

Análisis de costo-efectividad de cinco estrategias farmacológicas para el tratamiento de primera línea de pacientes con dolor neuropático en Colombia

Mateo Ceballos-González¹, Luis Esteban Orozco-Ramírez², Javier Mauricio Sierra-Abaunza³,
Edel Laura Sánchez-Higueta⁴, Luz Helena Lugo-Agudelo⁵

RESUMEN

Objetivo: determinar la relación de costo-efectividad de cinco estrategias farmacológicas para el tratamiento de primera línea de pacientes con dolor neuropático en Colombia.

Materiales y métodos: se construyó un árbol de decisiones que compara amitriptilina, duloxetina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina, tramadol y la opción de no tratamiento. Las probabilidades de transición se extrajeron de un estudio identificado en una revisión sistemática de la literatura clínica. Los costos se identificaron con la metodología caso tipo, mediante consenso de expertos, y la valoración de los recursos se llevó a cabo con manuales tarifarios de alcance nacional. Se hicieron análisis de sensibilidad determinísticos, de escenarios y probabilísticos.

Resultados: pregabalina resultó ser la estrategia con la mejor relación de costo-efectividad, seguida de gabapentina y amitriptilina. Este resultado se mantiene en la mayoría de los análisis de sensibilidad, y solo se modifica cuando la probabilidad de disminuir el dolor en más del 30 % es inferior al 14 % para pregabalina.

Conclusiones: la pregabalina es una alternativa costo-efectiva, por lo que puede ser considerada como tratamiento de primera línea de pacientes con dolor neuropático en Colombia. Gabapentina y amitriptilina obtuvieron una relación similar de costos y beneficios, y también podrían considerarse como alternativas de acuerdo con las características particulares de cada paciente y con el criterio y la experiencia del médico tratante.

PALABRAS CLAVE

Economía; Evaluación de costo-efectividad; Farmacología; Manejo del dolor; Neuralgia

¹ Economista, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Bogotá D.C., Colombia y Grupo de Rehabilitación en Salud, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Economista. Departamento de Economía, Escuela de Economía y Finanzas, Universidad Eafit, Medellín, Colombia.

³ Profesor, Departamento de Pediatría y Puericultura, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁴ Profesora, Departamento de Economía, Facultad de Ciencias Económicas, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

⁵ Médica especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Magíster en Epidemiología Clínica, Profesora, Universidad de Antioquia. Coordinadora Grupo de Rehabilitación en Salud. Especialista. Clínica las Américas, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Mateo Ceballos; mateo.ceballos@iets.org.co

Recibido: julio 18 de 2016

Aceptado: octubre 22 de 2016

SUMMARY

Cost-effectiveness analysis of five pharmacological strategies for the first-line treatment of patients with neuropathic pain in Colombia

Objective: To determine the cost-effectiveness relationship of five pharmacological strategies for the first-line treatment of patients with neuropathic pain in Colombia.

Materials and methods: A decision tree was constructed comparing amitriptyline, duloxetine, gabapentin, oxcarbazepine, pregabalin, tramadol and no treatment. The transition probabilities were obtained from a study identified in a systematic review of clinical literature. Costs were measured by expert consensus using the standard case methodology, and resource valuation was carried out using national-level pricing manuals. Deterministic sensitivity, of scenarios, and probabilistic analyses were carried out.

Results: pregabalin proved to be the strategy with the best cost-effectiveness relationship, followed by gabapentin and amitriptyline. This result stands in almost all the sensitivity analyses performed, and only changes when the probability of pain reduction of more than 30 % was less than 14 % for pregabalin.

Conclusions: pregabalin is a cost-effective alternative, and could be considered as the first-line treatment of patients with neuropathic pain in Colombia. Gabapentin and amitriptyline obtained a similar cost-effectiveness relationship, and could be considered as alternatives according to the particular characteristics of each patient and the physician judgement and experience.

KEY WORDS

Cost-effectiveness evaluation; Economics; Neuralgia; Pain management; Pharmacology

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del dolor es un área de la medicina que ha crecido exponencialmente en los últimos años. El dolor implica una experiencia sensitiva y emocional que puede variar desde poco placentera hasta

insoportable, y genera una reducción en la funcionalidad de las personas y en su calidad de vida. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor neuropático como el que se produce como consecuencia de una lesión o enfermedad que afecta el sistema nervioso somatosensorial (1). Es de difícil control, y puede ser ocasionado por un grupo heterogéneo de lesiones que incluyen los sistemas nerviosos periférico y central (2).

El dolor del miembro fantasma (DMF) es un tipo de dolor neuropático que se produce en personas amputadas; el término se refiere a la presencia de sensaciones dolorosas en una extremidad ausente, y su incidencia varía entre 2 % y 80 %, independientemente del origen de la amputación (3). El dolor del miembro residual (DMR) o del muñón es otro tipo de dolor neuropático causado por la manipulación de los nervios y lesiones de terminaciones nerviosas durante la cirugía. Ambos tipos pueden presentarse en 55 % a 85 % de los pacientes amputados de miembro inferior (4-6).

