

Métodos de análisis de la incertidumbre

R. Ferriols* y M. Alós

Servicio de Farmacia, Hospital General de Castellón, Castellón, España

PALABRAS CLAVE

Análisis
coste-efectividad;
Incertidumbre;
Evaluación
farmacoeconómica

Resumen La actual situación de restricción presupuestaria en los sistemas sanitarios ha provocado que la toma de decisiones esté cada vez más influenciada por los estudios de evaluación económica. No obstante, la incertidumbre en los parámetros empleados en los modelos farmacoeconómicos es inevitable y puede afectar a las conclusiones alcanzadas. El objetivo de este artículo es revisar los principales métodos propuestos para cuantificar la incertidumbre inherente a las evaluaciones farmacoeconómicas aplicadas a las tecnologías sanitarias. Los métodos probabilísticos de análisis de la incertidumbre como la simulación de Monte Carlo, el método de muestreo repetitivo o el método de Fieller proporcionan las estimaciones farmacoeconómicas más precisas. Otras alternativas a estos métodos son el cálculo de la curva de aceptabilidad de coste-efectividad o el beneficio neto sanitario. Igualmente, es posible estimar el impacto económico de la incertidumbre en los modelos farmacoeconómicos empleados en el proceso de toma de decisiones mediante la obtención del denominado valor de la información perfecta.

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

KEYWORDS

Cost-effectiveness
analysis;
Uncertainty;
Pharmacoeconomic
evaluation

Methods for analyzing uncertainty

Abstract Current budgetary restrictions in health systems have increased the influence of economic evaluation studies on decision making. Nevertheless, uncertainty about the parameters used in pharmacoeconomic models is inevitable and may affect the conclusions drawn. The present article aims to review the main methods proposed to quantify the uncertainty inherent in pharmacoeconomic evaluations applied to health technologies. The most accurate pharmacoeconomic estimations are obtained by probabilistic methods of uncertainty analysis such as Monte Carlo simulation, repetitive sampling and the Fieller method. Alternatives to these methods are calculation of the cost-effectiveness acceptability curve or net health benefit. Equally, the economic impact of uncertainty in the pharmacoeconomic models used in the decision-making process can be estimated by obtaining what is known as the value of perfect information.

© 2011 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ferriols_raf@gva.es (R. Ferriols).

Las actuales condiciones de restricción presupuestaria en los sistemas sanitarios ha llevado a que el proceso de toma de decisiones dirigido, fundamentalmente, por el efecto clínico de las estrategias terapéuticas, se vea cada vez más influenciado por la evidencia derivada de los estudios de evaluación económica con los que se trata de identificar aquellas terapias que aporten mayor valor, tanto desde el punto de vista de la efectividad como del coste. El objetivo es reducir el denominado coste-oportunidad, entendido como el coste de la inversión de los recursos disponibles a costa de las posibles inversiones alternativas, o el valor que se pudiera haber obtenido con una dedicación diferente de los recursos.

Estos estudios se pueden realizar a partir del desarrollo de modelos farmacoeconómicos deterministas, que asumen certeza en relación al valor de los parámetros evaluados, o modelos estocásticos, en los que se asume incertidumbre en el resultado obtenido debido a la variabilidad asociada a la información empleada. Las causas de incertidumbre son de diferente origen, así pueden proceder de los datos de efectividad o de costes aplicados que se obtienen de fuentes bibliográficas o del propio entorno donde se realiza el estudio, y suelen estar asociados a errores o sesgos derivados de los procedimientos de selección y seguimiento de los pacientes, de la información recibida por inducción de los observadores o entrevistadores, etc.¹

Así pues, la incertidumbre en la evaluación farmacoeconómica parece inevitable y suele estar presente tanto en la información relacionada con los costes como en los resultados. Por tanto, un estudio farmacoeconómico debe ser capaz de identificar los parámetros asociados a incertidumbre y cuantificarla.

El objetivo de este trabajo es revisar los diferentes métodos propuestos para el análisis de la incertidumbre en las evaluaciones farmacoeconómicas.

Métodos de análisis de la incertidumbre en las evaluaciones farmacoeconómicas

Análisis de sensibilidad

Tradicionalmente, la incertidumbre en las evaluaciones farmacoeconómicas ha sido analizada mediante la realización de los análisis de sensibilidad (AS).

El AS es una técnica que permite observar la variabilidad del resultado principal mediante la variación de los distintos parámetros incluidos en el análisis. De este modo, se identifica la influencia de los parámetros en el resultado final obtenido.

El AS puede ser univariante, multivariante, de escenarios o extremos y umbral.

