formulaciones comerciales disponibles en Colombia se basa en cálculos y aproximaciones que podrían afectar los resultados puntuales, aunque fueron considerados para los análisis de sensibilidad. En este sentido, en el país son necesarios estudios clínicos que informen sobre la efectividad y la seguridad de estos medicamentos para estimar directamente los valores de NNT con las formulaciones nacionales, y estudios de costos que permitan evaluar de manera integral el efecto del uso de estos medicamentos en la utilización y los costos asociados con otros recursos que no fueron considerados en este análisis.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Financiado por Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Conflicto de intereses

Juan Diego Misas es empleado de Sanofi-Aventis (Colombia).

REFERENCIAS

1. Coda BA, Bonica JJ. General Considerations of Acute Pain. *Bonica's Management of Pain*. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 22-40.
2. Joshi G, Ogunnaike B. Consequences of inadequate postoperative pain relief and chronic persistent postoperative pain. *Anesthesiology Clin N Am*. 2005;23:21-36.
3. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:588-93.

4. White PF. Multimodal analgesia: Its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9:76-82.
5. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2004;100:1573-81.
6. Melnikoval I. Pain market. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:589-90.
7. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help in caring for my patients? Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271:59-63.
8. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA*. 2003;290:2443-54.
9. Cordell WH. Number needed to treat (NNT). *Ann Emerg Med*. 1999;33:433-6.
10. Bandolier Extra (Evidence-based health care). Acute pain. The 2007 Oxford League Table of Analgesic efficacy. Bandolier [consultado 23 Abr 2012]. Disponible en: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Acutrev/Analgesics/lftab.html>
11. Ivar S, Gyrð-Hansen D. Cost-effectiveness analysis based on the number-needed-to-treat: Common sense or non-sense? *Health Econ*. 2004;13:9-19.
12. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3th ed New York: Oxford University Press, Inc; 2005.
13. Fricke Jr JR, Karim R, Jordan D, Rosenthal N. A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther*. 2002;24:953-68.
14. Ruysse-Witrand A, Tubach F, Ravaud P. Systematic review reveals heterogeneity in definition of a clinically relevant difference in pain. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:463-70.
15. Phillips C. Prise en charge de la douleur: Réflexions sur l'économie de la santé et la qualité de vie. *Drugs*. 2003;63 Suppl 2:47-50.
16. Long D. The US Pharmaceutical Market: Trends, Issues, & Outlook. IMS Consulting Group. 2011 [consultado 25 Jun 2012]. Disponible en: <http://ncpo.hdma.net/pdfs/long.pdf>
17. Mar J, Gutiérrez-Moreno S, Chilcott J. Probabilistic cost-effectiveness analysis of the treatment of sleep apnea. *Gac Sanit*. 2006;20:49.
18. Machado-Alba J, Machado-Duque ME, Calderón Flórez V, Gonzalez Montoya A, Cardona Escobar F, Ruiz García R, et al. ¿Estamos controlando el dolor posquirúrgico? *Rev Colomb Anestesiología*. 2013;41:132-8.
19. Canada National Opioid Use Guideline Group (NOUGG). Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain. 2010 [consultado 25 Jun 2012]. Disponible en: <http://nationalpaincentre.mcmaster.ca/opioid>
20. Gureje O, von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, et al. The relation between multiple pains and mental disorders: Results from the World Mental Health Surveys. *Pain*. 2008;135:82-91.
21. Rosenblum A, Joseph H, Fong C, Kipnis S, Cleland C, Portenoy RK. Prevalence and characteristics of chronic pain among chemically dependent patients in methadone maintenance and residential treatment facilities. *JAMA*. 2003;289:2370-8.
22. Pasternak GW. Molecular insights into mu opioid pharmacology: From the clinic to the bench. *Clin J Pain*. 2010;26 Suppl 10:S3-9.
23. Manchikanti L, Singh A. Therapeutic opioids: A ten-year perspective on the complexities and complications of the escalating use, abuse, and nonmedical use of opioids. *Pain Physician*. 2008;11 2 Suppl:S63-88.
24. Vallejo M, Ruiz F. Aspectos básicos de la farmacología clínica de los analgésicos opioides. En: *Opioides en la práctica médica*. Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor - ACED. Bogotá; 2009.