

Original

## Evaluación económica de tramadol/paracetamol en el manejo del dolor en pacientes con osteoartrosis en España

Javier Vidal<sup>a</sup>, Pere Benito<sup>b</sup>, Anna Manresa<sup>c</sup>, Domingo Ly-Pen<sup>d</sup>, Enrique Batlle<sup>e</sup>, Francisco J. Blanco<sup>f</sup>, Max Brosa<sup>g</sup> y Diana Nieves<sup>g,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España

<sup>b</sup> Servicio de Reumatología, Hospital del Mar-IMAS. Barcelona. España

<sup>c</sup> CAP Nou Tarraco. Tarragona. España

<sup>d</sup> Centro de Salud Gandhi. Madrid. España

<sup>e</sup> Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España

<sup>f</sup> Servicio de Reumatología, Hospital Universitario A Coruña. A Coruña. España

<sup>g</sup> Oblikue Consulting. Barcelona. España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 14 de septiembre de 2010

Aceptado el 29 de noviembre de 2010

On-line el 23 de marzo de 2011

#### Palabras clave:

Análisis de minimización de costes

Tramadol/paracetamol

Antiinflamatorios no esteroideos

Osteoartrosis

#### Keywords:

Cost-minimisation analysis

Tramadol/paracetamol

Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents

Osteoarthritis

### R E S U M E N

**Objetivo:** Comparar el coste del tratamiento del dolor en la osteoartrosis (OA) con tramadol/paracetamol frente a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) solos o en combinación con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud de España.

**Métodos:** Se realizó un modelo analítico de decisiones que evaluó los costes derivados de las tres estrategias de tratamiento durante 6 meses. Se utilizó un análisis de minimización de costes considerando datos referentes al uso de recursos, costes farmacológicos y costes derivados del tratamiento de los acontecimientos adversos (AA) de la medicación.

**Resultados:** En el análisis del caso base, el coste del tratamiento del dolor de la OA durante 6 meses con tramadol/paracetamol fue de 232,86 €, comparado con 274,60 € con los AINE + IBP y 133,75 € con los AINE solos. Por tanto, el tratamiento con tramadol/paracetamol produce un ahorro de 41,74 € por paciente durante 6 meses respecto a AINE + IBP y un coste adicional de 99,11 € respecto a los AINE solos. Al considerar los AA renales, tramadol/paracetamol produce un ahorro comparado con los tratamientos que contienen AINE (140,02 € respecto de los AINE solos y 280,86 € respecto de los AINE + IBP).

**Conclusiones:** Basándose en los resultados de un modelo teórico analítico de decisiones, los datos sugieren que tramadol/paracetamol produce ahorros comparado con los AINE + IBP en el tratamiento del dolor de la OA durante 6 meses. Tramadol/paracetamol también produce ahorros comparado con los AINE solos si se consideran los AA renales.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Economic evaluation of tramadol/paracetamol in the management of pain in patients with osteoarthritis in Spain

#### A B S T R A C T

**Objective:** To compare the costs of treating osteoarthritis (OA) pain using combination tramadol/paracetamol tablets, Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents (NSAID) alone or NSAID plus proton pump inhibitors (PPI) from the perspective of the Spanish National Health System.

**Methods:** A decision-analytical model was constructed to analyze the cost associated with three treatment strategies over 6 months. A cost-minimization approach was used, which considered data related to resource use, medication costs and costs for the treatment of adverse events.

\* Autor para correspondencia. Oblikue Consulting, C/Josep Irla i Bosch, 5-7, 1.ª planta, 08034 Barcelona. España.

Correo electrónico: [diana.nieves@oblikue.com](mailto:diana.nieves@oblikue.com) (D. Nieves).

**Results:** In the base-case analysis, costs for 6 months of treatment of OA pain using tramadol/paracetamol were €232.86, compared with €274.60 for NSAID + PPI and €133.75 for NSAID alone. This provided a savings of €41.74 per patient over 6 months for tramadol/paracetamol compared with NSAID + PPI and a cost increase of €99.11 compared with NSAID alone. When renal adverse events associated with NSAID were considered, tramadol/paracetamol was cost saving compared with all NSAID-based regimens (saving €140.02 vs NSAID alone, €280.86 vs NSAID + PPI).

**Conclusion:** Based on the results of a theoretical decision-analytic model, the data obtained may suggest that tramadol/paracetamol is cost saving compared with NSAID + PPI for the treatment of OA pain over a period of 6 months. Tramadol/paracetamol is also cost saving compared with treatment with NSAID alone if considering renal adverse events.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Las enfermedades reumáticas afectan a una proporción significativa de la población, alrededor del 20%<sup>1</sup> y representan un gran impacto socioeconómico en España. Aunque los estudios epidemiológicos de la osteoartritis (OA) en nuestro país son escasos, se ha demostrado que su prevalencia oscila entre el 6,2 y el 26,1% y afecta más a las mujeres que a los hombres<sup>2</sup>. Estos datos son similares a los observados en Europa, donde por encima de los 75 años la prevalencia de la OA puede ser el doble en las mujeres que en los hombres<sup>3</sup>.

