

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN EL CUIDADO SANITARIO BAJO LA PERSPECTIVA BAYESIANA

La evaluación económica a través de pruebas clínicas forma parte de la práctica clínica de los decisores en salud. Recientemente ha crecido el interés en el uso de la perspectiva bayesiana en el análisis coste-efectividad. En este trabajo repasamos las ventajas de la estadística Bayesiana aplicada a problemas aún en estudio. Así proponemos el uso de covariables en el análisis coste-efectividad para reducir la incertidumbre en la toma de decisiones. Además mostramos el tratamiento de la incertidumbre Bayesiano, así como el uso de más de dos medidas de efectividad para la comparación de tratamientos. En todos los análisis la perspectiva Bayesiana ofrece soluciones innovadoras.

Miguel Ángel Negrín
Hernández

As part of their practice, policymakers have to make economic evaluations using clinical trial data. Recent interest has been expressed in determining how cost-effectiveness analysis can be undertaken in a Bayesian framework. In this paper we present the advantages of the Bayesian approach solving problems in study. We propose the use of covariates in Bayesian health technology assessment in order to reduce uncertainty about the effect of treatments. Moreover we show how the Bayesian perspective manages the uncertainty, and how it can be used to compare treatments with more than one measure of effectiveness.

PRESENTACIÓN

En este trabajo se muestra como la evolución de la estadística Bayesiana en los últimos años ha encontrado en la evaluación de tecnologías sanitarias un marco idóneo para su aplicación.

INTRODUCCIÓN

En el ámbito de la investigación en Economía, la Economía de la Salud es uno de los terrenos en los que más intensamente se viene trabajando. A este respecto, una de las mayores preocupaciones de los investigadores es la comparación entre tratamientos o tecnologías. La medición de la efectividad de los distintos tratamientos no es suficiente para tomar decisiones. Si optamos únicamente por esta alternativa esta-

mos aceptando una capacidad ilimitada de recursos destinados a la sanidad, y la realidad confirma que los recursos sanitarios son limitados y "la efectividad tiene un precio".

A medida que el control en el gasto sanitario ha aumentado en los últimos veinte años, el término coste-efectividad ha ganado en popularidad.

El análisis coste-efectividad es una técnica de evaluación económica en la que se comparan dos o más tecnologías sanitarias en términos de unidades naturales de efectividad. La aplicación de esta técnica es muy concreta. Se trata de comparar tecnologías que comparten los mismos objetivos terapéuticos, si bien sus niveles de efectividad difieren. Por lo tanto, no pueden compararse dos

El análisis coste-efectividad es una técnica de evaluación económica en la que se comparan dos o más tecnologías sanitarias en términos naturales de efectividad

tecnologías cuya finalidad sea distinta, a la vez que no tendría sentido un análisis coste-efectividad de dos tecnologías con igual nivel de efectividad. En ese caso, solo sería necesario un estudio de costes. La principal limitación de esta técnica es que solamente permite comparar tecnologías cuyos resultados en salud puedan ser expresados en las mismas unidades.

Toma de decisión en el análisis coste-efectividad

El análisis coste-efectividad trata de combinar información tanto de la efectividad clínica como de los costes. La medida central usada en el análisis coste-efectividad es la ratio coste-efectividad. El objetivo de la ratio coste-efectividad es la comparación entre dos alternativas. Generalmente una de las alternativas comparadas es el tratamiento o intervención nueva bajo estudio mientras que el otro tratamiento puede ser el que se lleva realizando hasta ese momento, otro tratamiento alternativo o la no intervención.

Si suponemos conocido el coste medio γ_0 y γ_1 de los dos tratamientos que están siendo comparados, así como la efectividad media de cada tratamiento, ε_0 y ε_1 , entonces podemos definir $\Delta C = \gamma_1 - \gamma_0$ y $\Delta E = \varepsilon_1 - \varepsilon_0$ como el coste medio incremental y la efectividad media incremental, respectivamente. La ratio coste-efectividad incremental (ICER) se obtendrá como:

$$ICER = \frac{\gamma_1 - \gamma_0}{\varepsilon_1 - \varepsilon_0} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Sin embargo esta medida ha sido cuestionada en los últimos años debido a las dificultades

en su interpretación, así como en el cálculo de su intervalo de confianza, principalmente cuando el denominador es cercano a cero.