El uso de un tratamiento farmacológico (que incluye antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina, inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina, antiepilépticos y analgésicos opioides) en pacientes que experimentan por primera vez dolor neuropático puede reducirlo o eliminarlo, así como mejorar la calidad de vida y la funcionalidad del paciente. Por tanto, la elección de la mejor estrategia para el tratamiento de primera línea es de gran importancia para evitar que el dolor se convierta en crónico, así como para no incurrir en la polifarmacia y en el uso de tratamientos más invasivos como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la terapia electroconvulsiva o la estimulación cerebral profunda (5).

Esta elección también tiene un impacto en los costos del tratamiento, no solo porque algunos de estos medicamentos tienen precios elevados y diferentes entre ellos, sino también por las dosis suministradas y los efectos en los recursos que serán necesarios en etapas posteriores si la estrategia farmacológica inicial no resulta efectiva. Por ejemplo, en un análisis de impacto presupuestal se calculó que para el financiamiento de gabapentina y pregabalina para pacientes adultos con neuropatía diabética se requeriría un gasto de \$242 000,00 a \$276 000,00, comparados con los tratamientos usuales como amitriptilina, tramadol, codeína o carbamazepina (7).

Por las razones anteriores, en la *Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral* (8) se consideró pertinente desarrollar una evaluación económica sobre las estrategias farmacológicas para el tratamiento de primera línea de pacientes con dolor neuropático, entre los cuales se encuentran los amputados de miembro inferior con DMR y DMF. Así, el objetivo de este trabajo fue hacer un análisis de costo-efectividad de cinco alternativas farmacológicas disponibles en Colombia para el tratamiento de primera línea de pacientes que experimentan por primera vez dolor neuropático.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un análisis de costo-efectividad desde la perspectiva del sistema de salud colombiano. La población incluida fueron pacientes que experimentan por primera vez dolor neuropático de cualquier causa (incluyendo el dolor neuropático periférico o central y la neuralgia del trigémino). Se excluyeron los pacientes con dolor agudo que requirieran terapias de rescate en sitios de mediana o alta complejidad.

Se consideraron como alternativas de salud los medicamentos disponibles en el país para el tratamiento de primera línea de estos pacientes: amitriptilina, duloxetina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina y tramadol, y se incluyó *no tratamiento* como escenario de comparación. Se excluyeron los medicamentos que no están indicados para el contexto de salud o que no tenían evidencia suficiente sobre costos y beneficios; también se excluyeron tratamientos no farmacológicos como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, la terapia electroconvulsiva o de espejo, la estimulación cerebral profunda o la colocación de estimuladores medulares.

Se estableció un horizonte temporal de 20 semanas en el caso base, debido a que no se encontró evidencia para modelar efectos de largo plazo; en el análisis de sensibilidad se asumió uno de 90 días, según la evidencia disponible. Debido a que el horizonte temporal es menor de un año, no fue necesario utilizar tasa de descuento. Se utilizó como desenlace en salud para el caso base la disminución del dolor en más del

30 %, pues se trata de una medida que puede resultar significativa en la mejora de la calidad de vida del paciente. En el análisis de sensibilidad se modificó el desenlace en salud del caso base y se utilizó la disminución del dolor en más del 50 %.

Para calcular los costos y beneficios de cada estrategia se construyó un árbol de decisiones con el programa TreeAge Pro 2013® (Tree Age, Williamston, MA), con el fin de reflejar los principales cursos de acción de corto plazo (figura 1). Este modelo se basó en el presentado en la guía del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) (9), y fue validado por expertos clínicos en rehabilitación y cuidado del dolor.

En el árbol, los pacientes que sufren dolor neuropático por primera vez pueden experimentar eventos adversos serios que lleven al retiro del tratamiento, o eventos adversos menores: vértigo/mareos y náuseas. Se asume que el retiro del tratamiento ocurre 4 semanas después de iniciarlo, por lo que el paciente solo experimenta una reducción del dolor durante ese período. Además, se supone que después del retiro del tratamiento el paciente no experimenta ninguna disminución del dolor.

En todos los casos, el paciente puede experimentar una disminución del dolor de menos del 30 %, entre el 30 % y el 50 %, o mayor del 50 %. Esta categorización de las escalas de reducción del dolor, además de adecuarse mejor a los supuestos básicos de un árbol de decisiones, ha sido ampliamente utilizada en la literatura, y la recomienda la Iniciativa sobre Métodos, Medición y Evaluación del Dolor de Ensayos Clínicos (10). Estas probabilidades se asumieron iguales si el paciente experimenta un evento adverso menor que no implique retiro del tratamiento, debido a que no se encontró información sobre la reducción del dolor con posterioridad a un evento adverso específico.

Para estimar los datos de efectividad del modelo se hizo una revisión sistemática de la literatura clínica. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos Pubmed, Embase, Cochrane y en la información reportada de la página web de Clinical Trials. El protocolo de búsqueda se estructuró con palabras clave en inglés y español, con términos MeSH y libres referidos a la población y alternativas de comparación, como dolor neuropático, tratamiento farmacológico, amitriptilina, pregabalina, gabapentina, duloxetina,

oxcarbazepina, tramadol, antidepresivos, inhibidores de la recaptación de serotonina, analgésicos, opioides, entre otros, concatenándolos con los operadores booleanos AND, OR y NEAR.

Las búsquedas se hicieron en junio de 2014 y no se aplicaron restricciones de idioma, tipo de estudio o fecha de publicación. Con el fin de reducir al mínimo la posibilidad de omisión de evidencia relevante, se llevó también a cabo una búsqueda libre en las mismas bases de datos y se revisó la bibliografía de guías de práctica clínica publicadas sobre el tema.

