

Información Importante

La Universidad de La Sabana informa que el(los) autor(es) ha(n) autorizado a usuarios internos y externos de la institución a consultar el contenido de este documento a través del Catálogo en línea de la Biblioteca y el Repositorio Institucional en la página Web de la Biblioteca, así como en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la Universidad de La Sabana.

Se permite la consulta a los usuarios interesados en el contenido de este documento, para todos los usos que tengan finalidad académica, nunca para usos comerciales, siempre y cuando mediante la correspondiente cita bibliográfica se le dé crédito al trabajo de grado y a su autor.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, La Universidad de La Sabana informa que los derechos sobre los documentos son propiedad de los autores y tienen sobre su obra, entre otros, los derechos morales a que hacen referencia los mencionados artículos.

BIBLIOTECA OCTAVIO ARIZMENDI POSADA
UNIVERSIDAD DE LA SABANA
Chía - Cundinamarca

Universidad de La Sabana

Especialización en Farmacología Clínica

Protocolo de Investigación Propuesto

Título: Análisis de Costo-Efectividad de Combinaciones Orales de Dosis Fija de Acetaminofén/Codeína, Acetaminofén/Tramadol y Acetaminofén/Hidrocodona prescritas a nivel institucional para el Tratamiento de pacientes con Dolor Agudo.

Autor: Andrey Rojas Peñalosa
Residente de Farmacología Clínica

Tutor Metodológico: Dr. Henry Oliveros, MD
Docente Investigación

Tutor Temático: Juan Diego Misas.
Asesor Economía de la Salud

Julio, 2013

Tabla de contenido

1.	Planteamiento del problema	3
2.	Pregunta de Investigación	4
3.	Objetivos	5
3.1	Objetivo Principal	5
3.2	Objetivos específicos	5
4.	Marco teórico	6
5.	Materiales y métodos	9
5.1	Tipo de estudio	9
5.2	Población de estudio	9
5.3	Técnicas de recolección de los datos	9
5.3.1	Datos de eficacia:	9
5.3.2	Costeo:	10
5.4	Análisis	11
5.5	Consideraciones éticas	12
6.	Cronograma	13
7.	Presupuesto	15
8.	Perfil del investigador	16
9.	Resultados y Discusión	17
10.	Conclusión	21
11.	Bibliografía	22

1. Planteamiento del problema

El control oportuno, eficiente y multidimensional del dolor es una prioridad para pacientes, clínicos y sistemas de salud. En este contexto, contar con las herramientas técnicas y el conocimiento médico para el control del dolor es indispensable para la utilización óptima de recursos en la obtención de mejores resultados en el tratamiento sintomático y lograr una mejoría en la calidad de vida del paciente. Sin embargo, estos son desafíos importantes. (1)

Las evaluaciones económicas se han constituido en una herramienta útil para la toma de decisiones en gestión y política sanitaria, pero su interpretación varía según las condiciones de cada población y mercado sanitario, por lo que deben realizarse con los datos específicos para cada situación. Debido a que el uso de opioides se ha extendido recientemente, para el alivio de dolor moderado a severo, este estudio busca evaluar las diferencias en costo-efectividad de las tres alternativas de analgésicos combinados de dosis fijas orales usadas con mayor frecuencia en Colombia (Acetaminofén 500 mg + Codeína 30 mg, Acetaminofén 500 mg + Hidrocodona 5 mg y Acetaminofén 325 mg + Tramadol 37.5 mg). Conocer esta información es fundamental para evaluar la mejor alternativa en términos de costo-efectividad dentro de estos tres analgésicos combinados orales de dosis fijas que hacen parte del Plan Obligatorio de Salud de Colombia.

2. Pregunta de Investigación

¿Cuál de las siguientes combinaciones orales de dosis fijas de analgésicos disponibles en el Plan Obligatorio de Salud en Colombia resulta más costo-efectiva en el ámbito de prescripción institucional para el dolor agudo moderado a severo: Acetaminofén 500 mg + Codeína 30 mg, Acetaminofén 500 mg + Hidrocodona 5 mg y Acetaminofén 325 mg + Tramadol 37.5 mg?