Para la representación de la ratio anterior se emplea el plano dividido en cuatro cuadrantes donde, en el eje x se mide la diferencia en efectividad (ΔE) y en el eje y se mide la diferencia en costes (ΔC) (ver Figura 1). Los cuatro cuadrantes muestran las diferentes combinaciones posibles en relación al signo de la efectividad y el coste incremental.

Una dificultad conceptual de la ICER es que su interpretación cambia en función del signo de ΔE . Así, un mismo valor negativo puede estar indicando dominancia del nuevo tratamiento o dominancia del tratamiento control.

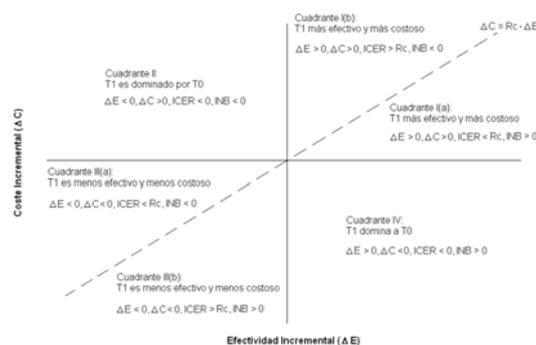


Figura 1. Plano coste-efectividad

Además de los problemas interpretativos que presenta la ICER, también se observan limitaciones en el cálculo de sus intervalos de confianza (Tambour et al., 1998). Para fijar la precisión de las estimaciones de la ICER surgen distintas técnicas de cálculo de intervalos de confianza, enmarcadas en la estadística clásica: Método Box, Series de Taylor, Bootstrapping no-paramétrico ó las elipses de confianza (ver Figura 2)

La ratio coste-efectividad, el beneficio neto incremental y la curva de aceptabilidad coste-efectividad son las medidas más utilizadas para la comparación de tecnologías sanitarias

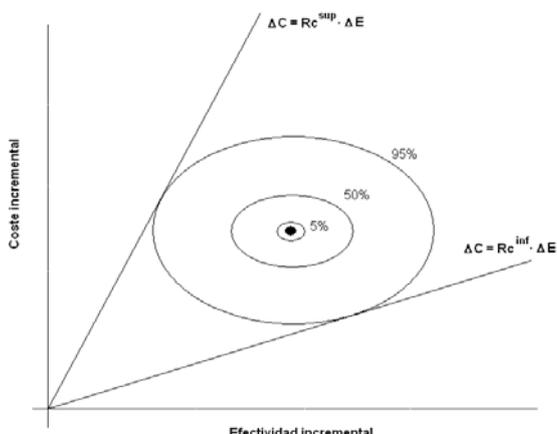


Figura 2. Elipse de confianza sobre el plano coste-efectividad

El beneficio neto incremental (INB) ha sido propuesto como una medida alternativa de toma de decisión en el análisis coste-efectividad que no posee los problemas asociados con la ICER (Stinnett y Mullahy, 1998). Es definido como: donde R_c se interpreta como el coste que está dispuesto a pagar el decisor por incrementar la efectividad en una unidad. Un INB positivo implica que el descenso de los costes en términos de efectividad es mayor que el mínimo exigido a través del R_c .

$$INB = R_c \cdot \Delta E - \Delta C$$

Ante la dificultad de fijar un único valor R_c es preferible trabajar con un rango de posibles valores. De esta forma surge la

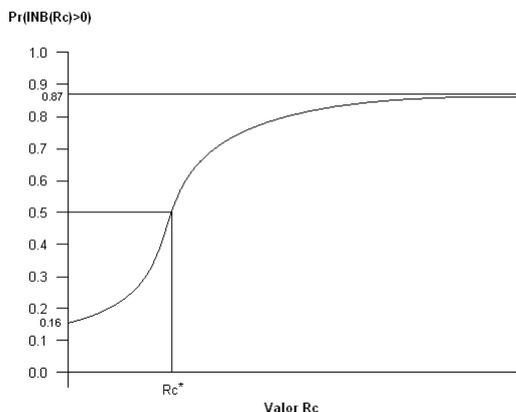


Figura 3. Curva de aceptabilidad coste-efectividad

curva de aceptabilidad coste-efectividad (CEAC). Dicha curva se obtiene representando gráficamente la probabilidad de obtener un INB positivo para cada valor de un rango de valores de R_c (Van Hout *et al.*, 1994). La Figura 3 muestra un ejemplo de curva de aceptabilidad coste-efectividad.