La OA es una enfermedad que produce dolor y rigidez en las articulaciones causando una reducción en la movilidad y con un gran impacto tanto en la calidad de vida del paciente como en el consumo de recursos sanitarios. El dolor suele ser la manifestación principal que sufren estos pacientes y su tratamiento es básico para mejorar su calidad de vida. Las principales opciones farmacológicas orales que se usan actualmente en el tratamiento del dolor causado por la OA son el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y los opiáceos<sup>4</sup>. Recientemente la *Osteoarthritis Research Society International* (OARSI) ha publicado una serie de recomendaciones a partir de una revisión de las guías disponibles sobre el manejo de los pacientes con OA en cadera y rodilla<sup>5</sup>. En este consenso se recomienda el uso de paracetamol como primera línea terapéutica en el tratamiento del dolor leve o moderado causado por la OA. Además, se aconseja tomar la menor dosis eficaz de AINE, evitar su uso a largo plazo, y en los pacientes con elevado riesgo de sufrir complicaciones gastrointestinales se debe prescribir un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) o un AINE junto con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) o misoprostol<sup>6</sup>. Asimismo, los AINE, selectivos o no, deben usarse con precaución en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular<sup>7,8</sup>. La OARSI, la *European League Against Rheumatism* y la Sociedad Española de Reumatología recomiendan el uso de opiáceos, con o sin paracetamol, como alternativa cuando los AINE están contraindicados, son inefectivos y/o mal tolerados<sup>9,10</sup>. Así, la combinación del opiáceo tramadol junto con paracetamol ha demostrado ser eficaz en pacientes con OA que no mejoraban el dolor con AINE o inhibidores específicos de la COX-2<sup>11,12</sup>. Estos estudios también han demostrado que tramadol/paracetamol presenta un buen perfil de seguridad, incluso en los pacientes ancianos<sup>13</sup>.

En la evaluación económica de las opciones terapéuticas actuales para el tratamiento del dolor en la OA, se debe contemplar tanto el coste farmacológico como el uso de recursos asociado a los acontecimientos adversos (AA), ya que pueden representar una importante carga económica. Liedgens et al (2005)<sup>14</sup> realizaron un análisis de minimización de costes del uso de tramadol/paracetamol frente a los AINE en el tratamiento del dolor en la OA en Holanda. En España no se dispone de estudios económicos que comparen el impacto económico de estas opciones terapéuticas, aunque tramadol/paracetamol ha demostrado ser más eficiente por unidad de coste/efectividad y/o coste/seguridad que tramadol

en monoterapia<sup>15</sup>. Por tanto, el objetivo de este estudio ha sido realizar un análisis de minimización de costes entre las opciones tramadol/paracetamol, AINE y AINE + IBP desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud español.

## Métodos

Se ha realizado un análisis de minimización de costes que evaluó los costes derivados del tratamiento del dolor en la OA con tramadol/paracetamol frente a los AINE solos o en combinación con un IBP. El análisis de minimización de costes está especialmente indicado en intervenciones farmacológicas que han demostrado una efectividad equivalente para una misma patología, pero existen diferencias en los costes asociados a cada una de las opciones. En el presente estudio se ha asumido que las diferentes opciones farmacológicas para tratar el dolor moderado en la OA tienen la misma efectividad pero presentan variaciones en el perfil de tolerabilidad, y por tanto muestran diferencias en la incidencia de AA<sup>16–18</sup>. Por tanto, el cálculo del coste asociado a las diferentes alternativas terapéuticas consideró por un lado los costes farmacológicos (se calculó el coste medio a partir de todas las presentaciones disponibles en España)<sup>19</sup> (tabla 1) y por otro lado el coste derivado del tratamiento de los AA asociados a cada opción de tratamiento a partir de la base de datos de costes españoles (e-Salud)<sup>20</sup> (tabla 1). Los datos se obtuvieron de la literatura y fueron complementados por un panel de 6 expertos clínicos mediante un cuestionario específico (reumatólogos y médicos de atención primaria). La incidencia de los diferentes AA provino en todos los casos que fue posible de referencias españolas, y en su defecto de revisiones o metaanálisis internacionales (tabla 2). En el caso de la opción AINE + IBP, la incidencia de AA se calculó aplicando el riesgo relativo de sufrir AA GI con AINE + IBP vs AINE de una revisión<sup>27</sup> y se asumió la misma incidencia para el resto de AA. Así, Burke et al<sup>27</sup> analizaron a 6 meses la incidencia y probabilidad de efectos secundarios gastrointestinales de la terapia con AINE vs AINE más gastroprotectores y vs celecoxib. Tras realizar una revisión sistemática, se incluyeron 8 ensayos clínicos de fase III que comparaban celecoxib vs AINE (naproxeno, ibuprofeno y diclofenaco). Estos datos se compararon con la revisión sistemática de todos los ensayos clínicos que estudian el tratamiento con gastroprotectores (anti-H2, IBP y misoprostol) para la reducción de efectos GI inducidos por AINE. Se utilizó la técnica del metaanálisis para el cálculo de la reducción del riesgo relativo. Esta reducción del riesgo se aplicó sobre las probabilidades de los AA GI de los AINE que provenían de fuentes españolas<sup>23,24</sup>, obteniéndose así una estimación del riesgo de AA GI con los AINE + IBP en España (tabla 2). La incidencia de AA cardiovasculares se obtuvo a partir de un metaanálisis<sup>8</sup> y una revisión de la literatura<sup>21</sup>; y los AA renales provinieron de un estudio que realizó una revisión de la literatura<sup>26</sup>.

