



Original

## Análisis de coste-efectividad en el tratamiento farmacológico del síndrome de fibromialgia en México

Héctor Arreola Ornelas<sup>a</sup>, Alfonso Rosado Buzzo<sup>b</sup>, Lourdes García<sup>b</sup>, Javier Dorantes Aguilar<sup>b</sup>, Iris Contreras Hernández<sup>c</sup> y Joaquín F. Mould Quevedo<sup>d,\*</sup>

<sup>a</sup> Programa Competitividad y Salud, Fundación Mexicana para la Salud, Colonia El Arenal, Tlalpan, México D.F. México

<sup>b</sup> Links and Links S.A., Colonia Barrio Niño Jesús, Tlalpan, México D.F., México

<sup>c</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Hospital General de Zona N.º 1-A Venados, Municipio Libre N.º 270, Col. Portales, Del. Benito Juárez, México D.F., México

<sup>d</sup> Health Economics & Outcomes Research, Latin America and Primary Care Emerging Market Business Unit, Pfizer Inc., New York, Estados Unidos

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 22 de septiembre de 2011

Aceptado el 16 de diciembre de 2011

On-line el 3 de marzo de 2012

#### Palabras clave:

Coste-efectividad

Evaluación económica

México

Pregabalina

Síndrome de fibromialgia

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar desde la perspectiva del proveedor de servicios de salud pública en México el tratamiento más coste-efectivo para pacientes con síndrome de fibromialgia (SFM).

**Material y métodos:** Mediante un modelo de Markov con 3 estados de salud, definidos por la intensidad del dolor (ausencia o presencia de dolor leve; moderado o severo), en ciclos de 3 meses, se estimaron los costes y las efectividades de amitriptilina (50 mg/día), fluoxetina (80 mg/día), duloxetina (120 mg/día), gabapentina (900 mg/día), pregabalina (450 mg/día), tramadol/acetaminofén (150 mg/1300 mg/día) y amitriptilina/fluoxetina (50 mg/80 mg/día) en el tratamiento del SFM. El resultado clínico de interés fue el porcentaje de control del dolor al año de tratamiento. Las probabilidades asignadas al modelo se obtuvieron de la literatura publicada. Los costes médicos directos del tratamiento SFM se calcularon a través bases de datos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en 2006 y se expresaron en pesos mexicanos de 2010. El análisis de sensibilidad fue probabilístico.

**Resultados:** El mejor control del dolor se obtiene con el uso de pregabalina (44,8%), seguido de gabapentina (38,1%) y duloxetina (34,2%). El tratamiento con menor coste, fue con amitriptilina (\$ 9.047,01), seguido de fluoxetina (\$ 10.183,89) y amitriptilina/fluoxetina (\$ 10.866,01). Al comparar pregabalina vs amitriptilina, el coste anual adicional por paciente con control del dolor se encuentra entre \$ 50.000 y \$ 75.000 y resulta ser coste-efectivo entre el 70 y el 80% de los casos.

**Conclusiones:** Entre las alternativas de tratamiento para el SFM, pregabalina alcanza el mejor control del dolor y es coste-efectiva hasta en el 80% de los pacientes del sistema de salud público en México.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Cost-effectiveness analysis of pharmacologic treatment of fibromyalgia in Mexico

#### ABSTRACT

**Objective:** To identify, from the Mexican Public Health System perspective, which would be the most cost-effective treatment for patients with Fibromyalgia (FM).

**Material and methods:** A Markov model including three health states, divided by pain intensity (absence or presence of mild, moderate or severe pain) and considering three-month cycles; costs and effectiveness were estimated for amitriptyline (50 mg/day), fluoxetine (80 mg/day), duloxetine (120 mg/day), gabapentin (900 mg/day), pregabalin (450 mg/day), tramadol/acetaminophen (150 mg/1300 mg/day) and amitriptyline/fluoxetine (50 mg/80 mg/day) for the treatment of FM. The clinical outcome considered was the annual rate of pain control. Probabilities assigned to the model were collected from published literature. Direct medical costs for FM treatment were retrieved from the 2006 data of the Mexican Institute of Social Security (IMSS) databases and were expressed in 2010 Mexican Pesos. Probabilistic Sensitivity Analyses were conducted.

#### Keywords:

Cost-effectiveness

Economic evaluation

Fibromyalgia syndrome

Mexico

Pregabalin

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [joaquin.mould@pfizer.com](mailto:joaquin.mould@pfizer.com) (J.F. Mould Quevedo).

**Results:** The best pain control rate was obtained with pregabalin (44.8%), followed by gabapentin (38.1%) and duloxetine (34.2%). The lowest treatment costs was for amitriptyline (\$ 9047.01), followed by fluoxetine (\$ 10,183.89) and amitriptyline/fluoxetine (\$ 10,866.01). By comparing pregabalin vs amitriptyline, additional annual cost per patient for pain control would be around \$ 50.000 and \$ 75.000 and would result cost-effective in 70% and 80% of all cases.

**Conclusions:** Among all treatment options for FM, pregabalin achieved the highest pain control and was cost-effective in 80% of patients of the Mexican Public Health System.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

De los síndromes dolorosos crónicos que son motivo de consulta, el síndrome de fibromialgia (SFM) tiene un impacto significativo en la calidad de vida y en la disminución de la productividad<sup>1-3</sup>. La principal manifestación del síndrome es dolor músculo-esquelético generalizado, con presencia de alodinia e hiperalgesia; frecuentemente se acompaña de alteraciones del sueño, ansiedad, depresión, cefalea y síndrome de intestino irritable, entre otros<sup>4</sup>.

La prevalencia mundial reportada para el SFM se encuentra entre el 3 y el 5% de la población adulta (entre 20 a 60 años de edad), con predominio significativo en las mujeres. En México, la frecuencia estimada es del 0,68% (IC del 95%, 0,56-0,80)<sup>5</sup>.