La perspectiva Bayesiana

La perspectiva clásica ha sido la más empleada para la comparación entre tratamientos. Sin embargo, el análisis clásico presenta determinados inconvenientes, en especial, el tratamiento de la incertidumbre, a los que la aproximación bayesiana puede dar una respuesta adecuada.

La investigación clínica es esencialmente un proceso dinámico, en el cual todo estudio se enmarca en un contexto de actualización de conocimientos. El método bayesiano se ajusta a este comportamiento dada su naturaleza dinámica, en el que las creencias iniciales, recogidas a través de la distribución a priori, son modificadas por los nuevos datos a través del teorema de Bayes. Briggs (1999) define, sin detalles técnicos ni datos, la aproximación bayesiana al CEA.

Para una primera aproximación a los métodos bayesianos aplicados a la evaluación de tecnologías sanitarias se recomiendan los textos de Spiegelhalter *et al.* (2000) y O'hagan y Luce (2003).

El primer trabajo que presenta un análisis explícito haciendo uso de información a priori y demostrando el valor de tal información es el realizado por

La investigación clínica es un proceso de constante actualización de conocimientos y el método bayesiano se ajusta a este comportamiento dada su naturaleza dinámica

O'hagan *et al.* (2001). Dicho trabajo está realizado bajo el supuesto de normalidad en coste y efectividad. En un trabajo posterior, O'hagan y Stevens (2001) rompen dicho supuesto y proponen un marco general de aplicación.

Una de las principales diferencias entre ambas técnicas estadísticas se encuentra en el modo en que resuelven el problema de la inferencia. En una aproximación frecuentista o clásica, los parámetros de interés no se suponen variables aleatorias, de hecho, se trata de cantidades fijas y desconocidas, lo que impide el cálculo de probabilidades para distintos valores del parámetro. En la metodología bayesiana, los parámetros se suponen variables aleatorias, con distribuciones de probabilidad asociadas.

Otra característica del análisis bayesiano es la posibilidad de incorporar información a priori sobre los parámetros de interés. Existe una extensa literatura acerca del proceso de asignación o elicitación de distribuciones de probabilidad subjetiva a partir del conocimiento de expertos (Chaloner, 1996).

NUEVAS METODOLOGÍAS EN EL ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DESDE UNA PERSPECTIVA BAYESIANA

Han sido varias las metodologías propuestas en este trabajo para el tratamiento de la incertidumbre desde una perspectiva Bayesiana. A continuación tratamos de exponer dichas propuestas:

Análisis coste-efectividad con varias medidas de efectividad

Bjoner y Keiding (2004) recientemente destacaron el he-

cho de que en muchas decisiones reales de comparación de tratamientos existen múltiples medidas de efectividad y el uso de una única medida resumen, como pueden ser los QALYs, no es siempre adecuada. Se propone un modo alternativo de llevar a cabo un análisis coste-efectividad con más de una medida de efectividad (Negrín y Vázquez-Polo, 2006).

Hemos analizado el caso en el que existen dos medidas de efectividad, por un lado, una de tipo binario y por el otro, otra de tipo continuo. Sin embargo, este método es fácilmente ampliable a diferentes distribuciones de las medidas de efectividad, como puede ser el caso de dos medidas de efectividad continuas.

Las medidas de toma de decisión están diseñadas para la comparación de una medida de efectividad y el coste entre diferentes tecnologías. Por lo tanto será necesario diseñar una nueva medida de toma de decisión cuando se consideren dos medidas de efectividad. A partir de la definición de la curva CE-AC para una medida de efectividad, se proponen el plano de aceptabilidad coste-efectividad (CEAP) y la frontera del plano de aceptabilidad coste-efectividad (CEAPF) como medidas de toma de decisión para dos o más tratamientos, con dos medidas de efectividad. Ambas representaciones muestran de forma sencilla qué tratamiento es preferido para cada combinación de disposiciones al pago por incrementar cada una de las medidas de efectividad (R_{1c} y R_{2c}). Además, proporcionan información sobre la certeza que se tiene en la decisión a través de la probabilidad de que dicho tratamiento sea el más coste-efectivo.