3. Objetivos

3.1 Objetivo Principal

Determinar la costo-efectividad comparativa de las combinaciones orales de dosis fijas de Acetaminofén más Codeína, Acetaminofén más Hidrocodona y Acetaminofén más Tramadol para el control de dolor agudo moderado a severo en Colombia.

3.2 Objetivos específicos

- Explorar la aplicación del Número Necesario a Tratar (NNT) como desenlace/resultado de efectividad en análisis económicos.
- Comparar la eficacia relativa de las diferentes opciones de analgésicos orales en combinación de dosis fijas de Acetaminofén con Opiode.
- Calcular el Índice Incremental de Costo-Efectividad (ICER) comparativa de cada alternativa.

4. Marco teórico

La epidemiología del dolor agudo difiere según los escenarios. En un reporte de un hospital de tercer nivel en España, se encontró que luego de 24 horas del período postoperatorio, cerca del 35% de los pacientes reportó dolor leve y un 47% dolor moderado o intenso (2). En Colombia, en un estudio realizado en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, se reportó que la tasa de prevalencia del dolor a las 24 horas de haber estado en cirugía ortopédica, torácica o abdominal fue moderado en 31.3% y severo en 22.3% de los pacientes (3), pero no se cuenta con indicadores de prevalencia de dolor agudo a nivel nacional en otros ámbitos. Pese a la limitación de la evidencia disponible para cuantificar la magnitud del problema, es claro que manejar adecuadamente el dolor agudo puede favorecer la obtención de mejores resultados en salud y lograr una mejoría en la calidad de vida del paciente, previniendo así complicaciones agudas y crónicas (4,5).

A pesar de su efectividad en el control del dolor agudo, existen reservas sobre el uso extendido de los opioides, debido a algunos aspectos relacionados con la seguridad de estos medicamentos, particularmente respecto al potencial adictivo y mayor riesgo de abuso. Sin embargo, en la actualidad su uso en el control de dolor agudo moderado y severo está recomendado en la guía canadiense de manejo del dolor oncológico, indicando el inicio de tratamiento con Codeína en nivel 2 (pacientes con dolor leve a moderado intensidad de 4 a 6 de la EVA), con dosis de 20 a 40 mg cada 6 horas y reajustar las dosis en intervalos de 24 horas según la respuesta analgésica (4,5)

Adicionalmente a los aspectos básicos de efectividad y seguridad, los pacientes, los clínicos y los demás tomadores de decisiones del sistema de salud deben considerar escenarios prácticos que les permitan usar la evidencia y el contexto adecuado para la toma de decisiones (4,5).

El dolor es la sensación o experiencia emocional asociada con un daño, corporal potencial o real o descrito en esos términos. Los episodios de dolor agudo pueden ser breves, durando unos momentos u horas, o pueden ser persistentes, durando semanas o varios meses hasta que la enfermedad o el daño desaparezcan. El dolor agudo se define como aquel que desaparece al

curar; tiene un fin predecible y es corto en duración (usualmente menos de 3 meses) (5).

La cuantificación de la intensidad del dolor debe realizarse mediante el uso de escalas, de las cuales hay una gran variedad según los objetivos para los que se utilizan. Para efectos de este estudio es importante mencionar la escala visual análoga de dolor (EVA). Dicha escala mide de 1 a 10 el dolor percibido, donde 1 es la ausencia de dolor y 10 el máximo dolor.



Una escala del dolor no sólo ayuda a evaluarlo, sino que también permite evaluar el éxito del tratamiento. Permite reflejar de forma fiable la intensidad del dolor y su evolución. En primer lugar, la escala del dolor es beneficiosa para el diagnóstico y posterior tratamiento del dolor porque puede ser útil para que el paciente tome la medicación necesaria para aliviar su dolor y, en segundo lugar, porque la mayoría de las personas tiende a 'subestimar' la intensidad de su propio dolor, ya que lo definen como 'bueno' en cuanto disminuye un poco, aunque el síntoma persista con una intensidad considerable. En este caso, la 'escala del dolor' indicará al médico que aún no se ha alcanzado el objetivo de una desaparición satisfactoria del dolor. En el caso opuesto, será posible ajustar las dosis cuando haya signos de que el dolor está disminuyendo (4, 6, 7).