De los estudios encontrados, se utilizaron la revisión sistemática y el metaanálisis en red llevado a cabo por

el NICE (9), que sintetiza la evidencia de 43 medicamentos para el tratamiento del dolor neuropático en adultos, con 115 estudios y 18 807 pacientes incluidos. Se eligió este trabajo por sus fortalezas metodológicas y su fecha de publicación. De los trabajos incluidos, únicamente cinco se centraban en DMF y DMR en pacientes amputados (11-15), los cuales analizaron la efectividad de gabapentina, amitriptilina o morfina en comparación con placebo. Ninguno de ellos efectuó comparaciones entre principios activos y solo uno construyó una cuantificación de la disminución del dolor de manera dicotómica, por lo que no se pudo hacer un análisis de subgrupos para esta población específica de pacientes.

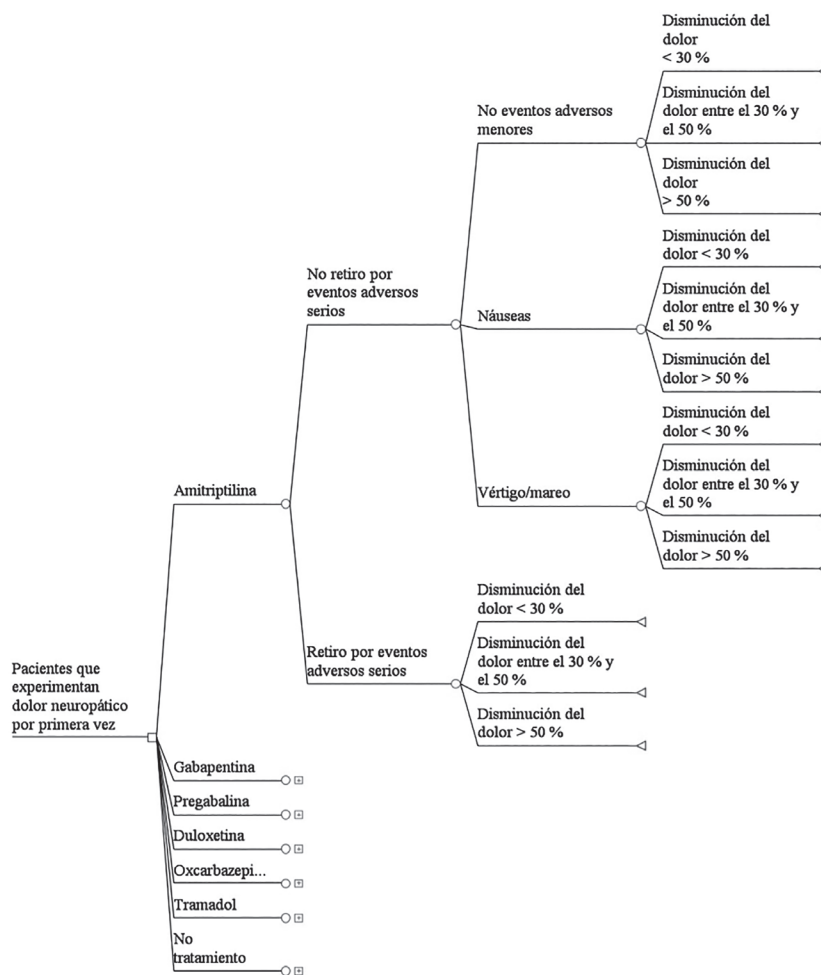


Figura 1. Modelo de decisiones

En la tabla 1 se presentan la media y la desviación estándar de las probabilidades de transición para cada alternativa de comparación, las cuales fueron

calculadas a partir de los datos de NICE (9) siguiendo las recomendaciones de la literatura para la construcción de variables y distribuciones (16,17).

Tabla 1. Probabilidades de transición utilizadas en el árbol de decisiones*

Estrategia	Disminución del dolor			Retiro por eventos adversos	Vértigo/mareo	Náuseas
	Más del 50 %	Entre 30 % y 49 %	Menos del 30 %			
Amitriptilina	0,38 (0,11)	0,15 (0,01)	0,47 (0,11)	0,24 (0,07)	0,16 (0,06)	0,09 (0,07)
Duloxetina	0,41 (0,08)	0,15 (0,01)	0,43 (0,08)	0,24 (0,07)	0,27 (0,09)	0,34 (0,08)
Gabapentina	0,38 (0,09)	0,15 (0,01)	0,47 (0,1)	0,18 (0,05)	0,41 (0,1)	0,13 (0,05)
Pregabalina	0,41 (0,08)	0,16 (0,01)	0,43 (0,08)	0,19 (0,03)	0,36 (0,07)	0,12 (0,05)
Tramadol	0,42 (0,11)	0,15 (0,01)	0,43 (0,11)	0,45 (0,18)	0,55 (0,19)	0,39 (0,12)
Oxcarbazepina	0,4 (0,12)	0,15 (0,01)	0,45 (0,13)	0,35 (0,13)	0,67 (0,18)	0,24 (0,1)
No tratamiento	0,23 (0,06)	0,13 (0,02)	0,64 (0,07)	0,09 (0,01)	0,13 (0,02)	0,1 (0,02)

*Valores presentados en media (desviación estándar)

Para la incorporación en el modelo de los costos asociados a cada alternativa, se definió un caso típico en el que la identificación y medición de los recursos asociados a cada curso de acción se llevaron a cabo mediante consultas a expertos clínicos en medicina física, rehabilitación y cuidado del dolor.