El plano de aceptabilidad coste-efectividad muestra de forma sencilla qué tratamiento es preferido y con qué certeza es preferido

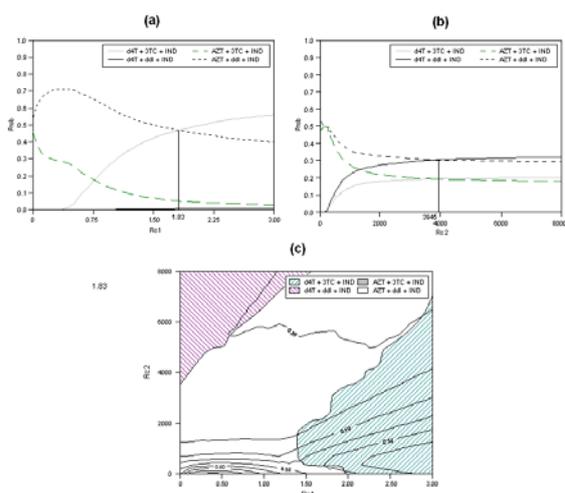


Figura 4. Plano de aceptabilidad coste-efectividad

Modelos de regresión bayesianos en el análisis coste-efectividad

También se presenta una metodología flexible para el análisis coste-efectividad, desarrollado desde una perspectiva bayesiana. El supuesto común a los modelos propuestos es que las diferencias observadas en términos de efectividad y costes entre tratamientos puede no ser debida únicamente al tipo de tratamiento empleado. Por ello, la comparación de dos tratamientos alternativos únicamente será posible si somos capaces de aislar el efecto que el tipo de tratamiento recibido tiene sobre las variables de interés (efectividad y coste). Para ello, será necesario realizar un modelo de regresión que incluya al resto de variables explicativas y una variable dicotómica T_i que tome valores 0 ó 1 dependiendo del tipo de tratamiento recibido.

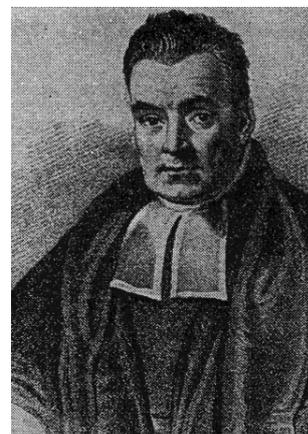
Los modelos econométricos han comenzado a ser aplicados en el análisis coste-efectividad muy recientemente. Hoch *et al.* (2002) fueron los primeros en proponer el uso de los modelos de regresión en el CEA. Vázquez-Polo *et al.* (2004) mues-

tran a partir de datos simulados como, además de corregir el sesgo en las estimaciones si los grupos de tratamiento no son comparables, la inclusión de covariables permite reducir la incertidumbre en la estimación de los parámetros incluso si los grupos de tratamiento son homogéneos.

Se presentan tres modelizaciones alternativas en función de la relación que establezcamos entre la efectividad y el coste. En el primero, el modelo básico, se asume independencia entre la efectividad y el coste. Aunque desde un punto de vista teórico, la efectividad y el coste no son independientes y se asume que exista cierta relación entre ambas medidas, desde un punto de vista práctico lo cierto es que en muchos estudios la correlación es mínima.

Posteriormente mostramos la modelización del análisis CEA a partir de un modelo de ecuaciones aparentemente no relacionadas, que incorpora la posible correlación existente entre las variables resultado en el propio modelo.

Por último se desarrolla un modelo que establece una relación unidireccional entre la efectividad y el coste. Así, suponemos que los costes del tratamiento vienen determinados por la efectividad del mismo, pero la efectividad no es explicada por los costes. Este modelo es aplicable a tratamientos que estén altamente protocolizados, para los que los procedimientos a aplicar a cada paciente dependen únicamente de la evolución de las condiciones médicas del paciente.