El AS univariante consiste en modificar sólo el valor de un parámetro y ver cómo afecta al resultado del análisis farmacoeconómico. En un estudio coste-efectividad se observaría la variación en el índice coste-efectividad incremental (CEI), definido como el cociente entre la diferencia de costes entre las alternativas evaluadas y la diferencia de efectividad ($\Delta C / \Delta E$) para los diferentes valores que puede adoptar el parámetro evaluado. Este proceso se repite con cada uno de los parámetros asociados a incertidumbre, de tal forma que se obtendrían tantos CEI como parámetros

evaluados². La figura 1 muestra cómo varía el índice coste-efectividad de dos protocolos de tratamiento de tocólisis según el valor asignado a la probabilidad de producir edema de pulmón. Cuando la probabilidad es superior a 0,1 el protocolo A presenta un índice coste-efectividad superior al protocolo B³.

Este tipo de análisis es el más habitual, pero presenta claras limitaciones. Normalmente, infravalora la incertidumbre global respecto al CEI, pues suele existir alguna correlación en la variación de los parámetros incluidos en los modelos farmacoeconómicos. Por ejemplo, una menor efectividad en el tratamiento podría estar asociado con un mayor número de visitas médicas y exploraciones complementarias, y por tanto un mayor coste final del tratamiento. Además, hay que considerar que la variabilidad del CEI es mayor que la variabilidad, independiente, de los costes y de los efectos⁴.

El AS multivariante consiste en la modificación simultánea de dos o más parámetros.

El AS de escenarios se basa en comparar los efectos que se producen en el resultado final cuando se fijan los peores (peor escenario posible: los costes más elevados y los peores resultados en salud esperables) y los mejores valores (mejor escenario posible: los costes más bajos y los mejores resultados en salud esperables) de varios parámetros simultáneamente.

El AS umbral se basa en identificar el valor límite de un determinado parámetro que hace que el resultado obtenido se invierta. Por ejemplo, en un estudio donde se realizó la evaluación farmacoeconómica de la asociación del ácido polínico y el 5-fluorouracilo en el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado se realizó un análisis de sensibilidad umbral para calcular los valores límite de las variables del modelo (coste y supervivencia) que producirían un índice coste-efectividad superior a 45.000 € por año de vida ganado (AVG), que se consideró como el valor umbral por encima del cual la medida no sería coste-efectiva. En este caso, la adición del ácido fólico a los esquemas de monoterapia con 5-fluorouracilo dejaría de ser coste-efectiva, cuando la diferencia de coste entre ambos tratamientos fuese ocho veces superior a la detectada o bien que la diferencia en la supervivencia fuese un 40% inferior⁵.

Estimación de los intervalos de confianza del coste-efectividad incremental

Los estudios coste-efectividad son los más habituales en farmacoeconomía. En estos casos el resultado principal se expresa como coste-efectividad incremental calculado como el cociente entre el coste incremental de las dos alternativas evaluadas respecto a la efectividad incremental de las mismas. Así pues, en los ensayos clínicos donde se evalúan efectos y costes los resultados se deben expresar con un valor de tendencia central (valor medio) asociados a una medida de dispersión o variabilidad (intervalos de confianza del 95% IC95%). Cuando interpretamos la eficacia de dos tratamientos en un ensayo clínico, no nos fijamos en la diferencia de eficacia entre los tratamientos, sino en los IC95% asociados a esa diferencia. Si el riesgo relativo entre ambos es muy elevado, por ejemplo de 2,2, y su IC95% es muy amplio (0,7-3,7), concluimos que no existen diferencias significativas entre ellos. Algo similar ocurriría en la interpretación de los CEI. Si al comparar el tratamiento A respecto al B, el $CEI_{A,B}$ es de 30.000 €/año

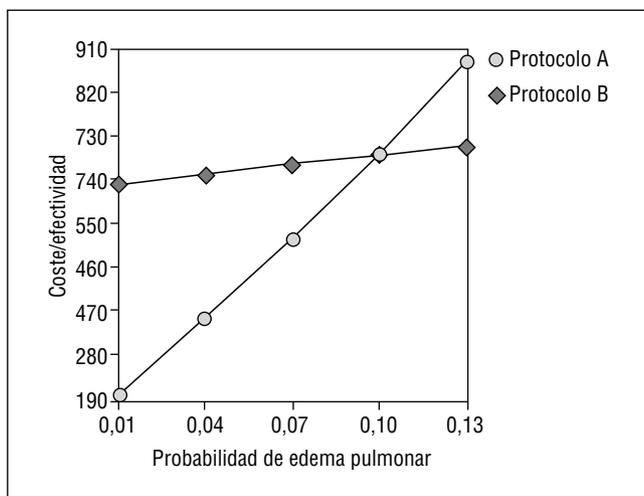


Figura 1 Análisis de sensibilidad univariante. La variable evaluada es la probabilidad de edema de pulmón asociada a la utilización de cada uno de los protocolos.

