

Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario

J. M. RODRÍGUEZ BARRIOS

Departamento de Farmacoeconomía. GlaxoSmithKline. Tres Cantos. Madrid

Resumen

Introducción: La información que sustenta las decisiones en sanidad, especialmente la relativa al uso de nuevos fármacos o tecnologías, está basada en ensayos clínicos fase III, que se desarrollan según criterios de eficacia clínica, y usan placebos como comparadores. Por lo tanto, no suele disponerse de evidencia clínica ni económica que evalúe el nuevo producto o intervención en condiciones de práctica real frente a otras terapias (efectividad), y menos aún que valore su eficiencia.

Material y método: La evidencia generada por ensayos clínicos, evalúa variables clínicas intermedias y no variables finales, lo cual dificulta su uso en la toma de decisiones clínicas y de gestión, reduciendo su utilidad para la tecnología evaluada en áreas como: su financiación, la inclusión en un formulario terapéutico o una guía clínica.

Conclusiones: Para agregar la información clínica y económica surgen los modelos en evaluación económica de la salud, en este trabajo se revisa: la justificación del uso de modelos, sus características, requerimientos metodológicos y pasos a seguir para su construcción y resolución, incidiéndose en los modelos de Markov.

Palabras claves: Modelos. Evaluación económica. Economía de la salud. Modelos de Markov.

Summary

Introduction: The information on which decision-making in healthcare is based—especially information on new drugs or technologies—comes mainly from phase III clinical trials, which are carried out according to clinical efficacy criteria. Placebos are frequently used as comparators. Therefore, no clinical or economic evidence is usually available to assess the new product or technology in real-life practice (effectiveness). Efficiency is seldom evaluated either.

Recibido: 23-04-2003
Aceptado: 24-04-2004

Correspondencia: José Manuel Rodríguez Barrios. Avda. de Artesanos, 4, portal 2, 7º-1. 28760 Tres Cantos. Madrid. e-mail: j.rodriguez.015@recol.es

Methods: The clinical evidence generated by clinical trials usually evaluates intermediate, not final clinical variables. This makes decision-making difficult, both for clinicians or health-care managers in areas as varied as financing drugs or technology, inclusion of these in a therapeutic formulary or in clinical pathways.

Conclusion: To obtain clinical and economic information, modelling techniques have been developed in the field of health economics. This study reviews the justification of the use of models, their characteristics, methodological requirements and steps followed for their construction and resolution, while Markov models are explained.

Key words: Models. Economic evaluation. Health economics. Markov models.

INTRODUCCIÓN

El crecimiento del gasto sanitario en los países desarrollados, ha venido superando los aumentos del producto interior bruto (PIB), influido por una serie de cambios estructurales en la configuración de los sistemas sanitarios; estos cambios son:

—Sociodemográficos: envejecimiento poblacional (aumento significativo de la esperanza de vida, disminución de la natalidad).

—Nuevo patrón epidemiológico: aumento de patologías, pacientes pluripatológicos, cronicación de patologías hasta hace poco letales.

—Incremento de las demandas y expectativas de atención sanitaria de la población.

—Aparición de procesos y tecnologías sanitarias, tecnologías más seguras y eficaces pero más costosas.

—Limitación de recursos económicos en sistemas sanitarios que han aumentado sus coberturas a más población y atendiendo mayores demandas de prestaciones.

Este escenario conforma un entorno sanitario en el que la toma de decisiones ha de apoyarse en herramientas como la evaluación económica y la investigación de resultados en salud, que nos permitan evaluar sobre la base de criterios de eficiencia las inversiones de los medicamentos y recursos sanitarios empleados maximizando los resultados clínicos en el paciente, de la forma más eficiente para la sociedad.

Otro elemento importante a considerar en la optimización del uso de recursos, es la variabilidad en la utilización de los mismos (1). El crecimiento constante que ha venido experimentando el gasto sanitario y el gasto en medicamentos justifica la evaluación económica. El 23,5% del gasto sanitario del antiguo INSALUD fue imputable al gasto en medicamentos en el año 2000 (2), lo que en términos de incremento supuso un 6,73% más que el año anterior.

En Atención Primaria, el 57% de su presupuesto, corresponde al apartado de gasto en farmacia según un reciente editorial (3), lo cual nos sitúa por encima de los países de nuestro entorno, superando el 1% del PIB. La tasa de crecimiento del gasto fue del 9,97 y 9,13% en los dos últimos años (4,5), por encima del crecimiento de recursos asignados a sanidad. Esta evolución del gasto farmacéutico (considerando este como el gasto con cargo al sistema público de los medicamentos financiados por el sistema de salud), ha sido menor en la Unión Europea (UE). Así, mientras en 1996 el ratio gasto porcentaje de gasto farmacéutico del total de gasto sanitario suponía un 18,9% en España (19,5% en el 97), este suponía solamente un 11,9% de media en los países de la UE (6).

La toma de decisiones en sanidad se mueve en el terreno de la incertidumbre, ya que existe una limitada aplicación de los ensayos clínicos y otras herramientas productoras de evidencia en la práctica clínica habitual. Además, la no-inclusión en estos ensayos de variables económicas o relacionadas con las preferencias de los pacientes, limita su aplicación en la toma de decisiones, ya que raramente incorporan conjuntamente efectos clínicos, económicos (costes consumidos, recursos utilizados) y humanísticos (preferencias, calidad de vida, etc.).

El manejo de la incertidumbre es inherente a la toma de decisiones en sanidad, ya que estas se toman con un conocimiento a veces parcial, y con alejamiento entre la evidencia científica y las preguntas que es necesario responder en la toma de decisiones.

Podemos representar gráficamente un modelo de evaluación económica a través del esquema de la figura 1 (7).

Desarrollaremos la explicación de los objetivos de este artículo a través de los siguientes epígrafes:

1. Necesidad, utilidad y usos de los modelos en evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias.

2. Usos, requerimientos metodológicos y pasos en la elaboración de un modelo económico.

3. Los modelos de Markov: explicación, aplicaciones, tipos y resolución de los modelos de Markov.

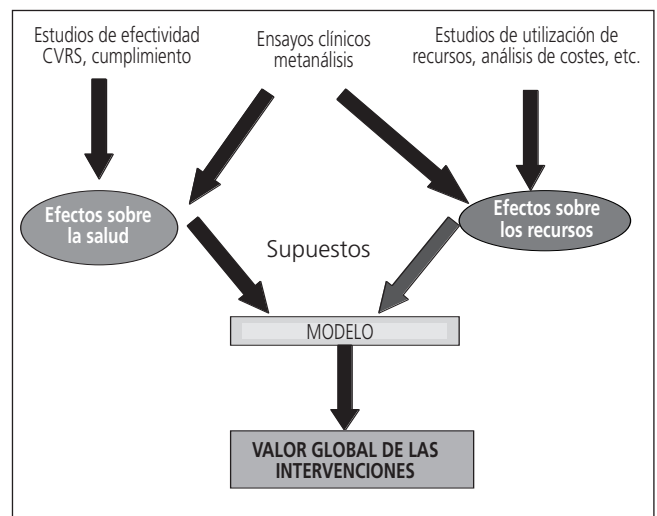


Fig. 1.- Representación gráfica de un modelo de evaluación económica. CVRS: calidad de vida relacionada con la salud.

NECESIDAD, UTILIDAD Y USOS DE LOS MODELOS EN EVALUACIÓN ECONÓMICA DE MEDICAMENTOS Y TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Modelización

Definimos un modelo como la representación abstracta y simplificada de una realidad percibida de una teoría. Los modelos suelen utilizar un lenguaje matemático para construir representaciones esquemáticas de los procesos a fin de proponer explicaciones para estos, prever su evolución y simularlos para facilitar la asunción de decisiones (8).