Reverendo Thomas Bayes

La inclusión de covariables reduce el sesgo de las estimaciones y reduce la incertidumbre en la estimación de los parámetros



Comparación de tecnologías sanitarias

La proliferación de estudios multicéntricos ha motivado la búsqueda de una metodología que recoja de forma adecuada la estructura de los datos

Para cada uno de los supuestos anteriores hemos tratado de desarrollar modelos alternativos en función de cómo se definan la efectividad y el coste. El modelo de partida es el modelo continuo, que asume que tanto la efectividad como el coste vienen definidos a partir de una variable continua. El modelo continuo puede ser empleado en la mayoría de los análisis costes-efectividad. Sin embargo, en ocasiones la efectividad y/o el coste presentan características propias que hacen que los supuestos establecidos en el modelo de regresión clásico no sean adecuados. Así por ejemplo, en ocasiones la medida de efectividad no viene determinada a partir de una variable continua, como el caso de que la efectividad venga medida según se haya logrado o no un determinado objetivo. Por ello, hemos desarrollado un modelo alternativo que incluye esta posibilidad, empleando para ello modelos de decisión discreta. En ese caso, la medida de comparación entre tratamientos será la odds ratio o la diferencia en la probabilidad de éxito. Por otro lado, en muchas ocasiones los costes muestran distribuciones fuertemente asimétricas, lo que podría invalidar el supuesto de normalidad del término de perturbación de la regresión lineal. En estos casos, sería necesario suponer una distribución alternativa para los costes que fuera flexible a la existencia de valores extremos.

Además se analizan otros aspectos de interés en el análisis CEA como es la posibilidad de la comparación de más de dos tratamientos a través de la curva de aceptabilidad coste-efectividad global, o el análisis de subgrupos.

Todos los modelos han sido desarrollados desde la perspectiva bayesiana, lo que permite la incorporación de forma natural y flexible de información a priori, en el caso de existir, así como la interpretación de los resultados en términos de probabilidad. El proceso de asignación de dicha información a priori en términos de distribución a priori varía según el modelo que estemos considerando.

Análisis coste-efectividad bayesiano con datos multicéntricos

La proliferación de estudios multicéntricos, e incluso multinacionales, para la evaluación de tecnologías en los últimos años ha motivado la búsqueda de una metodología que recoja de forma adecuada la estructura de los datos.

La inclusión de variables binarias para cada centro en un modelo de regresión lineal ha sido la solución más extendida para capturar el efecto del centro o del país en los resultados. Sin embargo, esta modelización ignora la estructura jerárquica de los datos.

En este trabajo se muestra la utilidad de los modelos multinivel en el análisis coste-efectividad para datos multicéntricos. Precisamente, el hecho de poseer datos de diferentes fuentes implica una estructura jerárquica natural en el que los pacientes suponen el primer nivel y el centro el segundo. Este modelo puede ser extensible a más niveles como podría ser el caso de los estudios multinacionales.

A la hora de tomar decisiones estamos interesados en la totalidad de la población por lo que la variable de interés es la

media ponderada de los resultados obtenidos en cada centro. Es importante reconocer el hecho de que no en todos los estudios coste-efectividad la proporción muestral de pacientes pertenecientes a cada centro coincide con la proporción poblacional de pacientes susceptibles de beneficiarse del tratamiento.

Las conclusiones finales deben ser obtenidas como la media de los resultados de cada centro ponderados por la proporción poblacional. Esta es otra causa por la que un análisis convencional que no incorpore el efecto centro obtendría estimaciones erróneas de las medidas de interés.

Los resultados muestran que existen ciertas características propias del centro que afectan a los resultados finales en términos de efectividad, pero más claramente, en términos de coste. Los propios recursos disponibles en los centros o la utilización de los mismos pueden afectar a los resultados de cada programa de tratamiento.