El precio unitario de los medicamentos se obtuvo del sistema colombiano de información de precios de medicamentos (SISMED) del año 2014, tomando como base el canal institucional-laboratorio. El precio promedio, mínimo y máximo por tableta, ampolla o unidad calculada corresponde al ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento, que comprende tanto los genéricos como las moléculas originales. Así mismo, para obtener el costo unitario de los procedimientos se consultó el manual tarifario del Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001 con un ajuste del 30 % para el caso base, y del 25 % y 48 % para los valores mínimos y máximos, respectivamente. Se seleccionaron estas fuentes de información por su alcance nacional y porque considerarlas constituye una de las recomendaciones de la guía metodológica colombiana de evaluaciones económicas (18).

También se tuvo en cuenta que los precios de la pregabalina, gabapentina, duloxetina y oxcarbazepina fueron regulados por la Circular 02 de 2015 del Ministerio de Salud y Protección Social, en la que se impuso un precio máximo por miligramo o presentación

de acuerdo con un ajuste por Índice de Precios al Consumidor (IPC) de los valores de las circulares 04, 05 y 07 de 2013 y 01 de 2014. Si el precio calculado por el SISMED era superior al de la circular, se modificó su valor, asumiendo el máximo reportado en la circular. En la tabla 2 se presentan la dosis diaria de cada medicamento y el costo promedio, mínimo y máximo de su administración durante 20 semanas.

Además de los precios de los medicamentos, se tuvieron en cuenta los costos asociados a cada curso de acción del modelo. Para el caso de náuseas y vértigo/mareo se tuvieron en cuenta consultas adicionales al médico general y su tratamiento correspondiente. Para el caso del retiro por un evento adverso no se costearon tratamientos adicionales a la consulta con el especialista debido a que dicho evento deja de manifestarse uno o dos días después de suspender el medicamento. En la tabla 3 se presentan los costos totales por evento.

Para determinar la relación entre costos y efectividad, aunque en general las evaluaciones económicas utilizan la relación incremental de costo-efectividad (RICE), en este trabajo se utilizó el enfoque del Beneficio Neto (BN), ya que supera varias limitaciones conceptuales y de interpretación de la RICE (19). Bajo este enfoque, se debe calcular el BN promedio de cada alternativa y se elige como costo-efectiva la que tenga el valor mayor.

Tabla 2. Dosis y costo de las alternativas de salud consideradas para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático

Estrategia	Precio por mg			Costo		
	Mínimo	Promedio	Máximo	Mínimo	Promedio	Máximo
Amitriptilina (87,5 mg/día)	\$0,08	\$0,37	\$0,93	\$1032	\$4537	\$11 382
Duloxetina (90 mg/día)	\$20,78	\$56,21	\$56,73	\$261 848	\$708 277	\$714 798
Gabapentina (3.000 mg/día)	\$0,20	\$0,74	\$1,29	\$83 462	\$309 935	\$541 800
Pregabalina (375 mg/día)	\$2,44	\$8,71	\$15,64	\$128 142	\$457 394	\$820 939
Tramadol (175 mg/día)	\$6,84	\$7,78	\$9,56	\$167 528	\$190 719	\$234 284
Oxcarbazepina (1.500 mg/día)	\$0,89	\$1,37	\$2,35	\$187 832	\$287 656	\$493 500

Tabla 3. Costos de los cursos de acción del modelo de decisiones

Evento	Tratamiento	Dosis o frecuencia	Costo		
			Mínimo	Promedio	Máximo
Náuseas	Metoclopramida	30 mg/día por 10,5 días	\$281	\$467	\$1214
	Consulta médico general	2	\$19 488	\$20 267	\$23 073
	Total		\$19 768	\$20 734	\$24 287
Vértigo/mareo	Betahisina	8 mg/día por 3 días	\$61	\$772	\$772
	Consulta médico general	2	\$19 488	\$20 267	\$23 073
	Total		\$19 549	\$21 039	\$23 846
Retiro del tratamiento	Consulta al especialista	3	\$62 625	\$65 130	\$74 148
	Total		\$62 625	\$65 130	\$74 148

El enfoque del BN implica la elección de un umbral de costo-efectividad. Aunque su definición explícita es controversial, sobre todo en países de ingreso bajo y medio, su elección permite promover la toma de decisiones de manera transparente e informada (20). En este trabajo se sigue la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (21) de considerar un umbral de tres veces el PIB per cápita del país, que se ubica en \$45 026 378 a precios corrientes para el 2014, según los datos del Banco de la República de Colombia disponibles en su página web.

Además de los análisis de sensibilidad mencionados anteriormente, se hicieron análisis de umbral alrededor de la probabilidad de disminución del dolor

mayor del 30 % y sobre los precios de cada medicamento, para observar hasta qué punto deben cambiar estos parámetros para modificar la conclusión del caso base.

Finalmente, se desarrolló un análisis probabilístico de sensibilidad utilizando 10 000 simulaciones de Monte Carlo. Para las probabilidades de transición se asumieron distribuciones beta con parámetros alfa y beta a partir de la media y la desviación estándar de la tabla 1, mientras que para los costos se usó una distribución uniforme con los parámetros mínimo y máximo presentados en las tablas 2 y 3. Los resultados de las simulaciones de Monte Carlo se presentan en una curva de aceptabilidad.