La modelización como método analítico describe los acontecimientos fundamentales que se producen en un tiempo determinado. Los modelos en investigación sanitaria pueden tener forma de árboles de decisión, que resultan adecuados para el estudio de episodios breves, pero que simplifican en exceso y describen de forma pobre aquellas situaciones con alternativas múltiples de ocurrencia y cuyas probabilidades de suceder pueden aparecer con el tiempo. Estas situaciones son habituales por ejemplo en enfermedades crónicas, con respecto a las cuales se repiten constantemente las mismas decisiones. En consecuencia, para hacer frente a estas situaciones, se usan métodos más complejos.

Las razones que justifican la utilización de modelos en sanidad se resumen en:

1. Necesidad de generalización de intervenciones sanitarias para favorecer la aplicación de medidas evaluadas desde la investigación a la práctica clínica, y entre los resultados intermedios o variables subrogadas y las variables finales de interés.

2. Los estudios y ensayos clínicos muchas veces no recogen información relevante para los estudios de evaluación económica.

2. Los estudios y ensayos clínicos muchas veces no recogen *información relevante* para los estudios de evaluación económica.

3. *Extrapolación* de datos más allá del periodo del estudio clínico para llegar a resultados finales en salud o más allá de la clínica (relacionado con la calidad de vida y las preferencias del paciente o con el consumo de recursos asociados al manejo de la patología de estudio).

4. *Síntesis de la información en procesos complejos*. En los que se dispone de información de diferentes fuentes o tipos.

5. Desarrollo de sistemas que generen decisiones basadas en *información contrastada* en ausencia de datos concluyentes sobre efectos en salud (mortalidad, etc.).

—Desde el plano ideal de la investigación clínica, a la observación de la práctica diaria.

—De unas zonas geográficas a otras (países, regiones, áreas sanitarias).

Tipos de modelos

Podemos clasificarlos de diferente forma según:

1. Su *estructura* (alternativas excluyentes entre sí).

—Modelos basados en árboles de decisión. El árbol de decisión es un método cuantitativo y sistemático de representación de una situación clínica, que reduce la incertidumbre en la toma de decisiones. En ellos se explicitan las probabilidades de ocurrencia de los sucesos y sus consecuencias. Se caracterizan gráficamente por un conjunto de ramas que representan las diferentes decisiones y nudos. Estos nudos son el punto de origen de cada una de dichas decisiones (nudos de acción y nudos de acontecimiento), o en los que desembocan los resultados finales de la intervención (nudos terminales) (Fig. 2). En estos modelos, se pueden incorporar parámetros como distribuciones de valores en lugar de como estimaciones puntuales.

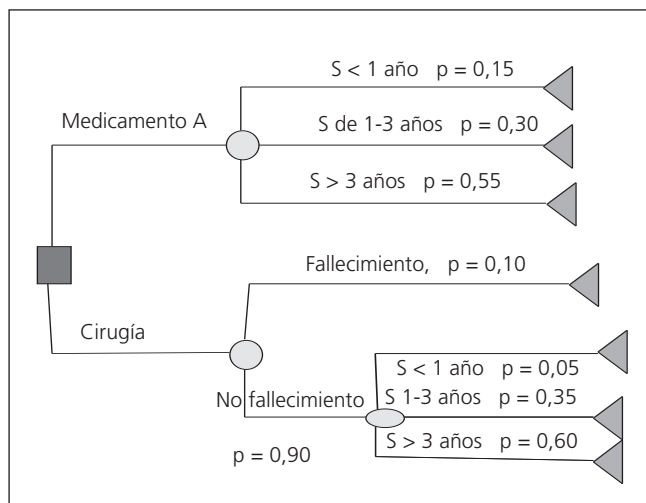


Fig. 2.- Árbol para un análisis de decisión. S: supervivencia; P: probabilidad.

—Modelos de Markov, en los que los riesgos asociados a los diferentes estados de salud se asocian a probabilidades que pueden ser cambiantes en el tiempo (procesos de Markov), o constantes (cadenas de Markov). En el ámbito sanitario, estos modelos están cobrando una importancia creciente.

—Otros: Simulaciones complejas basadas en modelos informáticos, modelos de supervivencia, etc.

2. Si su *naturaleza es probabilística* (modelos *excluyentes entre sí*) o no, los modelos se clasifican en (9):

—*Modelos determinísticos*. Las variables de interés de los estudios (efectos de tratamiento, probabilidades de supervivencia, individuos en cada estado de salud), se introducen y computan directamente a través de fórmulas algebraicas, sin utilizar técnicas de simulación, dado que se suponen no sujetas a incertidumbre.

—*Modelos estocásticos*. Son modelos probabilísticos que usan la incertidumbre como parte del cálculo, por lo que se emplean técnicas de aleatorización para simular las probabilidades de los eventos que podrían generarse por efecto del azar. El modelo estocástico más frecuentemente utilizado en evaluación económica es el de Markov.

3. *Las técnicas cuantitativas que utilice*, la evaluación económica en sanidad, utiliza métodos de otras disciplinas; según la procedencia de estas técnicas, podemos clasificarlos en (10):

—Modelos de análisis de decisiones. Comenzaron a aplicarse en sanidad por Weinstein y Fineberg en 1980. Aportan una herramienta epidemiológica clínica cuantitativa a los clínicos y pacientes con el fin de cuantificar riesgos, beneficios utilidades y costes; ligando opciones terapéuticas alternativas para pacientes individuales. Utilizan la forma de árboles de decisión, y sus *inputs* clínicos se utilizan en forma de probabilidades de decisión clínica. Estos modelos pueden ser fáciles e intuitivos sin llegar a mostrar gran complejidad (infección aguda, estrategia de vacunación, etc.).

—Modelos de extrapolación. Como se ha comentado, los ensayos clínicos, presentan frecuentemente limitaciones en cuanto a la duración del seguimiento, sin embargo, las necesidades de la evaluación económica requieren de mediciones a más largo plazo, por lo que se emplean modelos estadísticos más completos.

—Modelos de Markov. Aplicados a enfermedades, tratamientos o situaciones sanitarias que presentan recurrencia de estados de salud o que por su carácter crónico, presentan muchos estados diferentes. Podrían utilizar como forma de representación árboles de decisión, pero la complejidad y el elevado número de estados de salud modelizados en ellos, hace que se prefiera representarlos mediante diagramas de estado (infección HIV).

—Epidemiológicos: existen áreas de la enfermedad donde los resultados finales de la progresión de la patología pueden tardar años en producirse, pero los ensayos clínicos, normalmente evalúan la eficacia en términos de punto final intermedio (variables subrogadas), por ejem-

plo en las patologías cardiovasculares (hipertensión, hipercolesterolemia, etc.). Esto plantea problemas a la hora de realizarlos en análisis económicos si se decide vincular el punto final clínico-biológico a los resultados finales en salud. En dichos casos se usan modelizaciones epidemiológicas para vincular los resultados intermedios y finales. Se suelen emplear ecuaciones de regresión como forma de análisis, usándose los coeficientes de regresión como *inputs* clínicos. Estos modelos combinan frecuentemente ensayos clínicos aleatorios y datos epidemiológicos como p. ej. la predicción de la mortalidad cardiovascular a través de variables subrogadas (hipertensión, triglicéridos y colesterol en sangre, etc.).

Esta última clasificación no es excluyente, es decir, podemos por ejemplo desarrollar un proceso de Markov, que incorpore datos de un modelo epidemiológico de progresión de la enfermedad a estudiar p. ej. sida).

Por definición, un modelo es una visión simplificada de la realidad. Su validez depende de que las hipótesis, o suposiciones, sean razonables, en función de las necesidades de la persona que ha de tomar la decisión y de cuáles sean sus propósitos, y, lo que es más importante, de si las implicaciones que se deriven de sus resultados tienen sentido o carecen de él.