El impacto negativo del SFM se manifiesta en las actividades cotidianas de la vida y se traduce en ausencias laborales y/o escolares, con repercusión en la productividad, cuya reducción se ha estimado hasta en un 65%. Así, el impacto económico más importante del SFM ocurre en los costos asociados con la pérdida de productividad, los cuales representan hasta el 70% de la carga de la enfermedad<sup>6</sup>. El abordaje terapéutico del SFM es multidisciplinario y el objetivo principal es reducir el dolor y mejorar la capacidad funcional. El tratamiento debe incluir: educación al paciente, cambios de estilo de vida, fisioterapia y tratamiento farmacológico<sup>7</sup>.

El tratamiento farmacológico más frecuentemente estudiado es el uso de antidepresivos tricíclicos. Un metaanálisis reciente muestra que el tamaño del efecto en la reducción del dolor con amitriptylina en el SFM, calculado como diferencia promedio estandarizada (DPE) fue de -1,64 (IC del 95%, -2,57 a -0,71)<sup>8</sup>. Dada la alta incidencia de efectos adversos asociados al uso de antidepresivos tricíclicos y en la búsqueda un mejor perfil de seguridad, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) han sido una alternativa en el tratamiento. El mismo metaanálisis reporta la DPE en el caso del dolor al utilizar fluoxetina y paroxetina de -0,39 (IC del 95%, -0,77 a -0,01) y al utilizar en el tratamiento los inhibidores selectivos de noradrenalina (ISNA); los autores reportan el efecto para duloxetina y milnacipran con DPE de -0,36 (IC del 95%, -0,46 a -0,25)<sup>9</sup>.

Se ha estudiado también la combinación de al menos 2 fármacos con distintos modos de acción. Para el efecto analgésico se ha documentado que la combinación de tramadol con acetaminofén, se ha identificado una reducción de al menos del 50% de la escala de dolor basal en el 35% de los casos; asimismo la combinación de fármacos es bien tolerada y se observó una mejora significativa en la funcionalidad medido por cuestionario de impacto de fibromialgia (FIQ, por sus siglas en inglés)<sup>10</sup>. Por otro lado, la combinación de amitriptylina y fluoxetina reporta mejoría en las escalas de FIQ y EVA en comparación con el uso de monoterapia<sup>11</sup>.

Otras alternativas recientemente identificadas son los ligandos de la subunidad auxiliar  $\alpha 2\text{-}\delta$  de los canales de calcio, dependientes de voltaje en el SNC (pregabalin, gabapentina). En varios ensayos clínicos han sido reportados una mejora significativa del dolor en pacientes con SFM, pero además mejoría en la funcionalidad, el estado de ánimo y las alteraciones del sueño. Por otro lado, los datos de los ensayos clínicos han sido integrados en un metaanálisis donde se muestra una modificación del dolor con DPE del -0,28 (IC del 95%, -0,36 a -0,20); mejoría en las alteraciones del sueño de

-0,39 (IC del 95%, -0,48 a -0,39) y mejoría en la calidad de vida de -0,30 (IC del 95%, -0,46 a -0,15)<sup>12</sup>. Es importante mencionar que la *Food and Drug Administration* ha aprobado al menos 3 medicamentos para el tratamiento del SFM: pregabalin (en 2007), duloxetina (en 2008) y milnacipran (en 2009)<sup>13</sup>.

Uno de los problemas a los que se enfrentan los pacientes en cualquier sistema de salud es el acceso a fármacos eficaces. Muchos de los programas asistenciales se encuentran diseñados con definiciones de alto nivel de evidencia, pero también con una política de contención de costes, en función de la disponibilidad de recursos que casi siempre son limitados. De esta forma, el objetivo del presente trabajo fue identificar cuál de los tratamientos farmacológicos disponibles en el sector público del sistema de salud en México para el tratamiento del SFM es el más coste-efectivo.

## Material y métodos

Se realizó un análisis económico de tipo coste-efectividad, con la construcción de un modelo de Markov, para comparar los costes y las efectividades de las alternativas farmacológicas de primera línea disponibles en México para el tratamiento del SFM.

### Alternativas de tratamiento en comparación

Con apego a las guías internacionales para el tratamiento del SFM<sup>14</sup> y de acuerdo con el listado de medicamentos autorizado por el Consejo de Salubridad General para la atención de pacientes en el sistema público de salud en México, se identificaron las siguientes opciones de tratamiento disponibles: amitriptylina (comparador basal) en una dosis inicial de 25 mg/día, e incremento a 50 mg/día. Del grupo de los ISRS se incluyeron fluoxetina, con dosis inicial de 20 mg al día e incremento a 80 mg/día, y duloxetina, con dosis inicial de 60 mg/día y seguimiento de 120 mg/día. De los ligandos de  $\alpha 2\text{-}\delta$  se eligieron gabapentina, con dosis inicial de 900 mg/día e incremento, de ser necesario, a 1.200 mg/día, y pregabalin, con dosis inicial de 300 mg/día y seguimiento de 450 mg/día. De los analgésicos se incluyó la combinación de tramadol (37,5 mg) con acetaminofén (325 mg), con dosis inicial de 150 mg/1.300 mg/día y seguimiento de 300 mg/2600 mg/día. Finalmente, se agregó como una alternativa más la combinación de fluoxetina más amitriptylina, con dosis de inicio de 20 mg/12,5 mg/día y en el seguimiento de 80 mg/50 mg/día<sup>11</sup>.

### Modelo económico

El síntoma más importante del SFM es el dolor crónico y sus consecuencias en la funcionalidad y calidad de vida. Para fines del modelo se utilizó la información disponible medida a través de la escala visual análoga (EVA), donde 0 representa la ausencia de dolor y 10 la mayor intensidad de dolor posible. En caso de la funcionalidad en el SFM se buscó información estimada a través del FIQ, que mide de manera multidimensional el estado de salud de los pacientes con SFM. La puntuación del FIQ se encuentra entre el 0 y 100, donde el 0 representa la capacidad funcional más alta y 100 el peor estado de salud<sup>15</sup>.

