



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **FACULTAD DE MEDICINA**

Desarrollo y Aplicación de  
un Sistema de Inferencia Difusa de Mandani  
como Sistema de Ayuda a la Decisión  
en Farmacoeconomía

D. José M<sup>a</sup> Alonso Herreros

**2015**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**Instituto de Investigación en Envejecimiento**

**Desarrollo y Aplicación de  
un Sistema de Inferencia Difusa de Mandani  
como Sistema de Ayuda a la Decisión en Farmacoeconomía**

**D. José M<sup>a</sup> Alonso Herreros**

Para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de Murcia

Directoras:

**María Trinidad Herrero Ezquerro**

**Ana María González Cuello**

Programa de Doctorado de Envejecimiento

Murcia 2015





Doña María Trinidad Herrero Ezquerro, Catedrática de Universidad del Área de Anatomía y Embriología Humana en el Departamento de Anatomía Humana y Psicobiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia,

**AUTORIZA:**

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Desarrollo y aplicación de un sistema de inferencia difusa de Mandami como sistema de ayuda a la decisión en farmacoeconomía", realizada por D. JOSÉ MARÍA ALONSO HERREROS, bajo mi dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

Y para que así conste dónde fuere menester firmo la presente en Murcia, a veinte de octubre de dos mil quince,





UNIVERSIDAD DE  
**MURCIA**

**D<sup>a</sup> ANA-MARÍA GONZÁLEZ CUELLO**, DOCTORA por la Universidad de Murcia, del Área de Enfermería en el Departamento de ENFERMERÍA, **AUTORIZA:**

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Desarrollo y aplicación de un sistema de inferencia difusa de Mamdami como sistema de ayuda a la decisión en farmacoeconomía", realizada por **JOSÉ MARÍA ALONSO HERREROS**, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 13 de Octubre de 2015

Dra. D<sup>a</sup> Ana-María González Cuello





## **Agradecimientos:**

Mucho he de agradecer el apoyo, la dirección y el trabajo realizado por las Dras. Ana-María González Cuello y María Trinidad Herrero Ezquerro. Sin su apoyo este proyecto no hubiera salido adelante...

Pero mucho más importante que su apoyo, su dirección y su trabajo han sido Josema, Angela, Borja y Alejandro, mis hijos. Cuatro magníficas razones para llevar acabo este proyecto...

Y la que ha sido absolutamente imprescindible en este, y en los proyectos más importantes de mi vida ha sido Merche, mi mujer.

Ya sabes:

**Tq1/hp**



## **RESUMEN**



## **DESARROLLO Y APLICACIÓN DE UN SISTEMA DE INFERENCIA DIFUSA DE MANDANI COMO SISTEMA DE AYUDA A LA DECISIÓN EN FARMACOECONOMIA.**

La farmacoeconomía trata de dilucidar los tratamientos más eficientes (coste/eficaces) entre las diversas posibilidades disponibles. Este principio de eficiencia es el mismo que recoge diversos documentos del Comité de Deontología Médica, por lo que no cabe plantear un dilema ético entre la aplicación de análisis farmacoeconómicos – de calidad - y la práctica asistencial.

El término "Fuzzy Logic" ha recibido diversas traducciones (lógica borrosa, difusa, o blanda). Se refiere a la parte de la lógica y de la matemática que opera con variables con alto grado de incertidumbre. Utiliza expresiones que no son totalmente falsas ni son totalmente verdaderas, sino que tienen un grado de certeza comprendido entre estos dos extremos. Posee un potente desarrollo teórico, y numerosas aplicaciones en campos tan variados como la tecnología, la informática, las ciencias sociales, el análisis económico, y por supuesto las ciencias biológicas y sanitarias.

En la toma de decisiones en sanidad no solo hay que considerar la enorme producción científica que se produce en ciencias de la salud sino también aspectos económicos. Sin embargo, estos aspectos no siempre se contemplan en las publicaciones científicas, y si se publican, no siempre son extrapolables a nuestro medio. Por ello, las decisiones en el ámbito de la salud suele realizarse con un alto grado de incertidumbre. La lógica borrosa y los sistemas de inferencia difusa son de gran importancia en este campo.

El objetivo del presente trabajo es desarrollar un sistema de ayuda a la decisión farmacoeconómica aplicable a un proveedor de salud basado en la lógica borrosa - en concreto según el método de Mamdani - y verificar su funcionamiento en varios casos representativos de las condiciones reales en las que se deben tomar decisiones.

Se ha diseñado una matriz IF-THEN con cuatro variables difusas que deben condicionar la elección mas adecuada: i) Probabilidad de éxito del tratamiento, de la tecnología o del procedimiento a analizar; ii) Coste por caso de éxito; iii) Coste por fracaso iv) reducción de precios (por negociación con los proveedores, manipulación de la medicación, agrupación de pacientes u otros métodos).

Según el valor de estas variables difusas, se han definido tres posibles valores lingüísticos?(ALTO (H), MEDIO(M) o BAJO(L)) para expresar la conveniencia de la elección de opción correspondiente. Las combinaciones de los posibles valores de estas variables genera 81 posibles reglas de decisión. Estas reglas de decisión se agrupan en una nueva variable difusa que denominamos escalafón o ranking con siete posibles valores: muy desfavorable, desfavorable, ligeramente desfavorable, neutra, favorable, favorable, muy favorable.

Sobre la matriz se realizan diversas simulaciones para comprobar la coherencia interna de los resultados. Una vez verificada su coherencia interna, se aplica a varias situaciones reales, prototipos de casos de toma de decisiones en la protocolización de tratamientos a nivel de un proveedor de salud. Verificándose en todos ellos la coherencia externa del sistema.

La herramienta diseñada presenta coherencia interna y externa, y puede ser útil para la toma de decisiones farmacoeconómicas en el entorno de un proveedor de salud.

**PALABRAS CLAVE:** Lógica borrosa, Lógica difusa, Farmacoeconomía, Modelos de decisión, sistemas de ayuda a la decisión, Mamdani, reglas If-Then





**ABSTRACT:**

## DEVELOPMENT AND APPLICATION OF A SYSTEM OF MANDAMI FUZZY INFERENCE AS DECISION SUPPORT IN PHARMACOECONOMICS

Pharmacoeconomics tries to find the most effective treatments (cost / effective) between the various possibilities available. This principle of efficiency is the same as that collected various documents of the Committee of Medical Ethics, so it should not pose an ethical dilemma between the implementation of pharmacoeconomic analysis - quality - and healthcare practice

The term "Fuzzy Logic" has been translated in various forms (lógica borrosa, difusa, blanda). It refers to the part of the logic and mathematics that works with variables with a high degree of uncertainty. Uses expressions that are not fully false are not entirely true, but have a degree of certainty between these two extremes. It has a powerful theoretical development and numerous applications in fields as varied as technology, computer science, social science, economic analysis, and of course the biological and health sciences.

In decision-making in health not only have to consider the huge scientific production that occurs in health sciences but also economic aspects. However, these aspects are not always adequately addressed in the scientific literature and may, not be extrapolated to our environment. Therefore, decisions in the field of health is usually performed with a high degree of uncertainty. Fuzzy logic and fuzzy inference systems are of great importance in this field.

The objective of this study is to develop a support system pharmacoeconomic decision applicable to a health care provider based on fuzzy logic - specifically according to the method of Mamdani - and check its performance in several representative cases of the actual conditions in which decisions must be made.

It has designed an IF-THEN matrix with four fuzzy variables to determine the most appropriate choice: i) Probability of successful treatment, technology or process to be analyzed; ii) Cost per case of success; iii) Cost per failure iv) price reduction (by negotiating with suppliers, handling of medication, patient group or other methods)

Accordingance the value of these fuzzy variables were defined three possible linguistic values (High (H), medium (M) or low (L)) to express the appropriateness of the choice of appropriate option. The combinations of possible values of these variables generates 81 possible decision rules. These decision rules are grouped into a new variable that we call diffuse ranking with seven possible values: very favorable, unfavorable, slightly unfavorable, neutral, favorable, slightly favorable, very favorable.

Various simulations of the matrix was carried out to verify the internal consistency of the results. After verifying internal consistency, was applied to several real situations, prototype of case decisions on healthcare provider, for verifying external coherence of the system.

The designed system has internal and external consistency, and can be useful for making pharmacoeconomic decisions for a healthcare providers.

KEY WORDS: fuzzy logic, pharmacoeconomic, decision making, decision support systems, Mamdani, If-then rules.

# GLOSARIO

**Anonimizado:** Dato que no puede asociarse a una persona identificada o identificable por haberse destruido el nexo con toda información que identifique al sujeto.

**Borrosificación:** Proceso matemático por el que se asignan variables borrosas a una serie de variables discretas.

**Conjunto difuso (o borroso):** Conjunto de elementos que pertenecen a dicho conjunto en cierto grado, no de forma completa, y que se expresa matemáticamente por la denominada función de pertenencia o de membresía.

**Conjunto difuso normalizado:** Conjunto difuso en que el valor de la función de pertenencia de sus elementos alcanza el valor de máximo de uno. Cualquier conjunto puede normalizarse dividiendo cada uno de sus miembros por el valor del elemento superior de ese conjunto.

**Convexidad:** En una curva o una superficie, es la propiedad por la que se asemeja al exterior de una circunferencia o una superficie esférica, es decir, que tiene su parte sobresaliente dirigida al observador. Es el concepto opuesto a la 'concavidad'. es la propiedad por la que se asemeja a la zona interior de una circunferencia o de una esfera, es decir, que tiene su parte hundida dirigida al observador.

**Crisp:** Propiedad de los conjuntos y variables concretas - en contraposición a los conjuntos difusos o borrosos – en donde no existiría ninguna incertidumbre entorno al valor de esa variable.

**Desplazamiento:** Geométricamente el desplazamiento por un lado de un número difuso es el área comprendida entre un eje vertical y el lado en cuestión del número difuso. Cuando se habla del desplazamiento del número difuso (A) - representado por  $R(A)$  – se refiere a la media aritmética del desplazamiento por la derecha y por la izquierda.

**Divergencia:** Cuando se refiere a un número borroso (A) - representado por  $Dv(A)$  – representa la distancia entre los extremos del número borroso. Se diferencia del soporte del número difuso a que este último se refiere al conjunto de elementos comprendido entre estos extremos.

**Expertizaje:** Proceso por el que se obtiene información de expertos en un tema y se transforma ese conocimiento en expresiones matemáticas útiles para la toma de decisiones posteriores.

**Etiqueta lingüística:** Sucesión o combinación de variables lingüísticas. "Muy alto, no muy bajo...". que genera una nueva variable lingüística.

**Funciones R y L:** Funciones matemáticas que limitan a un conjunto borroso por la derecha y por la izquierda (R y L respectivamente).

**Fuzyficación:** Sinónimo a borrosificación.

**Inferencia difusa:** Proceso por el que se obtiene un valor de salida para un valor de entrada empleando la teoría de conjuntos difusos.

**Mandani:** Uno de los modelos de inferencia difusa más utilizados.

**Harkov:** Modelo de simulación que incluye la variabilidad a lo largo del tiempo.

**Moda:** En un número borroso se refiere al valor que presenta el máximo de la función de pertenencia.

**Número borroso (o difuso):** Es el conjunto borroso, normalizado, convexo y continuo incluyendo los casos de continuidad a trazos.

**Razonamiento aproximado:** Razonamiento expresado – no de forma numérica – sino en forma lenguaje natural.

**Regla difusa:** Regla de tipo IF then entre variables difusas.

**Renoval:** En lógica borrosa, sinónimo a desplazamiento.

**Soporte:** Referido a un número borroso (A) y representado por  $\text{sop}(A)$ , se refiere a los elementos que incluidos en él con cualquier grado de pertenencia.

**Supremo:** En conjuntos difusos se refiere al elemento que presenta el máximo valor de la función de pertenencia.

**t conorma:** Cualquier operación que cumple las propiedades conmutativa, asociativa, y monotonía.

**t norma:** Cualquier operación que cumple los requisitos de una t-conorma y además presenta el elemento neutro.

**Teoría de las Posibilidades:** Es necesario diferenciarla de la teoría de la probabilidad. La teoría de las posibilidades usa números difusos para describir los grados de posibilidad de un la ocurrencia de un suceso. Al utilizar números difusos, la posibilidad de que ocurra un suceso más la posibilidad de que no ocurra no tiene por qué sumar uno.

**Teoría de la Probabilidades:** Se ocupa de asignar un número – denominado probabilidad - a cada posible resultado de un experimento o suceso de forma que la suma de todos ellos sea uno. No contempla cuantificar la incertidumbre asociada a la probabilidad de cada resultado, lo que la diferencia a la teoría de las posibilidades.

**Universo del discurso:** En lógica difusa se refiere al conjunto de todos los posibles valores que puede tomar una determinada variable.

**Variable lingüística:** Aquella cuyos valores son palabras o sentencias en un lenguaje natural o artificial. Sirve para representar cualquier elemento que sea

demasiado complejo, no tengamos una definición concreta, o no podamos describir en términos numéricos.

**Teoría del Juego:** Parte de la matemática aplicada que utiliza procesos de decisión basado en estructuras denominadas incentivos (juegos), sobre la base que las decisiones adoptadas intentarán maximizar el incentivo obtenido.





## **PUBLICACIONES:**

El contenido de la presente tesis ha sido presentado parcialmente en las siguientes publicaciones:

Alonso Herreros JM, González-Cuello A. Application of a model of decision based on fuzzy logic to pharmacoeconomics: treatment of crohn's disease with antitnf in out of label use. ISPOR 17th Annual European Congress. Amsterdam, The Netherlands. November, 2014. Disponible en:

<http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/53114>

Alonso Herreros JM, González-Cuello A. Application of a model of decision based on fuzzy logic to pharmacoeconomics: ranibizumab versus aflibercept in amd. ISPOR 17th Annual European Congress. Amsterdam, The Netherlands. November, 2014. Disponible en:

<http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/52182>

Alonso Herreros JM, Murcia C, González-Cuello A, Abellón J. Prevalence of adverse reactions in patients treated with non-ionic iodinated contrast. European Society of Clinical Pharmacy Annual Symposium. Prague, Czech Republic. 16-18 October 2013



# INDICE

Resumen.....	II
Glosario.....	IX
Publicaciones relacionadas.....	XV
<b>I - INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>5</b>
1 - LÓGICA BORROSA. ....	7
1.1 Antecedentes de la lógica borrosa.....	7
1.2 Aplicaciones de la logica borrosa.....	11
1.3 Conjuntos difusos .....	15
1.4 Operaciones de conjuntos difusos.....	19
1.5 Representación de conjuntos difusos.....	23
1.6 Distancia entre números borrosos triangulares.....	26
1.7 Ordenación lineal de números borrosos .....	28
1.8 Incertidumbre y teoría de las posibilidades .....	31
1.9 Variables lingüísticas y razonamiento aproximado .....	32
1.10 Reglas difusas y matrices if then .....	34
2 – FARMACOECONOMIA .....	39
2.1 Antecedentes.....	39
2.2 Farmacoeconomía y ética clínica .....	45
2.3 Tipos de evaluaciones farmacoeconómicas. ....	47
2.4 Decisiones farmacoeconómicas y proveedores de salud en un sistema sanitario público .....	52
2.5 Modelos de decisión .....	55
<b>II - HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>63</b>
Hipótesis.....	65
Objetivo principal.....	65
Objetivos secundarios .....	65

<b>III - METODOLOGÍA</b> .....	<b>67</b>
1 - ENTORNO EN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO .....	69
2 - BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS .....	70
3 - MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	72
4 - MÉTODOS RELACIONADOS CON LA LÓGICA BORROSA.....	73
5 - SISTEMAS INFORMÁTICOS.....	74
6 - VALIDACIÓN EXTERNA .....	75
7 - CRITERIOS DE CALIDAD Y GUÍAS DE BUENAS PRÁCTICAS .....	75
8 - FINANCIACIÓN .....	76
<b>IV - RESULTADOS.</b> .....	<b>77</b>
1 - RESULTADOS DE LA OBSERVACIÓN E INVESTIGACIÓN CLINICA COMO VARIABLES BORROSAS .....	79
2 - SISTEMA DE INFERENCIA DIFUSA COMO SISTEMA DE AYUDA A LA DECISIÓN EN FARMACOECONOMÍA.....	80
2.1 Diseño matriz if-then.....	84
2.2 Coherencia y sensibilidad interna de la matriz if-then .....	97
3 – CRITERIOS DE SELECCIÓN DE CASOS PARA LA VALIDACIÓN DEL MODELO DE DECISIÓN .....	106
4 – APLICACIÓN DEL SISTEMA DE AYUDA A LA DECISION A CASOS REALES .....	109
4.1 Quimioprofilaxis de la nefropatía por contraste iodados en pacientes de riesgo .....	109
4.2 Aflibercept vs ranibizumab en dmae .....	121
4.3 Pacientes con enfermedad de crohn que precisen tratamiento anti-tnf en usos fuera de ficha técnica .....	136
4.4 Análisis de resultados según criterios CHEERS. ....	145
<b>V – DISCUSIÓN</b> .....	<b>153</b>
<b>VI - CONCLUSIONES,</b> .....	<b>173</b>

<b>ANEXOS.....</b>	<b>177</b>
Índice de Ecuaciones.....	179
Índice de Tablas .....	181
Índice de Figuras. ....	185
Siglas y abreviaturas .....	187
Documentos de la Organización Médica Colegial.....	189
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>203</b>





## **I - INTRODUCCIÓN**







# **1 - LÓGICA BORROSA.**

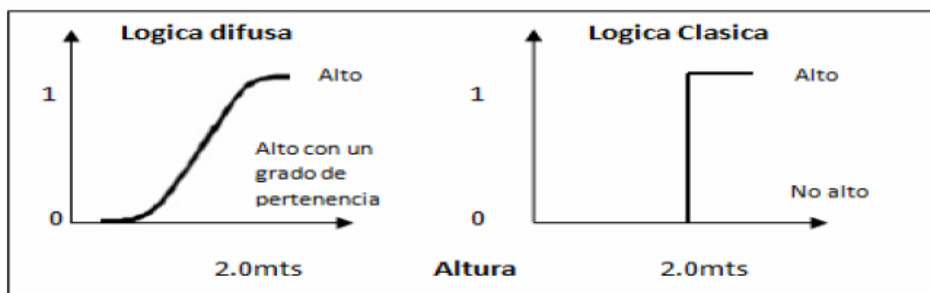
## **1.1 ANTECEDENTES DE LA LÓGICA BORROSA**

La lógica borrosa, u otras posibles traducciones como la "lógica difusa" o "lógica blanda", parece contener una contradicción interna al indicar un proceso o técnica poco clara, poco elaborada, con resultados poco claros y no concluyentes. Sin embargo la lógica borrosa posee un potente desarrollo teórico, y numerosas aplicaciones en campos tan variados como la tecnología, la informática, las ciencias sociales, el análisis económico, y por supuesto las ciencias biológicas y sanitarias.

El origen de este tipo de lógica o de matemática, aparentemente enfrentada a la lógica tradicional, podría relacionarse inicialmente con el mismo principio de incertidumbre de Heisemberg, pero son los trabajos de varios matemáticos (Bertrand Russell, Max Black, Jan Lukasiewicz....), que al encontrar numerosas paradojas al aplicar la lógica clásica a la realidad comienzan a desarrollar conceptos como la matemática multivariante y la lógica continua. De está manera comienzan a analizar magnitudes y fenómenos no claramente establecidos, superando la dualidad verdadero/falso de la lógica tradicional a situaciones en que existen grados diversos de verdad.

Partiendo de estas premisas, el profesor L.A.Zadeh, en 1965, comenzó a desarrollar la denominada "fuzzy logic" que ha sido traducida por lógica difusa o lógica borrosa. Se trata de un modelo de lógica que utiliza expresiones que no son totalmente falsas ni son totalmente verdaderas, sino que tienen un grado de certeza comprendido entre dos extremos: totalmente falso y totalmente verdadero.

Uno de los ejemplos que citaba el Prof Zadeh era la descripción de la población según su altura. La forma mas sencilla sería clasificar la población en altos o bajos, pero el problema sería definir que es un persona alta o que es una persona baja. Si se pusiese una altura fija (2 metros) ¿tendríamos que considerar baja a una persona de 1.98 metros?. Desde el punto de vista de la lógica clásica tendría que ser así, pero en el entendimiento propio de las personas no cabría tal clasificación. La lógica borrosa permitiría considerar a esta personas con un cierto grado de pertenencia a la categoría de "persona alta". De igual forma, sujetos con alturas menores sería clasificados con un grado de pertenencia menor a esa categoria.