A pesar del extendido uso que se hace de la modelización en estudios económicos, han surgido reparos con respecto a la validez de los métodos que emplean modelos. Algunas de las principales preocupaciones son:

—En los modelos no se dispone de resultados obtenidos en ensayos clínicos adecuados (se emplean datos procedentes de ensayos de escaso valor probatorio o, en el mejor de los casos, *metanálisis* de estos).

—En los modelos se pueden introducir datos sesgados procedentes de diferentes observaciones.

—Se tropieza con dificultades para efectuar la extrapolación de datos clínicos.

—La posibilidad de manipular los modelos es mayor que la de manipular los resultados obtenidos en un ensayo clínico con distribución aleatoria. Los modelos pueden favorecer una determinada intervención basándose en hipótesis sesgadas, si no son lo suficientemente transparentes.

Para minimizar los sesgos de un modelo debemos tener en cuenta los siguientes puntos a la hora de su desarrollo:

1. Asegurar la inclusión en el mismo de todas las características importantes, desde el punto de vista clínico, a la hora de diseñar los estados que lo caractericen.

2. Encontrar un balance adecuado entre la minuciosidad y la simplicidad del modelo. Eso sí, sin perder de vista las razones que nos han llevado a construirlo y los objetivos que pretendemos explicar con el mismo.

3. Ser consistente y transparente a la hora del diseño y de las asunciones incluidas en el mismo.

De cualquier forma, mediante modelos se obtiene la mejor “estimación posible”, en función de la información disponible y, obtenemos resultados relevantes para la

práctica diaria, en condiciones habituales, lo cual nos permite valorar la efectividad de las intervenciones evaluadas.

USOS, REQUERIMIENTOS METODOLÓGICOS Y PASOS EN LA ELABORACIÓN DE UN MODELO ECONÓMICO

Usos de la modelización en farmacoeconomía (11,12)

—Reembolso y financiación de nuevos medicamentos. Algunos gobiernos establecen la inclusión de información que avale la efectividad de los nuevos medicamentos frente a las alternativas existentes, ya que esta no es aportada por los ensayos clínicos que se incluyen en los expedientes de registro.

—Programa de desarrollo de medicamentos. La incorporación de elementos farmacoeconómicos en la toma de decisiones en el desarrollo clínico de medicamentos viene cobrando cada vez mayor importancia en etapas cada vez más tempranas del ciclo de investigación y desarrollo de los medicamentos. Esta incorporación ayuda a una mayor racionalización, en la toma de decisiones en investigación y desarrollo (13).

—Programas de gestión de patologías. Tanto el análisis de costes de la carga de la enfermedad, como la optimización de las alternativas más efectivas a la hora de definir la práctica clínica y la gestión de atención a los pacientes, son elementos fundamentales en el diseño y desarrollo de esta forma de medicina gestionada.

—Guías de práctica clínica. El diseño de guías de optimización de la práctica clínica basándose en la evidencia científica. Se deben incorporar herramientas de evaluación económica en las estrategias de selección de tratamientos para seleccionar y recomendar las opciones de tratamiento más coste-efectivas.

—Apoyo a la inclusión en formularios. El uso de la farmacoeconomía permite a los comités de farmacia y terapéutica seleccionar los tratamientos que producen unos resultados óptimos y de una forma más coste-efectiva (14). La modelización de la información farmacoeconómica junto con los resultados clínicos, son herramientas que aportan información para ayudar en la toma de decisiones para la incorporación de nuevos fármacos.

Todo ello, hace de los modelos herramientas atractivas, no sólo para la industria farmacéutica, que actualmente los incorpora en diferentes fases del desarrollo de los fármacos (12) (Fig. 3), también para los decisores sanitarios, que pueden incorporar mediante esta herramienta datos contrastados de distintas fuentes para extrapolar situaciones clínicas en condiciones de efectividad.

Así, la mayoría de las principales compañías farmacéuticas incorporan los modelos económicos, de manera cada vez más temprana en los diferentes tipos de análisis,

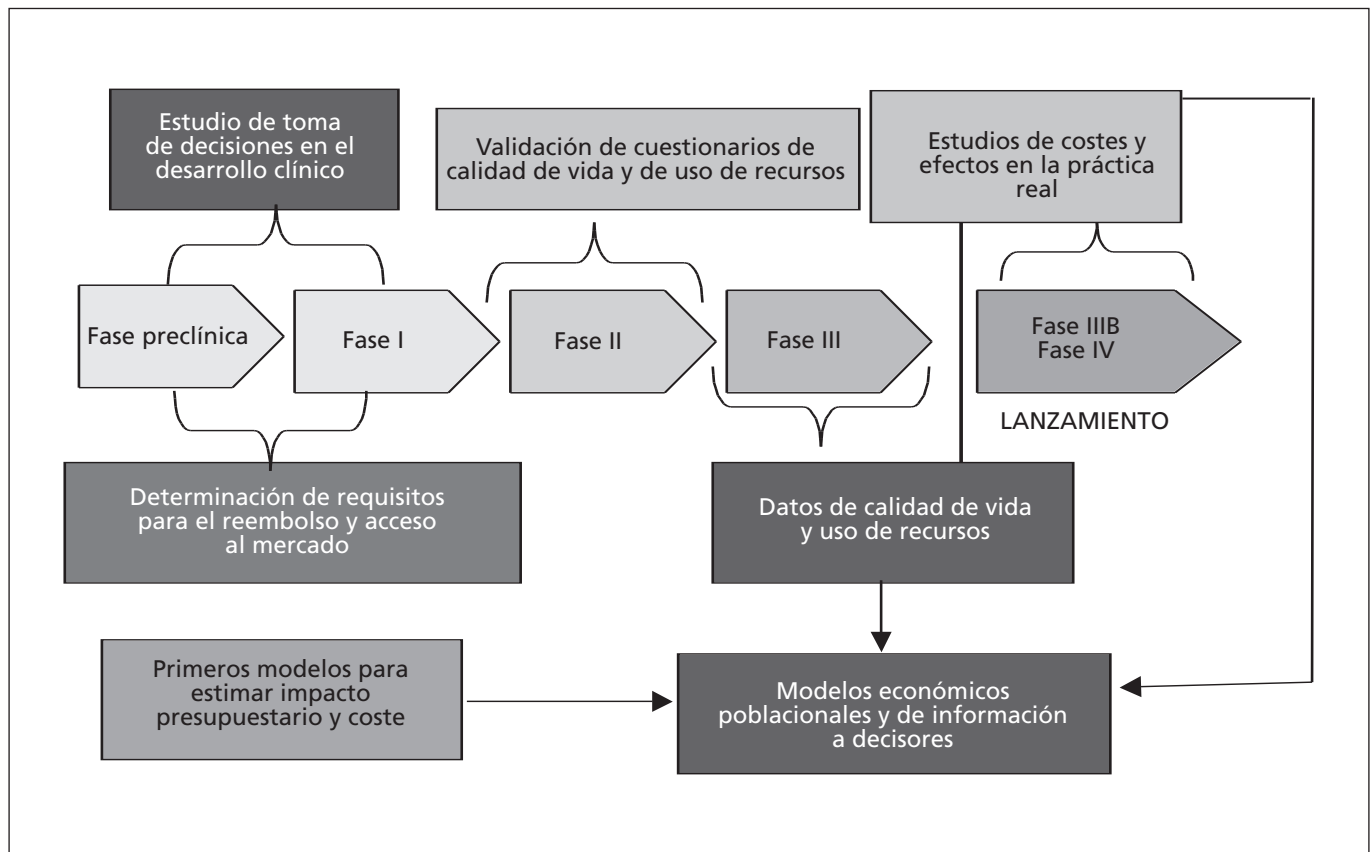


Fig. 3.- Tipos de estudios de investigación de resultados en salud en distintas fases del desarrollo de un fármaco.

tanto para evaluar el impacto presupuestario de la introducción del fármaco, como para analizar el coste-efectividad del nuevo fármaco frente a la terapia habitual. Los datos generados por estos modelos son usados por las compañías no sólo para la autorización de comercialización del producto, sino también para el apoyo del dossier de solicitud de precio y reembolso.