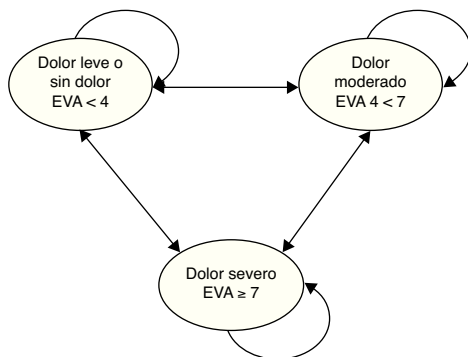
**Tabla 1**  
Eficacia clínica para el tratamiento del síndrome de fibromialgia de los diferentes fármacos en comparación

Fármaco	Reducción en EVA (IC del 95%)	Reducción en FIQ (IC del 95%)	Tasa de abandono por eventos adversos (IC del 95%)	Fuentes de información
Pregabalina	-0,609 (-0,540, -0,631)	-0,428 (-0,409, -0,437)	0,184 (0,145, 0,208)	Crofford <sup>18</sup> , Arnold <sup>19</sup> , Mease <sup>20</sup>
Tramadol/acetaminofén	-0,361 (-0,023, -0,655)	-0,278 (-0,062, -0,372)	0,233 (0,209, 0,256)	Bennett <sup>10</sup>
Duloxetina	-0,515 (-0,502, -0,525)	-0,460 (-0,451, -0,497)	0,205 (0,184, 0,222)	Arnold <sup>21,22</sup>
Gabapentina	-0,561 (-0,505, -0,618)	-0,659 (-0,593, -0,725)	0,160 (0,144, 0,176)	Arnold <sup>23</sup>
Amitriptilina	-0,407 (-0,182, -0,437)	-0,145 (-0,099, -0,175)	0,070 (0,030, 0,121)	Goldenberg <sup>11</sup> , Hannonen <sup>24</sup> , Carette <sup>25,26</sup>
Fluoxetina	-0,249 (-0,214, -0,338)	-0,219 (-0,192, -0,260)	0,192 (0-159, 0,256)	Arnold, <sup>23,27</sup> Wolfe <sup>28</sup>
Fluoxetina/amitriptilina	-0,373 (-0,196, -0,700)	-0,337 (-0,210, -0,577)	0,161 (0,145, 0,177)	Goldenberg <sup>11</sup>

EVA: escala visual análoga; FIQ: cuestionario del impacto de la fibromialgia (por sus siglas en inglés); IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

El modelo de Markov utilizado fue adaptado del publicado por Tarride et al.<sup>16</sup>. Si bien el modelo mencionado anteriormente corresponde a otra indicación (dolor neuropático) distinta de la del presente análisis, la inclusión de la EVA como factor determinante para evaluar la severidad del dolor ha sido ampliamente recomendada para la evaluación de pacientes con fibromialgia según la literatura actual en la materia<sup>17</sup>. Por otro lado, dentro de los supuestos de modelo se establece que ingresan al mismo pacientes adultos  $\geq 18$  años de edad, diagnosticados con fibromialgia, hombres y mujeres, con dolor músculo-esquelético crónico. Los pacientes permanecen con tratamiento durante todo el ciclo o hasta el final del periodo de observación (12 meses). De acuerdo con la historia natural de la enfermedad, no se considera riesgo de muerte asociada a SFM y asimismo no se consideran cambios de tratamiento durante todo el periodo de observación.

El esquema básico del modelo se muestra en la figura 1. Existen 3 estados de salud definidos por las puntuaciones de EVA: ausencia del dolor o dolor leve (EVA < 4 puntos), dolor moderado (EVA 4 a 7 puntos) y dolor severo (EVA > 7 puntos). Al modelo ingresan pacientes con dolor moderado a severo. La probabilidad de transitar a un estado de menor dolor se identifica al modificar el EVA del basal a una disminución del 50% como consecuencia del tratamiento y una disminución del FIQ del 30%. La probabilidad de migrar a un estado de peor dolor se identifica como fracaso terapéutico, que se da en función de pérdida de la efectividad o de la suspensión del tratamiento por intolerancia a eventos adversos; de estos se consideraron, para el caso de los antidepresivos, los efectos anticolinérgico, serotoninérgicos y gastrointestinales, así



Fuente: Elaboración propia de los autores, a partir de Tarride J E, Gordon A, Vera-Llonch M, et al. *clinical therapeutics* 2006; 28 (11): 1992 - 1934

**Figura 1.** Modelo de Markov de los estadios de salud del síndrome de fibromialgia.  
Fuente: elaboración propia de los autores, a partir de Tarride et al.<sup>16</sup>.

como el vértigo y la somnolencia que producen los ligandos de la subunidad auxiliar  $\alpha 2-\delta$ . Los ciclos del modelo se definieron por periodos de 3 meses para un horizonte temporal total de 12 meses, por lo que se construyeron 4 ciclos.

### Efectividades

Las medidas de efectividad resultantes del modelo fueron: a) la tasa de éxito analgésico, medida como el porcentaje de pacientes en quienes disminuyen su escala de EVA en un 50% o más con respecto a la medición basal, y b) la tasa de mejoría global, calculada mediante el porcentaje de pacientes que disminuyen en un 30% su escala FIQ con respecto a su medición basal. Ambas medidas alcanzadas y sostenidas al final del horizonte temporal (12 meses).

### Fuentes de información

Para obtener las probabilidades que se asignaron a cada uno de los estados de salud se realizó una revisión sistemática de la literatura, que identificó la modificación de la EVA y del FIQ, así como la tasa de abandono del tratamiento secundaria a eventos adversos severos, de pacientes con SFM tratados con las alternativas farmacológicas propuestas para el análisis.

La revisión consideró un periodo de publicaciones de 20 años (1988-2008). Se incluyeron solo ensayos clínicos aleatorizados. Se obtuvieron datos de 3 estudios de pregabalina<sup>18-20</sup>, uno de tramadol con acetaminofén<sup>10</sup>, 2 de duloxetina<sup>21,22</sup>, uno de gabapentina<sup>23</sup>, 4 de amitriptilina<sup>11,24-26</sup>, 3 de fluoxetina<sup>23,27,28</sup> y uno de la combinación de fluoxetina con amitriptilina<sup>11</sup>. En estos estudios se verificó previamente la existencia de heterogeneidad con el estadístico Q de Cochrane y finalmente se calcularon los promedios ponderados para obtener el dato puntual; asimismo, se calcularon los intervalos de confianza del 95% para cada uno de los datos estimados. Los datos aplicados al modelo se muestran en la tabla 1.