**Figura 1 Representación del grado de pertenencia a un conjunto según la lógica clásica y la lógica difusa o borrosa<sup>1</sup>**

Así pues, el término "difuso" o "borroso" como adjetivo de lógica, refiere a los grados de pertenencia o a valores en la medición de la incertidumbre de un tipo de variables que denominaremos lingüísticas (en el ejemplo citado la altura sería la variable lingüística); para estas los valores de la variable lingüísticas se establecen correspondencias con valores numéricos en un conjunto entre cero y uno, estos conjuntos en unión con las etiquetas lingüísticas forman pares con los cuales se construye una función matemática. Dicha función contiene los grados de significancia de las etiquetas lingüísticas mediante las cuales pueden crearse los conjuntos difusos listos para desarrollar operaciones aritméticas.

Este modelo, denominado de inferencia difusa, es una forma de representar conocimientos y datos inexactos en forma similar a como lo hace el pensamiento humano. El sistema de inferencia difusa es diseñado a partir de la correspondencia no lineal entre una o varias variables de entrada y una variable de salida; esto facilita una base desde la cual pueden tomarse decisiones o definir patrones que son representados por valores no exactos.

En un primer momento, este planteamiento podría parecer abierto a análisis poco desarrollados, poco claros, incluso a procesos confusos. Sin embargo, citando al Prof Zadeh, "there is nothing fuzzy in fuzzy logic" señalando el potente desarrollo matemático que hay detrás de la misma. En este sentido, a finales de los setenta, introdujo el termino "vague" distinguiéndolo del inicialmente utilizado "fuzzy"

(aunque no hay acuerdo entre los diversos autores en español en como traducirlo). "vague" se referiría a las expresiones vagas, ambiguas, no informativas, mientras que el termino "fuzzy" se referirían a las expresiones no precisas pero con contenido informativo. La expresión "Mr Smith volverá en unos minutos" sería una expresión "fuzzy" (no es precisa, pero si nos proporciona algo de información que nos puede permitir tomar una decisión). Por el contrario, la expresión "Mr Smith volverá alguna vez" sería "vague" (ambigua, sin proporcionar información útil para la toma de decisiones).

Hemos de pensar que en muchas ocasiones, para tomar decisiones, no necesitamos una gran precisión en la información. Nos basta el significado de una información "fuzzy", borrosa, con cierto grado de incertidumbre. Adaptando un ejemplo del Prof Gonzalez Morcillo<sup>2</sup> si nos va a caer una pesa sobre la cabeza, nos interesa que alguien nos grite rápidamente "¡Cuidado, arriba!!", y no que nos diga que "un objeto de 500Kg de masa, se está aproximando a tu cabeza con una trayectoria recta y con una aceleración de 9.8 m/seg<sup>2</sup>.

Por último, se ha de remarcar que, aunque lo parezca, no existe una contradicción entre la lógica clásica y la lógica borrosa. Al contrario, la lógica clásica, dicotómica, en que solo existe la opción de verdadero o falso para cada premisa, sería un caso particular de lógica borrosa, aplicable a aquellos conjuntos perfectamente definidos. Dicho de otra manera, la lógica borrosa se presentaría como una extensión de la lógica clásica para aquellos sistemas que presentan un cierto grado de incertidumbre

## **1.2 APLICACIONES DE LA LOGICA BORROSA**

Como hemos comentado las aplicaciones de la lógica borrosa son muy numerosas debido a varios factores. Uno de ellos es que permite la automatización de procesos de decisión, en que intervienen operadores humanos que las realizan en función de su experiencia, de una forma en que difícilmente podría expresarse con ecuaciones de la matemática "clásica". Mediante técnicas de lógica borrosa, si existe el conocimiento de este proceso, es posible modelarlo para que se pueda realizar de forma automática. Estos sistemas automatizados son relativamente fáciles de modificar y mantener, y a pesar de la pérdida de precisión, la reducción de los tiempos de desarrollo y mantenimiento así como la automatización de determinadas funciones son muy importantes en numerosos campos.

Desde una perspectiva casi histórica las primeras aplicaciones se desarrollaron en los años setenta para sistemas de control de velocidad en los metros japoneses. Posteriormente se aplicaron a sistemas de control de temperaturas en instalaciones de aire acondicionado, o de otros tipos de factores, en trenes de lavado industriales. Otros ejemplos que podríamos citar en equipos de gran consumo, serían los estabilizadores de imágenes en cámaras digitales (incorporan reglas de borrosas que eliminan las vibraciones involuntarias comparando la imagen en un determinado instante con las imágenes anteriores almacenadas en la memoria) o los sistemas de transmisión automática desarrollados para la automoción por Mitsubishi y General Motors.

En el campo de la informática, a principios de los ochenta, en Berkley, se inició la aplicación de la lógica borrosa en el desarrollo de la inteligencia artificial, por medio de lo que se ha denominado Soft Computing. También se inició su aplicación en el "razonamiento aproximado" o en el reconocimiento de patrones como los que se usan en el reconocimiento de caracteres (OCR) o de imágenes. Mas recientemente, el reconocimiento de patrones (y la lógica borrosa que los sustenta), se están utilizando para diversos aspectos de la explotación del "Big Data".

En un campo más general, la lógica borrosa se ha aplicado ampliamente en procesos de ayuda a la decisión - usando tanto procesos multicriterios, multidecisor y expertizaje - y modelización en casi cualquier campo de la actividad humana. Probablemente por que la intención inicial del Prof Zadeh fue desarrollar modelos que permitiesen el estudio de sistemas humanos, la lógica borrosa se ha mostrado especialmente útil en al aplicarse en ciencias sociales como la sociología o la economía.

En economía, las diversas teorías económicas se han ido desarrollando basándose en modelos matemáticos cada vez mas complejos. Sin embargo su éxito a la hora de lograr modelos predictivos de la realidad económica ha sido generalmente escaso. Una de las razones que se podrían esgrimir es que los modelos económicos clásicos se han basado en modelos matemáticos también clásicos (teoría clásica de conjuntos, lógica bivariante etc). Estos modelos no son

adecuados para recoger todo el razonamiento humano - esencial en todos los fenómenos económicos -, que se desarrolla sobre el lenguaje natural, y que lleva implícita un importante grado de incertidumbre. El escaso éxito de algunos modelos económicos, normalmente, ha conducido al desarrollo de modelos matemáticos más y más complejos que son difícilmente manejables, bien por la cantidad de información que precisan, bien por la calidad necesaria en esa información. En estos casos, se deben aplicar simplificaciones a estos modelos, con lo que se vuelve a perder la precisión en la información que se buscaba entrando en una especie círculo vicioso, sin salida posible<sup>3</sup>. Para romper esa especie de círculo vicioso, los procedimientos basados en lógica borrosa permiten obtener información relevante, en modelos complejos, con un grado adecuado de precisión. Expresiones como "No es de esperar un incremento de la prima de riesgo en los próximos meses" o "El precio de las materias primas se elevará a largo plazo" podrían ser las conclusiones de multitud de informes económicos que acaban llenando de titulares la prensa mas o menos especializada.

A pesar de todo ello, la aplicación de la lógica borrosa al campo de la economía se retraso a los años ochenta, con los trabajos de los economistas franceses Ponsard y Fustier. En los noventa destacaría los trabajos de Billot sobre microeconomía borrosa, y en combinar la lógica borrosa y la Teoría del Juego definiendo un punto de equilibrio difuso tanto en procesos cooperativos como no cooperativos<sup>4</sup>.

Posteriormente, la aplicación de la lógica borrosa se extendió a numerosos campos de la economía, tanto en los procesos de toma de decisión, como en

procesos de valoración de bienes tangibles e intangibles, como en la modelización de comportamientos <sup>5</sup>.

En cuanto a las ciencias biológicas y relacionadas con la salud, las aplicaciones también han sido numerosas. Por un lado estarían los desarrollos de software de control de diversos equipos médicos <sup>6,7,8</sup>, de una forma parecida a los sistemas de control de otro tipo de maquinaria como la que ya hemos comentado. (controles de velocidad, temperatura, tracción...).

Pero la lógica borrosa se ha empleado también en procesos de diagnóstico o de ayuda a la toma de decisiones relacionados con la medicina. Desde los primeros años de desarrollo de la lógica borrosa <sup>9</sup>, se entendió que la medicina era uno de los campos donde más se podría aplicar dada la ambigüedad y la incertidumbre inherente al diagnóstico, el tratamiento y a los resultados obtenidos frente a las diversas enfermedades. Tampoco fue ajeno a esa atención el hecho que la medicina sea uno de los campos en donde más se valora la experiencia del profesional. Experiencia que difícilmente puede formularse y transmitirse en términos matemáticos clásicos.<sup>10</sup>

Entre las aportaciones realizadas en este sentido podemos citar la creación de modelos predictivos <sup>11, 12, 13</sup>, sistemas de diagnóstico <sup>14</sup>, sistemas de clasificación de pacientes <sup>15,16,17</sup>, modelos de gestión <sup>18</sup>, así como la elaboración de programas de ayuda a la decisión clínica <sup>19,20</sup> y sistemas de inteligencia artificial adaptados a la medicina <sup>21</sup>.



Como ejemplo del interés que ha despertado la lógica borrosa en el campo de la biomedicina basta señalar la existencia de una revista especializada (Biomedical Fuzzy Systems Bulletin) que se publica desde 1990.

### 1.3 CONJUNTOS DIFUSOS

A diferencia de la teoría clásica de conjuntos que se basa en el principio básico de la lógica de forma que un individuo pertenece o no pertenece a un conjunto, la idea básica de un conjunto difuso es que un elemento forma parte de un conjunto con un determinado grado de pertenencia <sup>22</sup>.

De este modo una proposición no es totalmente (sino parcialmente) cierta o falsa. Este grado se expresa mediante un entero en el intervalo  $[0, 1]$ . Siguiendo con el ejemplo de la altura, supongamos varios individuos con sus alturas correspondientes:

Individuo	Altura (m)
1	2.05
2	1.95
3	1.87
4	1.80
5	1.79
6	1.60

**Tabla 1: Ejemplo datos conjunto borroso**

En la teoría tradicional de conjuntos, en la lógica tradicional, cada uno de los individuos solo se podría clasificar en alto o bajo. Le correspondería un valor discreto (en terminología inglesa un valor "crisp") que sería 1 (si pertenece al conjunto alto) o 0 (si no pertenece al conjunto alto). Como ya hemos comentado, este sistema de clasificación no corresponde a como funciona el pensamiento humano. Aplicando la lógica borrosa, y la teoría de conjuntos borrosos diríamos que todos los individuos tienen un cierto grado de pertenencia al conjunto "alto", con un valor variable entre 0 y 1 (no entre 0 ó 1). Así pues la anterior tabla podríamos completarla con las correspondientes valores de las variables discretas (crisp) y borrosas (fuzzy) como sigue:

<b>Individuo</b>	<b>Altura (m)</b>	<b>Crisp</b>	<b>Borrosa</b>
<b>1</b>	<b>2.05</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>
<b>2</b>	<b>1.95</b>	<b>1</b>	<b>1.0</b>
<b>3</b>	<b>1.87</b>	<b>1</b>	<b>0.95</b>
<b>4</b>	<b>1.80</b>	<b>1</b>	<b>0.82</b>
<b>5</b>	<b>1.79</b>	<b>0</b>	<b>0.71</b>
<b>6</b>	<b>1.60</b>	<b>0</b>	<b>0.36</b>

**Tabla 2: Grado de pertenencia de los elementos de un conjunto borroso y uno clásico**

Si realizamos una representación tipo crisp (variables discretas y teoría clásica de conjuntos), tendríamos una línea que separa claramente los individuos que son altos de los que no lo son en 1.8m, asociando un valor de pertenencia rígido al conjunto de los bajos a aquellos que no superan esa altura. Si lo consideramos como un conjunto difuso, podemos decir que el individuo 5 tiene un grado de

pertenencia al conjunto de los altos de 0,71.

De esta forma, un conjunto difuso proporciona una transición suave entre los límites de lo que sería un conjunto clásico. El universo del discurso se define como todos los posibles valores que puede tomar una determinada variable.

De esta manera se puede entender que la teoría de conjuntos borrosos intenta desarrollar conceptos que posibiliten tratar de un modo sistemático el tipo de incertidumbre propia de las clases de objetos cuyos límites no están claramente establecidos. Como hemos dicho anteriormente un conjunto borroso puede definirse como una clase en la que un objeto puede tener un grado de pertenencia definido entre la pertenencia total (valor uno) o no pertenencia (valor cero), pero también se puede entender como que existe una progresión gradual desde la pertenencia al conjunto hasta la no pertenencia. En este sentido como ya hemos comentado, los conjuntos convencionales (o conjuntos crisp) y los procesos lógicos que les acompañan pueden verse como el caso particular de un conjuntos borrosos que sólo admite dos grados de pertenencia (uno y cero).

Matemáticamente <sup>23</sup>, un conjunto difuso puede definirse de forma general considerando  $X$  como todos los posibles valores que puede tomar una determinada variable (lo que denominamos el Universo), y sus elementos se denotan como  $x$ . En la teoría clásica de conjuntos se define un conjunto  $C$  sobre  $X$  mediante la función característica de  $C$  como  $f_C$ .

$$\text{Ecuación 1} \quad f_C(x) = \begin{cases} 1 & \text{cuando } x \in C \\ 0 & \text{cuando } x \notin C \end{cases}$$

Este conjunto clasifica el universo  $X$  en un conjunto de dos elementos, donde la función  $f_C(x)$  es 1 si el elemento  $x$  pertenece al conjunto  $C$  y 0 si el elemento  $x$  no pertenece al conjunto  $C$ .

Si generalizamos esta función para que los valores asignados a los elementos del conjunto tengan un rango limitado para indicar el grado de pertenencia de los elementos a ese conjunto, tendremos la función de pertenencia ( $\mu_A$ ) de dicho conjunto borroso. Matemáticamente sería:

$$\text{Ecuación 2} \quad \mu_A = X \rightarrow [0,1]$$

Donde  $\mu_A(x) = 1$  si  $x$  está totalmente en  $A$ ,  $\mu_A(x) = 0$  si  $x$  no está en  $A$  y  $0 < \mu_A(x) < 1$  si  $x$  está parcialmente en  $A$ . El valor entre 0 y 1 representa el grado de pertenencia de cada valor  $x$  perteneciente al universo. Si el valor superior de la función de pertenencia es igual a 1, se dice que el conjunto es normalizado.

Aunque el intervalo  $[0,1]$  (intervalo cerrado que incluye los extremos) es el rango de valores más utilizado para representar funciones de pertenencia, podría utilizarse cualquier conjunto arbitrario si presenta una ordenación total o parcial.

## 1.4 OPERACIONES DE CONJUNTOS DIFUSOS

Sobre conjuntos clásicos, se definen tres operaciones básicas:

- complemento,
- unión
- intersección

Dichas funciones pueden generalizarse de varias formas en conjuntos difusos. Si como es habitual en lógica borrosa, cuando se restringe el rango de pertenencia al conjunto  $[0,1]$ , estas operaciones "estándar" sobre conjuntos difusos se comportan de forma idéntica a las operaciones sobre conjuntos clásicos y se definen del siguiente modo:

$$\text{Ecuación 3} \quad \mu_{A^c}(x) = 1 - \mu_A(x)$$

$$\text{Ecuación 4} \quad \mu_{A \cup B}(x) = \max[\mu_A(x), \mu_B(x)]$$

$$\text{Ecuación 5} \quad \mu_{A \cap B}(x) = \min[\mu_A(x), \mu_B(x)]$$

### Intersección

Se denomina T-norma a la forma generalizada de la intersección. Es una función de la forma:

$$\text{Ecuación 6} \quad T : [0,1] \times [0,1] \rightarrow [0,1]$$

$$\text{Ecuación 7} \quad \mu_{A \cap B}(x) = T[\mu_A(x), \mu_B(x)]$$

Una T-norma satisface los siguientes axiomas  $\forall a,b,c \in [0,1]$

I1) Elemento unidad:  $T(a,1) = a$

I2) Conmutatividad:  $T(a,b) = T(b,a)$

I3) Monotonicidad: Si  $a \leq c$  y  $b \leq d$  entonces  $T(a,b) = T(c,d)$

I4) Asociatividad:  $T(T(a,b),c) = T(a,T(b,c))$

Algunas T-normas ampliamente utilizadas son:

Mínimo:  $T(a,b) = \min(a,b)$

Producto algebraico:  $T(a,b) = ab$

Diferencia limitada (o de Lukasiewick):  $T(a,b) = \max(0, a + b - 1)$

Unión

La T-conorma es la forma generalizada de la unión y podemos definirla matemáticamente con una función tal que:

Ecuación 8 
$$\perp : [0,1] \times [0,1] \rightarrow [0,1] \quad \mu_{A \cup B}(x) = \perp [\mu_A(x), \mu_B(x)]$$

Para que una función pueda considerarse una unión borrosa, debe cumplir los siguientes axiomas  $\forall a,b,c \in [0,1]$ :

U1) Elemento Neutro:  $\perp(a,0) = a$

U2) Conmutatividad:  $\perp(a,b) = \perp(b,a)$

U3) Monotonicidad: Si  $a \leq c$  y  $b \leq d$  entonces  $\perp(a,b) = \perp(c,d)$

$$U4) \text{ Asociatividad: } \perp(\perp(a,b),c) = \perp(a, \perp(b,c))$$

Algunas T-conormas ampliamente utilizadas son:

$$\text{Máximo: } \perp(a,b) = \max(a,b)$$

$$\text{Producto: } \perp(a,b) = (a + b) - (a \times b)$$

$$\text{Suma limitada (o de Lukasiewick): } \perp(a,b) = \min(a+b,1)$$

### Complemento

El complemento  $cA$  de un conjunto difuso  $A$ , se denota por  $cA$ ; está definido por una función del tipo  $c : [0,1] \rightarrow [0,1]$  que debe cumplir:

$$C1) \text{ Condiciones límite o frontera: } c(0) = 1 \text{ y } c(1) = 0.$$

$$C2) \text{ Monotonicidad: } \forall a,b \in [0,1] \text{ si } a < b \text{ entonces } c(a) \geq c(b).$$

$$C3) c \text{ es una función continua.}$$

$$C4) c \text{ es involutiva } \forall a \in [0,1] \text{ tenemos } c(c(a)) = a.$$

Al igual que con la unión o la intersección, existen gran variedad de clases para el complemento. El más utilizado es el complemento clásico en el que:

$$\text{Ecuación 9} \quad \mu_{cA}(x) = c(a) = 1 - a$$

Otro muy utilizado es el  $\perp$ -complemento de Sugeno, que viene definido por la siguiente expresión:

$$\text{Ecuación 10} \quad \mu_{A\lambda}(x) = \frac{1 - \mu_A(x)}{1 + \lambda\mu_A(x)} \quad \text{con } \lambda \in (-1, \infty)$$

La función se comporta como el complemento clásico si  $\lambda = 0$ , Además, para cada valor de  $\lambda$ , obtenemos una expresión particular para el complemento.

### Propiedades

Dado que los conjuntos clásicos se pueden considerar como un caso especial de conjunto difuso, las propiedades de los conjuntos clásicos se repiten en los conjuntos difusos.

Conmutativa:  $A \cap B = B \cap A$

Asociativa:  $A \cup (B \cap C) = (A \cup B) \cap C$

Distributiva:  $A \cup (B \cap C) = (A \cup B) \cap (A \cup C)$

Idempotencia:  $A \cup A = A$  y  $A \cap A = A$

Involución:  $\neg(\neg A) = A$

Transitiva: If  $(A \subset B) \cap (B \subset C)$  then  $A \subset C$

Leyes de Morgan:  $\neg(A \cap B) = \neg A \cup \neg B$  y  $\neg(A \cup B) = \neg A \cap \neg B$

Estas operaciones, propiedades y modificadores pueden emplearse para generar gran número de expresiones que delimiten diversos conjuntos y subconjuntos difusos. Por ejemplo, siendo A el conjunto "con respuesta al tratamiento" y B "sin respuesta al tratamiento", podemos definir el conjunto C como "no mucha respuesta" y "no sin respuesta al tratamiento" como  $\mu_C(x) = [1 - \mu_A(x)^2] \cap [1 - \mu_B(x)^2]$ .