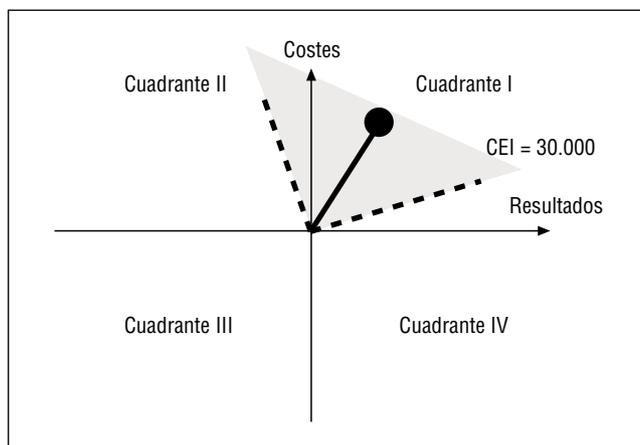


Figura 2 Representación en el plano coste-efectividad del índice coste-efectividad incremental, CEI (línea punteada), y su intervalo de confianza al 95%(zona sombreada).

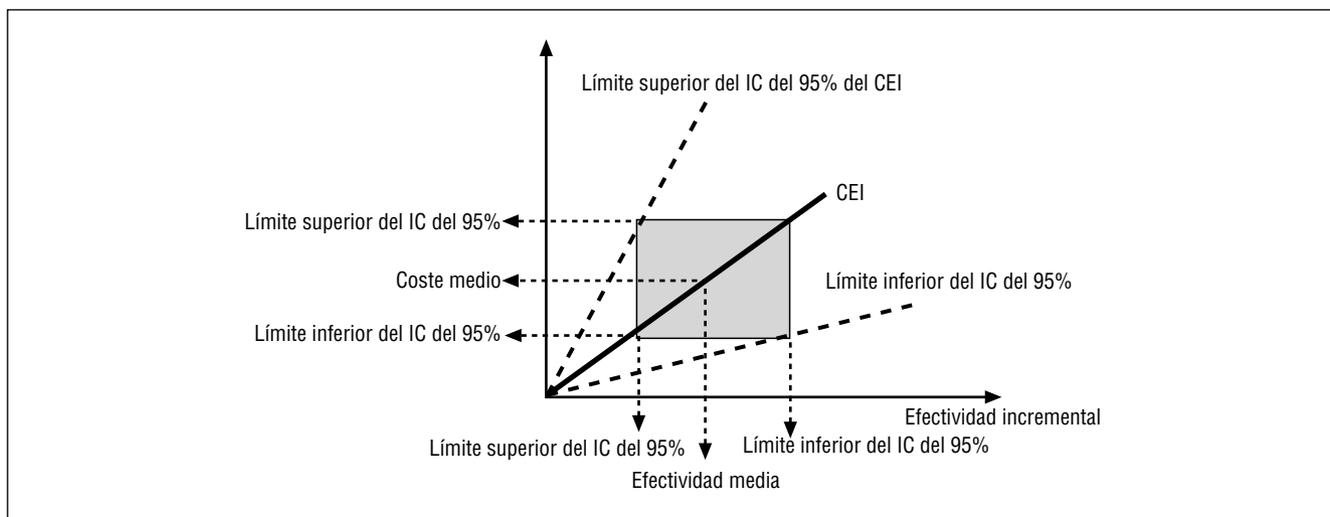


Figura 3 Representación de la caja de confianza en el plano coste-efectividad. CEI: coste efectividad incremental; IC: intervalo de confianza.

de vida ganado, no podemos afirmar que el tratamiento A es más eficiente que el B, aunque se sitúe en el cuadrante I del plano coste-efectividad (fig. 2). Este valor central está asociado a incertidumbre y variabilidad, y es necesario cuantificarla. La figura 2 muestra los IC95% de este resultado. Como se observa, el CEI_{A-B} tiene la misma probabilidad de estar situado en el primer cuadrante, donde la opción A sería más eficiente, como en el II, donde la opción B sería la de elección.

Así pues, la toma de decisiones a partir del valor del CEI no debe estar basada únicamente en la estimación puntual del mismo. Es necesario el análisis de la precisión asociada a dicha estimación^{6,7}. Han sido propuestas diferentes técnicas para el cálculo de los IC95% del CEI. En este artículo veremos las principales características de algunos de ellos, pero otros métodos, como los basados en estimaciones bayesianas, quedan fuera del objetivo del mismo.

Método de la caja de confianza (Confidence Box)

Este método calcula los límites de confianza del CEI a partir del cálculo, de forma independiente, de los IC95% para el coste y la efectividad. El límite inferior del IC95% del CEI se define como el límite inferior del IC95% de los costes dividido por el límite superior del IC95% de los efectos. El límite superior del IC95% del CEI se define como el límite superior del IC95% de los costes dividido por el límite inferior del IC95% de los efectos^{2,8}.

Gráficamente, se puede obtener del siguiente modo: 1) calcular el IC95% del coste incremental; 2) calcular el IC95% de la efectividad incremental; 3) dibujar la "caja" formada por los cuatro límites de los dos IC95% calculados; y 4) los IC95% del CEI vienen definidos por los segmentos que unen el valor cero (origen) con los extremos, norte y sur, de la caja (fig. 3).