En la terapéutica del dolor, la meta del tratamiento se traza escogiendo un puntaje de la EVA, así: el dolor percibido debe disminuir mínimo a 5 (es decir,

hasta dolor medio) e idealmente debería disminuir a un puntaje de 3 (es decir, dolor ligero). Una forma de abordar esta medición de mejoría del dolor cuando se habla de medicamentos que alivian el dolor es medir la eficacia en términos del Número Necesario de Pacientes a Tratar (NNT). Para llegar a esta medición, se requiere un cierto número de pacientes para observar la reducción del dolor tomando como desenlace, por ejemplo, una mejoría del 50% en el puntaje de la EVA, como se propone en la Tabla de Eficacia de la Liga de Analgésicos de Oxford 2007 (ver más adelante) (4,5).

Las combinaciones orales de dosis fijas de Acetaminofén con Tramadol, Oxycodona y Codeína son terapias con efectividad, tolerabilidad y seguridad bien establecida y se han estudiado en escenarios de dolor agudo, en especial en escenarios clínicos de post-operatorio de cirugía ortopédica, procedimientos odontológicos y cefalea (6,7,8,9). En la literatura médica indexada publicada no se encontraron referencias de estudios frente a frente de las combinaciones evaluadas en este análisis. Sin embargo, se encuentran referencias de indicaciones similares en dolor agudo de Acetaminofén más Codeína versus Tramadol con mejor eficacia para tramadol y mejor perfil de seguridad para la combinación de Acetaminofén más codeína (10); utilidad de tramadol versus acetaminofén con codeína en manejo de la odontalgia con un perfil de eficacia superior para la combinación (11).

5. Materiales y métodos

5.1 Tipo de estudio

En este estudio se realizó un análisis económico de costo-efectividad, donde los efectos clínicos de las alternativas que se comparan se expresan en términos del beneficio percibido por el paciente (12, 13, 14) usando la Escala Analgésica de Oxford 2007, que especifica el NNT para cada alternativa (15).

5.2 Población de estudio

Pacientes adultos con dolor agudo de moderado a severo (de cualquier etiología) a quienes se les prescribe a nivel institucional un tratamiento analgésico para manejo ambulatorio. Definida así, la población del estudio puede incluir desde pacientes con algún tipo de trauma a quienes se les dará manejo analgésico ambulatorio por vía oral hasta pacientes en post-operatorio de corta estancia hospitalaria a quienes se les haga seguimiento ambulatorio y requieran una combinación analgésica por vía oral. La investigación propone un análisis de costo-efectividad por técnica de modelamiento en pacientes con condición de dolor agudo de moderado a severo, lo cual puede incluir pacientes en post-operatorio de cirugía ortopédica, procedimientos odontológicos y cefalea (7,8,9).

5.3 Técnicas de recolección de los datos

5.3.1 Datos de eficacia: El Número Necesario a Tratar (NNT) en este caso representa el número de pacientes con dolor moderado a severo que deben tratarse para tener un paciente cuyo desenlace clínico es la reducción de un 50% del dolor según la EVA 4-6 horas post-exposición al medicamento (15).

Los NNT de las tres alternativas serán obtenidos a partir de la tabla de eficacia de la Liga de Analgésicos de Oxford 2007 (15). Esta tabla se deriva de un meta-análisis de estudios de analgesia, en los que la eficacia analgésica se expresa como el NNT, es decir, el número de pacientes que tuvieron que recibir el fármaco para que un paciente tuviera un alivio del dolor de por lo menos el 50% comparado con placebo en un horizonte de tiempo de 4-6 horas post-dosis. Los criterios de inclusión en el meta-análisis, además de lo mencionado, fueron estudios aleatorizados, doble ciego, de dosis únicas en pacientes con dolor moderado a severo. Sin embargo, dado que dicha tabla no contiene las

presentaciones idénticas encontradas en Colombia, los cálculos serán realizados estimando el efecto de dos tabletas de cada uno para Acetaminofén 500 mg + Codeína 30 mg y Acetaminofén 325 mg + Tramadol 37.5 mg. Para el caso de Acetaminofén 500mg + Hidrocodona 5 mg no fue posible encontrar la información en la Liga de Analgésicos de Oxford 2007, ni del laboratorio que comercializa la molécula en Colombia. Por estas razones, se adoptarán los siguientes supuestos:

1. Existe equi-analgesia entre 62,5mg de Tramadol, 10mg de Oxidodona, 15mg de Hidrocodona y 100mg de Codeína(1).
2. Una dosis de 75mg de Tramadol + 650mg de Acetaminofén provee una analgesia comparable a 10 mg de Hidrocodona + 650mg de Acetaminofén (18).
3. Dadas las presentaciones comerciales de Tramadol + Acetaminofén e Hidrocodona + Acetaminofén disponibles en Colombia, puede decirse que la relación en tabletas es: una tableta de Tramadol de 37.5mg + 325mg de Acetaminofén frente a una tableta de 5 mg de Hidrocodona + 500mg de Acetaminofén. Dada la equivalencia entre estos dos medicamentos, tiene sentido que el NNT de éste último esté entre 2.3 y 3.0, de acuerdo con el intervalo de confianza (IC 95%) que se tiene para el NNT de Tramadol + Acetaminofén de la Tabla de Oxford. Con el propósito de realizar las comparaciones de costo/efectividad entre los diferentes medicamentos, para la combinación oral de dosis fija de Hidrocodona + Acetaminofén, se tomará el límite inferior de dicho intervalo, es decir, 2.3 (16,17).

5.3.2 Costeo: En este análisis de costo-efectividad se consideraron dos escenarios según la fuente de los precios: el precio institucional y el precio de venta al por menor. Para el primer caso, los costos de Acetaminofén 500 mg + Codeína 30 mg, Acetaminofén 325 mg + Tramadol 37.5 mg y Acetaminofén 500mg + Hidrocodona 5 mg, fueron tomados de los listados de precios de SISMED (Sistema de Información de Precios de Medicamentos – 2010). SISMED es una base de datos recopilada a partir de los precios del mercado local de medicamentos al detal, al por mayor y en el canal institucional, que es

consultada por los fabricantes de medicamentos desde hace varios años para obtener datos de costos y precios de venta al público. Para el escenario con precios al por menor se tomó la información de precios de la base de datos IMS Consulting Group, un dato obtenido de promediar los valores máximos y mínimos en establecimientos de referencia de doce meses para noviembre de 2011.

5.4 Análisis

Como se anotó con anterioridad, al no disponer en el Plan Obligatorio de Salud de Colombia de las mismas presentaciones contenidas en la Tabla analgésica de Oxford, fue necesario ajustar el número de tabletas a la información disponible en dicha fuente. Una vez hechos los ajustes con dosis equiparables y una vez realizado el costeo, se realizó el análisis.

El análisis de costo-efectividad se realizó tomando como referencia el tratamiento con Acetaminofén 500mg + Codeína 30 mg debido a que en las fuentes de información disponibles es el más usado en el ámbito institucional. El desenlace fue expresado en el índice de costo-efectividad incremental (ICER, de sus siglas en inglés), que 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.

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

Teniendo en cuenta que estos tratamientos están en el Plan Obligatorio de Salud de Colombia, la perspectiva económica que se contempló para el análisis es la del sistema de salud, pues es quien asume el costo final del tratamiento.

Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico de tipo univariado, 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 medio tanto de precios como de valores mínimos y máximos de los intervalos de confianza de los NNT de la Tabla de Oxford y la distribución de precios. Los resultados fueron interpretados de acuerdo con la metodología de análisis por cuadrantes, con estimadores puntuales y masas de probabilidad según las metodologías aceptadas por ISPOR. (19)

5.5 Consideraciones éticas

De acuerdo con la legislación colombiana (Resolución 008430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud), se trata de una investigación documental por lo que no implica riesgo para los pacientes.