De forma cada vez más temprana, se viene recolectando datos de resultados en salud y evaluación económica en estudios de fases I y pre-clínica para modelizar los requisitos de reembolso y de acceso al mercado supuestamente requeridos por las autoridades.

El desarrollo de modelos, se aplica también para definir la estrategia de precio según la política farmacéutica, regulación, grado de novedad terapéutica del fármaco y ventajas frente a las alternativas existentes, así como para planificar y priorizar la cartera de productos en función de la eficiencia esperada tanto para la corporación, como para el sistema de salud y la sociedad.

Sin embargo, la aplicación de estos estudios no termina con la autorización de comercialización y/o la determinación del precio y reembolso del producto, sino que el desarrollo de estudios naturalísticos de evaluación de uso de recursos y de coste efectividad, suponen una potente herramienta post-comercialización, que ayudan a

situar los productos dentro de los formularios y guías de práctica clínica.

Características y requerimientos metodológicos de los modelos

Los modelos usan habitualmente datos clínicos y epidemiológicos existentes para proyectar el efecto de una decisión clínica o farmacoterapéutica sobre un paciente, población u organización (17). La mayoría de los enfoques consisten en modificar y adaptar modelos existentes o desarrollar un único modelo que responda a cuestiones de interés en el ámbito específico de la práctica.

A pesar de la técnica empleada, los datos externos deben ser evaluados cuidadosamente para asegurarse de que son apropiados para tenerlos en cuenta en la toma de decisiones de una determinada organización.

Las características generales que han de cumplir los modelos económicos para asegurar su fiabilidad y aplicabilidad han sido establecidas en la literatura (18) y podemos resumirlas en:

—Han de ser explícitos y reflejar las condiciones habituales de uso, del proceso evaluado.

—Deben incorporar todas las intervenciones más usuales de entre las disponibles en el ámbito de asistencia sanitaria donde se evalúa.

—Ser lo más realista y similar al patrón de tratamiento más habitualmente usado en el tratamiento de la enfermedad que se está evaluando, en su entorno normal de atención.

—Ha de ser transparente y claro en cuanto a la cuantificación de los costes y los resultados clínicos de la actuación, tratamiento o tecnología evaluada.

—Los datos incluidos en el mismo, deben estar documentados y ser accesibles.

—Las asunciones que incorpore el modelo deben estar perfectamente justificadas y han de ser claras y explícitas.

—El modelo ha de ser perfectamente reproducible, en las mismas condiciones para cualquier otro investigador que se lo proponga. Para ello debe explicitar clara y extensamente su estructura y componentes.

—Describir y argumentar el tipo de análisis empleado en la evaluación económica realizada.

—Analizar los resultados de forma adecuada, notificando no sólo el ratio económico de cada opción evaluada (coste/beneficio, coste/efectividad, etc.), sino también el cociente incremental de la comparación de las diferentes opciones evaluadas.

—Se debe evaluar la incertidumbre del modelo mediante análisis de sensibilidad de las variables de mayor incertidumbre para el modelo, así como de las asunciones incluidas. En dichos análisis se deben justificar los límites escogidos para cada una de las variables estudiada en el análisis de sensibilidad.

—Se debe validar y auditar el modelo, comparándolo con estudios prospectivos, otros modelos, etc.

Los pasos que debe seguir la elaboración de un modelo económico

Se han establecido con el fin de garantizar la fiabilidad del modelo y asemejarla a la de los estudios prospectivos, algunos de estos pasos son comunes con los requeridos a las evaluaciones económicas, y podemos resumirlos en (19-21):

—Han de expresar claramente la hipótesis de trabajo y los objetivos del estudio.

—Justificar la necesidad de elaborar un modelo para el objeto de estudio.

—Describir claramente y con detalle las alternativas de tratamiento, las intervenciones sanitarias o las tecnologías a evaluar por el modelo.

—Explicar con claridad la población diana del modelo.

—Especificar la perspectiva elegida en el modelo (comprador, gestor, sistema sanitario, social, etc.).

—Describir adecuadamente la estructura del modelo.

—Analizar detalladamente la estructura del mismo.

—Justificar el horizonte temporal del modelo.

—Seleccionar, cuantificar y recopilar los datos clíni-

cos de las intervenciones evaluadas y de las tasas de ocurrencia de las mismas. Preferentemente han de utilizarse ensayos clínicos como fuente de datos.

—Seleccionar, recolectar, especificar y cuantificar los costes incluidos en el modelo, incluyendo análisis de sensibilidad de los costes incorporados.

—Explicitar la fuente de los datos incluidos en el modelo.

—Realizar un ajuste temporal y los descuentos de los costes y resultados incluidos en el modelo.

—Contextualizar los resultados de la evaluación económica en el ámbito del análisis realizado y del modelo construido.

—Asegurar mediante análisis de sensibilidad, la estabilidad del modelo, habiendo analizado entre otros el peor escenario asumible.

LOS MODELOS DE MARKOV: EXPLICACIÓN, APLICACIONES, TIPOS Y RESOLUCIÓN DE LOS MODELOS DE MARKOV

Elementos básicos de los modelos de Markov

Los procesos de Markov, modelos cuyo uso viene incrementándose en el ámbito de la evaluación económica en sanidad, se definen como una técnica de modelización derivada del álgebra matricial y referida a procesos en los que intervienen factores o variables aleatorias y en las que la probabilidad de ocurrencia de un proceso depende únicamente del estado en el que se encuentre un individuo en un momento determinado, es decir los procesos no tienen memoria o dependencia de pasos por estados anteriores (supuesto markoviano).

En los modelos de Markov, la enfermedad en cuestión se divide en un conjunto finito de estados de salud (por ejemplo: salud perfecta, salud deteriorada, fallecimiento). Las personas pasan por estos estados de salud a lo largo de un periodo de tiempo discreto (como, por ejemplo, un mes o un año) —al que se denomina “ciclo de Markov”— y según un conjunto de “probabilidades de transición”, que se asocian a la *probabilidad* de cambio entre los distintos estados de la enfermedad y que están referidos a un periodo determinado de tiempo (ciclos) (44). Probabilidades de transición es una expresión mediante la cual se describe la probabilidad de que se pase de un estado de salud (por ejemplo, cáncer de hígado) a otro (por ejemplo, el fallecimiento). Asignando un supuesto grado de utilización de recursos y de consecuencias para el *resultado* sanitario a cada uno de los estados y de las fases establecidas en el modelo, y, posteriormente, repitiendo o ejecutando este durante un gran número de ciclos, resulta posible calcular los costes y los resultados a largo plazo que se obtendrán en los grupos de pacientes que se ha asumido que sufren una enfermedad y a los que se aplica una determinada medida de *atención sanitaria*.

En la práctica podemos diferenciar tres grandes tipos de modelos de Markov, en función de las propiedades respecto al tiempo de las probabilidades de transición:

—*Cadenas de Markov*. Son aquellos procesos de Markov, que mantienen las probabilidades de transición constantes a lo largo del tiempo que dura el proceso modelizado.

Estos procesos son aplicables fundamentalmente a problemas sanitarios con un horizonte temporal corto, en los que puede asumirse que las probabilidades de transición permanecen constantes en dicho periodo. Existen diversos ejemplos en la literatura de este tipo de modelos (22).