RESULTADOS

Los resultados para el caso base indican que la pregabalina es la estrategia con mayor BN (\$21 355 555) y, por tanto, es costo-efectiva respecto a sus comparadores, reportando un costo de \$408 395 y una efectividad de 0,483. Si se considerara una cohorte hipotética de 1000 pacientes, el costo esperado de la pregabalina

sería de \$408 395 000 y lograría reducir el dolor en más del 30 % en 483 pacientes. Tramadol y oxcarbazepina fueron alternativas dominadas en sentido absoluto por amitriptilina, y duloxetina por pregabalina. Gabapentina fue dominada en sentido extendido. A pesar de que la duloxetina tiene un BN alto, su precio comparativo hace que sea una estrategia dominada. En la tabla 4 se presentan los resultados del caso base.

Tabla 4. Resultados de costo-efectividad de las estrategias consideradas para el tratamiento de pacientes con dolor neuropático*

Estrategia	Costos	Costo incremental	Efectividad	Efectividad Incremental	BN
No tratamiento	\$10 237		0,334		\$15 032 175
Amitriptilina	\$23 274	\$13 036	0,428	0,094	\$19 258 822
Tramadol	\$162 180	\$138 907	0,365	-0,063	\$16 263 442
Oxcarbazepina	\$242 305	\$219 031	0,396	-0,032	\$17 588 141
Gabapentina	\$286 311	\$263 038	0,454	0,025	\$20 141 256
Pregabalina	\$408 395	\$122 084	0,483	0,030	\$21 355 555
Duloxetina	\$597 594	\$189 199	0,452	-0,031	\$19 775 942

*BN: Beneficio Neto

A pesar de que gabapentina resultó dominada en sentido extendido, no se consideró adecuado excluirla como una alternativa atractiva, debido a que la dominancia extendida requiere el cumplimiento de varios supuestos (como la perfecta divisibilidad de las alternativas y la cuantificación de los costos y beneficios de combinaciones de medicamentos) que pueden no cumplirse en este contexto. Excluyendo las alternativas dominadas en sentido absoluto, gabapentina tiene el segundo BN más alto, seguida de amitriptilina.

Este resultado no se modifica cuando se considera un horizonte temporal de 90 días, ni cuando se aborda como desenlace en salud la disminución del dolor en más del 50 % (datos no mostrados). Por otro lado, en la Figura 2 se analiza el cambio en el precio de gabapentina y pregabalina dentro de rangos extremos; en la misma el eje horizontal representa el precio por miligramo de los medicamentos analizados, mientras que en el horizontal se calcula el BN (la línea horizontal punteada representa el punto en donde cambiaría la decisión de costo-efectividad). Al modificar el precio por mg de pregabalina se observa que a partir de \$36 por mg (\$1 890 000 por el tratamiento durante 20 semanas), esta deja de ser la alternativa costo-efectiva; este

valor se ubica por encima del precio máximo de regulación de \$15,64 impuesto por la circular 02 de 2015. Por su parte, al modificar los precios de amitriptilina y gabapentina entre \$0 y sus precios máximos reportados en el SISMED, se observa que la conclusión de costo-efectividad de pregabalina no se modifica.

Adicionalmente, al modificar la probabilidad de disminución del dolor en más del 30 % se evidenció que para que pregabalina continúe siendo la alternativa costo-efectiva, esta variable no debe ser inferior al 14 %, valor poco plausible ya que se encuentra en el límite inferior de la estimación de efectividad calculada. En la tabla 5 se presentan los valores que debe alcanzar esta variable para que cada medicamento analizado se convierta en una alternativa costo-efectiva. Como se puede observar, tramadol y oxcarbazepina requieren valores más altos de efectividad para lograr ser costo-efectivos, de forma que permitan compensar su precio y la mayor prevalencia de eventos adversos.

Los resultados del análisis probabilístico de sensibilidad se presentan en una curva de aceptabilidad (figura 3), la cual muestra que en la mayor parte del rango de disposiciones a pagar, pregabalina tiene la mayor probabilidad

de ser la alternativa costo-efectiva. Para un umbral de tres veces el PIB per cápita del país, pregabalina tiene

una probabilidad de ser costo-efectiva del 36 %, seguida de gabapentina 21 % y de amitriptilina 15 %.