6. Cronograma

		SEMANAS																									
FASE	ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
FASE 1 CONCEPCION	Revisión de la literatura	x	x																								
	Concepción de la idea preliminar	x	x																								
	Planteamiento de la pregunta y los objetivos			x	x																						
	Construcción del marco teórico					x	x	x	x																		
FASE 2 PLANIFICACION	Definición de la Hipótesis y las variables									x	x																
	Selección del diseño											x	x														
	Selección de la muestra													x	x												
	Definición de las intervenciones y la medición																x	x	x	x							

		SEMANAS																									
FASE	ACTIVIDAD	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
FASE 3 IMPLEMENTACION	Recolección de datos																	x	x	x	X						
	Análisis de Datos																				x	x	x	x			
FASE 4 ANALISIS	Interpretación de Resultados																					x	x	x	x		
	Determinación de los hallazgos																								x	x	x

7. Presupuesto

Descripción	Rubro
Traslados	\$ 80.000
Tiempo Empleado en Elaboración del Proyecto – 40 hrs	\$ 400.000
Tiempo empleado en Recolección de Datos – 40 horas	\$ 800.000
Tiempo en Procesamiento, Análisis y Presentación de Datos – 30 horas	\$ 600.000
Papelería, Impresiones	\$ 100.000
Otros, Imprevistos	\$ 100.000
TOTAL	\$ 2.080.000

8. Perfil del investigador

El Investigador es médico actualmente en especialización en el postgrado de Farmacología Clínica de la Universidad de La Sabana.

Realizó una de sus rotaciones en la industria farmacéutica con el laboratorio Sanofi de Colombia, centrándose en especial en el área de Farmacoeconomía y Farmacovigilancia.

En el 3er Congreso Latinoamericano de la International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research (ISPOR) en Septiembre de 2011, le fue aceptada la presentación del póster: Modelo de Costo-Beneficio de Lidocaina en parche al 5% versus Pregabalina 300 mg y 600 mg al día para el tratamiento de la Neuralgia Postherpética.

9. Resultados y Discusión

A continuación se muestran los costos asociados a cada NNT.

Tabla 1 – Costos y efectividad de Acetaminofén + Codeína, Acetaminofén + Hidrocodona y Acetaminofén + Tramadol para Colombia – Canal Institucional

Medicamento	Costo	NNT*
Acetaminofén 500 mg más Codeína 30mg	\$ 1.826	2,2
Acetaminofén 500mg + Hidrocodona 5 mg	\$ 4.772	2,3 (aprox)
Acetaminofén 325 mg + Tramadol 37.5	\$ 5.342	2,6

* NNT: Número Necesario a Tratar

Adaptado de: Precios SISMED y Precios IMS Dic-2011 (pesos corrientes colombianos), Tabla de eficacia Liga de Analgésicos de Oxford

Tabla 2 – Costos y efectividad de Acetaminofén + Codeína, Acetaminofén + Hidrocodona y Acetaminofén + Tramadol para Colombia – Canal al detal

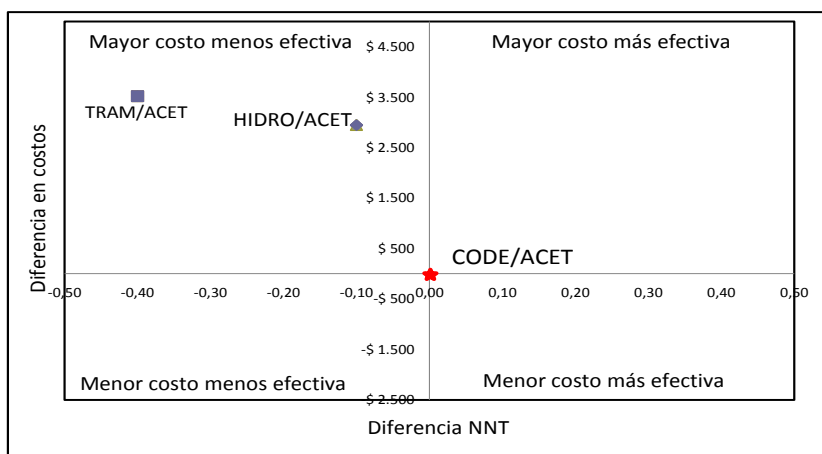
Medicamento	Costo	NNT*
Acetaminofén 500 mg más Codeína 30mg	\$ 3.392	2,2
Acetaminofén 500mg + Hidrocodona 5 mg	\$ 5.516	2,3 (aprox)
Acetaminofén 325 mg + Tramadol 37.5	\$ 5.602	2,6