No obstante, hay que recordar que los IC95% reflejan el error tipo I o error α , es decir, la probabilidad de que el verdadero valor del parámetro esté fuera del IC95%. Por tanto, la probabilidad de que el verdadero valor esté incluido en el IC95% sería su complementario $(1-\alpha)$. La probabilidad de que se produzca en los dos parámetros evaluados, costes y efectos, sería $(1-\alpha) \times (1-\alpha)$, es decir, aproximadamente, el 90% y no el 95%.

Este método considera que la variación en los costes y los efectos son independientes, cuando tal como se ha comentado anteriormente, no suele ser cierto. Los IC95% se calculan asumiendo la ausencia de correlación. Algunos autores consideran que el IC95% de CEI calculado con este método es demasiado amplio debido a que no tiene en cuenta la forma elíptica de la distribución bivalente, consecuencia de la citada correlación. El método propuesto por Van Hout et al, de las elipses de confianza asume que la distribución conjunta del coste y la efectividad incremental es elíptica, y sigue una distribución normal bivalente⁹.

Método de remuestreo con repetición (bootstrapping)

Es un método estocástico no paramétrico. No requiere conocer la distribución de los parámetros, y es especialmente adecuado cuando el tamaño muestral es pequeño¹⁰.

Asume que la muestra inicial (M_0) equivale a la población y forma un elevado número de submuestras (M_1, M_2, \dots, M_n) del mismo tamaño muestral que la inicial, obtenidas de forma aleatoria y con reemplazamiento de los datos. Al final, se obtiene un determinado número de remuestreos (alrededor de 1.000), y para cada uno de éstos se obtiene el CEI. Veamos cómo se realizaría con un ejemplo hipotético.

Spongamos que queremos calcular el CEI y su IC95% de los tratamientos A y B, que fueron administrados a n_A y n_B pacientes, respectivamente. Conocemos el coste (C) y la efectividad (E) para cada uno de los pacientes que reciben el tratamiento ($C_{A1}, \dots, C_{An}; E_{A1}, \dots, E_{An}$ y $C_{B1}, \dots, C_{Bn}; E_{B1}, \dots, E_{Bn}$). Los pasos a seguir son (fig. 4):

1. Se genera una muestra al azar de pares de valores de coste y efectividad del mismo tamaño muestral para cada uno de los grupos evaluados (n_A y n_B), con reemplazamiento (los valores pueden repetirse).
2. Se calcula el coste medio y la efectividad media de cada submuestra.
3. Se calcula el CEI de la submuestra.
4. Se repite el proceso al menos 1.000 veces, de tal forma que se obtienen 1.000 valores de CEI que permiten estimar la distribución y los IC95%.

Existen diferentes métodos para identificar el IC95%. El método de los percentiles es uno de los más sencillos pero no es tan exacto como otros métodos. Se basa en ordenar de forma ascendente los 1.000 valores del CEI obtenidos en cada submuestra. Los límites del IC95% corresponden a los percentiles 25 y 95, es decir, los números 26 y 975 de la serie ordenada⁸. La discusión completa de los diferentes métodos propuestos excede el objetivo de este trabajo.

La figura 5 muestra la forma gráfica de presentar los resultados de un análisis de remuestreo con repetición.

Este método implica conocer los valores individuales coste y efectividad de cada una de las observaciones (pacientes) que forman la muestra.

Método de Fieller

Se trata de una aplicación del teorema de Fieller. El cálculo de los IC95% del CEI se basa en que el numerador (ΔC) y el denominador (ΔE) tienen una distribución normal bivalente. La principal limitación de este método se produce cuando la efectividad incremental no es significativamente distinta de cero, produciendo intervalos infinitos. Su aplicación requiere conocer el valor del ΔC , el ΔE , la varianza de ΔC y ΔE y la covarianza entre ellos^{6,11,12}.