### Costes

La información para el cálculo de los costes se obtuvo a través de la identificación del uso de recursos y consiguiente valuación en pesos mexicanos 2010.

La identificación del tipo y la cantidad de recursos utilizados por pacientes con SFM se realizó a través una muestra aleatoria de 5.000 pacientes atendidos por el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), registrados en las bases propias del instituto denominadas Sistema de Información Médico Operativa (SIMO), Sistema Único de Información-Subsistema de motivos de egresos hospitalarios (SUI-13)<sup>29</sup> y el Sistema Único de

**Tabla 2**  
Costes para la atención del síndrome de fibromialgia, IMSS 2010

Recursos	Precio unitario <sup>a</sup>	Frecuencia de uso/ocurrencia anual	Coste anual <sup>a</sup>	Fuente
<i>Servicios</i>				
Consulta ambulatoria en UMF	\$ 535,00	1,75	\$ 936,25	Boletín de Información Oportuna IMSS <sup>31</sup>
Consulta ambulatoria por especialista	\$ 850,00	0,55	\$ 467,50	Subsistema de Información Médico Operativa 13 y 27 <sup>29</sup>
Día de estancia hospitalaria <sup>b</sup>	\$ 4.939,00	1,10	\$ 5.432,90	
Estudios de laboratorio	\$ 84,00	2,12	\$ 178,08	
Otros auxiliares diagnóstico	\$ 3.700,16	2,22	\$ 8.214,36	
<i>Tratamiento farmacológico<sup>c</sup></i>				
Pregabalina (cápsulas de 150 mg. Envase con 28)	\$ 324,46	1.032	\$ 4.229,55	Portal de transparencia IMSS <sup>30</sup>
Tramadol/acetaminofén (tableta con tramadol 37,5 mg/acetaminofén 325 mg. Envase con 20 tabletas)	\$ 105,95	2.190	\$ 1.933,60	
Duloxetina (cápsulas de 60 mg. Envase con 14)	\$ 325,66	730	\$ 8.490,33	
Gabapentina (cápsulas de 300 mg. Envase con 15)	\$ 105,14	1.460	\$ 2.558,35	
Amitriptilina (tabletas de 25 mg. Envase con 20)	\$ 40,05	688	\$ 730,96	
Fluoxetina (cápsulas de 20 mg. Envase con 14)	\$ 6,47	1.376	\$ 118,08	
<i>Tratamiento de efectos adversos de los fármacos<sup>d</sup></i>	\$ 401,28	0,16	\$ 58,40	

<sup>a</sup> Costes expresados en pesos mexicanos 2010.

<sup>b</sup> Coste del día cama hospitalaria incluye: hotelería, atención médica y de enfermería, medicamentos, materiales de curación y alimentos.

<sup>c</sup> La frecuencia de uso de fármacos expresa el número de tabletas o cápsulas requeridas en un año.

<sup>d</sup> La frecuencia de los efectos adversos de los tratamientos se estimó del reporte en la literatura, de los ensayos clínicos incluidos en el estudio. Los costes se estimaron considerando el manejo convencional de cada evento, tomando en cuenta los auxiliares diagnósticos y tratamiento farmacológico correspondiente.

Información-Subsistema de demanda en consulta externa (SUI-27)<sup>29</sup> en el año 2006. El promedio  $\pm$  DE de edad de los pacientes incluidos fue de 36  $\pm$  14 años; el 55% fueron mujeres.

El coste unitario de los fármacos se obtuvo del sitio web del IMSS, en su portal de transparencia, en el que se reportaron los precios de adquisición por la institución de los medicamentos para el 2007<sup>30</sup>. La información del coste de los servicios ofertados por el IMSS se identificó a través del Boletín de Información Oportuna del IMSS<sup>31</sup>. Todos los costes fueron ajustados por inflación acumulada al mes de diciembre de 2010, de acuerdo con lo reportado por el Banco de México (4%) con el índice de precios al consumidor. Los costes unitarios de cada recurso y la frecuencia anual de utilización se muestran en la [tabla 2](#).

#### Perspectiva, horizonte temporal y tasa de descuento

El estudio se realizó para apoyar a los tomadores de decisiones en el ámbito de la seguridad social en México, por lo que la perspectiva fue la del proveedor de servicios públicos de salud. El análisis inicial de coste-efectividad se realiza para un horizonte temporal de un año y posteriormente se realizaron proyecciones a 3, 5 y 10 años para estimar el impacto económico en cada una de las alternativas; en estos casos, se aplicó una tasa de descuento del 5%, tanto a los costes como a las efectividades.

#### Análisis económico y análisis de sensibilidad

El modelo estimó las razones de coste-efectividad para cada una de las alternativas farmacológicas del tratamiento del SFM y las razones de coste-efectividad incremental. Se realizó un análisis de sensibilidad de tipo probabilístico, con la técnica no paramétrica de *bootstrapping*; para la estimación se realizaron 250 iteraciones. El modelo fue realizado en Microsoft Excel, 2007<sup>®</sup>, auxiliados por la herramienta *Simulation tools* para Microsoft Excel, 2007<sup>®</sup>. Las pruebas de heterogeneidad y las curvas de aceptabilidad se realizaron con el módulo estadístico Microsoft Excel, 2007<sup>®</sup>.

#### Resultados

Los resultados del caso base se muestra en las [tablas 3 y 4](#). En relación con los costes esperados para el primer año de tratamiento,

el menor coste fue obtenido para el tratamiento con amitriptilina (\$9.047,01), seguido de fluoxetina como monoterapia (\$10.183,89) y fluoxetina en combinación con amitriptilina (\$10.866,08). La alternativa de mayor coste fue para el tratamiento con duloxetina (\$28.768,49).