Para concluir este apartado es necesario tener en cuenta el denominado **Principio de Extensión** que fue propuesto por el mismo Prof Zadeh. Este principio proporciona un método general para extender conceptos matemáticos no difusos al campo de las matemáticas difusas. Este principio es especialmente útil en el cálculo entre cantidades difusas, y entre cantidades reales y difusas.

## **1.5 REPRESENTACIÓN DE CONJUNTOS DIFUSOS**

Para definir un conjunto difuso hay que definir su función de pertenencia. Los métodos habituales es por "expertizaje" (preguntar a un grupo de expertos), o analizando datos experimentales sobre el dominio del problema y representarlo mediante diferentes funciones (típicamente triangulares y trapezoidales aunque se pueden utilizar funciones curvas).

Para representar un conjunto difuso continuo necesitamos expresar su función de pertenencia. Y para ello se suele representar los elementos del conjunto con su grado de pertenencia y emplear funciones lineales - aunque puede usarse a priori cualquier tipo de función - para ajustarla, con una descripción de su vector de ajuste. En el ejemplo de la altura, si consideramos el conjunto difuso "entorno 1.75" = "hombre de altura media", donde para la altura 165 se asocia el grado de pertenencia 0, a la altura 175 el grado de pertenencia 1, y de nuevo a la altura 185 el grado de pertenencia 0, tendremos un vector

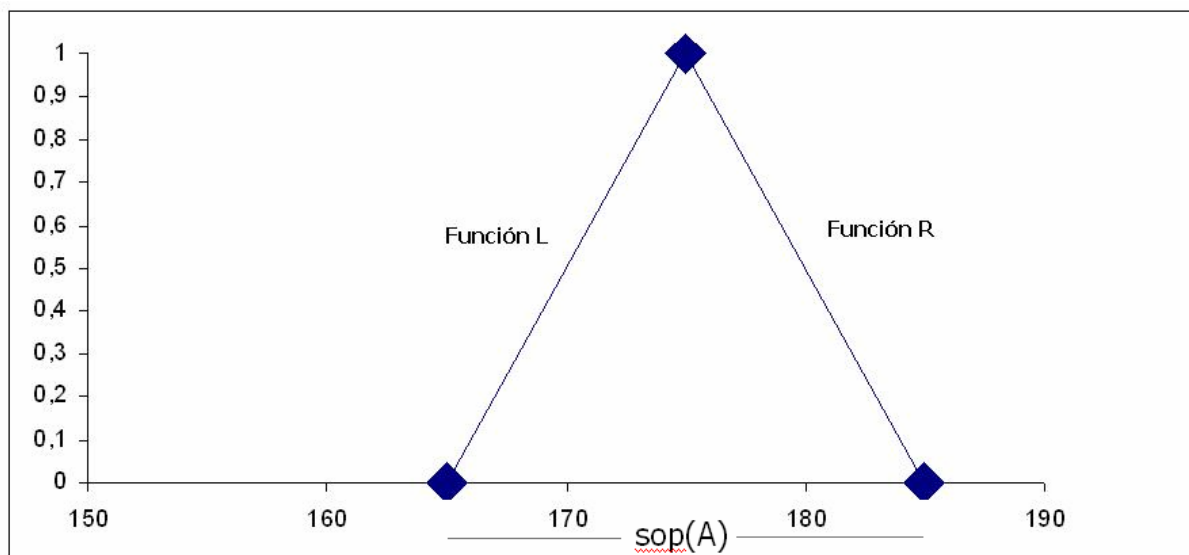
$$\text{hombre-medio} = (0/165, 1/175, 0/185)$$

Y si sabemos que es un conjunto normalizado (entre  $[0,1]$ ) podremos expresarlo

como:

$$\text{hombre-medio} = (165, 175, 185)$$

Este mismo conjunto difuso, gráficamente se representaría como:



**Figura 2: Representación de los elementos de un número borroso triangular**

En un conjunto difuso  $A$  podemos distinguir varios elementos:

- Soporte:

$$\text{Ecuación 11} \quad \text{sop}(A) = \{x \in X: \mu_A(x) > 0\}$$

Representaría los valores de  $x$  que pertenece al conjunto difuso sin contar los extremos.

A los extremos por la derecha y por la izquierda pueden denominarse como  $Der(A)$  e  $Izq(A)$  respectivamente.

- Divergencia:

Se refiere a la distancia entre los valores extremos del soporte.

- Altura:

Ecuación 12 
$$Alt(A) = \sup_x \mu_A(x)$$

Representaría el máximo grado de pertenencia que puede alcanzar un valor del soporte.

Si  $Alt(A) = 1$  se dice que el conjunto es normalizado.

Un conjunto borroso no vacío puede normalizarse dividiendo cada valor de  $\mu_A(x)$  por  $\sup_x \mu_A(x)$

- Funciones L y R:

Son las funciones matemáticas que limitan al conjunto difuso por la izquierda y por la derecha. En esta caso ambas son rectas pero podría adoptar otras formas.

Es importante en la teoría de los conjuntos difusos el concepto de convexidad. Un conjunto difuso  $A$  en  $X$  es convexo si:

Ecuación 13 
$$A(\lambda x_1 + (1-\lambda)x_2) \geq \min[A(x_1), A(x_2)] \quad \forall x_1, x_2 \in X \text{ y } \forall \lambda \in [0,1],$$

donde  $\min$  indica el operador mínimo

Cuando un conjunto difuso, es normalizado, convexo, continuo y existe un

elemento en el, tal que  $A(x)=1$  se denomina número difuso.

La facilidad de cálculo y manejo de un número difuso es mucho mayor que un conjunto difuso, por lo que es de gran utilidad saber que conjuntos pueden considerarse números borrosos.

Intuitivamente se puede entender que un número difuso es el conjunto difuso de números cercanos a un valor  $x$  en  $X$ . Por ello podemos expresar una magnitud con su error o intervalo de confianza como un número difuso<sup>24</sup>.

## 1.6 DISTANCIA ENTRE NÚMEROS BORROSOS TRIANGULARES

El concepto de distancia entre números difusos evidentemente no tiene el mismo sentido que en números reales. De hecho para dos números difusos triangulares  $A$  y  $B$  comprendidos en los intervalos  $(a_1, a_2)$  y  $(b_1, b_2)$  se definen la distancia a la izquierda ( $\Delta_l$ ) y la distancia a la derecha ( $\Delta_r$ ) como:

$$\text{Ecuación 14} \quad \Delta_l (A,B) = |a_1 - b_1|$$

$$\text{Ecuación 15} \quad \Delta_r (A,B) = |a_2 - b_2|$$

La distancia total entre  $A$  y  $B$  se defina como la suma de ambas:

$$\text{Ecuación 16} \quad \Delta (A,B) = \Delta_l (A,B) + \Delta_r (A,B) = |a_1 - b_1| + |a_2 - b_2|$$

Si los números considerados están a su vez subconjunto de un intervalo  $[\beta_1, \beta_2] \subset X$  se puede definir una distancia normalizada  $\delta$  tal que:

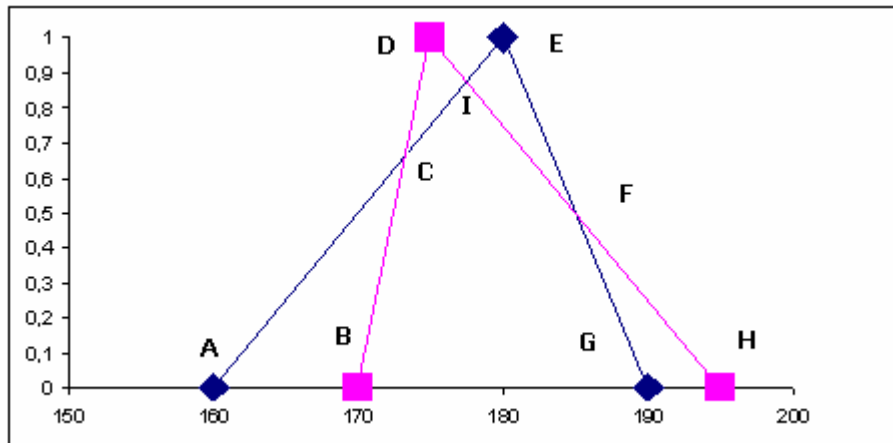
$$\text{Ecuación 17} \quad \delta(A,B) = \Delta(A,B) / 2(\beta_2 - \beta_1) \quad \text{donde } \delta(A,B) \in [0,1]$$

Integrando esta expresión, y llamando  $\alpha$  al valor del grado de pertenencia de cada valor del soporte tendremos:

$$\text{Ecuación 18} \quad \delta(A,B) = \frac{1}{2} (\beta_2 - \beta_1) \int_{\alpha=0}^1 (|a_1(\alpha) - b_1(\alpha)| + |a_2(\alpha) - b_2(\alpha)|) d\alpha$$

Que representa la distancia entre dos números difusos o el índice de semejanza o disimilitud entre dos número difusos.

Esta distancia, calculada como una integral sobre el eje vertical, supone una interpretación geométrica, y más concretamente sobre las áreas delimitadas por los números difusos y los ejes. Cuando se trata de números triangulares suele ser más fácil calcular las áreas geoméricamente desde las coordenadas de los números difusos y los puntos de intersección. De hecho se puede calcular desde la ecuación del índice de semejanza que para el caso de dos números difusos como los de la figura, siguiente:



**Figura 3: Puntos de corte entre dos números difusos**

la distancia entre los dos números difusos representados se pueden calcular sumando las áreas de los polígonos:

$$\text{Ecuación 19} \quad \delta(A,B) = ABC + CDE + DEF + FGH$$

## 1.7 ORDENACIÓN LINEAL DE NÚMEROS BORROSOS

Cuando se usa números borrosos en problemas de toma de decisiones es necesario establecer algún tipo de orden. El problema es que la ordenación de los números reales no es extrapolable a los números reales. La relación de disimilitud no es necesariamente transitiva ( si  $A > B$ , y  $B > C$  puede que  $A < C$ ). Si que es posible establecer una serie de criterios de jerarquización y ordenación de números difusos que nos sirvan para la toma de decisiones.

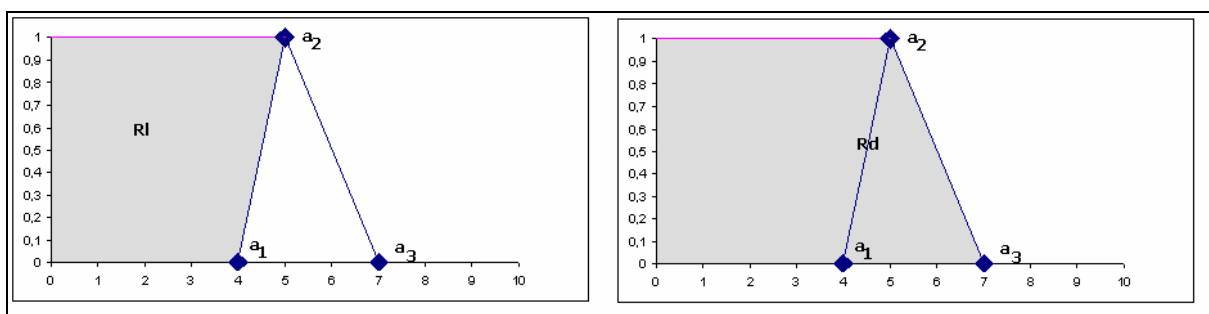
Aunque existen diversas formas de ordenación propuestas por diversos autores<sup>25</sup>

y útiles en diversos campos, la más aceptada es la que se basa en la aplicación sucesiva de tres criterios:

1. Desplazamiento (removal)
2. Moda
3. Divergencia.

### ***Desplazamiento (Removal)***

De forma análoga a como se define la distancia por la derecha y por la izquierda de un número difuso se puede definir el desplazamiento por la derecha y por la izquierda de un número difuso con respecto a número  $k$  real. Geométricamente, el desplazamiento por la izquierda (RI) sería el área comprendida entre el eje vertical  $y=k$  y el lado izquierdo del número difuso. De forma similar se define el desplazamiento por la derecha (Rd).



**Figura 4:** Representación gráfica del desplazamiento a la izquierda (RI) y a la derecha (Rd) de un número difuso A definido por  $(a_1, a_2, a_3)$  con respecto al eje Y ( $k=0$ )

A diferencia de la distancia, el desplazamiento del número difuso con respecto a  $k$

se define como la media entre ambos desplazamientos:

$$\text{Ecuación 20} \quad R(A,k) = \frac{1}{2} (Rl(A,k) + Rd(A,k))$$

Como para  $k=0$  (es decir para el desplazamiento con respecto al eje Y) el cálculo de las áreas se simplifica puede ser conveniente un desplazamiento de los número difusos y de  $k$  para que podamos considerar  $k=0$ .

Para este caso concreto, teniendo en cuenta la formula del área de un trapecio, y operando adecuadamente, encontraremos que el desplazamiento de un número difuso  $A$  ( $R(A)$ ) definido por  $(a_1, a_2, a_3)$  será un número real que responde al cálculo de:

$$\text{Ecuación 21} \quad R(A) = (a_1 + 2a_2 + a_3)/4$$

Con este primer criterio podremos clasificar un serie de números difusos en clases o categorías con el mismo desplazamiento

## ***Moda***

Como segundo criterio de ordenación se puede tomar la moda o valor central. A diferencia de los conjuntos clásicos puede haber varias modas en un número difuso, no en el sentido del valor mas frecuente sino en le sentido del máximo valor de la función de pertenencia. De hecho, los números difusos triangulares es un caso particular en que la moda es única.



## ***Divergencia***

Como tercer criterio de ordenación se establece la divergencia del número difuso, que es como se conoce a la distancia entre los extremos de su soporte, es decir

$$\text{Ecuación 22} \quad Dv(A) = (a_3 - a_1)$$

## **1.8 INCERTIDUMBRE Y TEORÍA DE LAS POSIBILIDADES**

En cualquier experimentación u observación hemos de tener en cuenta que los resultados tendrán siempre un cierto grado de incertidumbre. La forma más conocida de enfrentarse con este problema es por medio de la teoría de la probabilidad y de los métodos estadísticos. Sin embargo, no debemos olvidar que la lógica borrosa se diseñó precisamente para entornos de incertidumbre, aunque parte de supuestos distintos que la teoría de probabilidades. Conceptualmente el mayor problema consiste en que la intersección de un conjunto con su complementario es un conjunto vacío para la teoría de probabilidades, ya que se basa sobre todo en la teoría clásica de conjuntos y en el álgebra booleana. Aplicada a la farmacoterapia o a cualquier otro tipo de tratamiento diríamos que la probabilidad de que un paciente se cure, más la probabilidad de que no se cure siempre ha de ser uno. Para la lógica borrosa, rara vez ocurrirá que la intersección conjunto borroso y su complementario sea el conjunto vacío. De hecho, la gran aportación de esta forma de lógica estaría en el análisis de esa intersección,

donde se encuentran los elementos con cierto grado de pertenencia a ambos conjuntos. Esta diferencia conceptual hizo que los primeros teóricos de la lógica borrosa la considerasen un campo separado de la teoría de la probabilidad <sup>26</sup> y desarrollasen la **teoría de las posibilidades**.

La teoría de probabilidades solo describe objetivamente la frecuencia con la que se puede obtener un resultado (variable de tipo crisp). La teoría de las posibilidades usa números difusos para describir los grados de posibilidad de que ocurra algo. En cierta manera asume un dato objetivo como son las probabilidades de un suceso, le asocia su propia incertidumbre y lo utiliza para la toma de decisiones. Aunque algunos autores consideran innecesaria estas consideraciones, otros han establecido conexiones explícitas entre la teoría de probabilidades y la de conjuntos borrosos <sup>27</sup>. La forma mas sencilla es por medio de la transformación de una variable real que representa una probabilidad, en un número difuso al que se le asocia un entorno correspondiente al error o variabilidad en la obtención de ese dato de probabilidad <sup>28</sup>.

## **1.9 VARIABLES LINGÜÍSTICAS Y RAZONAMIENTO APROXIMADO**

Una variable lingüística <sup>29</sup> es aquella cuyos valores son palabras o sentencias en un lenguaje natural o artificial. De esta forma, una variable lingüística sirve para representar cualquier elemento que sea demasiado complejo, o del cual no

disponemos de una descripción en términos numéricos clásicos, que es lo mismo que decir que no tengamos una definición concreta. Estas variables lingüísticas son necesarias para representar el conocimiento en lo que se denomina **razonamiento aproximado**.

El propio Prof Zadeh introdujo este termino para expresar el razonamiento en condiciones de incertidumbre, propio del campo de la lógica borrosa. Autores posteriores han ampliado el campo de este razonamiento casi cualquier proceso de incertidumbre, incluya o no métodos numéricos <sup>30</sup>.

En el estricto campo de la lógica borrosa, el razonamiento aproximado es un procedimiento de inferencia usado para derivar conclusiones desde un conjunto de reglas borrosas IF-THEN y los datos de entrada al sistema mediante la aplicación de relaciones matemáticas con otras variables borrosas de salida que servirán de conclusiones al proceso de razonamiento.

Una variable lingüística está caracterizada por una quintupla

$(X, T(X), U, G, M)$

- X es el nombre de la variable.
- $T(X)$  es el conjunto de términos de X; es decir, la colección de sus valores lingüísticos, también llamadas habitualmente etiquetas lingüísticas.
- U es el dominio, soporte o universo subyacente de las variables lingüísticas. Por ejemplo, si la hablamos de fiebre "Alta" o "Mayor

39°C", el dominio subyacente es un dominio numérico (los grados centígrados).

- G es la gramática por la que se generan los términos en  $T(X)$ , como podrían ser "muy alto", o "ligeramente favorable".
- M es una regla semántica que une a cada valor lingüístico de X un subconjunto difuso en U -  $M(X)$  – y que lo asociaremos al significado del valor lingüístico.

Las gramáticas pueden incluir:

- Términos primarios: "bajo", "alto", ...
- Modificadores: "Muy", "más", "menos", "cerca de", ...
- Conectores lógicos: Normalmente NOT, AND y OR.

Los conjuntos borrosos se suelen crear partiendo de los términos primarios. Partir de éstos, se pueden calcular los conjuntos difusos con términos compuestos (por ejemplo, con "ligeramente" y "favorable" construimos el término compuesto "ligeramente favorable"). Las etiquetas lingüísticas se forman como una sucesión de estos símbolos gramaticales: "Muy alto", "ligeramente favorable"....

## **1.10 REGLAS DIFUSAS Y MATRICES IF THEN**

Un uso habitual de las variables lingüísticas es en reglas borrosas y en el

desarrollo de matrices IF-THEN en ayudas de procesos de decisión. Una regla difusa (regla de producción difusa if-then) puede ser expresada por:

Ecuación 23      IF <proposición difusa> THEN <proposición difusa>

En el caso más sencillo una proposición de este tipo sería:

Ecuación 24      IF X es A THEN Y es B

En los sistemas de reglas clásicos, si el antecedente es cierto ( $X=A$ ), la consecuencia lo es también ( $Y=B$ ). En sistemas borrosos donde el antecedente es una variable borrosa, las reglas se ejecutan solo parcialmente, y la consecuencia es cierta sólo cierto grado (si el antecedente es cierto con un grado de pertenencia, la consecuencia es cierta también con un grado ligado al grado del antecedente).

*Ejemplo: IF **duración-estancia hospitalaria** IS larga THEN **probabilidad-complicaciones** IS alta.*

*Por ejemplo, la variable lingüística duración podría incluir conjuntos difusos como muy larga, largo, medio, corto, o muy corto. De forma parecida la variable lingüística **probabilidad-complicaciones** incluiría valores difusos como baja, media o alta, o posibles combinaciones como muy alta*

Podemos formular reglas difusas mas complejas, encadenando varias reglas

difusas podemos tener formulaciones de tipo:

Ecuación 25 IF X es A, AND/OR Y es B, AND/OR Z es C THEN S es  $f(x,y, z...)$

Al proceso de obtener un valor de salida para un valor de entrada empleando la teoría de conjuntos difusos se la denomina **inferencia difusa**. Existen diversos modelos matemáticos para realizar la inferencia difusa que se suelen utilizar según las necesidades del sistema de decisión <sup>31.32.33</sup>.