—*Procesos de Markov*. En ellos las probabilidades de transición varían en el tiempo, es decir, las probabilidades sólo dependen del tiempo y del estado en el que se encuentra el individuo, y no del estado de salud en el periodo anterior.

Dichos procesos son fundamentalmente aplicables a enfermedades crónicas, por ejemplo infección por VIH (23), u otros procesos en los que se produce un aumento de la morbi-mortalidad en función de otras variables del modelo (edad, variaciones de la carga viral, aparición de desencadenantes de agudizaciones, etc.), con lo que si no disponemos de estas proporciones (tasas), según los intervalos estudiados, se ha de calcular para cada uno de ellos.

—*Semiproceso de Markov*. Cuando las probabilidades de transición dependen de la duración del tiempo de permanencia en un estado. Se han aplicado, por ejemplo, para modelizar la evolución de la EPOC desde su diagnóstico hasta el desenlace de la patología (24).

La aplicación de estos modelos parte de la asunción de que para un determinado proceso o enfermedad modelizada, los pacientes pueden encontrarse en un número finito de estados de salud, denominados estados de Markov y los cuales pueden diferenciarse en tres tipos (25):

—*Estados transitorios*: a partir de los cuales el individuo siempre tiene la posibilidad de pasar a un nuevo estado.

—*Estados recurrentes*: a partir de los cuales el individuo tiene la posibilidad de permanecer en el mismo estado.

—*Estados absorbentes*: en las cuales el individuo tiene una probabilidad de cambiar a otro estado. Un estado absorbente puede ser la muerte o cualquier estado relevante para los objetivos del análisis (por ejemplo, para calcular la esperanza de vida de un sujeto en un estado cualquiera de la enfermedad se tomará este como un estado absorbente) o cuando se haya alcanzado el horizonte temporal. La simulación de un paciente se da por terminada cuando alcanza un estado absorbente del modelo.

Cualquier modificación significativa en los estados de salud, puede ser modelizada como *transiciones* de un estado a otro, dichas transiciones vienen asociadas a unas probabilidades de ocurrencia o de transición.

Por ejemplo, en un paciente asmático podríamos definir los estados: estable, exacerbación activa, exacerba-

ción controlada y muerte, como posibles estados de la enfermedad. El horizonte temporal del análisis se divide en periodos de tiempo denominados ciclos de Markov. Los ciclos serán diferentes en función de los objetivos del estudio y de la patología de estudio, así mismo son periodos iguales en todo el estudio cuyo tiempo dependerá del estado natural de la enfermedad (26). Por ejemplo, una semana puede ser un tiempo adecuado para un estudio en el que se valore la exacerbación asmática (27) (Fig. 4), o un año para pacientes con sida.

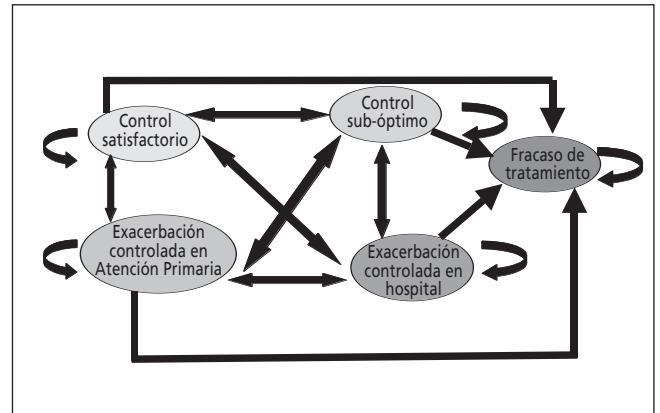


Fig. 4.- Exacerbaciones de una cohorte de pacientes asmáticos; representación según modelo de Markov (27). Nota: las flechas con doble sentido indican que la transición puede ser en ambas direcciones.

Un modelo de Markov es un modelo matemático programable informáticamente, que describe la evolución de una determinada enfermedad. Admite una representación gráfica que permite visualizar el progreso de la enfermedad, concretado en diferentes estados previamente definidos.

Los modelos de Markov han variado a lo largo de los años con el fin de adaptarse a la evolución y a los nuevos tratamientos. Necesitan además alimentarse de ciertos datos de forma que sus resultados se adapten a la realidad actual. En este sentido, será necesario disponer al menos de los siguientes datos:

—Probabilidades de transición entre los estados de salud.

—Probabilidades de aparición de complicaciones tales como: efectos adversos, cambio de estadio clínico y otras complicaciones en cada estado.

—Probabilidades de fallecimiento en cada estado.

—Utilización de recursos asociada a cada estado, y a cada complicación, y valoración monetaria de los recursos.

Estos datos básicos permitirán completar la estructura básica que luego podrá ser actualizada y alimentada con nuevos estudios.

La obtención de los resultados del modelo, puede resolverse de varias maneras (28):

—Simulación de cohortes; una cohorte hipotética de pacientes empieza en el modelo en cualquiera de los esta-

dos de la enfermedad; luego, los pacientes de dicha cohorte “se mueven” o evolucionan entre el resto de los estados de la enfermedad durante la duración del modelo. Los cambios entre estados tienen lugar con unas determinadas probabilidades –llamadas de transición–. El modelo calcula la proporción de la cohorte en cualquiera de los estados en un momento del tiempo, la duración media en cada estado y el coste de los recursos sanitarios usados. Los modelos Markovianos se basan en unos supuestos estrictos con respecto a la “memoria cero”, es decir, establecen que la probabilidad de transición depende del estado de salud en que se hallan los pacientes y no del tiempo que este dura, ni del motivo que les llevó a él. Se supone que todos los pacientes de un determinado grupo, o cohorte, tienen la misma probabilidad de evolucionar hacia otro estado.

La simulación funciona partiendo de un estado inicial, y para cada ciclo, la cohorte se va repartiendo entre los diferentes estados definidos, según las probabilidades de cada ciclo. Este proceso, se repite hasta llegar a un ciclo final en el que todos los individuos de la cohorte son absorbidos por un estado del que no pueden salir. La consecuencia promedio esperado para cada individuo (años de vida, semanas libres de síntomas, etc.), es igual a la acumulada para todos los individuos de la cohorte dividida por el número de componentes de la misma.

—Simulación tipo Montecarlo. Una cohorte de pacientes hipotéticos pasa, uno por uno, a través de los diferentes estados del modelo, con un generador de números aleatorios, que determina lo que le ocurre al paciente en cada ciclo del modelo. Finalmente, se resumen todas las variables de resultado para ese paciente y se procede con la simulación de un nuevo paciente en el estado inicial y así, sucesivamente, con cada uno de los pacientes de la cohorte. Los resultados agregados de todos los pacientes de la cohorte permiten la obtención de valores promedio para los distintos parámetros estudiados, así como medidas de dispersión de los mismos.

—Simulación de datos reales: bootstrapping o remuestreo. En los análisis de coste-efectividad, las variables sujetas a *incertidumbre* se examinan mediante el análisis de *sensibilidad* o pruebas estadísticas. En el caso de las pruebas estadísticas, el método adecuado es aquel mediante el cual se tienen en cuenta la distribución de los resultados y el tamaño de la muestra. Habitualmente se supone que los datos relativos a los costes están distribuidos simétricamente y que el coste medio está situado en un punto equidistante del valor máximo y mínimo. Cuando los resultados están distribuidos asimétricamente, el coste medio está distorsionado. Así, por ejemplo, los resultados farmacoeconómicos de comparar los costes de diferentes tratamientos pueden estar sesgados como consecuencia del elevado coste de los acontecimientos adversos que experimentan algunos pacientes, por lo que han de emplearse métodos estadísticos no paramétricos.