Al identificar los resultados en salud, la probabilidad de alcanzar una reducción de la EVA en más del 50% de su condición basal ([tabla 3](#)) fue mayor con el tratamiento con pregabalina (44,8%), la siguiente mejor alternativa es gabapentina (38,1%) y duloxetina (34,2%). La alternativa de tratamiento con la menor efectividad para la reducción de la EVA fue con el uso de fluoxetina como monoterapia (6,2%). Cuando se analiza el porcentaje de reducción en la escala FIQ ([tabla 4](#)), la mayor proporción se alcanza con el tratamiento de pregabalina (31,6%), seguido de gabapentina (29,1%) y duloxetina (28,5%). La alternativa de tratamiento en donde se alcanza una menor mejora global medida por el FIQ es con el uso de fluoxetina como monoterapia.

Los tratamientos con pregabalina, gabapentina o duloxetina tienen mejores resultados en las modificaciones de la EVA y del FIQ, pero son más costosos que su comparador, amitriptilina. Entre estos 3 comparadores, pregabalina ofrece mejores resultados clínicos a un menor coste, dominando de manera absoluta a la gabapentina y la duloxetina.

El análisis de ahorros netos per cápita, en el horizonte de 3, 5 y 10 años, se presenta en la [tabla 5](#); los datos muestran la diferencia en costes y modificaciones en el FIQ que se espera obtener al tratar a los pacientes con pregabalina, gabapentina o duloxetina, en relación con lo esperado con el uso habitual de amitriptilina a lo largo del tiempo. Se aprecia que en ninguno de estos casos existen ahorros. Sin embargo, entre estas 3 alternativas, pregabalina resulta ser un tratamiento ahorrador con mayor mejoría global a un menor coste a los 3, 5 y 10 años de tratamiento.

En el análisis de sensibilidad probabilístico, al construir las curvas de aceptabilidad, a partir de un nivel de disposición a pagar de \$50.000 ( $\approx$  US\$ 3.850; tasa de cambio: 13,0 pesos mexicanos por un dólar americano) por un paciente adicional para alcanzar el éxito en la modificación de la EVA, la pregabalina es una alternativa coste-efectiva en el 80% de los casos. La curva se muestra en la [figura 2](#). Para la medida de efectividad del porcentaje de reducción del FIQ, a una disposición a pagar de \$75.000 ( $\approx$  US\$ 5.770) por un paciente adicional con mejora global, pregabalina es coste efectiva en el 70% de los casos ([fig. 2](#)).

**Tabla 3**  
Análisis de coste-efectividad, reducción del dolor en la escala visual análoga del manejo del síndrome de fibromialgia, IMSS 2010

	Amitriptilina (IC del 95%)	Pregabalina (IC del 95%)	Tramadol/acetaminofén (IC del 95%)	Duloxetina (IC del 95%)	Gabapentina (IC del 95%)	Fluoxetina (IC del 95%)	Fluoxetina + amitriptilina (IC del 95%)
Costes <sup>a</sup>	\$ 9.047,01 (\$ 8.626,08, \$ 9.467,95)	\$ 21.129,18 (\$ 20.694,38, \$ 21.563,97)	\$ 21.942,55 (\$ 21.536,09, \$ 22.349,03)	\$ 28.768,49 (\$ 28.374,04, \$ 29.165,08)	\$ 24.495,71 (\$ 24.108,66, \$ 24.882,76)	\$ 10.183,89 (\$ 9.779,63, \$ 10.588,15)	\$ 10.866,08 (\$ 10.349,35, \$ 11.192,48)
Δ Costes		\$ 12.082,16 (\$ 11.298,43, \$ 12.865,90)	\$ 12.895,54 (\$ 11.956,65, \$ 13.834,43)	\$ 19.721,47 (\$ 16.045,51, \$ 23.397,45)	\$ 15.448,70 (\$ 13.513,98, \$ 17.383,42)	\$ 1.136,88 (\$ 924,72, \$ 1.349,04)	\$ 1.819,07 (\$ 1.592,83, \$ 2.045,31)
Reducción de EVA > 50%	22,2% (21%, 24%)	44,8% (42%, 48%)	17,9% (17%, 19%)	34,2% (28%, 41%)	38,1% (33%, 43%)	6,2% (5%, 7%)	13,6% (12%, 15%)
Δ reducción del EVA > 50%		22,6% (21%, 24%)	-4,3% (-5%, -4%)	12,0% (10%, 14%)	15,9% (14%, 18%)	-16,0% (-19%, -13%)	-8,6% (-10%, -8%)
RCE (EVA)	\$ 40.752,32 (\$ 39.972,57, \$ 41.632,65)	\$ 47.132,92 (\$ 45.172,60, \$ 59.096,66)	\$ 122.816,08 (\$ 116.601,64, \$ 130.006,51)	\$ 84.067,64 (\$ 71.831,33, \$ 101.910,53)	\$ 64.234,14 (\$ 57.987,06, \$ 72.269,91)	\$ 164.465,92 (\$ 144.102,75, \$ 194.172,97)	\$ 80.173,00 (\$ 73.446,56, \$ 87.206,38)
RCEI (EVA)		\$ 53.399,23 (\$ 46.893,49, \$ 60.807,53)	\$ -297.363,88 (\$ -344.064,68, \$ -257.001,90)	\$ 164.101,69 (\$ 112.537,70, \$ 239.291,93)	\$ 96.965,08 (\$ 75.381,30, \$ 124.728,90)	\$ -7.100,76 (\$ -10.359,03, -\$ 4.867,33)	\$ 21.030,93 (\$ 27.005,28, \$ 16.378,28)

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; Δ Costos: costos incrementales, EVA: escala visual análoga; RCE: razón coste-efectividad; RCEI: razón coste-efectividad incremental.

<sup>a</sup> Costes expresados en pesos mexicanos 2010.