El análisis del caso base consideró los costes médicos directos, incluyendo todos los AA con tramadol/paracetamol y los AA gastrointestinales y cardiovasculares con los AINE. Se realizó un análisis

**Tabla 1**  
Costes farmacológicos y de los acontecimientos adversos

Fármacos (dosis diarias)	Coste/día: medio (mínimo-máximo) <sup>19</sup>
<i>Tramadol/paracetamol</i>	75 mg/650 mg-225 mg/1.950 mg
<b>AINE</b>	
Diclofenaco	100-150 mg
Ibuprofeno	1.200-1.800 mg
Naproxeno	1.000 mg
<b>IBP</b>	
Omeprazol	20 mg
Pantoprazol	20-40 mg
Lansoprazol	30 mg
<b>AA</b>	Coste del tratamiento de los AA <sup>20</sup>
<i>Vértigo</i>	17,95 €
<i>Somnolencia</i>	8,66 €
<i>AA GI menor</i>	85,24 €
<i>AA GI graves</i>	5.501,48 €
<i>Úlcera sintomática</i>	421,20 €
<i>Anemia con hemorragia oculta</i>	3.178,94 €
<i>HTA</i>	231,91 €
<i>Muerte por evento CV</i>	4.953,90 €
<i>Infarto agudo de miocardio</i>	4.499,54 €
<i>Ictus</i>	5.408,30 €
<i>Problemas renales menores</i>	96,10 €
<i>Hospitalización por problemas renales</i>	4.634,97 €
<i>Tratamiento en casa por problemas renales</i>	443,22 €
<i>Diálisis en los pacientes hospitalizados por AA renales</i>	170.604,06 €

AA: acontecimientos adversos; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; HTA: hipertensión arterial.

Fuentes: Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos<sup>19</sup>, E-salud<sup>20</sup>, panel de expertos.

**Tabla 2**  
Frecuencia de aparición de los acontecimientos adversos asociados a tramadol/paracetamol, AINE o AINE + IBP

Acontecimiento adverso	Probabilidad	Fuente
<b>Tramadol/paracetamol</b>		
<i>Vértigo</i>	0,1	Emley et al <sup>11</sup> , Liedgens et al <sup>14</sup> , panel de expertos
<i>Somnolencia</i>	0,065	Silverfield et al <sup>12</sup> , Liedgens et al <sup>14</sup> , panel de expertos
<i>AA GI menores</i>		
Estreñimiento	0,457	Silverfield et al <sup>12</sup> , Liedgens et al <sup>14</sup> , panel de expertos
Náuseas	0,511	Emley et al <sup>11</sup> , Liedgens et al <sup>14</sup> , panel de expertos
Vómitos	0,032	Emley et al <sup>11</sup> , Liedgens et al <sup>14</sup> , panel de expertos
<b>AA CV</b>		
HTA	0,000	Morrison et al <sup>21</sup> , Frishman <sup>22</sup> , panel de expertos
Cualquier evento CV	0,0051	Kearney et al <sup>8</sup> ; panel de expertos
Muerte por evento CV	0,0014	Kearney et al <sup>8</sup> ; panel de expertos
Infarto agudo de miocardio	0,0018	Kearney et al <sup>8</sup> ; panel de expertos
Ictus	0,0019	Kearney et al <sup>8</sup> ; panel de expertos
<b>AINE</b>		
<i>AA GI menor</i>	0,214	Ballina et al <sup>23</sup> ; panel de expertos
<i>Complicaciones GI graves</i>	0,023	Ballina et al <sup>23</sup> ; panel de expertos
Muerte	0,0625	Lanas et al <sup>24</sup> ; panel de expertos
Supervivencia	0,9375	Lanas et al <sup>24</sup> ; panel de expertos
Úlcera sintomática	0,75	Ballina et al <sup>23</sup> ; panel de expertos
Anemia con hemorragia oculta	0,25	Ballina et al <sup>23</sup> ; panel de expertos
<b>AA CV</b>		
HTA	0,033	Morrison et al <sup>21</sup> ; Frishman <sup>22</sup> ; panel de expertos
Cualquier evento CV	0,0341	Kearney et al <sup>8</sup> ; panel de expertos
Muerte por evento CV	0,0014	Kearney et al <sup>8</sup> ; panel de expertos
Infarto agudo de miocardio	0,0018	Kearney et al <sup>8</sup> ; panel de expertos
Ictus	0,0019	Kearney et al <sup>8</sup> ; panel de expertos
<b>AA renal</b>	0,066	Silverstein <sup>25</sup> ; panel de expertos
Insuficiencia renal	0,147*	Ahmad et al <sup>26</sup> ; panel de expertos
Problemas renales menores	0,853*	Ahmad et al <sup>26</sup> ; panel de expertos
Hospitalización por problemas renales	0,64*	Ahmad et al <sup>26</sup> ; panel de expertos
Tratamiento en casa por problemas renales	0,36*	Ahmad et al <sup>26</sup> ; panel de expertos
No diálisis	0,808*	Ahmad et al <sup>26</sup> ; panel de expertos
Diálisis en los pacientes hospitalizados por AA renales	0,192*	Ahmad et al <sup>26</sup> ; panel de expertos
<b>AINE + IBP</b>	<b>RR de sufrir los AA (AINE + IBP vs AINE)</b>	
<i>AA GI menor</i>	0,64	Burke et al <sup>27</sup> ; panel de expertos
<i>Complicaciones GI graves</i>	0,50	Burke et al <sup>27</sup> ; panel de expertos
<i>AA CV</i>	<i>Ídem a AINE</i>	
<i>AA renales</i>	<i>Ídem a AINE</i>	

AA: acontecimiento adverso; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; HTA: hipertensión arterial; IBP: inhibidor de la bomba de protones; RR: riesgo relativo. \*Probabilidades dentro del riesgo de sufrir un AA renal.