El “remuestreo” o muestreo reiterado, es un método estadístico no paramétrico en el cual se tiene en cuenta el sesgo o desviación de los resultados; por ello, resulta útil cuando las distribuciones son asimétricas, o cuando el tamaño de la muestra no es grande. Se puede emplear este método para calcular la distribución probable del cociente de coste-efectividad, o su intervalo de confianza.

Este método implica simulación de resultados. Por ejemplo, si en una base de datos tenemos datos de 30 pacientes, aleatoria y sucesivamente, se sustituyen en ella los de un paciente por los de otro, hasta que se obtiene un conjunto de datos ficticios sobre, pongamos por caso, 300 pacientes, la mayoría de los cuales figuran varias veces. El conjunto de datos así obtenido se emplea para realizar un cálculo estimativo de la distribución del cociente de coste-efectividad, el cual, a su vez, puede utilizarse para deducir el intervalo de dicho cociente (29).

—A través de una matriz algebraica. Se utilizan cuando las probabilidades de transición son constantes a lo largo del tiempo. En este caso el resultado del modelo puede calcularse de forma sencilla utilizando el cálculo matricial, mediante la realización de la llamada matriz fundamental, la cual determina el tiempo que previsiblemente prevalecerá un paciente en cada estado.

Esta resolución se aplicará cuando el número de no absorbentes (30) es limitado y proporciona una solución exacta de resultados.

La matriz fundamental (N) se calcula a partir de la de transiciones permitidas, eliminando la fila y la columna del estado absorbente (Tabla I).

Tabla I. Representación de una matriz fundamental

Periodo 1	Periodo n+1	
	Diálisis	Muerte
Diálisis	1-p	P
Muerte	0	1,0

$$(N) = (I - Q)^{-1}$$

I = matriz unitaria

(I - Q)⁻¹ Matriz invertida de la traspuesta de Q, siendo Q la matriz de las probabilidades transicionales de los estados no absorbentes.

En definitiva, siendo (I) la matriz unitaria (cuyos componentes son igual a 1 en la diagonal principal y 0 el resto de términos), la operación que se necesita realizar es la transposición de (Q) y posteriormente la inversión de la matriz (I-Q), interpretando luego el resultado de cada uno de los elementos de (N).

Así en el caso de una matriz 2X2 que sólo considera los estados sano y enfermo, se interpretaría de la siguiente forma:

A₁₁= número de ciclos que pasará cada individuo inicialmente sano en el estado sano antes de transicionar.

A₁₂= número de ciclos que pasará cada individuo inicialmente sano en el estado enfermo antes de transicionar.

A_{21} = número de ciclos que pasará cada individuo inicialmente enfermo en el estado sano antes de transicionar.

A_{22} = número de ciclos que pasará cada individuo inicialmente enfermo en el estado enfermo antes de transicionar.

Los resultados de una cadena de Markov con un estado de muerte serían:

$$P = \begin{bmatrix} Q & R \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Q = transición de los estados no absorbentes a no absorbentes (transiciones).

R = vector columna de las transiciones de estados no absorbentes a muerte ($Q = 1-p$).

Propiedades de la matriz N

— $N = (1-Q)^{-1} = I + Q + Q^2 + Q^3 + \dots$, donde I es la matriz identidad.

—Si $Q = 1-p$, $N = (I - (1-p)^{-1}) = 1/p$.

— n_{ij} . El interés principal de la matriz N en evaluación económica está en la interpretación de sus elementos n_{ij} , que representan el número medio de etapas (periodos) que un individuo que empieza en el estado i pasa en el estado j antes de morir.

Realmente, es difícil el cumplimiento en la práctica de las estrictas asunciones de las cadenas de Markov, especialmente la permanencia de la constancia en las probabilidades de transición a lo largo de los ciclos (debido a la complejidad de factores que pueden alterar la evolución del ciclo natural de una patología, modificando las estancias en los diferentes estados de la misma), lo cual hace que las cadenas de Markov, en cuanto a su aplicación al ámbito sanitario, queden relegadas a un ámbito meramente teórico, si bien existen ejemplos de su aplicación (22).

Las probabilidades de transición son las probabilidades de pasar de un estado de salud específico a otro. Para la obtención de las probabilidades suelen emplearse revisiones de la literatura o de bases de datos disponibles con información del evento a estudiar, calculándose mediante la fórmula:

$P_t = 1 - \sqrt[t]{1-Px}$: siendo P_t la probabilidad de transición en un tiempo determinado y Px la probabilidad de ocurrencia del suceso X.

Por ejemplo, si queremos calcular la probabilidad de transición de un estado al séptimo año ($t = 7$) siendo $4/29$ la probabilidad de ocurrencia, P_t para $t = 7$ sería:

$$P_t = 1 - \sqrt[7]{1-4/29} = 0,02$$

Vamos a estudiar a efectos pedagógicos un ejemplo de cadena de Markov de una cohorte de pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis (31,33): la representación gráfica de dicho modelo, vendría dado por el esquema presente en la figura 5.

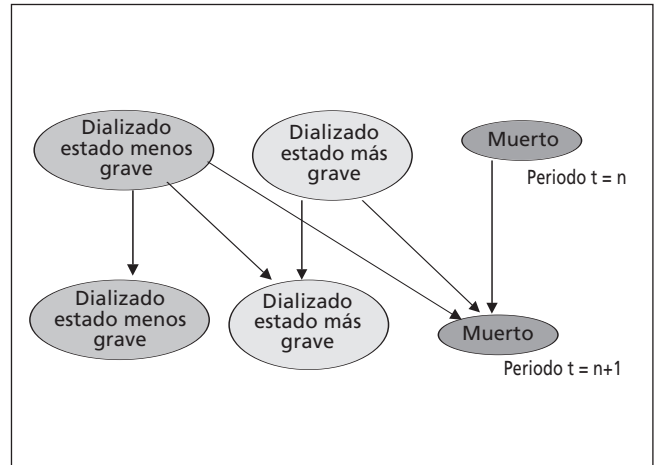


Fig. 5.- Representación gráfica de una cohorte de pacientes dializados.

Supongamos que en el caso de la diálisis, se consideran los estados de salud:

- Diálisis en pacientes menos graves.
- Diálisis en pacientes graves.
- Muerte (estado absorbente).

Todos los pacientes se encontrarían inicialmente en el estado menos grave y tienen, por ejemplo, las probabilidades de estabilidad, agravamiento o muerte que se detallan en la tabla siguiente, la cual representa la matriz de estados de salud a lo largo de un ciclo (ciclos anuales, por ejemplo).

La matriz de estados de salud vendría expresada por la tabla II.

Tabla II. Matriz de transición del caso de los pacientes con insuficiencia renal sometidos a diálisis

De \ A	Menos grave	Grave	Fallecimiento
Menos grave	0,70	0,20	0,10
Grave	0	0,85	0,15
Fallecimiento	0	0	1

La matriz de los estados no absorbentes, la obtenemos eliminando la fila y columna de, en nuestro caso, el único estado absorbente que en nuestro ejemplo sería la muerte, dicha matriz, vendría representada en la tabla III.

Tabla III. Matriz Q: matriz de los estados no absorbentes

De \ A	Menos grave	Grave
Menos grave	0,70	0,20
Grave	0	0,85

A esta matriz la llamaremos matriz Q.