El más utilizado es el método de Mamdani<sup>34</sup> aunque con posterioridad a su publicación se han desarrollado numerosas modificaciones <sup>35</sup>. Básicamente comprendería los siguientes pasos:

- i) Identificación del tipo de problema y el tipo de sistema difuso que mejor se adapte.
- ii) Definición de variables de entrada y salida, sus valores difusos y sus funciones de pertenencia (borrosificación o fuzificación de las variables de entrada y salida)
- iii) Definición de las reglas difusas.
- iv) Obtención de salidas del sistema mediante operaciones de matemáticas borrosas partiendo de las variables de entrada.

v) Traslado de la salida borrosa del sistema a un valor nítido o concreto (crisp) mediante un sistema de defusificación.

vi) Ajuste del sistema validando los resultados.





## **2 – FARMACOECONOMÍA**

### **2.1 ANTECEDENTES**

Tras la Segunda Guerra Mundial los gastos sanitarios se consideraban como una inversión en salud, una inversión que debían de hacer las sociedades avanzadas para garantizar la calidad de vida de sus componentes. Sin embargo, y especialmente a partir de los años setenta al aumento de la deuda externa en muchos países en vías de desarrollo, el incremento del gasto sanitario tanto en tecnologías (incluyendo medicamentos) como en profesionales y a la recesión económica de la década de los ochenta en los países industrializados, hizo necesario recortar la inversión en salud con la idea de invertir después de haber logrado cierto nivel de desarrollo económico <sup>36</sup>. En el caso concreto de los Estados Unidos, donde la financiación de la sanidad es fundamentalmente privada, y se produjo – y aún continúa produciéndose - una creciente competencia entre las aseguradoras por un mercado en continuo desarrollo como el de la atención a la salud, ha obligado al desarrollo de métodos para evaluar los costes y los resultados de la atención sanitaria <sup>37</sup>. Dichos métodos y los resultados obtenidos, han sido un modelo a seguir en los sistemas públicos de salud que se veía abocados a optimizar los presupuestos asignados a sanidad.

En consecuencia, a nivel internacional se empezó a introducir criterios de

eficiencia económica en la organización de los servicios de salud. Así la economía de la salud empieza a consolidarse como una disciplina íntimamente ligada a la gestión y a la política sanitaria, y cuyo objetivo último – al menos en su vertiente práctica - sería el reparto equitativo de los recursos disponibles para sanidad. Para ello trata diversos aspectos como <sup>38.39</sup>:

- Evaluación de la salud de la población y su relación con determinantes sociales y económicos (análisis de la relación entre el estado de salud y la renta).
- Análisis de la oferta y la demanda de cuidados de salud y sus resultados finales (mejorando las inversiones en políticas de prevención (vacunación, campañas antitabaco) como mas eficientes que las meramente curativas)
- Cálculo de los recursos necesarios para ofrecer determinados servicios y analiza las distintas alternativas para suministrarlos, tanto por la epidemiológica descriptiva más o menos tradicional, como por la evaluación macroeconómica, realizando análisis marginales de los beneficios sociales y sanitarios que se obtienen con las inversiones en sanidad.
- Valoración de los servicios de salud desde una perspectiva tanto macro como microeconómica, por medio de estudios comparativos a distintos niveles de las funciones de provisión, planificación, financiación, regulación y supervisión de los servicios sanitarios.

- Análisis de la equidad que alcanza el sistema sanitario a partir de unos recursos, limitados, analizando su distribución entre los diferentes segmentos sociales

Dado que los recursos son limitados, es necesario elegir tanto las necesidades que se desea cubrir y las que no, como hasta qué punto se van a cubrir. Cada decisión de usar un recurso implicará un sacrificio: el de una o varias necesidades que se quedarán sin cubrir por haberse empleado ya ese recurso. Por esta razón, en la evaluación económica se habla de costes de oportunidad, para indicar que se produce unos costes por no haber usado esos recursos en cubrir otras necesidades.

Sin embargo es evidente que las decisiones de políticas de salud raramente se basan sólo en criterios económicos o sanitarios, y que raramente se toman decisiones de "todo o nada" si no de ampliación o reducción de los recursos empleados y los medios que se ofrecen a profesionales y a la población.<sup>40,41</sup>

Podemos englobar dentro de la economía de la salud, la evaluación de tecnología sanitaria, y dentro de la misma, compartiendo gran parte de los objetivos y metodologías la farmacoeconomía.

Como toda disciplina que empieza, el número de publicaciones relacionadas con el tema creció de forma espectacular, no siempre acompañadas de la suficiente

calidad ni exentas de sesgos de autor <sup>42</sup>. A finales de los noventa ya se sabía que, frente a los estudios independientes, los estudios financiados por compañías farmacéuticas tenían ocho veces menos probabilidades de alcanzar conclusiones desfavorables y 1,4 veces más probabilidades de alcanzar conclusiones favorables. En un análisis realizado en Australia <sup>43</sup> sobre la documentación presentada para la obtención de financiación pública entre 1994 y 1997 (326 documentos), más del 65% presentaban problemas de interpretación, no tenían ensayos clínicos que sustentasen las conclusiones, o eran de mala calidad y no tenían potencia estadística suficiente, además de llegar a conclusiones no justificables por los resultados. Por otro lado el cálculo de los costes no eran reales o no estaban justificados.....

En consecuencia, se crearon requisitos de calidad de los estudios farmacoeconómicos. <sup>44,45,46</sup> Estos requisitos se han ido actualizando y ampliando. Los últimos publicados son los CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) que fueron publicados en 2013 en varias revistas científicas de forma prácticamente simultánea <sup>47,48,49,50,51, 52,53,54,55</sup>, y para los que hay una versión adaptada al español <sup>56</sup>. A pesar de ello, se siguen publicando trabajos que no se encuentran libres de sesgos o interpretaciones discutibles

Tabla 3: Lista de comprobación CHEERS en español.

## Ítems a incluir en evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias

Sección	Item	Nro.	Recomendación	Página/ Línea
Título y Resumen	Título	1	Identifique el estudio como una evaluación económica o utilice términos más específicos tal como "análisis de costo-efectividad", y describa las intervenciones comparadas.	
	Resumen	2	Proporcione un resumen estructurado de los objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluyendo diseño del estudio y parámetros) resultados (incluyendo caso base y análisis de incertidumbre) y conclusiones.	
Introducción	Antecedentes y objetivos	3	Proporcione una descripción explícita del contexto general del estudio. Presente la pregunta de investigación y su relevancia para la política de salud o las decisiones en la práctica clínica.	
Métodos	Población objetivo y subgrupos	4	Describa las características de la población del caso base y de los subgrupos analizados, incluyendo el por qué de la elección.	
	Contexto y lugar	5	Consigne el/los aspecto/s relevante/s del/los sistema/s en el/los que la/s decisión/es debe/n ser tomada/s.	
	Perspectiva del estudio	6	Describa la perspectiva del estudio y relaciónela con los costos evaluados.	
	Comparadores	7	Describa las intervenciones o estrategias que se comparan e indique por qué fueron elegidas.	
	Horizonte temporal	8	Indique el/los horizonte/s temporal/es utilizado/s para evaluar los costos y las consecuencias, y explique por qué es/son apropiado/s.	
	Tasa de descuento	9	Reporte la elección de la/s tasa/s de descuento utilizada/s para costos y desenlaces y explique por qué es/son apropiada/s.	
	Selección de los desenlaces sanitarios	10	Describa qué desenlaces se usaron como medida de beneficio en la evaluación y su relevancia para el tipo de análisis realizado.	
	Medición de efectividad	11a	Estimaciones basadas en un estudio único: Describa en forma completa las características del diseño del estudio único de efectividad y por qué dicho estudio fue una fuente suficiente de datos de efectividad clínica.	
		11b	Estimaciones basadas en síntesis de evidencia: Describa en forma completa los métodos usados para la identificación de los estudios incluidos así como para la síntesis de los datos de efectividad clínica.	
	Medición y valoración de desenlaces basados en preferencias	12	Si corresponde, describa la población y métodos utilizados para obtener las preferencias para cada desenlace.	
Estimación del uso de recursos y costos	13a	Evaluaciones económicas basadas en un estudio único: Describa los enfoques utilizados para estimar el uso de recursos asociado a cada alternativa. Describa los métodos de investigación primaria o secundaria para valorar cada ítem de recurso en términos de su costo unitario. Describa cualquier ajuste utilizado para aproximarse a los costos de oportunidad.		

Sección	Item	Nro.	Recomendación	Página/ Línea
		13b	Evaluaciones económicas basadas en modelos: Describa los enfoques y las fuentes de datos utilizados para estimar el uso de recursos asociados a los estados de salud del modelo. Describa los métodos de investigación primaria o secundaria para valuar cada ítem de recurso en términos de su costo unitario. Describa cualquier ajuste utilizado para aproximarse a los costos de oportunidad.	
	Moneda, fecha de costos y conversión	14	Reporte las fechas correspondientes a la estimación de las cantidades de recursos y costos unitarios. De ser necesario, describa los métodos utilizados para ajustar los costos unitarios estimados al año de los costos reportados. Describa los métodos utilizados para convertir los costos a una moneda común y el tipo de cambio.	
	Elección del modelo	15	Si corresponde, describa el tipo específico de modelo de análisis de decisión utilizado y los motivos para su elección. Es fuertemente recomendado ilustrar la estructura del modelo con una figura.	
	Supuestos	16	Describa todos los supuestos estructurales o de otro tipo que sustentan el modelo de análisis de decisión.	
	Métodos de análisis	17	Describa todos los métodos de análisis que dan apoyo a la evaluación. Esto puede incluir métodos para hacer frente a datos asimétricos, faltantes, o censurados; métodos de extrapolación; métodos para sintetizar datos; enfoques utilizados para validar o realizar ajustes (como las correcciones de mitad de ciclo) a un modelo; y métodos para manejar la heterogeneidad poblacional y la incertidumbre.	
Resultados	Parámetros del estudio	18	Reporte los valores, rangos, referencias y, si fueron utilizadas, las distribuciones de probabilidad de todos los parámetros. Reporte los motivos o las fuentes de las distribuciones utilizadas para representar la incertidumbre cuando sea apropiado. Se recomienda fuertemente proveer una tabla que muestre los valores.	
	Costos y desenlaces incrementales	19	Para cada intervención, reporte los valores promedio de las principales categorías de costos y desenlaces de interés, así como las diferencias medias entre los grupos comparados. Si es aplicable, reporte las razones de costo-efectividad incrementales.	
	Caracterizando la incertidumbre	20a	Evaluaciones económicas basadas en un estudio único: describa los efectos de la incertidumbre muestral para los parámetros estimados de costo y efectividad incremental; así como el impacto de los supuestos metodológicos (como la tasa de descuento o la perspectiva del estudio).	
		20b	Evaluaciones económicas basadas en un modelo: Describa los efectos en los resultados de la incertidumbre para todos los parámetros, y la incertidumbre relacionada a la estructura del modelo y los supuestos.	
	Caracterizando la heterogeneidad	21	Si corresponde, reporte las diferencias en costos, desenlaces o costo-efectividad que pueden ser explicadas por variaciones entre subgrupos de pacientes con diferentes características basales u otra variabilidad observada en los efectos que no puede reducirse con más información.	
Discusión	Hallazgos del estudio, limitaciones, generalizabilidad y conocimientos actuales	22	Resuma los hallazgos principales del estudio y describa como dan soporte a las conclusiones. Discuta las limitaciones y la generalizabilidad de los hallazgos y como los mismos se ajustan a los conocimientos actuales.	

Sección	Item	Nro.	Recomendación	Página/ Línea
Otros	Fuente de financiamiento	23	Describa cómo fue financiado el estudio y el rol del financiador en la identificación, diseño, conducción y reporte del análisis. Describa otras fuentes de apoyo no monetario.	
	Conflictos de interés	24	Describa cualquier conflicto de interés potencial de los participantes del estudio de acuerdo a la política de la publicación científica. Ante la ausencia de una política de la publicación científica, recomendamos seguir las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE).	

## 2.2 FARMACOECONOMÍA Y ÉTICA CLÍNICA

Prácticamente desde el comienzo de la farmacoeconomía se produjo en enfrentamiento con los profesionales que consideraban poco ético introducir criterios economicistas en sus decisiones. Se argumentaba que la obligación del clínico era buscar lo mejor para el paciente sin tener en cuenta otras consideraciones.

Sin embargo, desde el punto de vista de un sistema público de salud, cuyo objetivo es maximizar el impacto de los recursos disponibles sobre el total de la población, cumpliendo a la vez con los principios éticos de beneficencia y de justicia distributiva, la eficiencia se vuelve un objetivo primer orden, ya que *"ser ineficiente significa que dedicamos recursos de la sociedad en actividades que no producen beneficio o producen un beneficio menor que si esos recursos se dedicaran a otras actividades"* <sup>57</sup>

Tanto a nivel nacional como en el internacional, son numerosos los documentos y

especialistas que reconocen este objetivo de la eficiencia, y la necesidad de considerar el impacto económico de las decisiones sanitarias sobre el total de la sociedad.

La Organización Mundial de la Salud indica que *"un enfermo debe recibir el medicamento más indicado para su situación clínica, con la pauta terapéutica más adecuada, durante el tiempo necesario y de forma que suponga el menor costo posible para el paciente y la comunidad"* <sup>58</sup>.

El "Código de Deontología Médica" de 9 de junio de 2011 en el artículo 7.4 establece que *" El médico....Está obligado a procurar la mayor eficacia de su trabajo y el rendimiento óptimo de los medios que la sociedad pone a su disposición"* <sup>59</sup>.

En parecidos términos, la Organización Médica Colegial se pronunciaba en su documento sobre la libertad de prescripción de 1998<sup>60</sup> en donde hacía una mención expresa de los aspectos económicos de las decisiones médicas: *" La libertad de prescripción implica también tener en cuenta los aspectos económicos de las decisiones médicas. Hay un deber deontológico de prescribir con responsabilidad y moderación a la hora de prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad. El médico no puede olvidar que los recursos con que se pagan sus prescripciones no son suyos, sino del paciente o de las instituciones, públicas o privadas, que las toman a su cargo. El médico, está por ello particularmente obligado a prescribir con racionalidad y buen sentido económico. Ello excluye la*



*prescripción, a veces incentivada, de productos de baja o nula utilidad terapéutica o de remedios de precio más elevado cuando su eficacia es idéntica a la de otros de costo inferior".*

Así pues, no cabe plantear una confrontación ética entre el deber de prestar una atención sanitaria, y la aplicación de principios farmacoeconómicos en la elaboración de Guías y protocolos. Mucho menos, cabe un conflicto jurídico entre el uso de estas guías y protocolos con la libertad de prescripción del médico tras la sentencia número 186/2015 Tribunal Superior de Justicia de Madrid sobre el intercambio terapéutico en donde afirma: *" el derecho a la libertad de prescripción no es absoluto ni ilimitado sino relativo y restringido, debiendo enmarcarse en el ámbito de la protección de la salud (art 43 Constitución) y a las disposiciones legales promulgadas por el Estado en materia de racionalización del gasto público y, en particular, del gasto farmacéutico asumido por el Sistema Nacional de Salud"*. Lo necesario es la elaboración y uso de análisis farmacoeconómicos ausentes de sesgos y de suficiente calidad

## **2.3 TIPOS DE EVALUACIONES FARMACOECONÓMICAS.**

Los análisis farmacoeconómicos podemos clasificarlos en dos grandes grupos: parciales y completos. En un análisis parcial se estudia sólo una alternativa o se emplea sólo un punto de vista, bien desde el punto de vista económico con el consumo de recursos, bien sólo sobre los resultados con los resultados obtenidos sobre la salud. Por el contrario, hablamos de un análisis completo cuando se

comparan dos ó más alternativas en las que se incluyen aspectos sobre los recursos consumidos y los resultados en salud obtenidos <sup>61</sup>.

Como es lógico los estudios completos son mas interesantes que los parciales. Sin embargo, estos últimos pueden ser útiles en evaluaciones intermedias, análisis cualitativos, o comparación de estrategias de actuación.

		¿Se examinan costes y resultados?		
		No		Si
¿Se comparan dos o más alternativas?	No	Sólo resultados Descripción de resultados	Sólo costes Descripción de costes	Descripción coste-resultado
	Si	Evaluación de eficacia o efectividad	Análisis de costes	Evaluación económica completa

**Tabla 4: Tipo de evaluaciones según número de alternativas y objeto de estudio (costes y/o resultados). Adaptado de Ortega A. <sup>61</sup>**

En cuanto a las evaluaciones completas, podemos hablar de cuatro tipos fundamentalmente, que se diferencian básicamente en la forma de medir los efectos sobre la salud:

- Minimización de costes
- Coste-efectividad
- Coste-utilidad
- Coste-beneficio

Tipo de evaluación económica completa	Valoración de los efectos sobre la salud	Valoración de los efectos sobre los recursos
Minimización de costes	Alternativas con igual efecto sobre la salud	Unidades monetarias
Coste-efectividad	Unidades de efectividad	
Coste-utilidad	Unidades de efectividad ajustadas por calidad de vida (ej AVAC)	
Coste-beneficio	Unidades monetarias	

**Tabla 5:Tipos de evaluaciones económicas completas. Adaptado de Ortega A. <sup>61</sup>**

## **Minimización de costes**

Cuando podemos considerar que dos opciones terapéuticas proporcionan los mismos resultados clínicos, es lógico elegir la opción que menos costes al sistema suponga. Se puede considerar un caso especial de los estudios coste efectividad cuando la efectividad de las opciones son equivalentes.

Aunque parece difícil encontrar dos opciones que tengan los mismos resultados sanitarios hemos de tener en cuenta que muchos fármacos se comercializan u obtienen indicaciones reconocidas en ensayos clínicos de "no inferioridad".

## **Coste-efectividad**

Hablamos de este tipo de estudios cuando se comparan los efectos sobre la salud y sobre los recursos de dos o más opciones. Los recursos o costes consumidos se valoran – lógicamente - en unidades monetarias y los efectos sobre la salud en unidades del efecto sobre la salud medido, y que dependerán de lo que se está evaluando: disminución de presión arterial en milímetros de mercurio, glucemia, colesterolemia, estancias medias etc

En este tipo de estudio es importante que los datos estén no sólo medidos en las mismas unidades, sino en las mismas condiciones. Las poblaciones deben ser similares, la duración del tratamiento antes de medir resultados también... Difícilmente se pueden comparar los costes si no son calculados de la misma

forma (inclusión de los costes de preparación del fármaco, de su distribución...), en el mismo periodo de tiempo (dentro del que no es de esperar cambios en los precios de adquisición o de personal) e incluso en el mismo país. Estas diferencias en la forma de calcular los costes pueden, como discutiremos más adelante, invalidar la extrapolación de estudios farmacoeconómicos a nuestro medio.

## **Coste-utilidad**

Este tipo de estudio es similar a un análisis de coste-efectividad en el que la efectividad se ajusta por la calidad de vida. La unidad mas frecuentemente utilizada en estos estudios son los AVAC o años de vida ajustados por calidad de vida (en inglés QALY o quality-adjusted life year). La forma más utilizada para realizar estos ajustes por calidad de vida, es mediante medidas de las preferencias de los pacientes en diferentes estados de salud.

Para algunos autores, los estudios de coste-utilidad serían un caso especial de coste-efectividad en el que resultado clínico buscado estaría ligado a la calidad de vida del paciente.

En todo caso, en estos análisis la calidad de vida a la que nos referimos a la denominada calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que se define como el valor asignado a la duración de la vida, modificado por la oportunidad social, la percepción, el estado funcional y la disminución provocadas por una enfermedad, accidente, tratamiento, o política. Es decir, que mientras que la calidad de vida

incorpora todos los aspectos de la existencia del individuo, la calidad de vida relacionada con la salud se despreocupa de todos los aspectos no sanitarios de la existencia.

**Coste-beneficio.**

Este tipo de evaluación económica es el más habitual en muchos campos estrictamente económicos y empresariales. En ella tanto los recursos empleados como los beneficios obtenidos se miden en unidades económicas. La dificultad, y hasta el rechazo, de reducir completamente los resultados en salud a unidades monetarias hacen que este tipo de análisis sea menos utilizado en farmacoeconomía que en otros ámbitos del análisis económicos, quedando en la práctica, para el estudio de grandes programas sanitarios (diagnóstico precoz, vacunaciones...).