* NNT: Número Necesario a Tratar

Adaptado de: Precios SISMED y Precios IMS Dic-2011 (pesos corrientes colombianos), Tabla de eficacia Liga de Analgésicos de Oxford

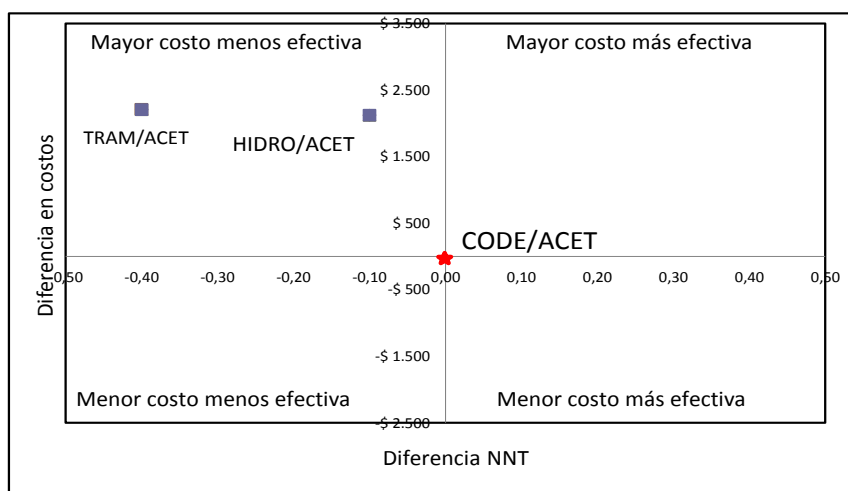
De acuerdo al análisis de cuadrantes para el canal institucional (Gráfica 1), Acetaminofén 325mg + Tramadol 37.5mg y Acetaminofén 500mg + Hidrocodona 5mg son más costosos y menos efectivos que Acetaminofén 500 mg + Codeína 30mg, en términos del número necesario a tratar (NNT). Es decir, para lograr el mismo efecto terapéutico (disminución del 50% del dolor, según tabla de Oxford) que Acetaminofén 500 mg + Codeína 30mg, los comparadores requieren tratar un número mayor de personas. Se puede concluir que para el estimador puntual, Acetaminofén 500mg + Codeína 30mg es la alternativa dominante.

Gráfica 1. Análisis por cuadrante Canal Institucional



Luego de realizar el análisis de cuadrantes para el canal de venta al detal (Gráfica 2), los estimadores puntuales para Acetaminofén 500mg + Hidrocodona 5mg y Acetaminofén 325mg + Tramadol 37.5mg aparecen dominados por el estimador puntual de Acetaminofén 500mg + Codeína 30mg.