La matriz fundamental de esta última sería, si recordamos el cálculo matricial, la obtenida de la siguiente manera: $N = (I - Q)^{-1}$

$$(I - Q) = \begin{vmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{vmatrix} - \begin{vmatrix} 0,70 & 0,20 \\ 0 & 0,85 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 0,30 & -0,20 \\ 0 & 0,15 \end{vmatrix}$$

Esta matriz se conoce como matriz traspuesta, y su matriz invertida sería la que construyésemos a partir de la fórmula de inversión de matrices 2x2, a partir de los siguientes cálculos:

Siendo a, b, c y d los elementos de una matriz dada, la invertida se construye de la siguiente forma:

$$\begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix} \rightarrow A_{11} = d / a*d-c*b; A_{12} = -b / a*d-c*b; A_{21} = -c / a*d-c*b y A_{22} = a / a*d-c*b$$

→ En nuestra matriz (I - Q), a = 0,30, b = -0,20, c = 0 y d = 0,15, sustituyendo estos valores y operando, obtendríamos la matriz:

$$(I - Q)^{-1} = \begin{vmatrix} 0,15/0,045 & 0,20/0,045 \\ 0/0,045 & 0,30/0,045 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 3,33 & 4,44 \\ 0 & 6,66 \end{vmatrix}$$

Dicha matriz representa:

$A_{11} = 3,33$ = años que permanecerá un enfermo menos grave en dicho estado antes de transicionar.

$A_{12} = 4,44$ = años que permanecerá un enfermo menos grave en dicho estado antes de transicionar al estado más grave.

$A_{21} = 0$ = años que permanece un enfermo en el estado grave antes de transicionar al menos grave.

$A_{22} = 6,66$ = años que pasa un enfermo grave en el estado más grave.

En realidad, la probabilidad de evolución de la enfermedad o de recuperación puede que varíe según los antecedentes de cada paciente. Para los casos más complejos se emplea la simulación de Montecarlo. Este método tiene la ventaja de que puede aplicarse a pacientes que se hallan en un determinado estado y cuyos antecedentes previos son distintos, así como a supuestos más complejos (variación de la probabilidad de transición de ciertas poblaciones).

Los estados vienen determinados aleatoriamente por las probabilidades de transición, mediante un generador de números aleatorios (una función que genere números uniformes en el intervalo entre 0 y 1 se considera óptima). Cada estado de salud definido en el modelo tiene asociados determinados parámetros, tanto de costes (consumo de recursos), como de efectividad (supervivencia, eficacia clínica) medidas en las unidades pertinentes (36).

Utilidades de los modelos de Markov

Los modelos de Markov resultan especialmente adecuados para la modelización de acontecimientos repetitivos (la cefalea) o la evolución de enfermedades crónicas (hepatitis B o la infección causada por el VIH), en los que se pueden evidenciar etapas de evolución claras y bien establecidas (32).

Desde el punto de vista de la evaluación económica en salud, los modelos de Markov han sido ampliamente utilizados en el caso de enfermedades crónicas muy prevalentes como la infección por VIH (20), insuficiencia renal (32), asma (34), diabetes (35), osteoporosis (36), artritis reumatoide (37), EPOC (24), hipertensión arterial (38) o trasplantes (39), cáncer (40), estrategias vacunales (41), hepatitis B crónica (42), úlcera péptica (43), insuficiencia cardiaca (44), depresión (45), esclerosis múltiple (46), sepsis (47), hepatitis C (48) o epilepsia (49).

Software

Hoy en día existen diferentes paquetes informáticos que se usan tanto para la construcción y resolución de modelos de Markov, como para generar análisis coste-efectividad de dichos modelos que faciliten la toma de decisiones.

Los paquetes más usados en el entorno sanitario son: DATA, Decisión-Maker y SMLTREE (51). El uso de dichos software ha venido a facilitar la construcción de árboles de decisión complejos derivados de estos modelos. Sin embargo, siguen desarrollándose modelos complejos y muy completos en entornos menos sofisticados como: lenguajes de programación (C++), en paquetes estadísticos programables como SAS™, o incluso en hojas de cálculo tipo EXCEL™ (27).

CONCLUSIONES

El uso de técnicas de modelización viene a llenar los espacios no cubiertos por los ensayos clínicos, tanto por su corta extensión temporal, como por la ausencia de datos clínicos de resultados finales (no subrogados), de la patología estudiada, así como la necesidad de integrar la información económica en un entorno de asistencia sanitaria de recursos limitados. Todo ello justifica el uso de los modelos como apoyo a la toma de decisiones, o incluso facilitar a decisores y descriptores información sobre diferentes opciones de tratamiento y sus posibles resultados (50).

Por lo tanto, los modelos ayudan a tomar decisiones, a integrar decisiones clínicas en la práctica, a apoyar nuevas normativas o a documentar la selección farmacoterapéutica más eficientemente (13).

Los modelos de Markov son un tipo de modelo matemático de uso cada vez más extendido como herramienta de apoyo en la evaluación económica, ya que su versatilidad permite usarlos en patologías crónicas o en aquellas situaciones o problemas de salud que presentan recurrencias (exacerbaciones, agudizaciones de procesos crónicos). Ambas situaciones son las que consumen más cantidad de recursos en los sistemas sanitarios, por lo que resulta de gran interés para los decisores.

La transparencia y la calidad del modelo empleado deben asegurarse a través de su validez conceptual, la solvencia de sus fuentes y un diseño según las revisiones aceptadas internacionalmente (19-21). Su reproducibilidad, así como una validación transparente (51), ha de ser una exigencia fundamental, así como la realización de un completo análisis de incertidumbre de las variables críticas del modelo (justificando su selección y los rangos decididos para el análisis). Además, la construcción, de escenarios cuantitativos argumentados y utilizables en la toma de decisiones para los responsables sanitarios, debe ser también un elemento consustancial a los modelos, ya que aumentará su aplicabilidad. Por último, el incremento de la tendencia a requerir evaluaciones económicas como parte de los procesos de aprobación y reembolso de

nuevos fármacos, incrementará el uso de modelos en este ámbito (52-54).

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece la lectura crítica y recomendaciones de los revisores de la revista y de las personas que a continuación detalla. En buena parte lo positivo que se pudiera extraer se debe a sus enseñanzas y/o consejos. Las posibles imprecisiones son responsabilidad única del autor.

—Santiago Rubio Cebrián y Dr. Antonio Iñesta García de la Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III.

—Dr. Jaume Puig Junoy. Departamento de Economía y Empresa de la Universidad Pompeu y Fabra.

—Olatz Ibarra. Unidad de Farmacia Ambulatoria. Servicio de Farmacia. Hospital de Galdakao.

—Íñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico Comunitario de Forua (Vizcaya).

El autor agradece la colaboración de Dolores Asenjo Tornell en la búsqueda bibliográfica, así como el aliento de los que trabajan a su lado.