Tipo de evaluación económica completa	Efectos sobre la salud		Efectos sobre los recursos
	Iguales en las alternativas	Unidades	Unidades
Minimización de costes	si		monetarias
Coste-efectividad	no	de efectividad	
Coste-utilidad		de efectividad corregida por calidad de vida	
Coste-beneficio		monetarias	

**Tabla 6: Características diferenciales de los distintos tipos de evaluación económica completa. Adaptado de Ortega A. <sup>61</sup>**

## **2.4 DECISIONES FARMACOECONÓMICAS Y PROVEEDORES DE SALUD EN UN SISTEMA SANITARIO PÚBLICO**

Ya hemos comentado que para el trabajo actual consideramos a los hospitales, centros de salud, gerencias integradas,.... proveedores de servicios dentro de un sistema sanitario público. Estos proveedores de servicios poseen en sus estructuras diversas comisiones clínicas y grupos de trabajo con funciones variadas, pero todas destinadas al buen funcionamiento y coordinación de los servicios y profesionales que lo integran.

En el campo de la farmacoterapia, y al menos en el mundo desarrollado, es sabido el gran número de medicamentos disponibles para muchas patologías; tanto es así que se ha llegado a producir el efecto de los medicamentos "me-too"; es decir, medicamentos aprobado después de un producto pionero, del que derivan estructuralmente, que y se define como comparable o similar, pero no es un producto clínicamente superior. Esta proliferación de medicamentos similares, sin valor añadido, no conduce a ninguna ventaja para el paciente, es una fuente de posibles confusiones para los profesionales sanitarios, e implica en casi todos los casos un incremento de los costes sanitarios.

El sistema más empleado desde los proveedores de salud para evitar estos problemas es la elaboración de guías y protocolos farmacoterapéuticos que incluyan los fármacos, pautas, y dosis más costo-efectivos y seguros. Para su

implantación y aceptación deben ser consensuados por un amplio grupo de profesionales, lo que supone multidisciplinariedad e interdisciplinariedad. El que esta actividad tenga que ser abordada por especialistas en múltiples áreas es más que evidente. También es evidente que no debe quedarse en la presencia de diversos profesionales para tratar estos temas. Es necesario la interacción entre ellos, el abordar los problemas conjuntamente, en definitiva, que estos grupos funcionen realmente de una forma interdisciplinar <sup>62,63</sup>.

En los hospitales existen estructuras formales creadas para integrar estos grupos. Principalmente serían las comisiones clínicas las encargadas de coordinar e integrar a los distintos profesionales de un hospital o de una estructura de primaria, pero son las Comisiones de Farmacoterapia<sup>64, 65</sup>, y la Infecciones y Política Antibiótica<sup>66</sup> las principales encargadas de la elaboración de guías y protocolos. Los resultados obtenidos por estos grupos de trabajo ha hecho que muchas comunidades autónomas creen estructuras similares con un mayor ámbito de actuación<sup>67,68,69,70</sup>. Las propias autoridades sanitarias nacionales han optado por la elaboración de Informes de Posicionamiento Terapéutico con una clara orientación farmacoeconómica <sup>71</sup>, y las mismas sociedades médicas, de distintas especialidades, en la elaboración de sus protocolos y guías incluyen el factor eficiencia con mayor frecuencia.<sup>72</sup>

Estos grupos, deben abordar la evidencia disponible para la selección de medicamentos y la elaboración de sus guías y protocolos. En los aspectos farmacoeconómicos la información puede proceder de varios tipos de fuentes.

La opción más sencilla es obtener la información de estudios farmacoeconómicos ya publicados y de suficiente calidad. Sin embargo, un reciente trabajo<sup>73</sup> indica que en España, cerca del 35% de los fármacos evaluados por el Grupo GENESIS de la SEFH no tenían – en el momento de ser evaluados - ninguna evaluación económica publicada. Por otro lado, los estudios de evaluación económica que se publican, aunque reúnan suficiente calidad metodológica, no suelen realizarse en nuestro entorno. Así pues, el problema de estos estudios radica en la posibilidad de ser extrapolados a nuestro medio<sup>74</sup>.

Como veremos en el siguiente apartado la variabilidad de la práctica médica puede llegar a ser muy elevada dentro de un mismo centro o de la misma Comunidad Autónoma. Teniendo esto en cuenta, podremos hacernos una idea de cómo pueden ser dichas variaciones entre un país y otro. Tenemos que tener en cuenta también que las diferencias entre países no sólo se traducen en diferencias en la práctica médica, o en el sistema sanitario (tipo de financiación, mayor o menor oferta de medicamentos comercializado...). Hay diferencias demográficas y epidemiológicas que pueden dificultar la extrapolación de resultados. Parámetros como las características antropométricas, el grado de obesidad y sobrepeso, la alimentación, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol y otros hábitos de vida pueden alterar la respuesta a múltiples tratamientos. Tampoco debemos de olvidar la raza de los pacientes incluidos en el estudio. El tema de costes de recursos empleados puede ser muy diferente de un país a otro, siendo el capítulo de salarios profesionales uno donde más diferencias puede haber si



comparamos España con otros países desarrollados.<sup>75</sup>

La segunda opción para que las comisiones y grupos de trabajo dispongan de información farmacoeconómica de calidad (bien porque no existe, bien porque no pueda extrapolarse) sería realizar un estudio ex profeso, bien con datos propios del centro, bien re-analizando los datos originales de los ensayos y estudios publicados. Por desgracia, la disponibilidad de estos datos es escasa ya que las empresas investigadoras no son muy aficionadas a dar este tipo de información. En el mismo sentido, la realización de un estudio ex profeso no siempre es fácil dada la carga de trabajo que conlleva. Y aunque es cierto que existe la investigación independiente, fuera de la financiación de los grandes laboratorios farmacéuticos, que diseña sus propios estudios, es realmente difícil que un centro sanitario pudiese llevar a cabo todos los estudios que necesitase para la elaboración de sus protocolos y guías.

Por ello, es de gran importancia la tercera vía que disponemos para obtener información farmacoeconómica válida: el uso de modelos de decisión o sistemas de ayuda a la decisión

## **2.5 MODELOS DE DECISIÓN**

Se puede considerar un modelo de decisión como la aplicación de métodos cuantitativos para la toma de decisiones en situaciones de incertidumbre. En el

campo concreto de la farmacoeconomía y las ciencias de la salud, el ISPOR de una definición mas precisa <sup>76</sup>: *"una metodología analítica que considera los eventos ocurridos en un determinado periodo de tiempo y en una determinada población, en base a datos primario y/o secundario, y su finalidad es estimar los efectos de una intervención en términos de resultados de salud y costes."*

Los modelos de decisión deben diferenciarse de las estimaciones o analisis de costes en todas sus vertientes (minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad...). Los análisis de costes proporcionan datos concretos, con mayor o menor, incertidumbre referidos a una serie más o menos limitada de parámetros. Los modelos de decisión utilizan esta y otras informaciones para la toma de una decisión concreta para un grupo de pacientes que tienen varias opciones de tratamiento.

El uso de modelos de decisión es especialmente útil en diversas circunstancias:

- Cuando exista incertidumbre en la mejor decisión clínica a adoptar. Esta circunstancia puede ocurrir tanto por falta de información (pocos estudios publicados, de escasa calidad o representatividad) como por un exceso, cuando hay numerosas opciones terapéuticas con sus correspondientes estudios, pero no ensayos cruzados que indiquen claramente la superioridad de una de las opciones.
- Cuando alguna de las opciones suponga beneficios, pero también desventajas para el paciente o la comunidad

Según en que se basan estos modelos podemos hablar de empíricos y teóricos. Un modelo empírico es usado cuando desconocemos, aunque sea de forma parcial, la conexión lógica entre causas y efectos que lo componen. En él necesitaremos que los datos empíricos sean lo suficientemente robustos, Por el contrario, un modelo teórico se podrá elaborar cuando se conozca esa relación lógica, y pueda establecerse previsiones fiables en función de sus mecanismos internos.

Otra posible forma de clasificar los modelos de decisión es en explícitos y en implícitos. En los implícitos, el decisor tiene la información de forma no estructurada, en ocasiones sin contrastar o no actualizada, y con las opiniones y apreciaciones de diversos analistas. Este sistema conduce a una toma de decisiones que no puede ser considerada transparente, conduce al fenómeno de la variabilidad clínica.

En los sistema explícitos se sintetiza la evidencia disponible hasta el momento y se desarrolla de forma clara y estructurada los supuestos y valores necesarios para el análisis de incertidumbre. Este sistema proporciona una decisiones que se pueden considerar con mayor transparencia y reproducibilidad que los sistemas implícitos.

El ejemplo extremo de un sistema implícito de decisión es la que realiza un facultativo de forma aislada en su consulta o sobre un paciente. No cabe la menor duda de su preparación profesional y de la intencionalidad de sus acciones. Y que rara vez se toman decisiones así dado el gran número de protocolos, guías clínicas y documentos de consenso que se manejan en cualquier ámbito. De hecho, para

la elaboración de este tipo de documentos-guía se usan sistemas explícitos.

Los sistemas implícitos además, se han relacionado con el fenómeno de la variabilidad terapéutica o variabilidad en la práctica médica (VPM) y que se ha definido como "las variaciones sistemáticas en las tasas estandarizadas de un procedimiento médico o quirúrgico a un determinado nivel de agregación de la población"<sup>77</sup>. Los resultados que se obtienen cuando se analiza esta variabilidad *"... llevan a cuestionarse la legitimidad, al menos en situaciones de incertidumbre, de la aplicación de las valoraciones subjetivas de los profesionales a despecho de la evidencia disponible sobre la eficacia de los productos, las preferencias de los pacientes o la eficiencia de sus asignaciones"*.

<sup>78</sup> Estos resultados a los que se refiere el autor se obtienen cuando se eliminan o neutralizan la variabilidad geográfica en los recursos disponibles, y corresponden estrictamente a las decisiones de los profesionales sanitarios. Esta variabilidad implica problemas éticos, ya que fallaría el principio de equidad: el paciente no va a recibir el mismo tratamiento según acuda a un profesional u otro y siempre existirá la incertidumbre de cual de los dos es mejor para el enfermo. Por otro lado va a ser una fuente de falta de eficiencia, ya que no sólo tendremos resultados previsiblemente distintos, sino que los recursos empleados también serán diferentes <sup>79</sup>.

Entre los modelos de decisión más empleados en farmacoeconomía podemos citar los diagramas de árbol y los modelos de Markov, aunque son muchos más los recogidos en la bibliografía.

En los diagramas de árbol se representa gráficamente las posible opciones y sus posible consecuencias. A su vez, se representa las nuevas opciones que surgen de esas consecuencias. De esta manera, cada rama representa una alternativa, una posibilidad de acción. Si se es capaz de asignar una probabilidad a cada rama y realizamos los correspondientes cálculos podremos analizar todas los posibles resultados. Este sistema es válido para cuando trabajamos en un espacio de tiempo determinado.

Cuando necesitamos análisis en que el tiempo puede ser variable, largo, o con eventos repetitivos podemos usar modelos de Markov. En ellos, se simula una cohorte de pacientes que a lo largo del tiempo van pasando de un estado de salud a otro, mediante ciclos, en los que el paciente puede permanecer en su estado inicial, cambiar o morir dependiendo de las probabilidades estimadas. En cada ciclo se calculan y acumulan los resultados de la evaluación en forma de años de vida, años de vida libres de progresión, años de vida ajustado a la calidad etc. Las diversas intervenciones que se pretendan analizar se introducen en estos ciclos y se comparan los resultados finales.

Por lo general, y comparadas con otras alternativas como los ensayos clínicos, la aplicación de modelos es rápida, relativamente sencilla, precisa pocos recursos, y puede llegar a reflejar bastante bien la práctica médica habitual. Sin embargo, es necesario interpretarlos con prudencia, pues en todos ellos se han de hacer suposiciones sobre datos de baja calidad o inexistentes<sup>80</sup>.

Es evidente que un mal modelo de decisión conducirá a malas decisiones, y que en su diseño o en su utilización pueden producirse sesgos que invaliden, total o parcialmente, sus resultados. Por ello se han elaborado diversas recomendaciones o características que deben cumplir estos modelos. Aunque hay algunos trabajos anteriores, en 1997 se publicaron lo que se puede considerar como unas recomendaciones para la buena práctica de la modelización <sup>81</sup>:

1. El modelo ha de ser lo mas simple posible.
2. La presentación de resultados ha de ser lo más transparente posible.
3. La calidad de todos los datos utilizados debe ser explícita
4. La incertidumbre dentro del modelo debe ser comprobada por análisis de sensibilidad.
5. El modelo debe ser validado con los resultados de otros modelos o resultados de otros estudios.

Con posterioridad, un grupo de expertos del Reino Unido recogió los objetivos y las características que debe tener un modelo de decisión para lograrlos <sup>82</sup>. Los objetivos se podían agrupar en tres apartados:

1. Se adecúa al objetivo para el que fue diseñado.
2. Proporciona información útil en la toma de decisiones
3. Es de fácil comprensión.

Para lograr estos objetivos, las características <sup>83</sup> que debe reunir son:

1. Análisis de la incertidumbre del modelo.
2. Clarificación de los objetivos.
3. Consistencia externa, es decir, que sus resultados sean coherentes con los obtenidos por otros modelos o estudios.
4. Consistencia Interna.
5. Fácil interpretación.
6. Parsimonia, en el sentido de evitar relaciones complejas innecesarias e incluir sólo las variables relevantes para la evaluación.
7. Reproducibilidad por parte de otros investigadores
8. Solvencia contrastada, en el sentido que las relaciones causales incluidas en el modelo concuerdan con la evidencia disponible.
9. Transparencia en cuanto a que el usuario pueda examinar la estructura del interna del modelo y el origen de los datos







## **II - HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## **Hipótesis**

La lógica borrosa sería aplicable y facilitaría la toma de decisiones en el análisis farmacoeconómico.

## **Objetivo principal**

Desarrollar un sistema de inferencia difuso para ayudar en la toma de decisiones farmacoeconómicas (SAD), desde el punto de vista de un proveedor de salud. Dicho sistema de inferencia estará destinado a servir como algoritmo a un programa informático de soporte a la decisión.

## **Objetivos secundarios**

1. Desarrollar los conceptos farmacoeconómicos necesarios para desarrollar un sistema de inferencia (tipo Mamdani) como variables borrosas.
2. Verificar la validez interna del sistema de inferencia mediante prueba de concordancia y simulaciones informáticas.

3. Establecer un sistema de clasificación de las decisiones farmacoeconómica que se adoptan en la preparación de protocolos terapéuticos a nivel de un proveedor de salud.
4. Identificar una serie de casos prácticos representativos de todas las categorías creadas con el sistema de clasificación de decisiones farmacoeconómicas precedente.
5. Aplicar el Sistema de Ayuda a la Decisión desarrollado a los casos prácticos identificados en el apartado anterior . Comparar los resultados con los obtenidos por otros autores. †
6. Verificar el cumplimiento de los estándares consolidados de publicación de evaluaciones económicas sanitarias (CHEERS) al aplicar el Sistema de Ayuda a la Decisión desarrollado a cada uno de los casos seleccionados.
7. Verificar si el Sistema de Ayuda a la Decisión diseñado cumple:  
i) las recomendaciones para la buena practica de la modelización de Buxton <sup>81</sup>, ii) los objetivos y características que según la bibliografía han de tener los modelos de decisión clínica (Halpern MT <sup>83</sup>) descritos en el apartado 2.5, páginas 60 y 61.

---

†† Los casos prácticos que se seleccionaron para el presente trabajo fueron la quimioprofilaxis de la neuropatía inducida por contrastes iónicos, el uso de aflibercept o ranibizumab en DMAE, y la utilización de antiTNF fuera de ficha técnica en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

### **III - METODOLOGÍA**



## **1 - ENTORNO EN DONDE SE REALIZÓ EL TRABAJO**

La revisión de historias clínicas, el cálculo del rendimiento en la redosificación de medicamentos intravítreos, así como los datos sobre los costes de adquisición de los distintos medicamentos se realizaron en un Hospital General Universitario del Servicio Murciano de Salud.

Para el estudio sobre la decisión de adoptar profilaxis farmacológica en la neuropatía inducida por contrastes (CIN) en pacientes de riesgo, se realizó un estudio observacional analítico de carácter retrospectivo sobre la historia clínica informatizada.

El protocolo establecido en el centro consistía en la administración de N-acetilcisteína NAC (1200mg vía oral, dos veces al día, el día antes de la intervención y el mismo día de la intervención) y Bicarbonato (1/6 M 500ml IV) en pacientes de riesgo al que se les iba a administrar contrastes iodados no iónicos. Según dicho protocolo se consideraban pacientes de riesgo a ancianos mayores de 75 años, diabéticos, hipertensos, o con disfunción renal.

Aunque los datos empleados en las diversas partes del estudio sólo fueron manejados por profesionales sanitarios, cualquier extracción o procesamiento de datos fueron anonimizados. Se contaron con los permisos necesarios para la realización de los estudios, y con la asesoría de los servicios relacionados con las

distintas partes del trabajo: Documentación, Nefrología, Radiodiagnóstico, Digestivo, Medicina Legal, así como de la Secretaría de la Comisión de Farmacoterapéutica.

## **2 - BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS**

En la búsqueda de información básica sobre lógica borrosa y sus aplicaciones se realizó una búsqueda en la base de datos del ISBN tanto española <sup>84</sup> como internacional con las palabras claves para el título de la obra "lógica borrosa", "lógica difusa", y "lógica fuzzy" y "fuzzy logic". Con las mismas palabras claves se realizó una búsqueda en TESEO <sup>85</sup>.

Sobre los recursos disponible en internet de la US Nacional Library of Medicine <sup>86</sup> se realizaron varias búsquedas bibliográficas.

Para el desarrollo del Sistema de Ayuda a la Decisión se usaron las palabras claves: "fuzzy logic", "pharmacoeconomy", "economic evaluation", "model decisión", "decision making", "decision support systems", "clinical decision support",

Para el estudio de la Neuropatía Inducida por Contrastes Iodados se utilizaron las palabras claves "Contrats Induced Nephropathy", "pharmacoeconomy", "economic evaluation", "hemodialysis". Esta búsqueda se realizó antes del estudio retrospectivo sobre historias clínicas electrónicas (año 2012) y se ha actualizado para la discusión y validación del presente trabajo en 2015.



Para el estudio sobre ranibizumab frente a aflibercept se usaron los datos presentados en las fichas técnicas de ambos fármacos, buscando resultados comunes, clínicamente relevantes, en cuanto a valoración de los objetivos terapéuticos y tiempo de tratamiento. En cuanto a posibilidad de redosificar el producto y sus estabilidades se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed con las palabras claves "aflibercept", "ranibizumab", y "stability". También se hicieron búsquedas en libros<sup>87</sup> y en las bases de datos especializadas stabilis<sup>88</sup>, Globalrph.com-parenteral general<sup>89</sup> y Globalrph.com-citostáticos<sup>90</sup>. En ausencia de estudios de estabilidad fisicoquímica se utilizó la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos (GBPP)<sup>91</sup> para disponer de un criterio de caducidad de la redosificación de los fármacos. Estas búsquedas se realizaron para la fecha de comercialización en España de aflibercept intraocular (2013) y se repitió en 2015.

Para validar el resultado de la aplicación de SAD diseñado se realizó una búsqueda en PubMed con las palabras claves: "aflibercept", "ranibizumab", "AMD"(age-related macular degeneration), "reviews" y "meta-analysis"

Para la aplicación del método propuesto en enfermedad de Crohn, en aquellos pacientes que precisan tratamientos fuera de indicación, se realizó una búsqueda en pubmed con las palabras claves "Crohn´s Disease", "Infliximab", "Adalimumab", "Certolizumab", "reviews" y "meta-analysis"

### **3 - MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

Para el estudio de la nefropatía por contraste iodados, se calculó el tamaño muestral (115 pacientes) teniendo en cuenta que la población (pacientes tratados con contrastes iodados no iónicos a lo largo de 2012) era de 5142 individuos, tomando un nivel de confianza del 90%, un error de 7.5%, y una frecuencia de reacciones adversas de tipo renal a contrastes yodados del 40%. Los pacientes se seleccionaron por orden cronológico inverso de fecha de realización de la prueba con contraste. Se excluyeron a los menores de 18 años, pacientes con enfermedad renal crónica y alta hospitalaria o ausencia de analíticas en los cuatro días posteriores a la prueba. Como indicador de CIN consideró una elevación relativa de la creatinina sérica igual o mayor a 25% sobre el nivel basal. Aunque la información sólo fue manejada por personal sanitario, obligado al deber de confidencialidad, en todas las descargas y tratamientos de datos se eliminaron toda la información de carácter personal.

Como método de análisis "clásico", los datos se analizaron en una tabla de contingencia, por medio del Test Exacto de Fisher y las Odds Ratio.