Gráfica 2. Análisis por cuadrante Canal al Detal

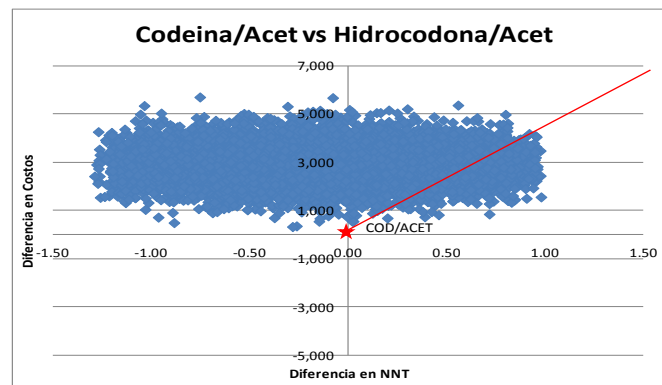


Análisis de sensibilidad

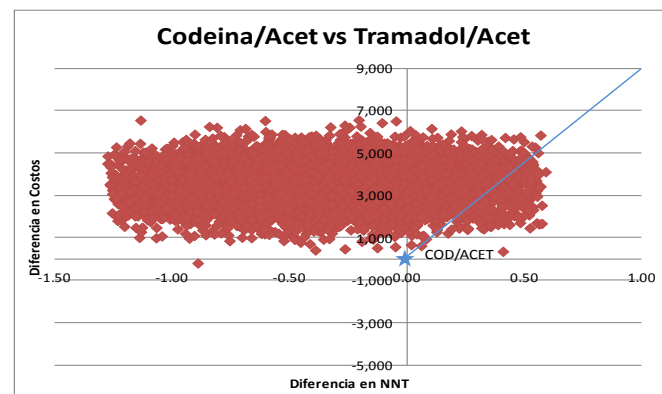
Se realizó un análisis de sensibilidad para determinar la robustez de los hallazgos con las potenciales variaciones en los costos y los desenlaces, utilizando un análisis probabilístico a través de 10.000 simulaciones de números aleatorios provenientes de una distribución normal (simulaciones de Monte Carlo), tomando el valor medio tanto de precios como del valor del Número Necesario a Tratar (NNT) y sus respectivas desviaciones estándar (20,21).

Después de generar los números aleatorios, se estimaron las diferencias de dichas simulaciones, tanto de precios como de desenlaces para el canal institucional, para Hidrocodona 5mg + Acetaminofén 500mg y Tramadol 37.5mg + Acetaminofén 325mg comparados con Acetaminofén 500 mg + Codeína 30mg. Se encontró que la mayor masa de observaciones (ver Gráficas 3 y 4) se ubicó entre el cuarto cuadrante (más costoso y menos efectivo) y el área superior del primer cuadrante (mayor aumento en costos frente al aumento en efectividad), confirmando los resultados encontrados en torno a los promedios de diferencia de costos y de la diferencia de NNT, respectivamente.

Gráfica 3. Análisis de sensibilidad de precios de Acetaminofén 500mg + Codeína 30mg frente a Acetaminofén 500mg + Hidrocodona 5mg – Precio Institucional



Gráfica 4. Análisis de sensibilidad de precios de Acetaminofén 500mg + Codeína 30mg frente a Acetaminofén 325mg + Tramadol 37.5mg – Precio Institucional



La medición de la eficacia de los analgésicos en indicaciones de dolor agudo se hace idealmente a través de estudios clínicos que cumplen estándares bien definidos, como comparadores frente a placebo o frente a un estándar bien establecido y mediante una medida de resultado validada, más frecuentemente las escalas análogas visuales o numéricas o el alivio total del dolor.

No se han publicado resultados de estudios clínicos de analgésicos combinados frente a frente. Esperar a que se hagan este tipo de estudios para tener comparaciones basadas en la evidencia es una utopía y no por ello deben dejarse de buscar respuestas a las preguntas de eficacia y seguridad

comparativa de estas terapias. Para ello resultan útiles las evaluaciones de costo-efectividad a partir de modelos fármaco-económicos, en especial en indicaciones terapéuticas con una medida de resultado comparativa estándar como el NNT en dolor agudo, a partir de un resultado estándar como lo es la reducción del dolor en un 50% 4 a 6 horas post-dosis en estudios clínicos seleccionados en un meta-análisis, como el de la Tabla analgésica de Oxford. En esta investigación no se tuvo en cuenta los costos de las potenciales reacciones adversas debido a que de acuerdo con la revisión de la literatura tienen un perfil de seguridad similar.

La economía de la salud nos impone un reto de optimización de recursos en salud, que no debe entenderse como un recorte de gastos sino como darle un valor al dinero invertido en salud, en el que además de la situación médica del paciente se considere la costo-efectividad de las terapias disponibles. No es posible realizar una comparación con otros estudios similares para validar los resultados debido a que en la búsqueda hecha en los buscadores de literatura médica no se encontraron estudios similares publicados. Si bien estos resultados pueden obtenerse en un estudio clínico con un componente farmacoeconómico paralelo, su desarrollo implicaría costos difíciles de asumir por investigadores/instituciones independientes, en especial por el tamaño de la muestra necesario para tener un poder suficiente para soportar los resultados.