Bibliografía

- Davis Peter, Gribben Barry. Prescripción racional y variabilidad entre médicos. En 37-46. Series divulgativas SEFAP 1996; 1: 37-46.
- Instituto nacional de la salud. Memoria Insalud año 2000. Madrid: Insalud, 2001.
- F. Antofianzas. El consumo de medicamentos: políticas y pacto social. Gaceta Sanitaria 2000; (14) 2: 93-6.
- Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el SNS durante 1998. Inf Ter del Sist Nac de Salud 1999; (23) 5: 144-9.
- Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el SNS durante 1998. Inf Ter del Sist Nac de Salud 2000; (24) 3: 73-6.
- Puig Jaume. Reptes en la gestió de la prestació farmacéutica. Fulls Econòmics 33. Noviembre 1999; 6-13.
- Brosa Riestra M. La utilidad de la modelización clínico-económica en la Investigación de Resultados en Salud, en: La investigación de resultados en salud. En: Badia X. Barcelona: Edimac, 2000. p. 119-33.
- Auray J-P, Béresniak A, Claveranne J-P, Duru G, Murillo C. Diccionario comentado de economía de la salud. Barcelona: Masson, 1998. p. 221.
- Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. Farm Hosp 2000; 24 (4): 241-7.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Recogida y análisis de datos. En: Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. Madrid: Editorial Díaz de Santos, 2001. p. 276-81.
- Nuijten MJC, Strazewski J. Applications of modelling studies. Pharmacoeconomics 1998; 13 (3): 289-91.
- Keech M. Using Health Outcomes data to inform decision-making. A pharmaceutical industry perspective. Pharmacoeconomics 2001; 19 (Supl. 2): 27-31.
- DiMasi JA, Caglarcan E, Wood-Armany M. Emerging role of Pharmacoeconomics in the research and development decision-making process. Pharmacoeconomics 2001; 19 (7): 753-66.
- Bakst A. Pharmacoeconomics and the formulary decision-making process. Hosp Formul 1995; 30: 42-50.
- Chi Tsuem Lim M, Vacani P, Drummond MF. Economic analysis with Clinical trials. Applied Clinical Trials 1995; 11: 61-6.
- Ringdal N, Chuchalin A, Chovan L, Tudoric N, Maggi E, Withehead PJ. Evaluation of different inhaled combination therapies (EDICT): a randomised, double-blind comparison of Seretide™ (50/250 µg) bd Diskus™ vs. formoterol (12 µg bd) and budesonide (800 µg bd) given concurrently (both via Turbuhaler™) in patients with moderate-to-severe asthma. Respir Med 96 (2002); 851-61
- Sánchez L, Lee JT. Applied pharmacoeconomics: modeling data from internal and external sources. Am J Health-Syst-Pharm 2000; 57: 146-58.
- Buxton MJ, Drummond MF, Van Aut. BA, Prince R L, Sheldon T A, Szucs T, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. Health Econ 1997; 6: 217-27.
- Halpern MT, Luce BR, Brown RE, Geneste B. Health and economic outcomes modelling practices: a suggested framework. Value Health 1998; 1: 131-47.
- Khan ZM, Miller DW. Modeling economic evaluation of pharmaceuticals: manipulation or valuable tool? Clin Ther 1999; 21: 896-908.
- Milne RJ. Pharmacoeconomics models in Disease Management. A Guide for the novice or the perplexed. Dis Manage Health Outcomes 1998; 4 (3) 120-34.
- Hussein R, Al-Khalidi, Schindell J. Application of a continuous-time Markov chain to a preclinical study. Drug Information Journal 1997; 31: 607-13.
- Longini IM, Scott Clark W, Gardner LI, Brundage JF. The dynamics of CD4 T-lymphocyte decline in HIV-infected individuals: a Markov modelling approach. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes 1991; 4: 1141-7.
- Figueras M, Brosa M, Gisbert R. El coste de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en España. Rev Esp Farmacocon 1999; 6: 33-43.
- Wayne WL. Operations Research, Applications and Algorithms. Third Edition. Belmont: Duxbury Publishers, 1994.

26. Briggs AH, Sculpher M. An introduction to Markov Modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998; 13 (4): 397-409.
27. Price MJ, Briggs AH. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of asthma management strategies. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (3): 183-94.
28. Brennan A, Akehurst R. Modeling in health economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2000; 17 (5): 445-59.
29. Graf Von der Schulemburg JM, Keilhorn A, Antoñanzas F. *Manual de economía de la salud*. Madrid: GlaxoSmithKline, 2002. p. 182-3.
30. Rubio Cebrián S. Estudios de farmacoeconomía a través de modelos basados en el análisis de decisión. En: Domínguez-Gil A, Soto J. *Farmacoeconomía e investigación de resultados en salud, principios y prácticas 1ª Edición*. Madrid: Real Academia de Farmacia, 2002. p. 263-79.
31. Puig-Junoy J. Presentación sobre modelos de Markov del módulo Evaluación Económica. Master en Economía de la Salud. Barcelona: Universidad Pompeu y Fabra, 2000-2001.
32. Briggs AH, Sculpher M, Buxton MJ. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ* 1994; 3: 95-104.
33. Sonnenber FA, Beck JR. *Markov Models in Medical Decisions Making. A Practical Guide*. Medical Decision Making 1993; 13: 322-38.
34. Rodríguez Barrios JM, Sondhi S. Economic Evaluation of Salmeterol/Fluticasone propionate combination versus Budesonide/Formoterol in Spain. *Eur Respir J* 2003; 28 (Supl. 45): 356s; (A 2255).
35. Lamotte M, Annemans L, Lefever A, Nechwlput M, Masure J. A health economic model to asses the long-term effects and cost-effectiveness of orlistat in obese type 2 diabetic patints. *Diabetes Care* 2002; 25 (10): 1899-900.
36. Coyle D, Cranney A, Lee KM, Welch V, Tugwell P. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women; use of a Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2001; 19 (5 pt 2): 565-75.
37. Wong JB, Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis *Am J Med* 2002; 113 (5): 400-8.
38. Hogan TJ, Elliott WJ, Seto AH, Bakris GL. Antihypertensive treatment with or without benazepril in patients with chronic renal insufficiency: a US economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (1): 37-47.
39. Cheng Steve J, Pratt DS, Freeman RB, Kaplan MM, Wong JB. Living-donor versus cadaveric liver transplantation for non-resectable small hepatocellular carcinoma and compensated cirrhosis: a decision analysis. *Transplantation* 2001; 725; 861-68.
40. Lewis JD, Brown A, Localio R, Schwartz JS. Initial evaluation of renal bleeding in young persons: a cost effectiveness analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 99-110.
41. Jacobs RJ, Koff RS, Meyerhoff AS. The cost effectiveness of vaccinating chronic hepatitis C against hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 427-34.
42. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost effectiveness analysis of Lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics* 2000; 17 (5): 409-27.
43. Manson J, Axon ATR, Forman D, Duffett S, Drummond M, Fletbower CR, et al. The cost-effectiveness of population *Helicobacter pylori* screening and treatment: a Markov model using economic data from randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 559-68.
44. Delea TE, Vera-Llonch M, Richner RE, Fowler MB, Oster G. Cost-effectiveness of carvedilol for health failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 890-6.
45. Nuijten MJC, Hardens M, Souetre E. A Markov process analysis comparing the cost effectiveness of maintenance therapy with citalopram versus Standard therapy in major depression. *Pharmacoeconomics* 1995; 8 (2): 159-68.
46. Nuijten MJ, Hutton J. Cost effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value in Health* 2002; 5: 49-54.
47. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel RP. The Dynamics of Disease Progression in Sepsis: Markov Modeling describing the natural hystory and the likely impact of effective anti-sepsis agents. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 27: 185-90.
48. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Wong JB, Esteban R. Cost-effectiveness of combination therapy for naïve patients with chronic Hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2000; 33: 651-8.
49. Ramak E, Hutton J, Price M, Reeters K, Adrianssen J. A markov model of treatment of newly diagnosed epilepsy in the UK. An initial assesment of cost-effectiveness of Topriamate: Publised On-line. *Eur. Journal of Health Economics*. Mayo 2003 (en prensa).
50. Robert M, Stephen G, Pauker M. The Markov Process in medical Prognosis. *Med decis Making* 1983; 3: 419-45.
51. Kuntz KM, Weinstein MC . Modelling in economic evaluation. In Drummond M and McGuire A. *Economic Evaluation in Health Care, merging the theory with practice*. Oxford, UK. OHE Oxford University Press, 2001. p. 8.
52. Lang DL, Lopert R, Hill SR. Use of pharmacoeconomic in prescribing research. Part 5: modelling beyond clinical trials. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2003; 28: 433-9.
53. Siebert Uwe. When should decision-analytic modeling be used in the economic evvaluations of heath care? *Eur J Health Econom* 2003; 4: 143-50.
54. Drummond MF. The use of health economic information by reimbursement authorities. *Rhrumatology* 2003; 42 (Supl. 3): 60-3.