El análisis farmacoeconómico se realizó desde una perspectiva de minimización de costes por parte del proveedor de salud. Los costes de la profilaxis se obtuvieron de los costes reales de adquisición del servicio de farmacia.

## **4 - MÉTODOS RELACIONADOS CON LA LÓGICA BORROSA**

Conceptualmente, interpretar los datos proporcionados por la observación o experimentación en farmacoterapia (éxitos terapéuticos, costes de tratamiento, acontecimientos adversos, costes del tratamiento de los acontecimientos adversos.....) como variables borrosas, que pueden expresarse como números difusos triangulares, partiendo de los valores centrales obtenidos y las correspondientes medidas de dispersión para cada variable.

Identificar las principales variables que pueden influir en la toma de decisiones farmacoeconómicas desde el punto de vista de un proveedor sanitario para aplicarle un método de inferencia difusa de Mandani. Para ello tendremos que establecer las variables difusas de entrada (datos) y de salida (resultados) así como las reglas de decisión ligadas a la combinación de estos valores, por medio de la correspondiente matriz If-Then.

Comprobar la coherencia interna de las reglas de decisión establecidas mediante simulaciones informáticas de todos los valores posibles para todas las variables establecidas.

Comprobar la coherencia externa de Sistema de Ayuda a la Decisión (SAD) comparando los resultados obtenidos en diversas circunstancias, con los obtenidos por otros medios de toma de decisiones. Para ello debe cubrir la

mayoría de las condiciones en las que se toman estas decisiones en situaciones reales. Para ello se analizan tanto el tipo y condiciones de las fuentes bibliográficas usualmente disponibles para la toma de decisión, como el número de posibles alternativas entre las que tomar la decisión, estableciendo una matriz de condiciones en las que probar el sistema.

## **5 - SISTEMAS INFORMÁTICOS**

La información sobre pacientes y costes de adquisición de los diversos medicamentos se obtuvieron de los programas corporativos del Servicio Murciano de Salud, SAVAC (gestión farmacoterapéutica) y SELENE (Historia Clínica Electrónica).

Los datos de actividad de las preparaciones realizadas en el servicio de farmacia se obtuvieron de la aplicación de gestión del área de elaboración de medicamentos del servicio de farmacia hospitalaria.

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la calculadora on-line de la Biblioteca de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes (República Argentina) <sup>92</sup>. La realización de la tabla de contingencias, cálculo de Odd Ratios y la realización de la prueba de Fisher se utilizó el programa Prism 5.0 (GraphPad Prism, USA).

La creación de la matriz IF-THEN, así como las simulaciones realizadas con ella para comprobar la coherencia interna y la sensibilidad fueron realizadas sobre una aplicación desarrollada específicamente sobre la base de datos Microsoft Access.

Los cálculos y gráficos asociados a la aplicación del Sistema de Ayuda a la Decisión desarrollado, se realizaron sobre con una hoja de cálculo Microsoft Excel y una aplicación creada sobre Open Office 4.0 (Sun Microsystem).

## **6 - VALIDACIÓN EXTERNA**

Para validar externamente el Sistema de Ayuda a la Decisión, y cumpliendo con las buenas practica de modelización <sup>81</sup>. se optó por aplicarlo a una serie de casos reales que fuesen representativos de la mayor parte de los casos de decisión que pueden presentarse en la preparación de un protocolo o guía.

A su vez, para reunir esa serie de casos, se analizaron las condiciones en que se toman las decisiones de protocolización en un proveedor sanitario, para determinar las condiciones que debían cumplir los casos seleccionados.

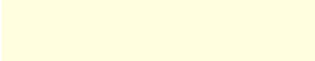
## **7 - CRITERIOS DE CALIDAD Y GUÍAS DE BUENAS PRÁCTICAS**

En el diseño del Sistema de Ayuda a la Decisión se ha seguido las buenas prácticas de modelización <sup>81</sup>. Cada uno de los casos en que se aplica el SAD, al considerarlo

una evaluación económica independiente, debe cumplir los requisitos de CHEERs descritos en la Tabla 3

## **8 - FINANCIACIÓN**

El presente trabajo ha sido realizado con los medios propios de los autores y centros implicados, sin contar con fuente de financiación, pública o privada externa.



**IV - RESULTADOS.**







# **1 - RESULTADOS DE LA OBSERVACIÓN E INVESTIGACIÓN CLÍNICA COMO VARIABLES BORROSAS**

Todos los análisis farmacoeconómicos, protocolos terapéuticos, o modelos de decisión en el ámbito sanitario están sujetos a un cierto grado de incertidumbre, entendiendo esta como *"la imposibilidad de conocer de manera cierta los costes y los resultados que un tratamiento producirá en una población específica de pacientes aunque presenten características y comorbilidades semejantes"*<sup>93</sup>. Es por ello necesario establecer metodologías que permitan tomar decisiones en estos contextos de elevada incertidumbre.

Las fuentes de incertidumbre pueden ser varias<sup>94</sup>. En primer lugar debemos tener en cuenta la variabilidad de los datos que podemos obtener en distintos pacientes con el mismo tratamiento debido a la propia variabilidad de paciente. Una segunda fuente de incertidumbre puede ser debida a la imprecisión de las medidas realizadas, tanto por parte de los instrumentos de medida utilizados como por el propio observador. El análisis matemático y estadístico de estos datos, puede ser una tercera fuente de incertidumbre. Por último, no se puede despreciar la posibilidad de interpretaciones no precisas en la lectura.

El análisis de sensibilidades y otros procesos estadísticos es la forma clásica de abordar estas cuestiones en farmacoterapia y farmacoeconomía. Sin embargo, podemos recurrir a la teoría de las posibilidades y considerar los resultados experimentales como variables borrosas. Una vez asumida esta consideración, podemos continuar con los procesos propios de la lógica borrosa y usarlas en los procesos de decisión

## **2 - SISTEMA DE INFERENCIA DIFUSA COMO SISTEMA DE AYUDA A LA DECISIÓN EN FARMACOECONOMÍA**

Cómo ya se ha comentado, uno de los métodos mas usados para realizar inferencias difusas es el denominado método de Mamdani que consta de las siguientes fases:

- i) Identificación del tipo de problema.

Tratamos de desarrollar un sistema de ayuda a la decisión con parámetros farmacoeconómicos, desde el punto de vista de un proveedor de salud (hospital, área de salud, sistema de salud...). Ha de ser utilizado para comparar al menos dos opciones e indicar cual sería la más adecuada, al menos para su inclusión en protocolos o guías clínicas del proveedor. En esta primera versión del sistema no se consideran aspectos propios de la individualización del

tratamiento como puedan ser sus preferencias personales, la adherencia, u otras particularidades.

- ii) Definición de variables de entrada y salida, sus valores difusos y sus funciones de pertenencia (borrosificación o fuzificación de las variables de entrada y salida)

Como en todo proceso de decisión deberemos considerar los resultados positivos que esperan obtener con cada opción; sus costes, pero también los costes relacionados con los resultados negativos asociados al uso de las distintas opciones. Al hacerse desde la perspectiva de un proveedor de salud interesa introducir una nueva variable, la posibilidad de reducir costes por procesos de negociación o concursos, redosificación, u otras alternativas. Desde cierto punto de vista, esta opción debería incluirse en el coste del tratamiento. Sin embargo, desde un punto de vista operativo se ha considerado mas adecuado extraerlo como una opción independiente. En la práctica, en medicamentos de reciente comercialización, primero se disponen de los datos de eficacia (ensayos clínicos) y pueden realizarse la primera parte de la valoración desde que se disponen de los primeros datos del medicamento. Los datos necesarios para valorar esta cuarta opción suelen retrasarse en el tiempo. Bien por adopción de políticas comerciales por los laboratorios fabricantes (políticas de descuentos sobre los precios oficiales) o bien por que se empiezan a disponer de

evidencias galénicas (sobre la estabilidad del medicamento fraccionado) que permiten adoptar estas prácticas para reducir costes. El hecho de considerar esta factor independiente permite valorar este aspecto sin tener repetir todo el proceso desde el mismo inicio. La utilidad y coherencia en el uso de esta cuarta variable debe ser comprobada

iii) Definición de las reglas difusas.

La situación ideal sería de disponer de una opción de tratamiento que obtuviese mejores resultados, tuviese unos costes menores de adquisición, y que el coste asociado al fracaso terapéutico o al tratamiento de las reacciones adversas de dicha opción también fuesen menores. Dicho tratamiento sería elegido sin duda alguna como la mejor opción. Enunciado como proposición lógica quedaría:

IF **eficacia tratamiento** IS *mayor* AND **coste tratamiento** *menor* AND **coste fracaso** IS *menor* THEN **tratamiento** *muy favorable*

En el otro extremo, un tratamiento menos eficaz, mas caro de adquirir y con mayores costes en el tratamiento de los fracasos terapéuticos nunca sería seleccionado. El enunciado de esta proposición lógica podría ser:

IF **eficacia tratamiento** IS *menor* AND **coste tratamiento**  
*mayor* AND **coste fracaso** IS *mayor* THEN **tratamiento** *muy*  
*desfavorable*

Entre ambas opciones se deben valorar las distintas opciones que se puedan presentar. En este sentido es lógico y ético primar los resultados terapéuticos sobre los costes, y ambos sobre los costes de los fracasos terapéuticos y de las reacciones adversas por ser estas mucho menos frecuentes que el resultado terapéutico.

iv) Obtención de salidas del sistema mediante operaciones de matemáticas borrosas partiendo de las variables de entrada.

Las comparaciones entre los valores de las distintas variables borrosas se realizarán siguiendo las operaciones descritas en el apartado correspondiente. Como otros autores que han trabajado con matrices similares se establecen tres niveles como resultados de la comparación Alta, media y baja.

iv) Traslado de la salida difusa del sistema a un valor nítido o concreto (crisp) mediante un sistema de defusificación.

A cada regla de decisión obtenida, es decir a los resultados de la

comparación de los tratamientos en las distintas variables borrosas se le asignará un valor numérico creciente según los criterios descritos en el apartado iii. Siguiendo el método, estos valores numéricos se agruparán en una variables borrosa que denominamos ranking o escalafón con los términos primarios “favorable”, “desfavorable”, y “neutro”, así como los modificadores “muy” y “ligeramente”

vi) Ajuste del sistema validando los resultados.

El funcionamiento del sistema debe comprobarse, inicialmente, de una forma interna mediante la simulación de resultados entre los valores extremos. Posteriormente debe valorarse de forma externa, en situaciones reales, comprobando sus resultados con los adoptados por expertos u otros métodos de ayuda a la decisión verificando el correcto funcionamiento del sistema. Estas situaciones reales han de ser representativas de la mayor parte de las posibles condiciones en las que se deben adoptar decisiones en la protocolización de tratamientos por parte de un proveedor de salud.

## **2.1 DISEÑO MATRIZ IF-THEN**

Siguiendo el método de Mamdani deberemos desarrollar una matriz de tipo IF

THEN con las siguientes variables de entrada <sup>95,96,97,98</sup>:

- Probabilidad de éxito de la opción elegida (tratamiento, la tecnología o del procedimiento a analizar). (EO)
- Coste por caso de éxito (CCE), expresado en forma del inverso para facilitar el pensamiento natural ( $CCE^{-1}$  o  $1/CCE$ )
- Coste por caso fracaso (CCF) expresado como inverso - por la misma razón que el caso anterior - ( $CCF^{-1}$ ,  $1/CCF$ ) incluyendo el coste de las reacciones adversas que pudieran ser las causas del fracaso terapéutico.
- Reducción de precios (por negociación con los proveedores, manipulación de la medicación, agrupación de pacientes u otros métodos). RED

El proceso de "fuzzificación" - transformación en variables borrosas – y las operaciones borrosas que deben utilizarse en los cálculos respectivos, se discuten en cada ejemplo de la validación externa.

### ***Probabilidad de Éxito/Éxito de las Opciones (EO)***

La consideramos como la proporción de pacientes (expresado sobre 1) que esperamos que alcancen el objetivo terapéutico. Para el uso comparativo de la

matriz es imprescindible que este objetivo sea equivalente en las opciones estudiadas. Cualquier sistema de decisión en terapéutica tiene este problema: la falta de estudios bien diseñados que comparen con el suficiente tamaño muestral la eficacia de los diferentes tratamientos. Este problema es especialmente grave en los tratamientos novedosos, en las denominadas fases IV, cuando apenas se disponen de los estudios pivotaes necesarios para obtener las correspondientes autorizaciones sanitarias. Precisamente en estas situaciones de incertidumbre es donde los sistemas basados en lógica borrosa pueden ser especialmente útiles. Por ello, si comparamos fármacos de reciente comercialización los resultados de los ensayos pivotaes, transformados en variables borrosa, tal y como se ha explicado en el apartado correspondiente, podrían ser aptos para su análisis por este método.

En caso de otro tipos de tratamientos u opciones, el valor lo podremos obtener de obras de consultas, ensayos clínicos, metaanálisis, series publicadas o de nuestros propios casos. Aunque no es el objetivo del presente trabajo, también se podría recurrir a procedimientos de expertizaje.

Cuando se aplique a tecnologías o procedimientos no estrictamente farmacológicos lo expresaremos como la proporción de casos que esperamos que alcancen el objetivo establecido.



El de señalar que el objetivo terapéutico, puede expresarse cualquier unidad de evaluación. Pueden ser variables puramente clínicas (niveles de creatinina u otro parámetro analítico, reingresos, estancia media... ) o magnitudes mas relacionadas con la evaluación de tecnologías como pueda ser años de vida ganado ajustados a calidad (AVAC) o tiempo libre de progresión. Lo que es evidente que las opciones comparadas deben usar las mismas unidades, y que el origen de los datos deberán tener una calidad similar.

### ***Coste Por Caso De Éxito***

Inicialmente debe ser calculado en función de los precios oficiales de la medicación y de la probabilidad del éxito esperado del tratamiento. Se expresa como inverso para mantener el proceso lógico de cuanto mayor sea el valor de la variable, la opción será más favorable. (Cuanto el coste por caso de éxito sea más bajo, la opción será más deseable; cuanto el coste del inverso de este coste sea más alto (coste bajo) la opción será más deseable).

Conceptualmente, el Coste por Caso de Éxito (CCE) incluye los costes de los pacientes que son necesarios tratar sin resultado, para lograr el éxito terapéutico de un paciente. Por tanto, si denominamos CTA al coste del tratamiento por un periodo de tiempo, se puede demostrar que:

Ecuación 26

$$CCE = CTA/EO$$

Siempre que expresemos EO en base uno, y tomemos CCE en el mismo periodo de tiempo que CTA

Como para mantener el sentido natural de las comparaciones y preferencias nos interesa calcular el inverso del Coste por Caso Éxito (cuanto menor sea el coste, mejor será la opción; cuanto mayor sea el inverso del coste, mejor será la opción). Por tanto

Ecuación 27

$$1/CCE = EO/CTA$$

Como hemos definido EO como un número difuso, podremos expresarlo como

Ecuación 28

$$1/CCE = EO*(1/CTA)$$

Representando \* la operación "producto algebraico de número difusos". Esta ecuación será aplicable cuando 1/CTA sea definido como un número real en lugar de una variable borrosa, considerando el caso especial del "producto algebraico de número difusos" cuando uno de los factores sea un número real.

Cabría la posibilidad de utilizar en este campo el coste real de la medicación incluyendo condiciones comerciales o costes de preparación del

medicamentos. Al tratarse de un proceso comparativo entre varias opciones, sería necesario utilizar el mismo criterio en todas ellas. Por otro lado, se ha incluido una cuarta variable, para valorar posibles modificaciones del coste de adquisición.

### ***Coste Por Fracaso Terapéutico***

Calculado en función de los coste utilizados en la opción anterior – precios oficiales o precios reales de la medicación - y la probabilidad de fracaso terapéutico según la información disponible. Se debe incluir en este apartado los costes del tratamiento de las posibles RAMs que hubiera que tratar y que fuesen causados por la opción estudiada.

Matemáticamente, denominando a los costes de los casos no exitosos por el tratamiento CCNE, y los costes del tratamiento de los paciente con reacciones adversas al tratamiento inicial CPR:

$$\text{Ecuación 29} \quad \text{CCF} = \text{CCNE} + \sum \text{CPR}$$

El Coste del Caso No Exitoso (CCNE) podremos calcularlo:

$$\text{Ecuación 30} \quad \text{CCNE} = (1 - \text{EO}) \text{CTA}$$

Se expresa como inverso por motivos análogos a la forma de expresión del coste del tratamiento con éxito.

### ***Reducción de Costes***

Este parámetro se define para recoger el efecto de diversas medidas que se suelen realizar a nivel local dependiendo de los medios disponibles en cada proveedor de salud. Debe incluir la posibilidad de mejoras de costes de adquisición por procesos de negociación, u otras alternativas como el fraccionamiento y la adecuación de dosis <sup>99</sup> o la cita conjunta de varios pacientes para utilizar unidades completas y no generar pérdidas de fármacos. Esta opción no siempre se podrá considerar en todos los tratamientos.

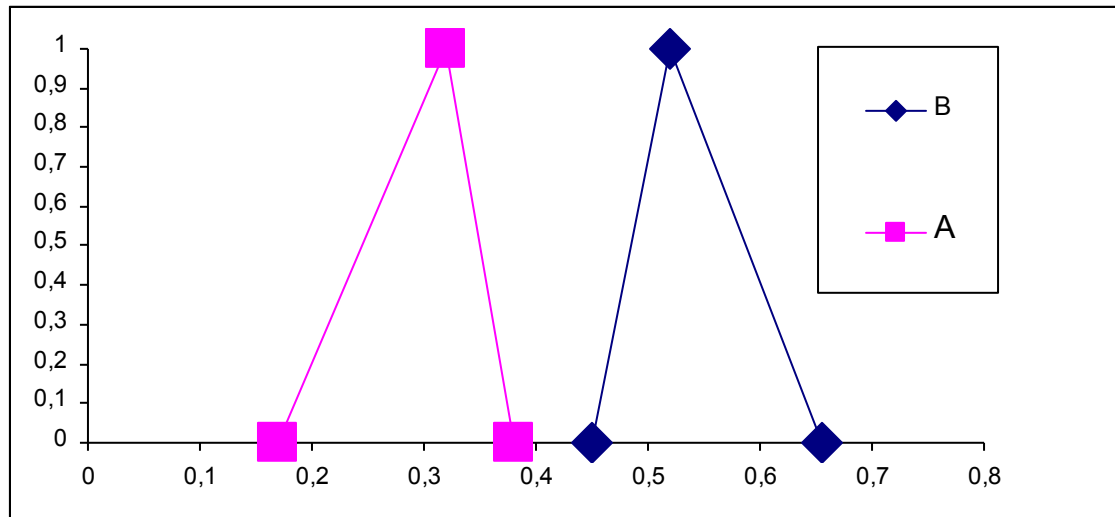
Desde cierto punto de vista, esta opción debería incluirse en el coste del tratamiento (primer apartado) ya que modifica directamente el coste del tratamiento. Sin embargo, desde un punto de vista operativo se ha considerado mas adecuado extraerlo como una opción independiente. En la práctica, en medicamentos de reciente comercialización, primero se disponen de los datos de eficacia (ensayos clínicos) y pueden realizarse la primera parte de la valoración desde que se disponen de los primeros datos del medicamento. Los datos necesarios para valorar esta cuarta opción suelen

retrasarse en el tiempo. Bien por adopción de políticas comerciales por los laboratorios fabricantes (políticas de descuentos sobre los precios oficiales) o bien por que se empiezan a disponer de evidencias galénicas (sobre la estabilidad del medicamento fraccionado) que permiten adoptar estas prácticas para reducir costes. El hecho de considerar esta factor independiente permite valorar este aspecto sin tener repetir todo el proceso desde el mismo inicio.

Según el valor de estas variables borrosas, se definieron tres posibles valores lingüísticos (ALTO (H), MEDIO(M) o BAJO(L)) para expresar la conveniencia de la elección de opción correspondiente.