10. Conclusión

Puede concluirse que Acetaminofén 500 mg más Codeína 30mg es la opción más costo-efectiva frente a Acetaminofén 500mg más Hidrocodona 5mg y Acetaminofén 325mg más Tramadol 37.5mg para el tratamiento de la indicación investigada (dolor agudo) y que los hallazgos son robustos frente a los cambios en el precio del mercado y las variaciones posibles de eficacia, determinados por el Número Necesario a Tratar (NNT) según los intervalos de confianza.

Así mismo, se logró explorar el NNT como medida natural de eficacia en un estudio de costo-efectividad y considero que en el futuro debería evaluarse como denominador del Índice de Costo/Efectividad en estudios similares; en especial para cuantificar y comparar efectos terapéuticos de difícil estandarización con medidas que partan del reporte subjetivo de los pacientes.

11. Bibliografía

1. Mera, et. al. Dolor oncológico en cuidado paliativo, Asociación colombiana de cuidado paliativo, Colombia, 2011
2. López et. al. Atención del dolor postoperatorio en un hospital de tercer nivel: situación inicial previa a la implantación de un programa de calidad, Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. 2006; 53: 408-418
3. Puentes et al. Prevalencia de dolor agudo posoperatorio y calidad de la recuperación en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia, 2007 Iatreia, vol. 22, núm. 1, marzo, 2009, pp. 11-15.
4. National Pain Foundation, http://pain.myhealthtrends.com/pain_statistics.do.
5. Canadian Guideline for Safe and Effective Use of Opioids for Chronic Non-Cancer Pain, National Opioid Use Guideline Group, 2010.
6. Desmeules J, Rollason V, Piquet V, Dayer P. Clinical Pharmacology and rationales of analgesic combinations. European Journal of Anaesthesiology Supplement 2003;28:7-11.
7. Dhillon Sohita. Tramadol/Paracetamol Fixed-Dose Combination. Clinical Drug Investigation 2010;30(10):711-738.
8. Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, Mammucari M, Sabato AF. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. Clinical Drug Investigation 2010;30 Suppl 2:3-14.
9. Alfano G, Grieco M, Forino A, Meglio G, Pace MC, Iannotti M. Analgesia with paracetamol/tramadol vs. paracetamol/codeine in one day-surgery: a randomized open study. European Review for Medical and Pharmacological Science 2011;15(2):205-10.
10. Avareh SM, Kashefi P, Saghaei M, Emami H. Pre emptive analgesia for reducing pain after cholecystectomy: Oral tramadol vs. acetaminophen codeine. Adv Biomed Res 2013;2(12).doi: 10.4103/2277-9175.107964
11. Moore PA. Pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations. J Am Dent Assoc 1999;130(7):1075-9.
12. Hopayian K, Harvey I. Sources of misunderstanding numbers needed to treat. Eur J Gen Pract 2002 (8): 101-103.
13. 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

14. Cordell WH. Number Needed to treat (NNT). Ann Emerg Med 1999; 33: 433-436
15. Pain Research in Oxford. Acute Pain. Bandolier Evidence based health care. February 2003. Accessed on Nov 2011 at www.ebandolier.com
16. Katzung Bertram G. Basic and Clinical Pharmacology. 10th Edition. Mc Graw Hill Lange. USA, 2006.
17. Florez Jesús. Fármacos analgésicos opioides. En: Farmacología Humana. 3^a Edición. Editorial Masson. Barcelona, 1997
18. 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
19. Berger M, Bingefors K, et al. Health care cost, Quality and Outcomes: ISPOR Book of Terms. 2003
20. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS: An assesment of clinically useful measures of treatment. N Engl J Med 1988; 318: 1728-1733
21. Drummond et al., Methods for the economic evaluation of health care programmes, Oxford University, Thrid edition, 2005, USA.