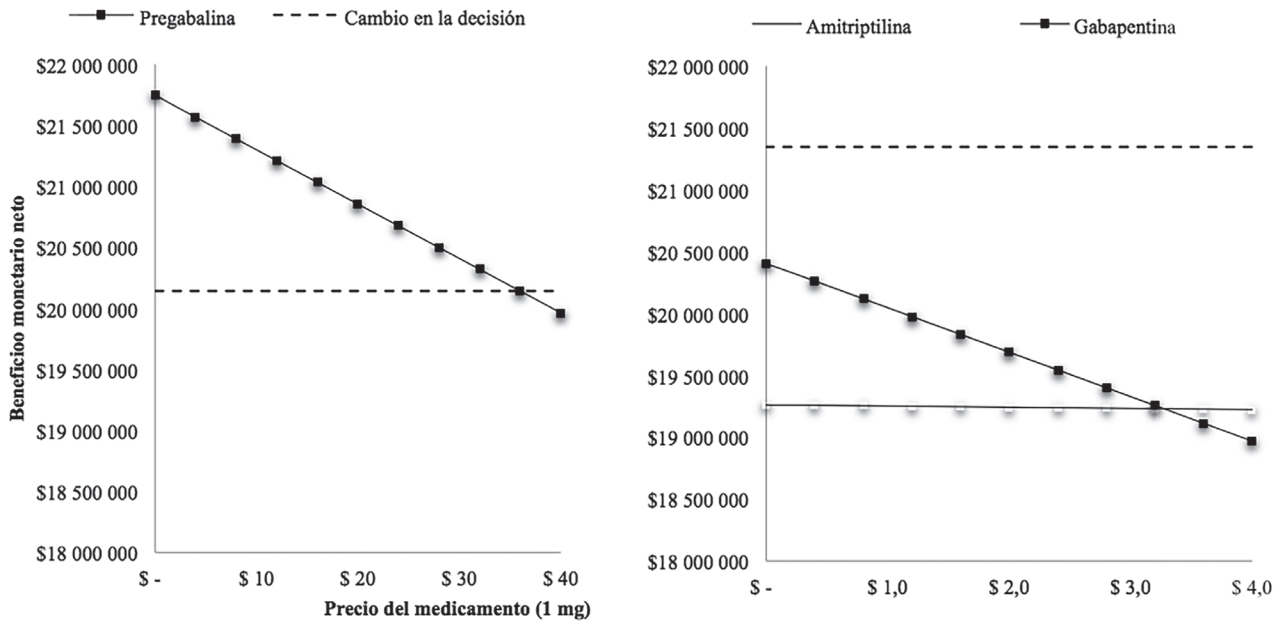


Figura 2. Análisis de sensibilidad sobre el precio de pregabalina, gabapentina y amitriptilina

Tabla 5. Análisis de sensibilidad sobre la probabilidad de disminución del dolor en más del 30 %: valores a los que cada estrategia se vuelve costo-efectiva*

Estrategia	Probabilidad de disminución del dolor en más del 30 %	BN
Amitriptilina	0,24	\$22 505 004
Tramadol	0,3	\$20 601 603
Oxcarbazepina	0,28	\$21 814 765
Gabapentina	0,2	\$22 074 636
Pregabalina	0,14	\$20 598 506
Duloxetina	0,2	\$21 421 436

*BN: Beneficio Neto

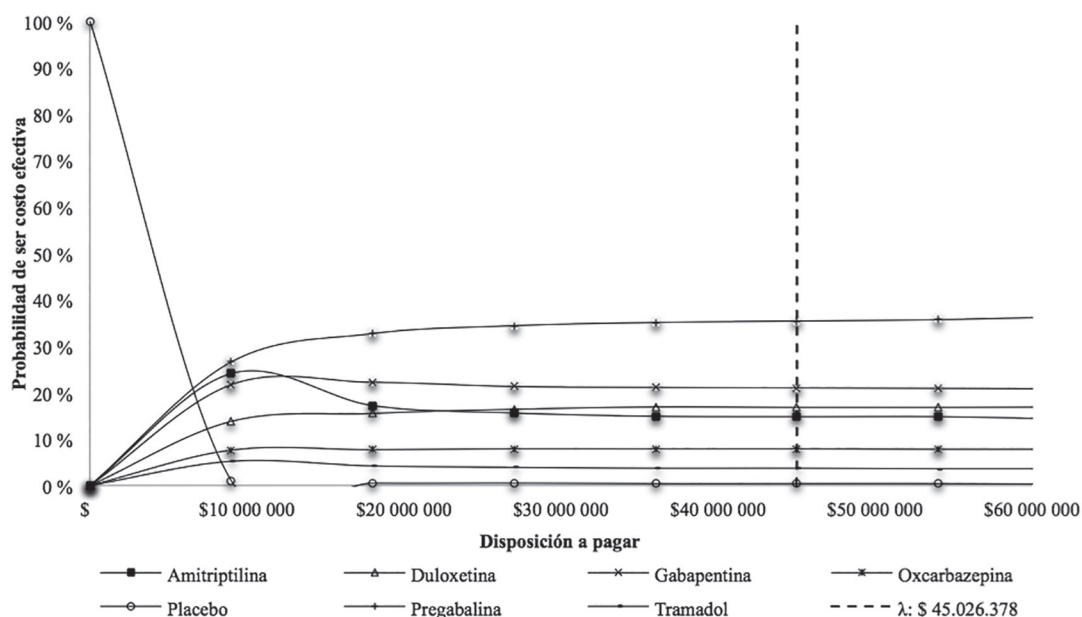


Figura 3. Resultados del análisis de sensibilidad probabilístico: curva de aceptabilidad

DISCUSIÓN

Los resultados de este análisis económico sugieren que la pregabalina es una estrategia costo-efectiva para el tratamiento de primera línea de pacientes que experimentan por primera vez dolor neuropático de cualquier naturaleza. Este resultado no varía ante cambios en múltiples parámetros, y solo se modifica cuando su precio o la probabilidad de disminución del dolor en más del 30 % toman valores extremos y poco plausibles. Otras alternativas que obtuvieron un BN comparable fueron gabapentina y amitriptilina, por lo que se podrían considerar, en dicho orden, según la disponibilidad, el criterio de los profesionales de la salud involucrados en la decisión del tratamiento y las características individuales de cada paciente.