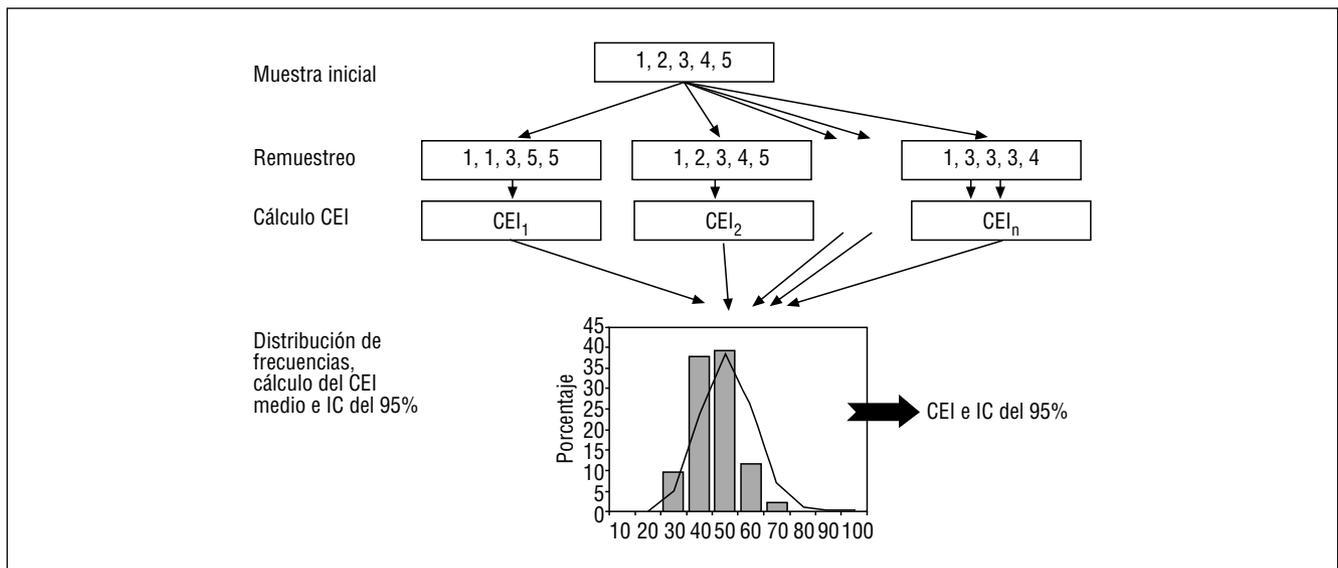


Figura 4 Etapas para la obtención del coste-efectividad incremental medio (CEI) e intervalos de confianza del 95%(IC95%) en una muestra mediante el método de remuestreo con repetición.

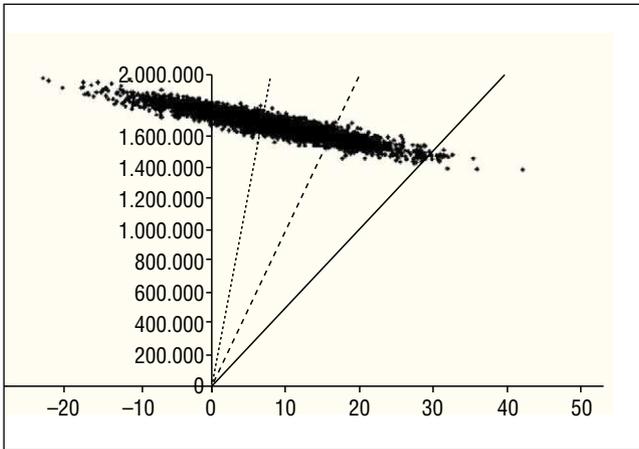


Figura 5 Resultados de un análisis de remuestreo con reemplazamiento. Cada par de puntos representa una submuestra para la que se obtiene el coste y la efectividad incremental. Las rectas representan el coste-efectividad medio incremental (—) y los límites superior (•••) e inferior (___) del intervalo de confianza al 95%

Simulación de Monte Carlo

Es un método estocástico. Mediante números aleatorios genera diferentes escenarios, resultado de las combinaciones de los posibles valores de las variables introducidas en el modelo según su distribución de probabilidad. El método se

llamó así en referencia al Casino de Monte Carlo por ser “la capital del juego de azar”.

Permite modificar todas las variables de interés simultáneamente y generar IC95% del coste, del efecto o del CEI.

Básicamente, este método asigna a cada una de las variables inciertas del modelo, no un único valor, sino un rango de valores y la probabilidad de que tome cada uno de estos valores (distribución). Una vez definido el modelo (en general, mediante árboles de decisión o cadenas de Markov), se realiza la simulación de Monte Carlo, asignando aleatoriamente el valor a cada una de las variables definidas como inciertas (dentro del rango especificado para cada una). Con un número suficiente de iteraciones (cantidad de veces que se asignan valores a las diferentes variables aleatorias), el valor obtenido representa la media de una distribución de probabilidades de un conjunto definido de valores posibles tanto para las variables inciertas (coste y efectividad) como para el resultado final (CEI)^{8,11}. Con este conjunto de valores se puede calcular el IC95% de los resultados obtenidos. Este proceso se representa en la figura 6.

Este método se suele utilizar cuando el modelo farmacoeconómico es complejo o existe incertidumbre en varios parámetros. Una simulación estándar incluye alrededor de 10.000 evaluaciones del modelo. Realmente, la simulación de Monte Carlo únicamente genera una muestra aleatoria a partir de las probabilidades de distribución de las variables incluidas en el modelo, y posteriormente se aplican a esta muestra aleatoria los métodos de inferencia estadística necesarios.