**Tabla 3**  
Resultados del análisis de minimización de costes

	Coste (€)	Diferencia coste (€)
<i>Caso base</i>		
Tramadol/paracetamol	232,86 €	
AINE	133,75 €	99,11 €
AINE + IBP	274,60 €	-41,74 €
<i>Escenario 1: incluyendo AA renales</i>		
Tramadol/paracetamol	232,86 €	
AINE	372,88 €	-140,02 €
AINE + IBP	513,72 €	-280,86 €

AA: acontecimiento adverso; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

adicional incluyendo los AA renales asociados a los AINE, ya que, aunque la incidencia de estos AA es baja, los costes asociados a su manejo son muy elevados, sobre todo en los pacientes que deben recibir diálisis. En el caso de los AINE, se han incluido los principios activos ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno, ya que son los AINE más prescritos en España, y no se han considerado los inhibidores específicos COX-2, ya que su uso en los últimos años ha sido muy bajo<sup>28</sup>.

La robustez de los resultados se evaluó mediante un análisis de sensibilidad determinístico univariante y un análisis de escenarios extremos considerando diferentes probabilidades y costes de los AA. Adicionalmente se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) utilizando la técnica de la simulación de Monte-Carlo no paramétrica, siguiendo las recomendaciones internacionales más relevantes sobre el análisis de la incertidumbre de los estudios de evaluación económica en el ámbito sanitario<sup>29</sup>. Así, se llevó a cabo la simulación de una cohorte de 1.000 pacientes, asignando a las diferentes variables de costes una distribución log-normal y a las probabilidades del modelo una distribución beta<sup>30</sup>. Este análisis se realizó bajo el supuesto de que no todos los pacientes se comportan como el paciente «típico» y el ASP pretendió reflejar de forma explícita la variabilidad que pueda existir entre los distintos sujetos analizados.

El horizonte temporal del estudio fue de 6 meses (180 días) y se asumió que en el caso de aparecer AA gastrointestinales graves el tratamiento se reducía a 90 días, y si se manifestaba anemia o úlcera sintomática el tratamiento duraba 150 días.

La perspectiva del estudio fue la del Sistema Nacional de Salud de España. No se aplicó ningún descuento porque el horizonte temporal del análisis fue inferior a un año (6 meses). Todos los costes se expresaron en euros del año 2008.

La figura 1 muestra el esquema básico del modelo, en el que se representan las tres opciones terapéuticas evaluadas para el tratamiento del dolor en los pacientes con OA: tramadol/paracetamol, AINE y AINE + IBP y los AA asociados a cada opción que se han incluido en el modelo.

## Resultados

En el análisis del caso base, el coste del tratamiento del dolor de la OA (incluyendo los costes farmacológicos y los costes derivados del tratamiento de los AA) durante 6 meses con tramadol/paracetamol fue de 232,86 €, comparado con 274,60 € con los AINE + IBP y 133,75 € con los AINE solos (tabla 3). Por tanto, el tratamiento con tramadol/paracetamol produce un ahorro del 18% por paciente durante 6 meses respecto del AINE + IBP y un coste adicional del 43% respecto de los AINE solos. Al considerar también los AA renales, tramadol/paracetamol produce un ahorro comparado con los tratamientos que contienen AINE (un 60% respecto de AINE solos y un 121% respecto de AINE + IBP) (tabla 3).

El análisis de sensibilidad determinístico confirmó los resultados obtenidos, al incluir los valores extremos de las probabilidades

y los costes unitarios del modelo para todas las opciones. Así, en el análisis incluyendo los AA renales se obtuvo en todos los casos un ahorro económico, que osciló entre 47,38 y 790,86 €. Y cuando no se consideraban los AA renales, al variar las probabilidades o los costes del caso base se observó desde un coste adicional máximo de 179,04 € al comparar tramadol/paracetamol vs AINE, hasta un ahorro máximo de 102,39 € en el caso de tramadol/paracetamol vs AINE + IBP (tabla 4).

Los resultados de la simulación de Monte-Carlo utilizada para el ASP (figura 2) permitieron representar la variabilidad en el ahorro económico asociado a tramadol/paracetamol respecto de AINE o frente a AINE + IBP. Así, al generar la simulación de 1.000 pacientes, se pudo observar que la prescripción de tramadol/paracetamol en lugar de AINE solos produciría un ahorro en la mayoría de los casos si se incluyen los AA renales, y un coste adicional entre 50 y 162 € si no se consideran los AA renales. En cambio, en la comparación entre tramadol/paracetamol respecto de AINE + IBP habría ahorros en prácticamente todos los casos (fig. 2).