No se encontró evidencia suficiente para recomendar tramadol, oxcarbazepina o duloxetina como estrategia de primera línea, debido a que resultaron dominadas por uno o más comparadores. A pesar de que tiene una efectividad considerable, el precio de la duloxetina en el contexto colombiano impacta negativamente su relación entre beneficios y costos, lo que sugiere que la regulación de la circular 05 de 2015 no es suficiente para hacerla una alternativa

costo-efectiva en el tratamiento de primera línea de pacientes con dolor neuropático.

Las conclusiones de este análisis económico van en la misma línea de los resultados del trabajo de NICE (9), que fue un referente metodológico y a partir del cual se extrajeron los datos de efectividad. Sin embargo, se evidencian diferencias notorias en los precios de los medicamentos a favor de pregabalina. Por ejemplo, para el Reino Unido el precio de la duloxetina y la gabapentina es menor que el de la pregabalina, mientras que la gabapentina tiene un precio relativo mucho menor que en Colombia.

Para el caso de pacientes con DMF y DMR, que fueron la población objetivo de la *Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y posoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral* (8), no se encontró evidencia suficiente para determinar su costo-efectividad por separado. Sin embargo, se considera que los resultados encontrados para dolor neuropático en general pueden ser extrapolados al contexto del DMF y el DMR.

En el DMF ocurre una reorganización somatosensorial, la pérdida de los impulsos aferentes produce

invasión de impulsos nerviosos a regiones corticales vecinas y a la antigua zona de representación de la extremidad, estos cambios desadaptativos son los que se han sugerido como la base neurológica del DMF (22). En dicha base se han involucrado mecanismos aferentes a partir de neuromas en el sitio de la amputación, hiperexcitabilidad de las vías de la médula espinal (especialmente en el asta de la raíz dorsal) y en el cerebro y vías aferentes que involucran el sistema simpático.

Se han demostrado cambios en el transporte de sustancias químicas del sistema nervioso central, periférico y distal, al ganglio de la raíz dorsal y también se ha evidenciado actividad ectópica en todas las fibras nerviosas, pero con mayor afectación en las fibras A-delta y A-beta. Lo anterior lleva a una alteración en la regulación de los canales de sodio, daños en las bombas iónicas y ruptura de las membranas de las neuronas de la extremidad residual que producen la hiperexcitabilidad e impulsos aferentes espontáneos.

Estos mecanismos fisiopatológicos son similares a los producidos por otras enfermedades del sistema nervioso central o del periférico (23). Debido a que los medicamentos analizados actúan sobre estos mecanismos fisiopatológicos, es adecuado pensar que tienen un efecto similar entre las múltiples causas de dolor neuropático.

La principal limitación de este trabajo fue la utilización de un desenlace intermedio en salud como la disminución del dolor de más del 30 %. Le elección de este porcentaje como punto de corte obedeció a la opinión de expertos clínicos y a los resultados de varios estudios que midieron la calidad de vida en pacientes con dolor neuropático en general (24,25), que encuentran que este es un valor a partir del cual la reducción es significativa, lo que puede tener impactos importantes sobre la calidad de vida del paciente. En el mismo sentido, no se consideró adecuada la utilización de ponderaciones de utilidad para construir años de vida ajustados por calidad, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios disponibles sobre el tema, identificados en la revisión sistemática llevada a cabo en el estudio de NICE (9).

Otra limitación es la imposibilidad de incluir como comparador la carbamazepina, un medicamento muy utilizado en Colombia como tratamiento inicial

en pacientes con dolor neuropático, pero que no tiene evidencia suficiente sobre su efectividad para ser incluido en un análisis de costo-efectividad. En la guía del NICE (9) también se excluye en la evaluación económica por la misma razón aquí expuesta.

Asumir un horizonte temporal de corto plazo obedeció a la falta de evidencia clínica de largo plazo. Sin embargo, debido a la naturaleza de los desenlaces que impactan los medicamentos, una extrapolación simple de los costos y beneficios generaría resultados muy similares a los encontrados en el caso base, dado que las diferencias en el largo plazo terminarían anulándose al hacer el análisis incremental. Por su parte, la falta de evidencia clínica impidió abordar alternativas de terapias combinadas. Lo anterior también se perfila como una limitación ya que en la práctica clínica es muy usual la utilización de varios medicamentos a la vez.

CONCLUSIÓN

La pregabalina es una estrategia costo-efectiva en Colombia para el tratamiento de primera línea de pacientes que experimentan por primera vez dolor neuropático de cualquier causa, entre los que se incluyen el DMF y el DMR. Esta conclusión solo se modifica en escenarios de precios y efectividad poco plausibles. La gabapentina y la amitriptilina también tuvieron una relación favorable entre beneficios y costos, y se pueden considerar como alternativas terapéuticas según el criterio, la experiencia del médico tratante y las características individuales de cada paciente.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a todo el grupo desarrollador de la *Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y posoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral* por sus comentarios y aportes al trabajo. También se reconoce el apoyo de la Estrategia de Sostenibilidad de la Universidad de Antioquia 2013-2014 en los procesos necesarios de los grupos desarrolladores de la Universidad de Antioquia, y de los grupos de investigación de Rehabilitación en Salud, Epidemiología Clínica y Economía de la Salud de la Universidad de Antioquia.