**Tabla 4**  
Análisis de coste-efectividad, mejora global (FIQ) del síndrome de fibromialgia, IMSS 2010

	Amitriptilina (IC del 95%)	Pregabalina (IC del 95%)	Tramadol/acetaminofén (IC del 95%)	Duloxetina (IC del 95%)	Gabapentina (IC del 95%)	Fluoxetina (IC del 95%)	Fluoxetina + amitriptilina (IC del 95%)
Costes <sup>a</sup>	\$ 9.047,01 (\$ 8.626,08, \$ 9.467,95)	\$ 21.129,18 (\$ 20.694,38, \$ 21.563,97)	\$ 21.942,55 (\$ 21.536,09, \$ 22.349,03)	\$ 28.768,49 (\$ 28.374,04, \$ 29.165,08)	\$ 24.495,71 (\$ 24.108,66, \$ 24.882,76)	\$ 10.183,89 (\$ 9.779,63, \$ 10.588,15)	\$ 10.866,08 (\$ 10.349,35, \$ 11.192,48)
Δ Costes		\$ 12.082,16 (\$ 11.298,43, \$ 12.865,90)	\$ 12.895,54 (\$ 11.956,65, \$ 13.834,43)	\$ 19.721,47 (\$ 16.045,51, \$ 23.397,45)	\$ 15.448,70 (\$ 13.513,98, \$ 17.383,42)	\$ 1.136,88 (\$ 924,72, \$ 1.349,04)	\$ 1.819,07 (\$ 1.592,83, \$ 2.045,31)
Reducción en FIQ ≥ 30%	15,2% (14%, 16%)	31,6% (29,5%, 33%)	13,7% (13%, 15%)	28,5% (23%, 34%)	29,1% (25%, 33%)	6,6% (5%, 8%)	18,8% (16%, 21%)
Δ reducción en FIQ		16,4% (15%, 17%)	-1,5% (-1,5%, -1,3%)	13,3% (10%, 16%)	13,9% (12%, 16%)	-8,6% (-10%, -7%)	3,6% (3,2%, 4%)
RCE (FIQ)	\$ 59.715,31 (\$ 58.580,15, \$ 61.013,00)	\$ 66.968,69 (\$ 64.183,36, \$ 70.140,45)	\$ 159.660,45 (\$ 151.582,12, \$ 169.008,45)	\$ 101.030,62 (\$ 86.325,31, \$ 122.473,81)	\$ 84.175,79 (\$ 75.989,29, \$ 94.706,29)	\$ 154.820,75 (\$ 135.651,80, \$ 182.785,63)	\$ 57.706,23 (\$ 52.864,74, \$ 62.768,67)
RCEI (FIQ)		\$ 73.669,10 (\$ 64.693,85, \$ 83.889,54)	\$ -916.515,36 (\$ -1.060.453,48, \$ -792.114,35)	\$ 148.006,04 (\$ 101.499,52, \$ 215.821,37)	\$ 110.739,99 (\$ 101.499,52, \$ 215.821,37)	\$ -13.262,14 (\$ -19.347,64, \$ 9.090,74)	\$ 49.434,53 (\$ 38.498,17, \$ 63.477,62)

Δ Costes: costes incrementales; FIQ: cuestionario de impacto de fibromialgia, IC del 95%: intervalo de confianza al 95%; RCE: razón coste-efectividad; RCEI: razón coste-efectividad incremental.

<sup>a</sup> Costes expresados en pesos mexicanos 2010.



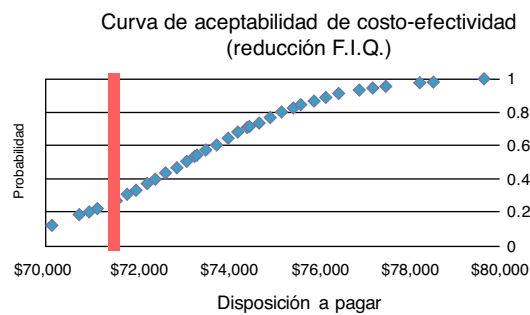
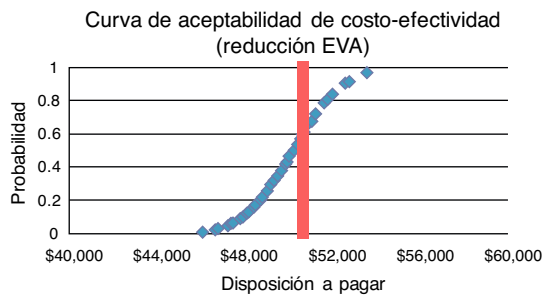
**Tabla 5**

Análisis de ahorro neto por paciente en el manejo del síndrome de fibromialgia al compararse con amitriptilina, IMSS 2010