La asignación de los valores lingüísticos entre dos opciones (A y B) representadas por su correspondientes valores difusos se realizó según los criterios de ordenación lineal descrita en el presente trabajo. Si los soportes de A y B están próximos – tal y como cabe esperar si se produce una incertidumbre entre ambos – podremos encontrarnos con los siguientes casos:

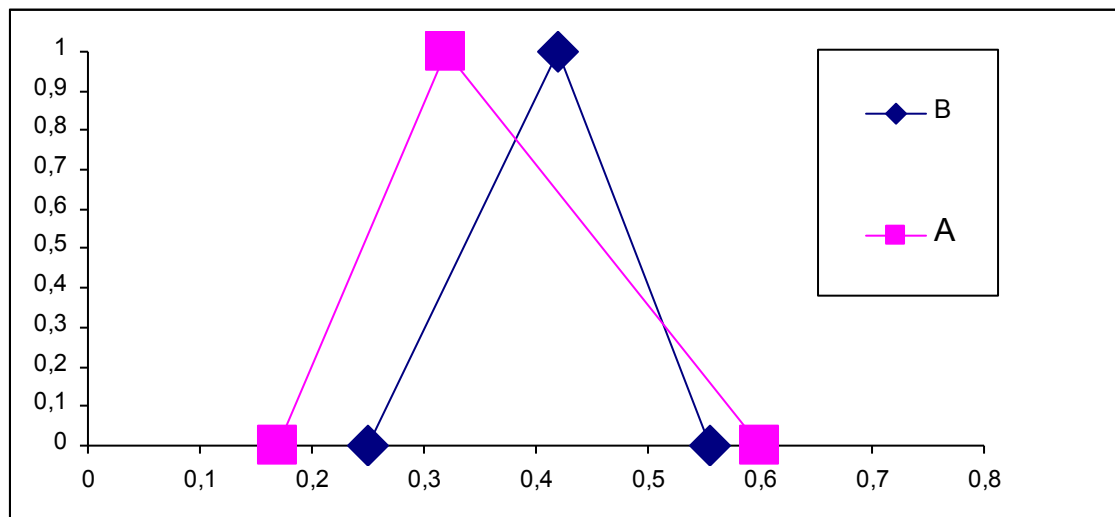
1. Si  $Der(A) < Izq(B)$  –  $sop(A) \cap sop(B) = \emptyset$  - la opción B tiene un valor lingüístico ALTO frente a A (figura 1), ya que tanto el desplazamiento como la moda de B será mayor que la de A



**Figura 5: Diferenciación ALTA de la opción B sobre la A**

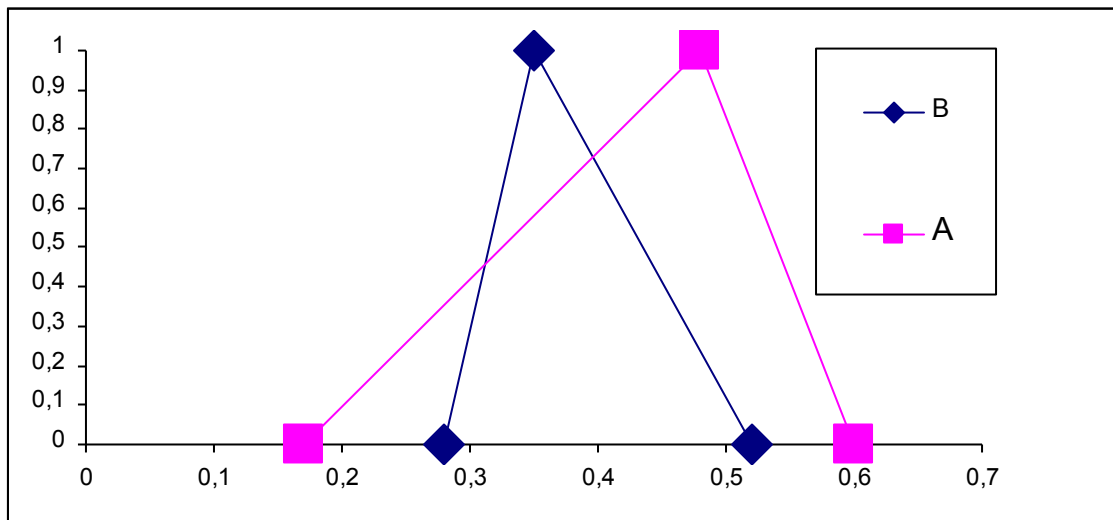
2. Si  $\text{Der}(A) > \text{Der}(B)$  y  $\text{Izq}(A) < \text{Izq}(B)$  – que es lo mismo que decir  $\text{Sop}(B) \subset \text{Sop}(A)$  – tendremos dos posibles opciones:

2.1. Si  $\text{Moda}(B) > \text{Moda}(A)$  la diferenciación entre las opciones A y B es BAJA (figura 6) ya que el criterio de ordenación del desplazamiento ( $R(B) < R(A)$ ) y moda serán distintos ( $\text{Moda}(B) > \text{Moda}(A)$ ).



**Figura 6: Diferenciación opción A y B BAJA**

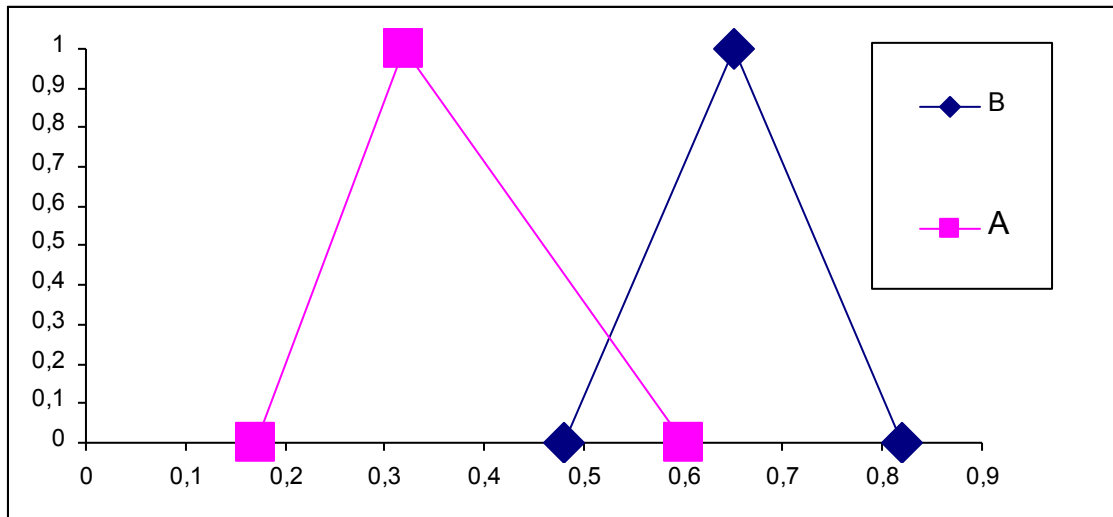
2.2. Si  $\text{Moda}(A) > \text{Moda}(B)$  la diferenciación entre las opciones A y B es MEDIA (figura 3), ya que el criterio de ordenación de la moda de las variables borrosas coincide con el criterio del desplazamiento



**Figura 7: Diferenciación opción A y B MEDIA**

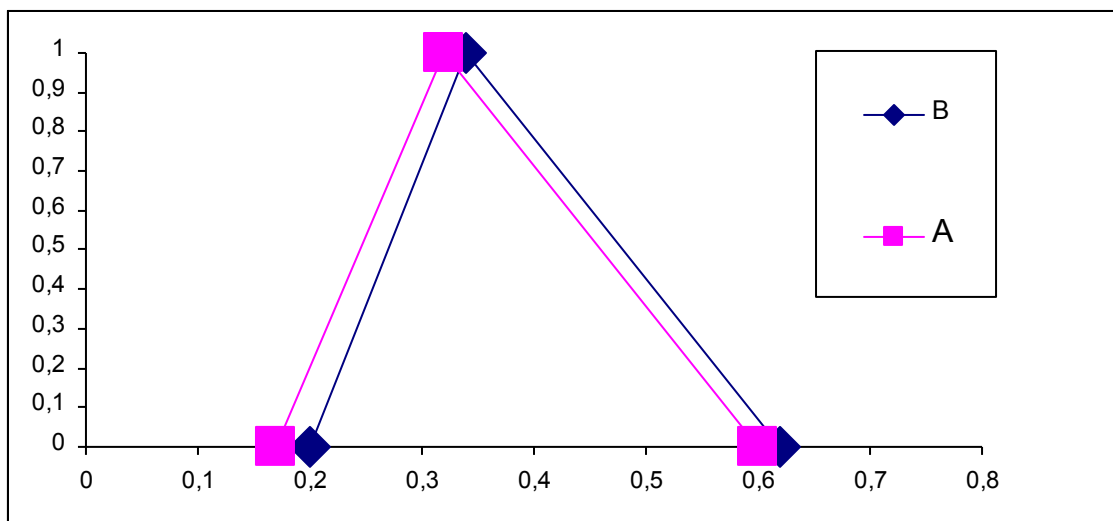
3. Si  $\text{Der}(A) > \text{Izq}(B)$  y  $\text{Izq}(A) < \text{Izq}(B)$  y  $\text{Der}(B) > \text{Der}(A)$  -  $\text{sop}(A) \cap \text{sop}(B) \neq \emptyset$  pero  $\text{Sop}(B) \not\subset \text{Sop}(A)$  ni  $\text{Sop}(A) \subset \text{Sop}(B)$  - compararemos la distancia entre los dos números difusos y su intersección, siendo necesario en la mayoría de los casos la aplicación de métodos analíticos .

3.1. Si  $\text{distancia}[A,B] > A \cap B$  opción B tiene un valor lingüístico MEDIO frente a A (figura 3.1)



**Figura 8: Opción B es superior de forma MEDIA a la opción A**

3.2. Si distancia  $[A,B] < A \cap B$  opción B tiene un valor lingüístico BAJO frente a A

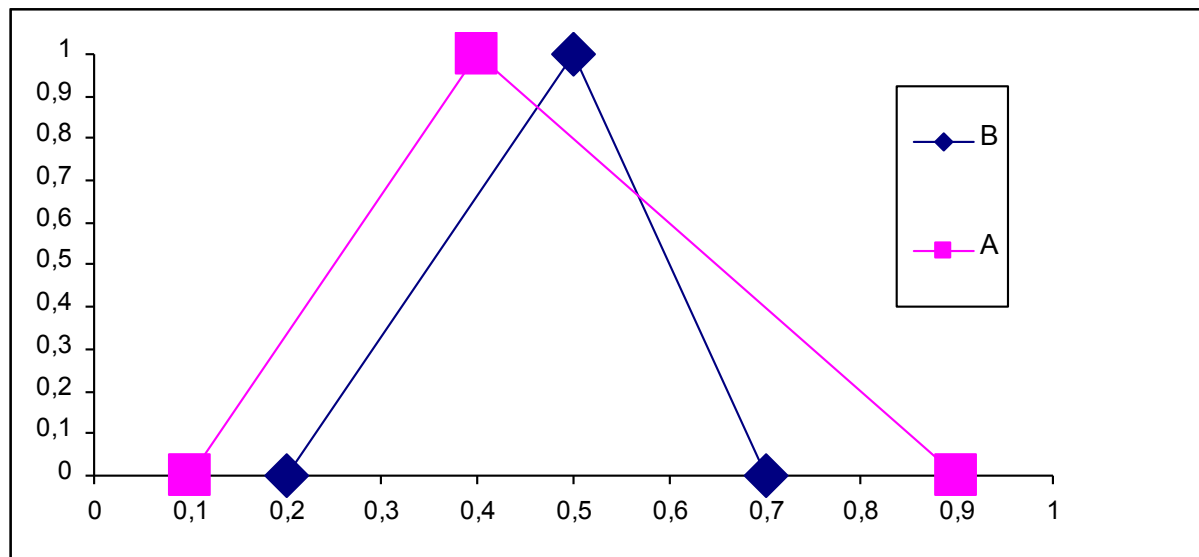


**Figura 9: Diferenciación opción A y B BAJA**

4. Si  $Der(A) > Izq(B)$  y  $Izq(A) < Izq(B)$  y  $Der(B) < Der(A)$ . Debemos calcular que el desplazamiento de ambas variables y sus modas. Si ambos criterios de



ordenación cumplen en el mismo sentido la diferencia entre ambos será media. Si por el contrario la diferencia del desplazamiento y de la moda son en sentidos opuestos la diferencia la consideramos baja



**Figura 10: Diferenciación opción A y B**

Como ya hemos dicho, estas casos se producen si los soportes de las opciones comparadas son próximos, tal y como cabe esperar entre las opciones entre las que tendremos que aplicar un modelo de decisión. En caso contrario, o en condiciones en que gráficamente la situación sea dudosa, deberíamos recurrir a métodos analíticos, calculando el desplazamiento, la moda, y la divergencia de las variables borrosas, o calculando las distancias entre ellas.

Las combinaciones de los posibles valores de estas variables genera 81 posibles reglas de decisión. De todas ellas, (HHHH) sería la opción más favorable y (LLLL),

más desfavorable. Estas reglas de decisión se agrupan en una nueva variable borrosa que denominamos escalafón o ranking con siete posibles valores:

muy desfavorable (MD)

desfavorable (D)

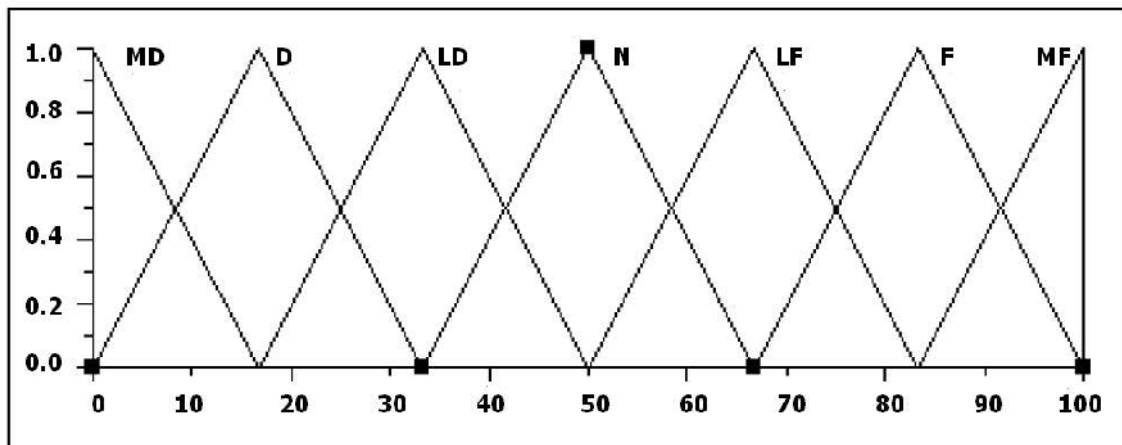
ligeramente desfavorable (LD)

neutra (N)

favorable (F)

Ligeramente favorable (LF)

muy favorable (MF)



**Figura 11: Funciones de pertenencia para la variable borrosa ranking como consecuencia del valor asignado a las reglas de decisión.**

La asignación de los intervalos numéricos que corresponden a cada variable lingüística de salida se realizó siguiendo el modelo de Magni y col. En el caso de las reglas de decisión que tuviesen la misma combinación de valores de las variables lingüísticas, se priorizó por orden de las variables primarias, es decir priorizando el valor de obtenido en la variables "eficacia" (EO) sobre las demás; la variable "coste por caso de éxito" sobre las dos siguientes, y así sucesivamente.

## ***2.2 COHERENCIA Y SENSIBILIDAD INTERNA DE LA MATRIZ IF-THEN***

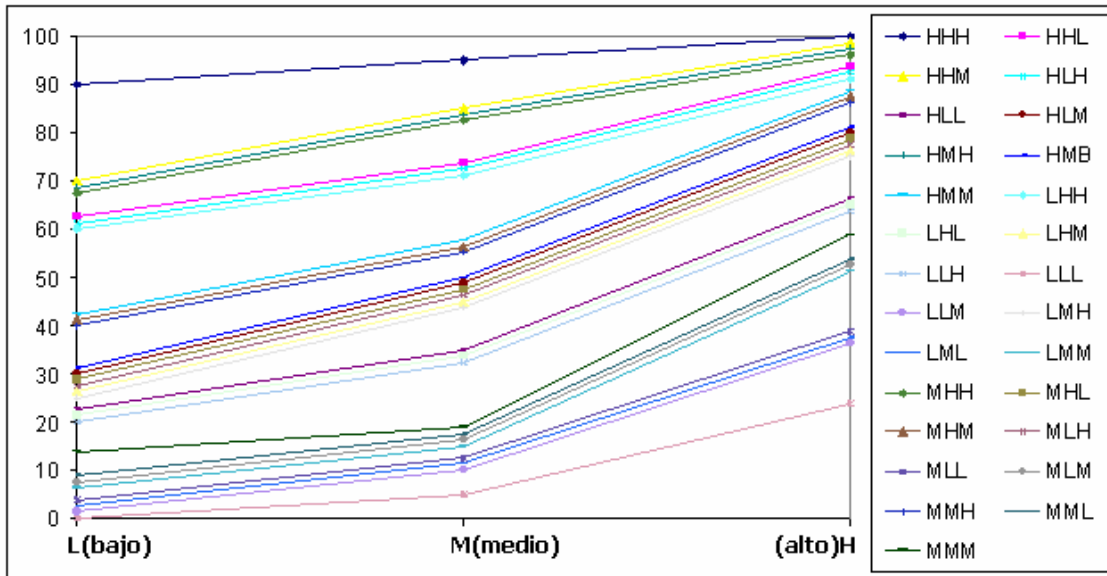
Se comprobó la coherencia interna de la matriz comprobando que en todas las reglas de decisión, para una determinada combinación de tres variables de entrada, la variable ranking fuese creciente con el valor de la otra variable. (figuras y tablas adjuntas)

Tabla 7: matriz if then: reglas de decisión y ranking correspondiente

EO	CCE	CCF	RED	ranking numérico	ranking difuso	
H	H	H	H	100,00	MF	
H	H	H	M	98,75	MF	
H	H	M	H	97,50	MF	
H	M	H	H	96,25	MF	
M	H	H	H	95,00	F	MF
H	H	H	L	93,75	F	MF
H	H	L	H	92,50	F	MF
H	L	H	H	91,25	F	MF
L	H	H	H	90,00	F	MF
H	H	M	M	88,75	F	MF
H	M	H	M	87,50	F	MF
H	M	M	H	86,25	F	MF
M	H	H	M	85,00	F	MF
M	H	M	H	83,75	F	MF
M	M	H	H	82,50	F	MF
H	H	M	L	81,25	F	MF
H	H	L	M	80,00	LF	F
H	M	H	L	78,75	LF	F
H	M	L	H	77,50	LF	F
H	L	H	M	76,25	LF	F
H	L	M	H	75,00	LF	F
M	H	H	L	73,75	LF	F
M	H	L	H	72,50	LF	F
M	L	H	H	71,25	LF	F
L	H	H	M	70,00	LF	F
L	H	M	H	68,75	LF	F
L	M	H	H	67,50	LF	F
H	H	L	L	66,25	LF	F
H	L	H	L	65,00	N	LF
H	L	L	H	63,75	N	LF