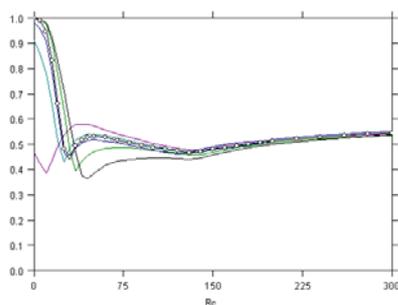


Figura 5 Curva de aceptabilidad coste-efectividad por centros

El uso de los modelos multinivel o jerárquicos no supone ningún inconveniente para el cálculo de las medidas habituales de toma de decisión, como son la efectividad y el coste incremental, así como la curva CEAC. En particular, podemos estimar la curva CEAC propia de cada centro, así como la curva CEAC

conjunta obtenida a partir de la media ponderada de cada centro.

CONCLUSIONES

El análisis coste-efectividad se ha convertido en uno de los campos de mayor investigación dentro del ámbito de la economía de la salud.

Spiegelhalter *et al.* (1994) y Jones (1996) propusieron a mediados de los 90 la aplicación de las técnicas bayesianas en el análisis coste-efectividad. Las ventajas del análisis bayesiano, entre las que destacan la posibilidad de incorporación de información a priori a través de un proceso dinámico y la posibilidad de interpretar los resultados en términos de probabilidad, unido con el desarrollo de los métodos de simulación MCMC (Geman y Geman, 1984; Gilks *et al.*, 1996) han permitido la proliferación de trabajos bajo esta perspectiva.

El rápido desarrollo del análisis bayesiano viene explicado por algunas de sus principales ventajas (Ohagan y Luce, 2003):

1. Los métodos bayesianos proporcionan una inferencia natural y útil, mediante la aplicación del Teorema de Bayes.
2. Los métodos bayesianos permiten hacer uso de una mayor cantidad de información, lo que habitualmente produce resultados más consistentes.
3. Los métodos bayesianos pueden afrontar problemas de gran complejidad.
4. Los métodos bayesianos son ideales para problemas de toma de decisión, ya que obtienen como resultado la distribución del parámetro de interés dado los datos.

Para todos los modelos propuestos, la perspectiva Bayesiana ofrece importantes ventajas de estimación e interpretativas frente a la opción clásica



Comparación de medicamentos

5. Los métodos bayesianos son transparentes en relación a los supuestos que establecen en su implementación.

La búsqueda de nuevas metodológicas que resuelvan algunas de las incógnitas existentes en el análisis coste-efectividad, junto con el desarrollo de las técnicas bayesianas, han motivado la realización de este trabajo.

Han sido diversos los temas fronteras tratados. Para cada uno de ellos se diseñan modelos desde la perspectiva bayesiana que cumplan una serie de características. En primer lugar, que permitan la incorporación de forma natural y sencilla de información a priori. Para ello se diseñan métodos de elicitación de fácil aplicación. Además, los modelos presentados deben poseer un rango de aplicación amplio, que incluya las principales características que pueden presentar la efectividad y el coste. Por último, los modelos no serían válidos si no facilitasen el proceso de toma de decisión a través de medidas de fácil interpretación.

Dos son las aplicaciones prácticas utilizadas en este trabajo para la validación de los modelos propuestos. La primera, estudio COSTVIR, la segunda, estudio PMM. El estudio COSTVIR es un estudio observacional realizado en 1999 en el que se comparan el coste y la efectividad a corto plazo de cuatro pautas de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en pacientes asintomáticos infectados por el VIH (Pinto *et al.*, 2000). La segunda base de datos se trata de un estudio de seguimiento a 12 meses de 477 pacientes que iniciaron tratamiento con metadona (PMM) en los centros de atención y seguimiento municipales de Barcelona (Puigdollers *et al.*, 2002).

Para todos los modelos propuestos, la perspectiva Bayesiana ofrece importantes ventajas de estimación e interpretativas frente a la opción clásica. Todos los modelos han sido validados y comparados con la opción clásica.

BIOGRAFÍA

MIGUEL ÁNGEL NEGRÍN HERNÁNDEZ

Presenta su tesis doctoral titulada "Herramientas para la Toma de Decisiones Económicas en el Análisis Coste-Efectividad. Aportaciones Bayesianas con Datos Clínicos" en enero de 2005. Ha centrado su investigación en la aplicación de la estadística Bayesiana en el área de la Economía de la Salud, principalmente en la comparación de tecnologías sanitarias.