	Pregabalina			
	1 año	3 años	5 años	10 años
<b>Costo*</b>				
Tratamiento farmacológico	\$ -13.933,98	\$ -48.390,96	\$ -88.918,39	\$ 226.969,64
Tratamiento hospitalario	\$ 541,39	\$ 1.880,20	\$ 3.454,87	\$ 8.818,83
Consulta médica	\$ -214,29	\$ -744,17	\$ -1.367,42	\$ -3.490,42
Estudios de laboratorio y gabinete	\$ 1.530,02	\$ 5.313,58	\$ 9.763,71	\$ 24.922,49
Efectos adversos	\$ -5,32	\$ -18,49	\$ -33,98	\$ 86,74
Total	\$ -12.082,17	\$ -41.959,84	\$ -77.101,20	\$ -196.805,70
<b>Beneficio</b>				
Reducción en FIQ**	16,4%	18,9%	20,9%	26,7%
<b>Ahorro neto</b>	\$ -13.953,80	\$ -48.459,80	\$ 89.044,88	\$ 227.292,67
<b>Coste*</b>				
Gabapentina				
Tratamiento farmacológico	\$ -16.860,32	\$ -58.553,78	\$ 107.592,56	\$ -274.636,81
Tratamiento hospitalario	\$ 494,36	\$ 1.716,85	\$ 3.154,73	\$ 8.052,62
Consulta médica	\$ -150,13	\$ -521,41	\$ -958,10	\$ -2.445,61
Estudios de laboratorio y gabinete	\$ 1.072,04	\$ 3.723,03	\$ 6.841,07	\$ 17.462,26
Efectos adversos	\$ -4,64	\$ -16,09	\$ -29,57	\$ -75,48
Total	\$ -15.448,70	\$ 53.651,40	\$ -98.584,44	\$ 251.643,02
<b>Beneficio</b>				
Reducción en FIQ**	13,9%	16,1%	17,8%	22,7%
<b>Ahorro neto</b>	\$ -51.024,69	\$ -177.202,38	\$ -325.609,37	\$ 831.138,47
<b>Costo*</b>				
Duloxetina				
Tratamiento farmacológico	\$ -20.906,80	\$ -72.606,71	\$ -133.414,83	\$ 340.549,77
Tratamiento hospitalario	\$ 371,64	\$ 1.290,66	\$ 2.371,57	\$ 6.053,60
Consulta médica	\$ -133,76	\$ -464,54	\$ -853,58	\$ -2.178,81
Estudios de laboratorio y gabinete	\$ 955,09	\$ 3.316,88	\$ 6.094,78	\$ 15.557,30
Efectos adversos	\$ 7,63	\$ -26,51	\$ 48,71	\$ -124,34
Total	\$ 19.721,47	\$ 68.490,21	\$ 125.850,76	\$ 321.242,03
<b>Beneficio</b>				
Reducción en FIQ**	13,3%	16,1%	17,0%	21,7%
<b>Ahorro neto</b>	\$ -88.290,73	\$ -306.622,69	\$ -563.419,18	\$ -1.438.163,02

FIQ: cuestionario de impacto de fibromialgia.

\*Costes expresados en pesos mexicanos 2010.



**Figura 2.** Curvas de aceptación del coste-efectividad de pregabalina frente a amitriptilina en el tratamiento del síndrome de fibromialgia. EVA: escala visual análoga; FIQ: cuestionario de impacto de fibromialgia.

**Discusión**

Los síndromes dolorosos crónicos, especialmente los de origen músculo-esquelético, han sido objeto de atención en los servicios de salud, ya que se han incrementado como motivo de consulta, afectan a la población económicamente activa y representan un alto impacto en términos de costos directos, indirectos e incluso los no tangibles.

Nuestros resultados muestran que los mejores efectos clínicos del tratamiento del SFM se esperan con el uso de duloxetina, gabapentina y pregabalina. De entre las 3 alternativas, pregabalina alcanza la mayor proporción de pacientes con éxito clínico para el control del dolor (44%) y el mayor impacto en la mejora global de la funcionalidad medida por el FIQ (31%). También entre las tres, pregabalina genera los menores costos asociados. De esta forma, en la comparación entre estas 3 alternativas de tratamiento para el SFM, pregabalina domina de manera absoluta, al ofrecer mejores resultados clínicos con un menor coste.

Al comparar pregabalina con el tratamiento habitual, que para el caso corresponde a amitriptilina, pregabalina tiene mejores resultados clínicos pero con un coste más alto. El coste adicional que se tendrá que asumir, por un paciente adicional con un mejor control del dolor y mejora en la funcionalidad, se encuentra entre \$ 50.000 y \$ 75.000 pesos anuales. En un nivel hipotético de disposición a pagar de \$ 50.000 por un paciente adicional con adecuado control del dolor y \$ 75.000 por mejora global, pregabalina es una alternativa coste-efectiva en el 60 y el 80% de los casos, respectivamente, para el tratamiento del SFM en el sistema de salud público en México. Es correcto mencionar que México aún no cuenta con umbrales de costo-efectividad aceptados para las medidas de

efectividad utilizadas en esta investigación, ni tampoco han sido observados para otros autores dentro de la literatura. Sin embargo, es válido mencionar que niveles de \$ 50.000 o \$ 75.000 se encuentran por debajo del producto interno bruto per cápita en el país ( $\approx$  \$ 130.000/US\$ 13.900)<sup>32</sup>, por lo que aun bajo estos parámetros, los resultados de la investigación indicarían que las alternativas serían altamente coste-efectivas, como sugiere la Organización Mundial de la Salud<sup>33</sup>.

Los datos obtenidos en el presente estudio son semejantes a los publicados por Choy et al.<sup>34</sup> en un modelo realizado para el sistema de salud del Reino Unido, donde los comparadores que utilizaron fueron amitriptilina, duloxetina, tramadol y gabapentina. En este último modelo se estimó que con una disposición a pagar £ 30.000 por año de vida ajustado por calidad de vida (QALY, por sus siglas en inglés), la pregabalina sería una alternativa coste-efectiva en el 60% de los casos. Por otro lado, un reciente estudio realizado en los Estados Unidos de América<sup>35</sup>, donde se analizó el uso de duloxetina frente al tratamiento habitual mostró razones de coste-efectividad incremental por QALY ganado cercanas a US\$ 47.500 en el tratamiento de primera línea y de US\$ 16.565 en el tratamiento de segunda línea, en un horizonte de tiempo de 2 años. En este sentido, en concordancia con nuestro análisis, duloxetina podría ser una opción de segunda línea, ya que de nuestro estudio la RCEI de esta alternativa resultó ser alta en comparación a pregabalina.

La literatura médica no es amplia en relación con los análisis económicos para SFM; existen otros modelos hechos para alternativas no farmacológicas, que muestran ser coste-efectivos en comparación con el placebo y que requieren infraestructura adicional<sup>36,37</sup>. En los datos mostrados tanto en el Reino Unido como en México, existe consistencia con este comportamiento farmacoeconómico, por lo que puede ser tomado en cuenta como una alternativa viable para el tratamiento del SFM. Es importante considerar que aun cuando la perspectiva con la que se trabajó el estudio considera solo los costes directos, la responsabilidad social que tienen las instituciones de salud de reincorporar a su ámbito laboral y recuperar la calidad de vida de los pacientes puede justificar los costes adicionales necesarios para utilizar las nuevas alternativas de tratamiento.