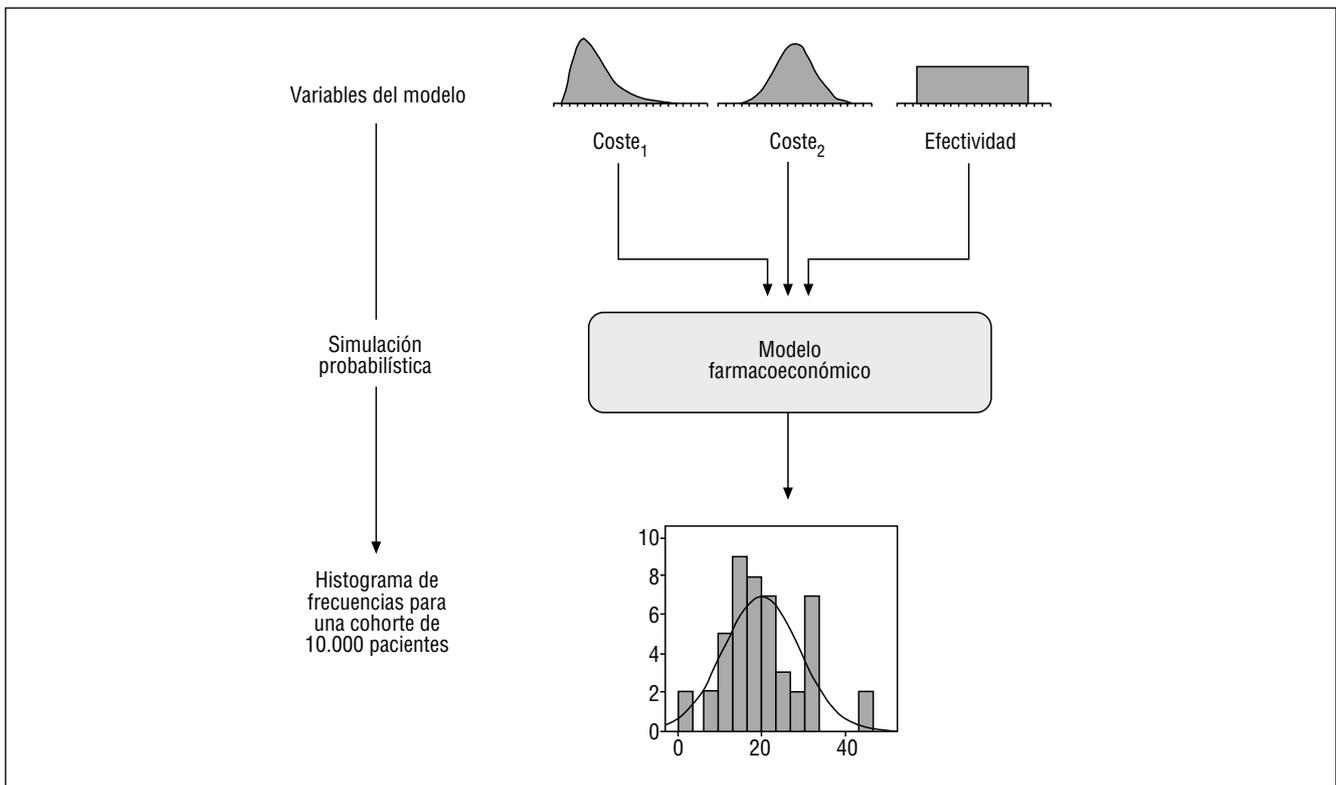


Figura 6 Etapas para la obtención del coste-efectividad incremental medio (CEI) e intervalos de confianza del 95%(IC95%) en una muestra mediante simulación de Monte Carlo.

Curva de aceptabilidad

La toma de decisión entre dos posibles alternativas, desde el punto de vista de la eficiencia, dependerá del máximo coste por unidad de efectividad que estemos dispuestos a pagar. Es decir, del máximo valor de CEI aceptable (CEI_A). Las alternativas con un CEI inferior al CEI_A serán las preferidas.

Los métodos presentados anteriormente para el análisis de la incertidumbre e IC95% presentan alguna limitación metodológica. Por ello, ha sido propuesto el cálculo del beneficio neto incremental (BNI) como una alternativa al CEI.

EL BNI se expresa en unidades monetarias y se define como el producto del CEI_A por la diferencia entre la efectividad incremental menos el coste incremental entre las alternativas evaluadas (ecuación 1):

$$BNI = CEI_A \times \Delta E - \Delta C \quad \text{Ecuación 1}$$

Valores positivos del BNI indicarán preferencia por la nueva alternativa, pues en estos casos el CEI_A será mayor que el CEI, tal como se deduce a continuación:

$$BNI = CEI_A \times \Delta E - \Delta C > 0 \Rightarrow CEI_A > \Delta C / \Delta E \quad \text{Ecuación 2}$$

A diferencia del CEI, la varianza del BNI, en una muestra suficientemente grande, presenta una distribución normal. No obstante, dada la dificultad de fijar el valor del BNI, es recomendable obtener la denominada curva de aceptabilidad coste-efectividad. Esta curva indica la probabilidad de que una intervención presente una relación coste-efectividad favorable en función del valor asignado a la disponibilidad a pagar por unidad de efectividad^{8,13}. Se obtiene representando, gráficamente, la probabilidad de obtener un BNI positivo para un intervalo de valores de CEI_A . La figura 7 muestra una representación gráfica de una curva de aceptabilidad coste-efectividad.