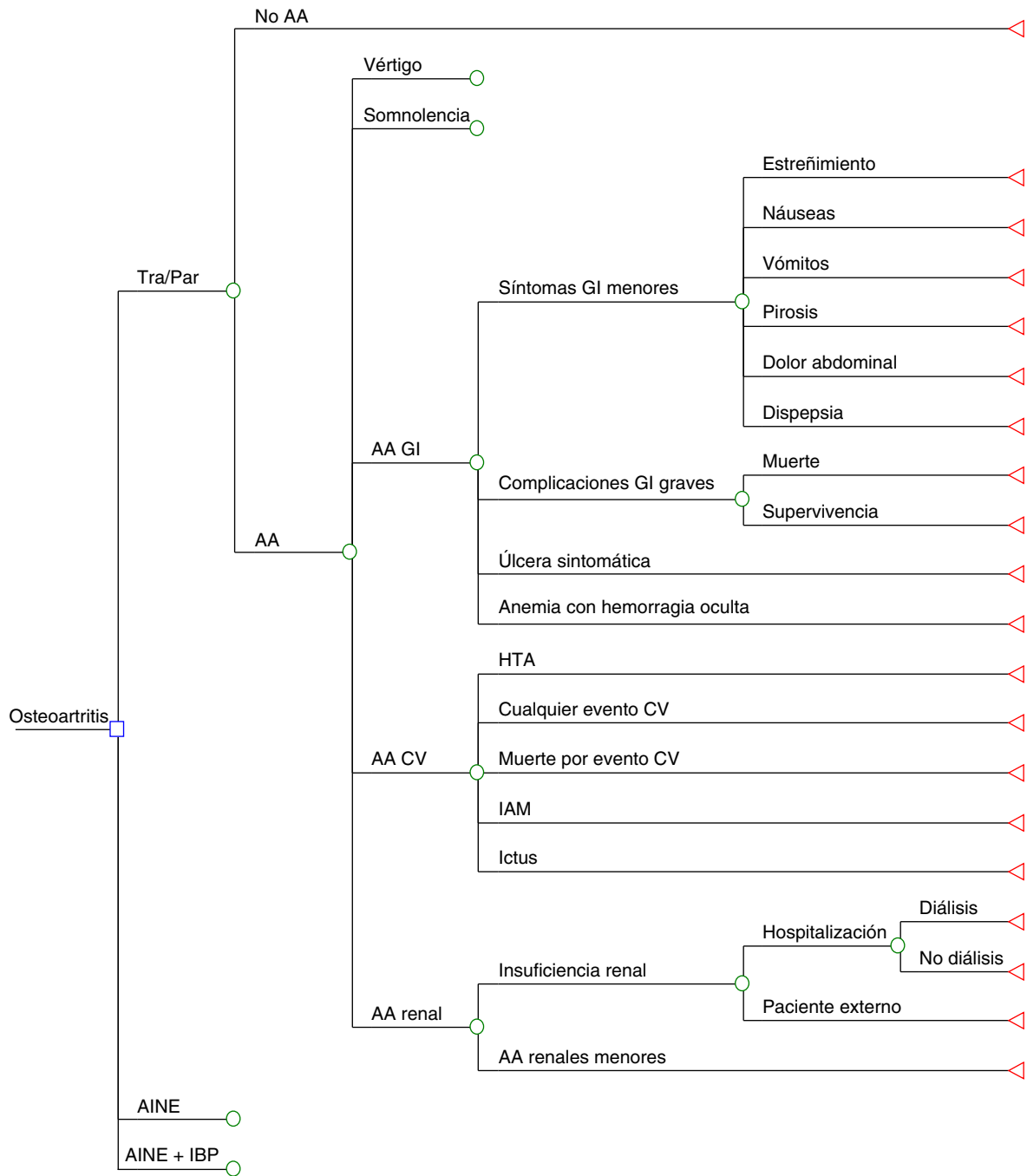
## Discusión

Debido al impacto de la OA en nuestra sociedad y asumiendo que la eficacia analgésica del tramadol/paracetamol es equivalente a la de los AINE en el tratamiento del dolor moderado<sup>16–18</sup> es importante realizar análisis farmacoeconómicos que ayuden a optimizar el tratamiento del dolor en los pacientes con OA.

Tradicionalmente el dolor de la OA se ha tratado con los AINE, no obstante diversos estudios han demostrado que el tratamiento con AINE suele ir asociado a la aparición de AA GI, que a menudo pueden ser complicaciones graves como úlceras o hemorragias<sup>23,24</sup>. El manejo de las complicaciones GI aumenta el coste total del tratamiento de la OA, pudiendo llegar a representar el 46% del coste total<sup>31</sup>. Para evitar la aparición de AA GI, los AINE se suelen prescribir junto a un IBP. Los resultados de nuestro estudio muestran que a pesar de la reducción de los AA GI que aporta el IBP, el coste del tratamiento con AINE + IBP es superior al de tramadol/paracetamol (éste supone un ahorro de 41,74 € durante 6 meses). Además, si se contabilizan los AA renales, el ahorro que se produce al tratar a los pacientes con tramadol/paracetamol en lugar de AINE + IBP llega a 281 €, ya que se considera que el tratamiento con diálisis es para toda la vida suponiendo un considerable impacto económico. Estos resultados son similares a los mostrados previamente por Liedgens et al<sup>14</sup> en Holanda. Así, estos autores observaron que tramadol/paracetamol produce ahorros económicos comparado con los AINE + IBP si no se consideran los AA renales. Además, también existe un ahorro respecto de los AINE solos o en combinación con un antagonista del receptor H2 de la histamina en los pacientes que presentan un riesgo de AA GI medio/alto o complicaciones renales. En nuestro estudio no se ha considerado la opción terapéutica de AINE más un antagonista del receptor H2 de la histamina, ya que en la práctica clínica habitual española tienen un uso muy limitado.