Forma parte del grupo de investigación TEBADM con cuyos miembros colabora. Ha participado en numerosos congresos de carácter nacional e internacional, destacando las reuniones organizadas por la Asociación Española de Economía de la Salud (AES), así como la Asociación Internacional de Economía de la Salud (IHEA).

Sus trabajos han sido publicados en revistas internacionales de prestigio en el área como son *Health Economics*, *European Journal of Health Economics*, *SORT*, *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* ó *Journal of Mental Health Policy and Economics*.

email: mnegrin@dmc.ulpgc.es
teléfono: 928 458 219

BIBLIOGRAFÍA

- Bjønner, J. y Keiding, H. (2004). *Cost-effectiveness with multiple outcomes*. *Health Economics*, 13: 1181-1190.
- Briggs, A. (1999). *Bayesian approach to stochastic cost-effectiveness analysis*. *Health Economics*, 8: 257-261.
- Chaloner, K. (1996). *Elicitation of priors distributions*. D. Berry y D. Stangl, eds., *Bayesian biostatistics*. Marcel Dekker, New York.
- Geman, R. y Geman, D. (1984). *Stochastic relaxation, Gibbs distributions and the Bayesian restoration of images*. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 6: 721-741.
- Gilks, W., Richardson, S. y Spiegelhalter, D. (1996). *Markov Chain Monte Carlo in Practice*. Chapman and Hall, London.
- Hoch, J., Briggs, A. y Willan, R. (2002). *Something old, something new, something borrowed, something blue: A framework for the marriage of health econometrics and cost-effectiveness analysis*. *Health Economics*, 11: 415-430.
- Jones, D. (1996). *Bayesian approach to the economic evaluation of health care technologies*. B. Spiker, ed., *Quality of Life and Phamaeconomics in Clinical Trials*, pp. 1189-1196. Lippincott-Raven, Philadelphia.
- Negrín, M. y Vázquez-Polo, F. (2006). *Bayesian cost-effectiveness analysis with two measures of effectiveness: the cost-effectiveness acceptability plane*. *Health Economics*, 15: 363-372.
- O'Hagan, A. y Luce, B. (2003). *A Primer on Bayesian Statistics in Health Economics and Outcomes Research*. Bayesian Initiative in Health Economics & Outcomes Research, Centre of Bayesian Statistics in Health Economics, Sheffield.

O'Hagan, A. y Stevens, J. (2001). *A framework for cost-effectiveness analysis from clinical trial data*. Health Economics, 10: 303-315.

O'Hagan, A., Stevens, J. y Montmartin, J. (2001). *Bayesian cost-effectiveness análisis from clinical trial data*. Statistics in Medicine, 20: 733-753.

Pinto, J., López, C., Badía, X., Corna, A. y Benavides, A. (2000). *Análisis coste-efectividad del tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes infectados por el VIH asintomáticos*. Medicina Clínica, 114: 62-67.

Puigdollers, E., Cots, F., Brugal, M., Torralba, L. y Domingo-Salvany, A. (2002). *Programas de mantenimiento de metadona con servicios auxiliares: Un estudio de coste-efectividad*. Gaceta Sanitaria, 17: 123-130.

Spiegelhalter, D., Feedman, L. y Parmar, M. (1994). *Bayesian approaches to randomized trials (with discussion)*. Journal of the Royal Statistical Society, Series A, 157: 357-416.

Spiegelhalter, D., Myles, J., Jones, D. y Abrams, K. (2000). *Bayesian methods in health technology assessment: A review*. Health Technology Assessment, pp. 1-130.

Stinnett, A. y Mullahy, J. (1998). *Net health benefits: A new framework for the análisis of uncertainty in cost-effectiveness analysis*. Medical Decision Making, 18: S65-S80.

Tambour, M., Zethraeus, N. y Johannesson, M. (1998). *A note on confidence intervals in cost-effectiveness analysis*. International Journal of Technology Assessment in Health Care, 14: 467-471.

Van Hout, B., Al, M., Gordon, G. y Rutten, F. (1994). *Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial*. Health Economics, 3: 309-319.

Vázquez-Polo, F., Negrín, M. y González, B. (2004). *Using covariates to reduce uncertainty in the economic evaluation of clinical trial data*. Health Economics, 14(6): 545-557.

Patrocinador de esta investigación:

LA CAJA DE CANARIAS