Cuando el que decide no está dispuesto a pagar nada por aumentar la efectividad, el CEI_A sería cero, y gráficamente coincidiría con la ordenada en el origen de la curva de aceptabilidad. Igualmente, se puede considerar un valor crítico el valor de CEI_A que se asocia a una probabilidad de BNI del 50%

El valor de la información perfecta

En algunas evaluaciones farmacoeconómicas la estrategia seleccionada en función del modelo construido puede no ser la óptima. En estos casos, se incurre en una pérdida o coste de oportunidad asociada a la decisión tomada, definida como la diferencia entre el máximo beneficio neto alcanzable (con información perfecta, sin incertidumbre) y el beneficio neto asociado a la estrategia seleccionada. Es evidente que cuanto más información tengamos del modelo se reducirá la posibilidad de tomar una decisión errónea y aumentará el beneficio de la sociedad.

El valor de la información perfecta (VIP) es el valor máximo que el decisor querría pagar para eliminar toda la incertidumbre en la decisión. Puede considerarse como una medida del impacto económico de la incertidumbre en el proceso de decisión^{14,15}.

El cálculo del VIP requiere conocer la estructura del modelo de decisión adoptado, las distribuciones probabilísticas de los parámetros empleados, la disposición a pagar por unidad de efectividad (DAP) y el número de personas afectadas por la decisión adoptada.

Los pasos a seguir para calcular el VIP son:

1. Resultados del modelo: se compara el tratamiento B respecto al tratamiento A. El tratamiento B es más caro y más efectivo ($\Delta \text{costes} = 1.500 \text{ €}$; $\Delta \text{efectividad} = 0,05 \text{ AVAC}$), con un CEI de $30.000 \text{ €} / \text{AVAC}$.
2. Si la DAP fuese de $35.000 \text{ €} / \text{AVAC}$, como el CEI es inferior, se adoptaría el tratamiento B.
3. Aplicamos al modelo un análisis de sensibilidad probabilístico (simulación de Carlo). La simulación origina un listado de todos los casos evaluados. En una simulación de 1.000 pacientes obtendríamos 1.000 resultados, uno por cada paciente simulado, con su Δcostes , $\Delta \text{efectividad}$ y CEI particular, tal como se presenta en la tabla 1. En la mayoría de los casos la opción B será la opción más coste-efectiva, pero no siempre será así. En el primer caso, el CEI es $71.429 \text{ €} / \text{AVAC}$.
4. La pérdida de oportunidad se calcula para cada simulación, y se obtiene como la diferencia entre el beneficio máximo en esa simulación y el beneficio neto de la es-

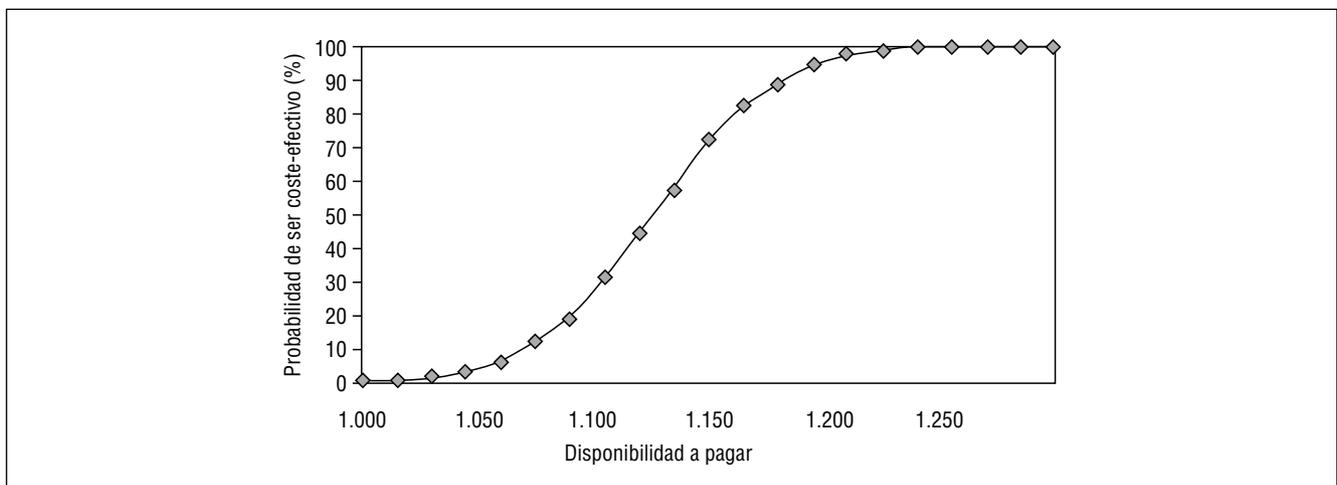


Figura 7 Curva de aceptabilidad coste-efectividad.