El impacto económico de los AA GI asociados a los AINE es elevado en el Sistema Nacional de Salud español, debido tanto al coste del tratamiento de los propios AA GI, como al coste que supone la prescripción sistemática de gastroprotectores que en la mayoría de los casos se dan inadecuadamente<sup>32</sup>. Los inhibidores selectivos de la COX-2 reducen la incidencia de AA GI respecto de los AINE, pero igualmente se suelen prescribir con un gastroprotector, y además su coste es bastante más elevado que el de los AINE tradicionales<sup>33</sup>.

A diferencia del estudio de Liedgens et al<sup>14</sup>, en nuestro modelo sí se han incluido los AA cardiovasculares, ya que diversos estudios han demostrado que en los pacientes que reciben AINE aumenta el riesgo de sufrir AA cardiovasculares tales como el infarto de miocardio<sup>8,34</sup>. No obstante, debido a la baja incidencia de AA cardiovasculares que presentan los pacientes tratados con AINE, la



**Figura 1.** Árbol de decisión. AA: acontecimiento adverso; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; IBP: inhibidor de la bomba de protones; Tra/Par: tramadol/paracetamol.

**Tabla 4**  
Análisis de escenarios

	Probabilidades			Costes		
	Mínimo	Medio	Máximo	Mínimo	Medio	Máximo
<i>Sin AA renales</i>						
Tramadol/paracetamol vs AINE	117,32 €	99,11 €	74,72 €	45,53 €	99,11 €	179,04 €
Tramadol/paracetamol vs AINE + IBP	-31,43 €	-41,74 €	-54,80 €	36,91 €	-41,74 €	-102,39 €
<i>Con AA renales</i>						
Tramadol/paracetamol vs AINE	-47,38 €	-140,02 €	-238,84 €	-184,80 €	-140,02 €	-509,44 €
Tramadol/paracetamol vs AINE + IBP	-196,13 €	-280,86 €	-368,35 €	-193,42 €	-280,86 €	-790,86 €

AA: acontecimiento adverso; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IBP: inhibidor de la bomba de protones.