CONFLICTOS DE INTERESES: la declaración de conflictos de intereses de todos los autores que participaron en la evaluación económica aparece en el anexo número 1 de la guía publicada en http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_637/GPC_amputacion/gpc_amputacion_completa.aspx

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Association for the Study of Pain [Internet]. Washington D.C.: IASP; 2012. [cited 2015 May 1]. IASP taxonomy. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy#Neuropathicpain>.
2. Beniczky S, Tajti J, Tímea Varga E, Vécsei L. Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. *J Neural Transm (Vienna)*. 2005 Jun;112(6):735-49. DOI 10.1007/s00702-005-0300-x.
3. Malavera Angarita MA, Carrillo Villa S, Gomezese Ribero OF, García R, Silva Sieger FA. Fisiopatología y tratamiento del dolor de miembro fantasma. *Rev Col Anestesiol*. 2014;42(1):40-6. DOI 10.1016/j.rca.2013.09.012.
4. Dijkstra PU, Geertzen JH, Stewart R, van der Schans CP. Phantom pain and risk factors: a multivariate analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Dec;24(6):578-85. DOI 10.1016/S0885-3924(02)00538-9.
5. Smith DG, Ehde DM, Legro MW, Reiber GE, del Aguila M, Boone DA. Phantom limb, residual limb, and back pain after lower extremity amputations. *Clin Orthop Relat Res*. 1999 Apr;(361):29-38.
6. Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, Campbell KM, Edwards WT, Jensen MP, et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000 Aug;81(8):1039-44. DOI 10.1053/apmr.2000.7583.
7. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Análisis de impacto presupuestal de gabapentina y pregabalina como tratamiento de primera línea para adultos con dolor neuropático. Neuropatía diabética y neuralgia post herpética [Internet]. Bogotá: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; 2013 [consultado 2016 May 1]. Disponible en: [http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Documentos%20AIP/Informe%20AIP%20Gabapentina%20VF%20\(1\).pdf#search=An%C3%A1lisis%20de%20impacto%20presupuestal%20de%20gabapentina](http://www.iets.org.co/reportes-iets/Documentacin%20Reportes/Documentos%20AIP/Informe%20AIP%20Gabapentina%20VF%20(1).pdf#search=An%C3%A1lisis%20de%20impacto%20presupuestal%20de%20gabapentina)
8. Ministerio de Salud y Protección Social. [Internet]. Bogotá: MinSalud; 2015 [consultado 2016 May 1]. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de la persona amputada, la prescripción de la prótesis y la rehabilitación integral. Disponible en: gpc.minsalud.gov.co
9. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. London: NICE; 2013 [cited 2016 May 1]. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>
10. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2005 Jan;113(1-2):9-19. DOI 10.1016/j.pain.2004.09.012.
11. Huse E, Larbig W, Flor H, Birbaumer N. The effect of opioids on phantom limb pain and cortical reorganization. *Pain*. 2001 Feb;90(1-2):47-55. DOI 10.1016/S0304-3959(00)00385-7.
12. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, et al. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004 Jan;85(1):1-6. DOI 10.1016/S0003-9993(03)00476-3.
13. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005 Sep-Oct;42(5):645-54. DOI 10.1682/JRRD.2005.05.0082.
14. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in post-amputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Reg Anesth Pain Med*. 2002 Sep-Oct;27(5):481-6.
15. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, et al. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology*. 2008 Aug;109(2):289-96. DOI 10.1097/ALN.0b013e31817f4523.
16. Briggs AH. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000 May;17(5):479-500. DOI 10.2165/00019053-200017050-00006.
17. Claxton K. Exploring uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):781-98. DOI 10.2165/00019053-200826090-00008.

18. Guerrero R, Guevara C, Parody E. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica [Internet]. Bogotá: PROESA; 2016 [consultado 2016 May 1]. Disponible en: http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Guia_Metodologica_Actualizacio%CC%81n_Economica_2014.pdf
19. Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: a new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Med Decis Making*. 1998 Apr-Jun;18(2 Suppl):S68-80. DOI 10.3386/t0227.
20. Shillcutt SD, Walker DG, Goodman CA, Mills AJ. Cost effectiveness in low- and middle-income countries: a review of the debates surrounding decision rules. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(11):903-17. DOI 10.2165/10899580-000000000-00000.
21. World Health Organization. Macroeconomics and Health: Investing in health for economic development. Report for the Commission on macroeconomics and health [Internet]. Geneva: WHO; 2001 [cited 2016 May 1]. Available from: <http://www1.worldbank.org/publicsector/pe/PEAMMarch2005/CMHReport.pdf>
22. Flor H, Diers M, Andoh J. The neural basis of phantom limb pain. *Trends Cogn Sci*. 2013 Jul;17(7):307-8. DOI 10.1016/j.tics.2013.04.007.
23. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, Huang M, Harden RN. Phantom limb pain: a systematic neuroanatomical-based review of pharmacologic treatment. *Pain Med*. 2014 Feb;15(2):292-305. DOI 10.1111/pme.12283.
24. van der Schans CP, Geertzen JH, Schoppen T, Dijkstra PU. Phantom pain and health-related quality of life in lower limb amputees. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Oct;24(4):429-36. DOI 10.1016/S0885-3924(02)00511-0.
25. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications.