Las limitaciones del presente estudio se encuentran en relación con la construcción de un modelo, que intenta representar la realidad del curso clínico del SFM y las potenciales modificaciones asociadas a los distintos tratamientos en comparación. El modelo se alimentó de información de fuentes externas, por lo que no existe una distribución conjunta de los costes y los resultados clínicos, y asimismo, no hay una comparación «*face to face*» entre las distintas alternativas de tratamiento. Sin embargo, se realizaron las pruebas necesarias para asegurar que la información vertida en el modelo tuviera la validez interna suficiente para ser tomada en cuenta; de esta forma, los sesgos que se encuentran en los resultados de esta investigación son los asociados a los de las propias publicaciones, sin que exista un sesgo diferencial por alguna de las alternativas de tratamiento que se compararon.

La información obtenida de la presente evaluación económica entre las alternativas farmacológicas para el tratamiento del SFM podrá ser útil para apoyar a los tomadores de decisiones en sistemas de salud, semejantes a las instituciones que ofrecen servicios de salud públicos en México.

## 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 han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación

de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** El presente trabajo fue realizado por fuentes secundarias, de bases de datos ya construidas para otros fines diferentes a la investigación y de información ya publicada, por lo que se requirió consentimiento informado.

## Conflicto de intereses

El presente trabajo se realizó con apoyo financiero de Pfizer S.A de C.V. sin que esto genere algún tipo de compromiso legal y/o sobre los resultados. Al momento de la actualización del escrito, el Dr. Joaquín F Mould Quevedo era empleado de Pfizer S.A de C.V.

## Bibliografía

- Schaefer C, Chandran A, Hufstader M, Baik R, McNett M, Goldenberg D, et al. The comparative burden of mild, moderate and severe fibromyalgia: results from a cross-sectional survey in the United States. *Health Qual Life Outcomes.* 2011;9:71.
- Gore M, Tai KS, Chandran A, Zlateva G, Leslie D. Clinical comorbidities, treatment patterns, and healthcare costs among patients with fibromyalgia newly prescribed pregabalin or duloxetine in usual care. *J Med Econ.* 2012;15:19-31.
- Gore M, Tai KS, Chandran A, Zlateva G, Leslie D. Clinical characteristics, pharmacotherapy, and healthcare resource use among patients with fibromyalgia newly prescribed pregabalin or tricyclic antidepressants. *J Med Econ.* 2012;15:32-44.
- Arnold LM. Biology and therapy of fibromyalgia. *New therapies in fibromyalgia. Arthritis Res Ther.* 2006;8:212.
- Pelaez-Ballestas I, Sanin LE, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *J Rheumatol.* 2011;38 Suppl 86:3-6.
- Robinson RL, Jones ML. In search of pharmacoeconomic evaluation for fibromyalgia treatments: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:1027-39.
- Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *J Med.* 2009;122 Suppl 12:S22-35.
- Goldenberg DL, Burckardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004;292:2388-95.
- Häuser W, Bernardy N, Üçeyler K, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants. A meta-analysis. *JAMA.* 2009;301:198-209.
- Bennett RM, Kamin M, Karin R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain. *Am J Med.* 2003;114:537-45.
- Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1852-9.
- Häuser W, Bernardy N, Üçeyler K, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2009;145:69-81.
- Recla JM. New and emerging therapeutic agents for the treatment of fibromyalgia: an update. *J Pain Res.* 2010;22:89-103.
- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:536-41.
- Bennet R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23 Suppl 39:S154-62.
- Tarride JE, Gordon A, Vera-Llonch M, Dukes E, Rousseau C. Cost-effectiveness of pregabalin for management of neuropathic pain associated with peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia: a Canadian perspective. *Clin Ther.* 2006;28:1922-34.
- Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:335-45.
- Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:164-73.
- Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WE, Young JP, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blind, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain.* 2008;9:792-805.
- Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young Jr JP, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2008;35:502-14.
- Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* 2005;119:5-15.

22. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2974–84.
23. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck Jr PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1336–44.
24. Hannonen P, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of milobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder. *Br J Rheumatol.* 1998;37:1279–86.
25. Crette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1986;29:655–9.
26. Crette S, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1994;37:32–40.
27. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck Jr PE. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* 2002;112:191–7.
28. Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol.* 1994;23:255–9.
29. IMSS (2006 b y c). Sistema de información Médico Operativa. Sistema Único de Información-Subsistema 13. Egresos hospitalarios. Coordinación de Atención Médica, IMSS, Ciudad de México.
30. Instituto Mexicano del Seguro Social Transparencia [consultado Ago 2011]. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/transparencia/bienes.htm>
31. IMSS (2004). Bulletin of Opportune Information, IMSS. Department of Planning and Finances. January 2005, Vol. IX, N.º 01.
32. Index Mundi [consultado Nov 2011]. Disponible en: [http://www.indexmundi.com/mexico/gdp.per.capita.\(ppp\).html](http://www.indexmundi.com/mexico/gdp.per.capita.(ppp).html)
33. Organización Mundial de la Salud (OMS). Eligiendo intervenciones que son costo efectivas, umbrales de costo efectividad [consultado Nov 2011]. Disponible en: [http://www.who.int/choice/cost/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/cost/CER_thresholds/en/index.html)
34. Choy E, Richards S, Bowrin K, Watson P, Lloyd A, Sadosky A, et al. Cost effectiveness of pregabalin in the treatment of fibromyalgia from a UK perspective. *Curr Med Opin.* 2010;26:965–75.
35. Beard SM, Rosekell N, Le TK, Zhao Y, Coleman A, Anq D, et al. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of fibromyalgia in the United States. *J Med Econ.* 2011;14:463–76.
36. Zijlstra TR, Braakman-Jansen LMA, Taal E, Rasker JJ, Van de Laar MAFJ. Cost-effectiveness of Spa treatment for fibromyalgia: general health improvement is not for free. *Rheumatology.* 2007;46:1454–9.
37. Rodriguez MJ, Diaz S, Vera-Llonch M, Dukes E, Rejas J. Cost-effectiveness of pregabalin versus gabapentin in the management of neuropathic pain due to diabetic polyneuropathy or post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2585–96.