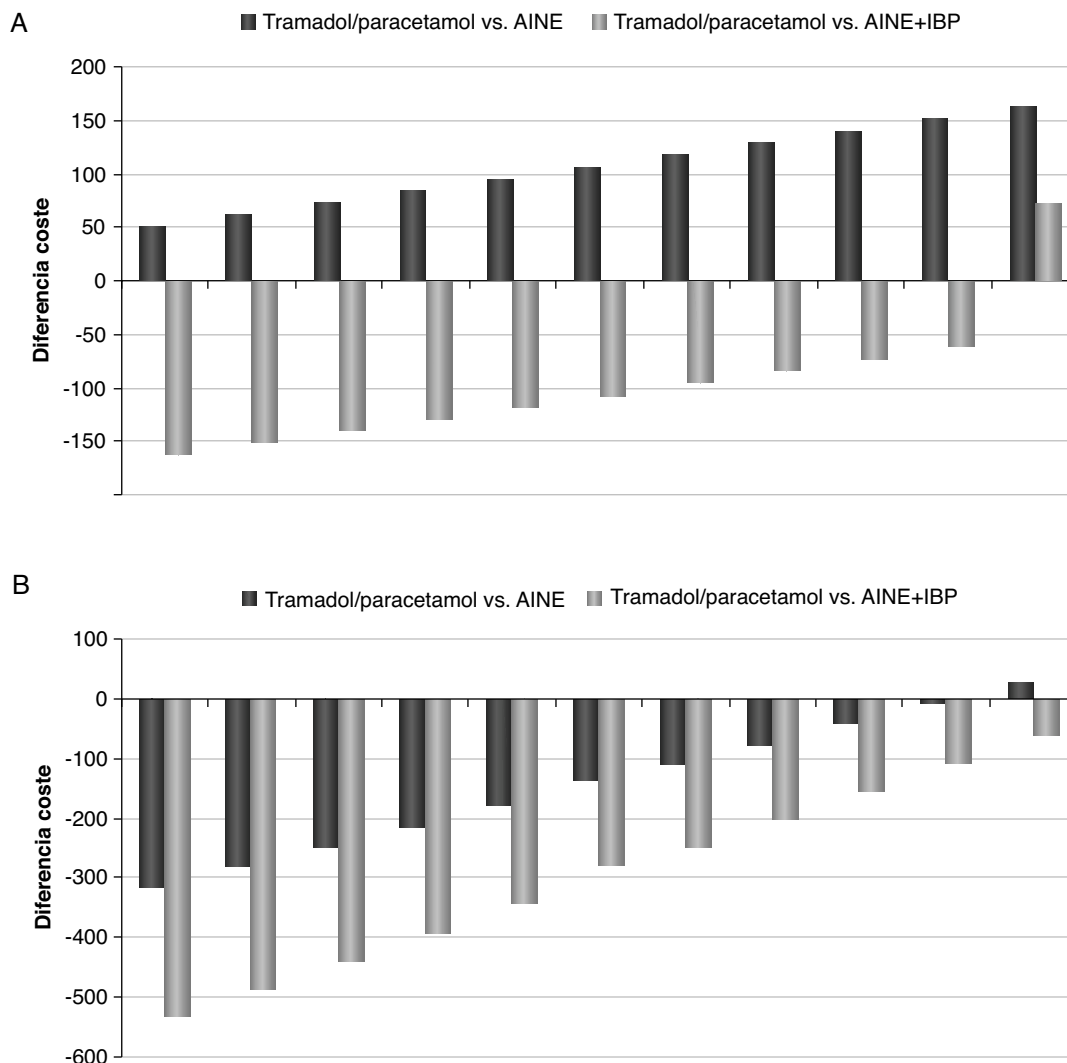


Figura 2. Análisis de sensibilidad probabilístico sin considerar los EA renales (A) e incluyendo los EA renales (B).

inclusión o no de estos AA en el análisis no modifica de forma relevante los resultados finales del estudio. Así, las diferencias de costes entre las opciones terapéuticas comparadas sólo varían un 5% al incluir o no los AA cardiovasculares.

Las evaluaciones económicas de los tratamientos para el dolor de la OA son escasas. Un estudio parecido al nuestro fue llevado a cabo por Lizán et al<sup>35</sup>, que realizaron un análisis de minimización de costes del tratamiento del dolor en la artrosis en España, y observaron que el paracetamol minimiza los costes respecto del inhibidor selectivo de la COX-2 rofecoxib a los 3 meses y al año. No obstante, en este estudio el parámetro más influyente en los resultados fueron los costes farmacológicos y no la incidencia de AA. Por otro lado, Méndez et al<sup>15</sup> mostraron que el mayor coste de tramadol/paracetamol respecto de tramadol se ve compensado con menores costes asociados como los derivados del tratamiento de los AA, el abandono del tratamiento y la derivación a atención especializada, dando lugar a un ahorro medio anual de 55€ por paciente.

Nuestro estudio de análisis de minimización de costes presenta varias limitaciones. En primer lugar, se ha utilizado un modelo matemático en el que se han asumido diversos supuestos y se han utilizado datos procedentes de distintas fuentes. Sin embargo, los modelos farmacoeconómicos son una herramienta que ayuda a

la toma de decisiones y pretende representar la complejidad del mundo real de una forma simplificada y comprensible. Así, los modelos permiten simular diferentes escenarios alternativos si no existe evidencia disponible para estimar algunas probabilidades o costes. Por tanto, es importante tener en cuenta que nuestro estudio se basa en un modelo teórico y que no se fundamenta en datos provenientes de pacientes reales.

El presente estudio evalúa las diferencias de costes entre tramadol/paracetamol, AINE y AINE + IBP basándose en que su efectividad es equivalente; sin embargo, hasta el momento no se dispone de ningún ensayo clínico que compare directamente la eficacia de estas tres opciones terapéuticas. En el análisis económico se ha asumido que la eficacia es equivalente basándose en las evidencias de ensayos clínicos individuales para cada fármaco que sugieren que la eficacia de tramadol/paracetamol, AINE y AINE + IBP puede ser comparable.

Otra limitación del presente estudio es que se ha considerado la incidencia de AA renales de los inhibidores específicos para la COX-2 debido a que no existen datos publicados con los AINE tradicionales. Esta asunción se ha realizado basándose en que la incidencia de los AA renales con los inhibidores COX-2 es similar a la de los AINE<sup>36</sup>. Considerando esta limitación y que la incidencia de AA renales es baja, justifican que la inclusión de los AA renales

se haya analizado en un escenario aparte. No obstante, se ha analizado cómo influye la inclusión de los AA renales en los resultados finales debido a que el coste del tratamiento de los AA renales graves es muy elevado. Por otro lado, en el análisis se han considerado sólo algunos AINE tradicionales (ibuprofeno, diclofenaco y naproxeno) y no se han tenido en cuenta los inhibidores específicos COX-2 basándonos en las estadísticas de uso de AINE en España<sup>27</sup>. A pesar de todas las limitaciones del modelo, los distintos análisis de sensibilidad confirmaron la robustez de las conclusiones principales. Asimismo, hay que considerar que la incidencia de los diferentes AA incluidos en el estudio proviene de estudios que no son españoles (excepto para los AA GI), aunque estos datos fueron validados por la opinión de expertos clínicos locales.

En conclusión, nuestro estudio, a partir de los resultados de un modelo teórico analítico de decisiones, sugiere que tramadol/paracetamol produce ahorros comparado con los AINE + IBP en el tratamiento del dolor de la OA durante 6 meses y comparado con los AINE solos si se consideran los AA renales.

### Conflicto de intereses

Javier Vidal, Enrique Batlle, Pere Benito, Francisco Blanco, Domingo Ly-Pen y Anna Manresa han participado como expertos clínicos en la elaboración del estudio; Diana Nieves y Max Brosa han recibido una subvención de Grünenthal para la realización de la investigación.