Tabla 1 Datos individuales de una hipotética simulación de Monte Carlo

Simulación	Δ Coste	Δ AVAC	CEI	Opción óptima	Valor perdido
1	1.500	0,02	71.429	A	800
2	2.100	0,07	30.000	B	0
3	1.500	0,05	30.000	B	0
3	1.800	0,07	25.714	B	0
...
Modelo	1.500	0,05	30.000		450

Δ Coste: coste incremental; Δ AVAC: efectividad incremental, expresada como años de vida ajustados a calidad de vida; CEI: coste-efectividad incremental.

trategia seleccionada. En el primer caso sería: $(35.000 \times 0,02) - 1.500 = 800$. Éste sería el coste oportunidad de elegir el tratamiento A en este caso. Si el beneficio neto máximo alcanzado en esa simulación coincide con el de la estrategia favorita no se habrá incurrido en ninguna pérdida de oportunidad.

- La pérdida de oportunidad media de todas las simulaciones se calcula posteriormente, y representaría el coste esperado de la incertidumbre, que es equivalente al VIP por paciente. En este ejemplo, 450 €.
- El VIP calcula el coste medio de la oportunidad por la incertidumbre. El VIP total es el VIP por paciente multiplicado por el número de personas que se beneficiarían (prevalencia) de la estrategia y equivale al límite máximo del coste de adquisición de más información. Si la enfermedad afecta a 10.000 personas, el VIP sería de 4.500.000 €.

Conclusión

La incertidumbre está presente en prácticamente todos los análisis farmacoeconómicos de intervenciones sanitarias. Además, el efecto sobre el resultado final puede ser importante. Es, por tanto, fundamental identificar las fuentes de incertidumbre y cuantificarlas, de tal forma que la toma de decisión adoptada sea lo más consistente posible. Polsky et al, compararon cuatro métodos de análisis de la incertidumbre (método de la caja de confianza, método de muestreo repetitivo, método de Fieller y método delta o de series de Taylor) respecto a los resultados obtenidos con la simulación de Monte Carlo, que se utilizó como método de referencia¹¹. Los métodos más fiables fueron los modelos probabilísticos de análisis de la incertidumbre, como el muestreo repetitivo (*bootstrapping*) y el método de Fieller.

El análisis de la incertidumbre en la evaluación farmacoeconómica de tecnologías sanitarias es un requisito imprescindible para una toma de decisión informada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Briggs A, Gray A. Handling uncertainty in economic evaluations of healthcare interventions. *BMJ*. 1999;319:635-8.
- Rubio-Terrés C, Cobo E, Sacristán JA, Prieto L, Del Llano J, Badía X. Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de las intervenciones sanitarias. *Med Clin*. 2004;172:668-74.
- Ferriols R, Nicolás J, Alós M. Evaluación farmacoeconómica de dos protocolos de tocólisis para la inhibición del parto prematuro. *Farm Hosp*. 2005;29:18-25.
- Puig-Junoy J. Modelos e incertidumbre en la evaluación económica. Programa de formación en farmacoeconomía y economía de la salud. Instituto de Educación Continuada de la Universidad Pompeu-Fabra. Centro de Investigación en Economía y Salud.
- Ferriols R, Ferriols F. Evaluación farmacoeconómica de la asociación del ácido fólico y el 5-fluorouracilo en el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado. *Farm Hosp*. 1998;23:232-40.
- O'Brien B, Briggs A. Analysis of uncertainty in health care cost-effectiveness studies: an introduction to statistical issues and methods. *Stat Methods Med Res*. 2002;11:455-68.
- Sendi P, Gafni A, Birch S. Opportunity costs and uncertainty in the economic evaluation of health care interventions. *Health Econ*. 2002;11:23-31.
- Negrín MA. Herramientas para la toma de decisiones económicas en el análisis coste-efectividad. Aportaciones bayesianas con datos clínicos. Tesis Doctoral 2004. Universidad de las Palmas de Gran Canaria. Departamento de métodos cuantitativos en economía y gestión. Disponible en: http://bdigital.ulpgc.es/digital/texto/pdf/td4359_0000.pdf
- Van Hout BA, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ*. 1994;3:309-19.
- Campbell M, Togerson D. Bootstrapping: estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios. *Q J Med*. 1999;92:177-82.
- Polsky D, Glick H, Willke R, Schulman K. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: a comparison of four methods. *Health Econ*. 1997;6:243-52.
- Beyene J, Moineddin R. Methods for confidence interval estimation of a ratio parameter with application to location patients. *BMC Med Research Meth*. 2005;5:32.
- O'Hagan A, John S, Monmartin J. Influence for the cost effect-acceptability curve and cost-effect ratio. *Pharmacoeconomics*. 2000;17:339-49.
- Mar J, Gutiérrez-Moreno S, Chilcota J. Análisis coste-efectividad de tipo probabilístico del tratamiento de la apnea del sueño. *Gac Sanit*. 2006;20:47-53.
- Claxton K, Neumann PJ, Araki S, Weinstein MC. Bayesian value-of-information analysis: an application to a policy model of Alzheimer's disease. *Int J Technol Assess Health Care*. 2001;17:38-55.