### Bibliografía

- Encuesta Nacional de Salud de España, 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo [consultado 31/05/2010]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuestaNac2006/EstadoSaludPorcentaje.pdf>.
- Carmona L, Ballina J, Gabriel R, Laffon A, EPISER Study Group. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:1040–5.
- Hunsche E, Chancellor JV, Bruce N. The burden of arthritis and nonsteroidal anti-inflammatory treatment. A European literature review. *Pharmacoeconomics*. 2001;19 Suppl 1:1–15.
- Barron MC, Rubin BR. Managing osteoarthritic knee pain. *J Am Osteopath Assoc*. 2007;10710 Suppl6:ES21–27.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthr Cartil*. 2008;16:137–62.
- Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*. 2004;329:948.
- Hernández-Díaz S, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:266–74.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302–8.
- Zhang W, Doherty M. EULAR recommendations for knee and hip osteoarthritis: a critique of the methodology. *Br J Sports Med*. 2006;40:664–9.
- Tornero-Molina J, Vidal-Fuentes J, Alonso-Ruiz A, Acebes-Cachafeiro C, Arbolea-Rodríguez L, Calvo-Alen J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología para el uso de opioides en el tratamiento del dolor reumático. *Reumatol Clin*. 2006;2 Suppl1:550–54.
- Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M, CAPSS-114 Study Group. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31:150–6.
- Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N, CAPSS-105 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther*. 2002;24:282–97.
- Rosenthal NR, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin M, CAPSS-105 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteoarthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:374–80.
- Liedgens H, Nuijten MJ, Nautrup BP. Economic evaluation of tramadol/paracetamol combination tablets for osteoarthritis pain in the Netherlands. *Clin Drug Investig*. 2005;25:785–802.
- Méndez I, Lázaro P, Vidal J, Carreño L, Montero A, Samper L, et al. Eficiencia en el manejo de la lumbalgia en atención primaria con tramadol solo o combinado con paracetamol: evaluación de coste/efectividad. *Pharmacoeconomics-SRA*. 2008;4:137–57.
- McClellan K, Scott LJ. Tramadol/paracetamol. *Drugs*. 2003;63:1079–86.
- Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1587–98.
- Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Arch Intern Med*. 2003;163:169–78.
- Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos (CGCOF). Base de datos del medicamento. 2009 [consultado 31/05/2010]. Disponible en: <http://www.portalafarma.com>.
- E-Salud. Base de Datos de Costes Españoles. 2008. Oblikue Consulting [consultado 31/05/2010]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>.
- Morrison A, Ramey DR, van Adelsberg J, Watson DJ. Systematic review of trials of the effect of continued use of oral non-selective NSAIDs on blood pressure and hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:2395–404.
- Frishman WH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy on blood pressure and peripheral edema. *Am J Cardiol*. 2002;89:18D–25D.
- Ballina J, Carmona L, Laffon A, Grupo de Estudio EPISER. Impacto del consumo de AINE en la población general española. Resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol*. 2002;29:337–42.
- Lanas A, Perez-Aisa MA, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, et al. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1685–93.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000;284:1247–55.
- Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J. Renal failure associated with the use of celecoxib and rofecoxib. *Drug Saf*. 2002;25:537–44.
- Burke TA, Zabinski RA, Pettitt D, Maniadas N, Maurath CJ, Goldstein JL. A framework for evaluating the clinical consequences of initial therapy with NSAIDs, NSAIDs plus gastroprotective agents, or celecoxib in the treatment of arthritis. *Pharmacoeconomics*. 2001;19 Suppl 1:33–47.
- Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Utilización de antiinflamatorios no esteroides (AINE) en España, 1992–2006 [consultado 31/05/2010]. Disponible en: <http://www.agemed.es/profhumana/observatorio/docs/utilizacionAINE-feb08.pdf>.
- Drummond M, Manca A, Sculpher M. Increasing the generalizability of economic evaluations: recommendations for the design, analysis, and reporting of studies. *Int J Technol Assess Health Care*. 2005;21:165–71.
- Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: OUP; 2006.
- Liaropoulos L, Spinthouri M, Ignatiades T, Ifandi G, Katostaras F, Diamantopoulos E. Economic evaluation of nimesulide versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis in Greece. *Pharmacoeconomics*. 1998;14:575–88.
- Chevat C, Peña BM, Al MJ, Rutten FF. Healthcare resource utilisation and costs of treating NSAID-associated gastrointestinal toxicity. A multinational perspective. *Pharmacoeconomics*. 2001;19 Suppl 1:17–32.
- Weideman RA, Kelly KC, Kelley CL, Cryer B. COX-2-specific inhibitors: prescribing patterns in a large managed care health system and strategies to minimize costs. *Am J Manag Care*. 2002;8:869–77.
- Rahme E, Nedjar H. Risks and benefits of COX-2 inhibitors vs non-selective NSAIDs: does their cardiovascular risk exceed their gastrointestinal benefit? A retrospective cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:435–8.
- Lizán L, Magaz S, Varela C, Riesgo Y. Análisis de minimización de costes del tratamiento del dolor en la artrosis de rodilla o cadera con paracetamol o inhibidores de la COX-2 (rofecoxib). *Aten Primaria*. 2004;34:534–40.
- Whelton A. Renal aspects of treatment with conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus cyclooxygenase-2-specific inhibitors. *Am J Med*. 2001;110 Suppl 3A:335–42S.