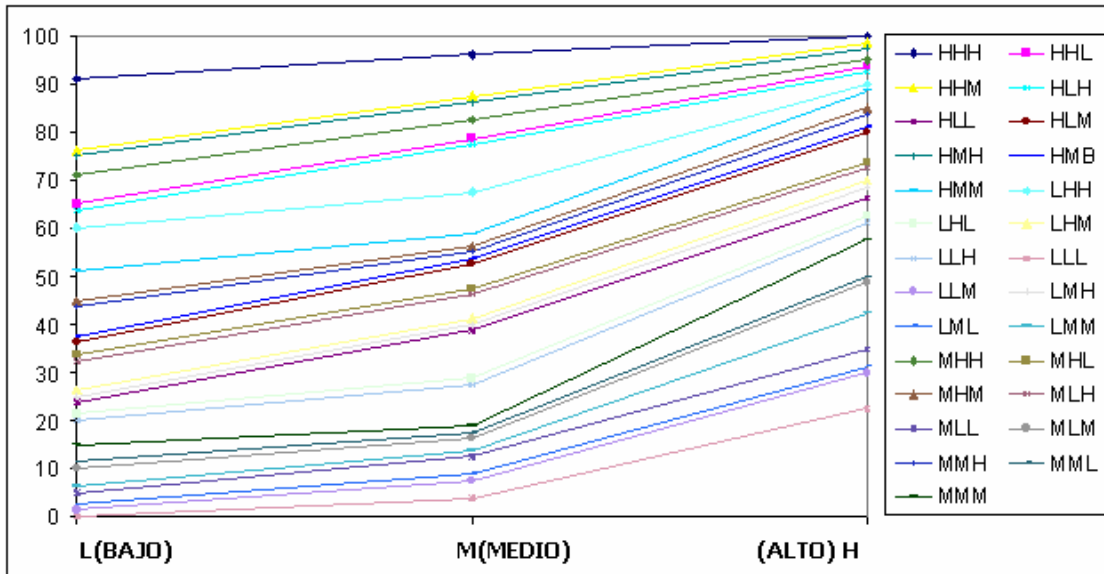
EO	CCE	CCF	RED	ranking numérico	ranking difuso	
L	H	H	L	62,50	N	LF
L	H	L	H	61,25	N	LF
L	L	H	H	60,00	N	LF
H	M	M	M	58,75	N	LF
M	H	M	M	57,50	N	LF
M	M	H	M	56,25	N	LF
M	M	M	H	55,00	N	LF
H	M	M	L	53,75	N	LF
H	M	L	M	52,50	N	LF
H	L	M	M	51,25	N	LF
M	H	M	L	50,00	N	LD
M	H	L	M	48,75	N	LD
M	M	H	L	47,50	N	LD
M	M	L	H	46,25	N	LD
M	L	H	M	45,00	N	LD
M	L	M	H	43,75	N	LD
L	H	M	M	42,50	LD	N
L	M	H	M	41,25	LD	N
L	M	M	H	40,00	LD	N
H	M	L	L	38,75	LD	N
H	L	M	L	37,50	LD	N
H	L	L	M	36,25	LD	N
M	H	L	L	35,00	LD	D
M	L	H	L	33,75	LD	D
M	L	L	H	32,50	LD	D
L	H	M	L	31,25	LD	D
L	H	L	M	30,00	LD	D
L	M	H	L	28,75	LD	D
L	M	L	H	27,50	D	LD
L	L	H	M	26,25	D	LD
L	L	M	H	25,00	D	LD

EO	CCE	CCF	RED	ranking numérico	ranking difuso	
H	L	L	L	23,75	D	LD
L	H	L	L	22,50	D	LD
L	L	H	L	21,25	D	LD
L	L	L	H	20,00	D	MD
M	M	M	M	18,75	D	MD
M	M	M	L	17,50	D	MD
M	M	L	M	16,25	D	MD
M	L	M	M	15,00	D	MD
L	M	M	M	13,75	D	MD
M	M	L	L	12,50	MD	D
M	L	M	L	11,25	MD	D
M	L	L	M	10,00	MD	D
L	M	M	L	8,75	MD	D
L	M	L	M	7,50	MD	D
L	L	M	M	6,25	MD	D
M	L	L	L	5,00	MD	D
L	M	L	L	3,75	MD	
L	L	M	L	2,50	MD	
L	L	L	M	1,25	MD	
L	L	L	L	0,00	MD	



**Figura 12 y Tabla 8: Análisis de coherencia interna para el primer valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa.**

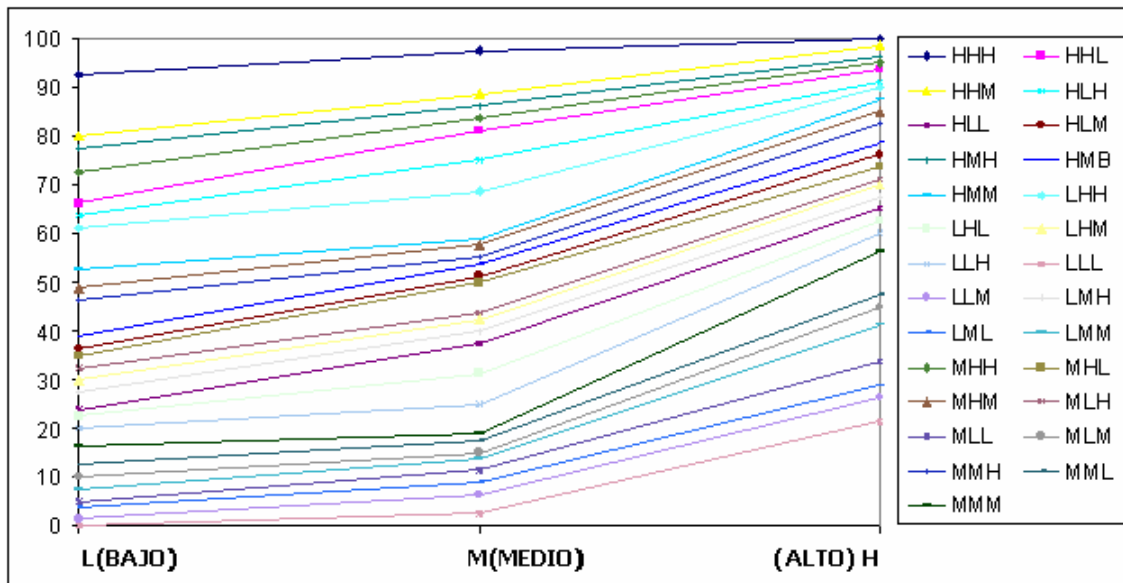
SERIE 1	L	M	H
HHH	90	95	100
HHL	62,5	73,75	93,75
HHM	70	85	98,75
HLH	61,25	72,5	92,5
HLL	22,5	35	66,25
HLM	30	48,75	80
HMH	68,75	83,75	97,5
HML	31,25	50	81,25
HMM	42,5	57,5	88,75
LHH	60	71,25	91,25
LHL	21,25	33,75	65
LHM	26,25	45	76,25
LLH	20	32,5	63,75
LLL	0	5	23,75
LLM	1,25	10	36,25
LMH	25	43,75	75
LML	2,5	11,25	37,5
LMM	6,25	15	51,25
MHH	67,5	82,5	96,25
MHL	28,75	47,5	78,75
MHM	41,25	56,25	87,5
MLH	27,5	46,25	77,5
MLL	3,75	12,5	38,75
MLM	7,5	16,25	52,5
MMH	40	55	86,25
MML	8,75	17,5	53,75
MMM	13,75	18,75	58,75



**Figura 13 y Tabla 9: Análisis de coherencia interna para el segundo valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa.**

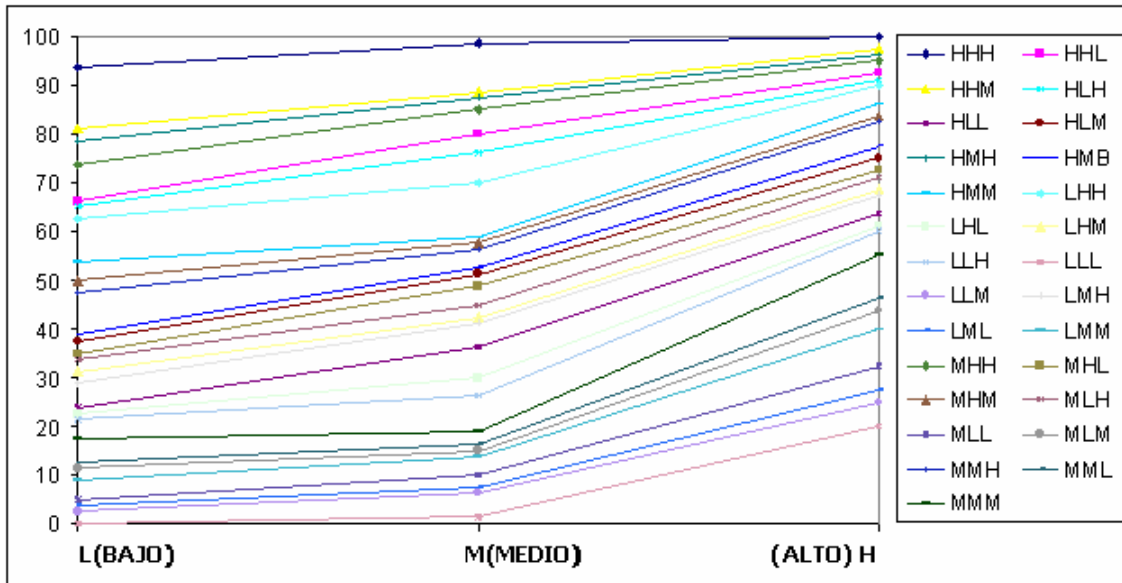
SERIE 2	L	M	H
HHH	91,25	96,25	100
HHL	65	78,75	93,75
HHM	76,25	87,5	98,75
HLH	63,75	77,5	92,5
HLL	23,75	38,75	66,25
HLM	36,25	52,5	80
HMH	75	86,25	97,5
HMB	37,5	53,75	81,25
HMM	51,25	58,75	88,75
LHH	60	67,5	90
LHL	21,25	28,75	62,5
LHM	26,25	41,25	70
LLH	20	27,5	61,25
LLL	0	3,75	22,5
LLM	1,25	7,5	30
LMH	25	40	68,75
LML	2,5	8,75	31,25
LMM	6,25	13,75	42,5
MHH	71,25	82,5	95
MHL	33,75	47,5	73,75
MHM	45	56,25	85
MLH	32,5	46,25	72,5
MLL	5	12,5	35
MLM	10	16,25	48,75
MMH	43,75	55	83,75
MML	11,25	17,5	50
MMM	15	18,75	57,5





**Figura 14 y Tabla 10: Análisis de coherencia interna para el tercer valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa.**

SERIE 3	L	M	H
HHH	92,5	97,5	100
HHL	66,25	81,25	93,75
HHM	80	88,75	98,75
HLH	63,75	75	91,25
HLL	23,75	37,5	65
HLM	36,25	51,25	76,25
HMH	77,5	86,25	96,25
HMB	38,75	53,75	78,75
HMM	52,5	58,75	87,5
LHH	61,25	68,75	90
LHL	22,5	31,25	62,5
LHM	30	42,5	70
LLH	20	25	60
LLL	0	2,5	21,25
LLM	1,25	6,25	26,25
LMH	27,5	40	67,5
LML	3,75	8,75	28,75
LMM	7,5	13,75	41,25
MHH	72,5	83,75	95
MHL	35	50	73,75
MHM	48,75	57,5	85
MLH	32,5	43,75	71,25
MLL	5	11,25	33,75
MLM	10	15	45
MMH	46,25	55	82,5
MML	12,5	17,5	47,5
MMM	16,25	18,75	56,25



**Figura 15 y Tabla 11: Análisis de coherencia interna para el cuarto valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa.**

SERIE 4	L	M	H
HHH	93,75	98,75	100
HHL	66,25	80	92,5
HHM	81,25	88,75	97,5
HLH	65	76,25	91,25
HLL	23,75	36,25	63,75
HLM	37,5	51,25	75
HMH	78,75	87,5	96,25
HMB	38,75	52,5	77,5
HMM	53,75	58,75	86,25
LHH	62,5	70	90
LHL	22,5	30	61,25
LHM	31,25	42,5	68,75
LLH	21,25	26,25	60
LLL	0	1,25	20
LLM	2,5	6,25	25
LMH	28,75	41,25	67,5
LML	3,75	7,5	27,5
LMM	8,75	13,75	40
MHH	73,75	85	95
MHL	35	48,75	72,5
MHM	50	57,5	83,75
MLH	33,75	45	71,25
MLL	5	10	32,5
MLM	11,25	15	43,75
MMH	47,5	56,25	82,5
MML	12,5	16,25	46,25
MMM	17,5	18,75	55

Respecto a la cuarta variable, (reducción costes) se comprobó su sensibilidad, en el sentido de su capacidad para cambiar el ranking difuso según la modificación de la regla de decisión al variar su valor. Para ello, se comprobó la diferencia en el ranking que se producía al pasar entre los valores extremos de la cuarta variable, manteniendo el mismo valor en el resto de las variables. Los resultados se presentan en la siguiente tabla.

**Tabla 12: Prueba de sensibilidad de la cuarta variable difusa**

RED	REGLA DE DECISION	RANKING NUMERICO	RANKING DIFUSO	
H	HHHH	100	MF	
L	HHHL	93,75	F	MF
H	HHLH	92,5	F	MF
L	HHLL	66,25	LF	F
H	HMH	97,5	MF	
L	HHML	81,25	F	MF
H	HLHH	91,25	F	MF
L	HLHL	65	N	LF
H	HLLH	63,75	N	LF
L	HLLL	23,75	D	LD
H	HLMH	75	LF	F
L	HLML	37,5	LD	N
H	HMHH	96,25	MF	
L	HMHL	78,75	LF	F
H	HMLH	77,5	LF	F
L	HMLL	38,75	LD	N
H	HMMH	86,25	F	MF
L	HMML	53,75	N	LF
H	LHHH	90	F	MF
L	LHHL	62,5	N	LF
H	LHLH	61,25	N	LF
L	LHLL	22,5	D	LD
H	LHMH	68,75	LF	F
L	LHML	31,25	LD	D
H	LLHH	60	N	LF
L	LLHL	21,25	D	LD
H	LLLH	20	D	MD
L	LLLL	0	MD	
H	LLMH	25	D	LD
L	LLML	2,5	MD	
H	LMHH	67,5	LF	F
L	LMHL	28,75	LD	D
H	LMLH	27,5	D	LD
L	LMLL	3,75	MD	
H	LMMH	40	LD	N
L	LMML	8,75	MD	D

RED	REGLA DE DECISION	RANKING NUMERICO	RANKING DIFUSO	
H	MHHH	95	F	MF
L	MHHL	73,75	LF	F
H	MHLH	72,5	LF	F
L	MHLL	35	LD	D
H	MHMH	83,75	F	MF
L	MHML	50	N	LD
H	MLHH	71,25	LF	F
L	MLHL	33,75	LD	D
H	MLLH	32,5	LD	D
L	MLLL	5	MD	D
H	MLMH	43,75	N	LD
L	MLML	11,25	MD	D
H	MMHH	82,5	F	MF
L	MMHL	47,5	N	LD
H	MMLH	46,25	N	LD
L	MMLL	12,5	MD	D
H	MMMh	55	N	LF
L	MMML	17,5	D	MD

Como se puede comprobar, en todos los casos la variación de la cuarta variable entre sus valores extremos, supone un cambio en el valor del ranking, pero solo si el valor previo estaba próximo, en el mismo orden del ranking. Por tanto, la sensibilidad de esta cuarta variable es limitada, y solo será útil para discernir opciones similares.

### **3 – CRITERIOS DE SELECCIÓN DE CASOS PARA LA VALIDACIÓN DEL MODELO DE DECISIÓN**

La validación externa del modelo de decisión diseñado debe realizarse en casos que cubran todas las posibles condiciones en que es útil la aplicación de un modelo de decisión. Para ello hemos considerado por un lado las distintas posibilidades en cuanto a la evidencia y a la bibliografía disponible para la toma de

decisión en el caso que nos ocupa. Por otro lado, deberemos tener en cuenta el número y tipo de opciones que disponemos para elegir. Con ello crearemos una matriz, y seleccionaremos estudios que cubran el mayor número de opciones posibles.

		<b>OPCIONES DE TRATAMIENTO DISPONIBLES</b>		
<b>EVIDENCIA</b>		Una opción (elegir entre tratar y no tratar)	Dos opciones	Tres opciones o más
Datos propios del investigador	QUIMIOPROFILAXIS DE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE IODADOS EN PACIENTES DE RIESGO			
Escasa bibliografía, apenas los estudios pivotaes, sin estudios comparativos entre las opciones o con baja calidad de los mismo.			AFLIBERCEPT vs RANIBIZUMAB EN DMAE	
Bibliografía más amplia, con estudios comparativos aunque no sean directos (metaanálisis, revisiones sistemáticas, ...)				PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN QUE PRECISEN TRATAMIENTO ANTI-TNF EN USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA

Los tres estudio citados serían representativos de las condiciones en las que normalmente se toman las decisiones a la hora de protocolizar los tratamientos en

un proveedor de salud. Por otro lado existe bibliografía (o métodos de análisis en el caso de los datos propios), para conocer las decisiones adoptadas por otros autores y por otros métodos. Si al aplicar el modelo de inferencia borroso propuesto obtenemos resultados del mismo orden podremos considerar que el modelo de decisión propuesto tiene validez externa.

Las condiciones específicas del paciente o grupo de paciente a los que se refiere la toma de decisión no se incluyen en esta matriz ya que sus características se pueden y se deben recoger de la de la bibliografía.

## **4 – APLICACIÓN DEL SISTEMA DE AYUDA A LA DECISION A CASOS REALES**

### **4.1 QUIMIOPROFILAXIS DE LA NEFROPATÍA POR CONTRASTE IODADOS EN PACIENTES DE RIESGO**

#### ***Antecedentes***

Si el sistema de apoyo a la decisión es válido debería ser útil en situaciones en que sólo haya un posible tratamiento, donde se tenga que comparar los resultados de ese tratamiento con otra opción que sea “no tratar”. También debe ser útil para ayudar a tomar decisiones sobre tratamientos o protocolos ya establecidos, en el sentido de valorar sus resultados y ser útil para decidir su mantenimiento o no.

Con esta doble intención se decidió aplicar el sistema en la valoración de la utilidad del protocolo de profilaxis de nefropatía inducida por contrastes iodados.

Este tipo de reacciones constituyen un problema importante debido a lo frecuente del uso de estudios de imagen para el diagnóstico, especialmente en pacientes crónicos y añosos<sup>100</sup>.

La Nefropatía Inducida por Contraste (Contrast-Induced Nephropathy, CIN) se define como: “Elevación absoluta de la creatinina sérica igual o mayor de

0.5mg/dL sobre el nivel basal o la elevación relativa de la creatinina sérica igual o mayor a 25% sobre el nivel basal (cuando el valor basal es menor a 1.5mg/dL) durante las 48 horas posteriores a la inyección de medio de contraste y en ausencia de otra causa que explique el deterioro en la función renal"<sup>101</sup>. Tras la deshidratación y la administración de fármacos nefrotóxicos se considera la tercera causa de insuficiencia renal aguda adquirida en el hospital. En muchas ocasiones es reversible, pero en pacientes de riesgo pueden causar insuficiencia renal aguda, con necesidad de hemodiálisis, y aumento de la estancia y la morbimortalidad intrahospitalaria.<sup>102</sup>

Los datos publicados sobre su incidencia son muy variables, y están relacionados<sup>103</sup> con las características poblacionales, el tipo de contraste - iónico o no iónico y sin relación con la dosis -, el uso o no de profilaxis, el tipo de profilaxis, y el uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos. En pacientes sin factores de riesgo varía entre un 2-10% siendo en la mayoría de los casos reversibles. En pacientes con insuficiencia renal puede llegar al 92%, y en diabéticos puede afectar en torno al 50%<sup>104,105</sup>.

Se han publicado diversas estrategias como quimioprofilaxis de la CIN sin que haya estudios claros que demuestren la superioridad de alguna de ellas. En general se combina la hidratación<sup>106</sup> (oral o con diversos sueros intravenosos<sup>107</sup>) con medicamentos que buscan un efecto nefroprotector, como pueda ser la N-acetilcisteína<sup>108</sup> - probablemente el más utilizado - los betabloqueantes<sup>109</sup>, las estatinas<sup>110</sup>, y la teofilina<sup>111</sup> entre otros.



## Resultados Del Estudio Observacional

		CIN		
		Casos (CIN)	Control (No CIN)	total
Pacientes	Con profilaxis	3	93	96
	Sin profilaxis	5	14	19
	<b>total</b>	8	107	115

\*p>0.01 (Test de Fisher)

$$OR=(3/5)/(93/14) =0.09 << 1$$

**Tabla 13: Tabla resumen resultados de la investigación sobre historias clínicas**

El cálculo de la Odds Ratio nos indican que la profilaxis utilizada es un factor protector para la aparición de CIN.

Para los costes del tratamiento de la CIN se consideró, según la literatura disponible, que al menos el 35% de los pacientes afectados necesitarían una sesión de hemodiálisis. Los costes de este tipo de sesiones se obtuvo de la literatura<sup>112</sup>. No se consideraron otros costes como los derivados del incremento de la estancia media – no se encontró en la bibliografía datos concretos sobre este aspecto – o de otra medicación o complicaciones que pudieran sufrir estos pacientes.

En un análisis farmacoeconómico tradicional tomando un coste por hemodiálisis de 423€ (se deduce de los datos de Lorenzo y col), que al menos el 35% de las

CIN precisan una sesión de hemodialisis y que el coste del tratamiento o profilaxis (CTA) fue de 2.29€ obtendríamos los siguientes resultados:

CIN evitados por la profilaxis	25,26
Coste profilaxis (total pacientes)	220,42 €
Coste Tratamientos Evitados	3739,74 €
€ ahorrado por € invertido	16,9 €
Coste por CIN evitado	8,73€

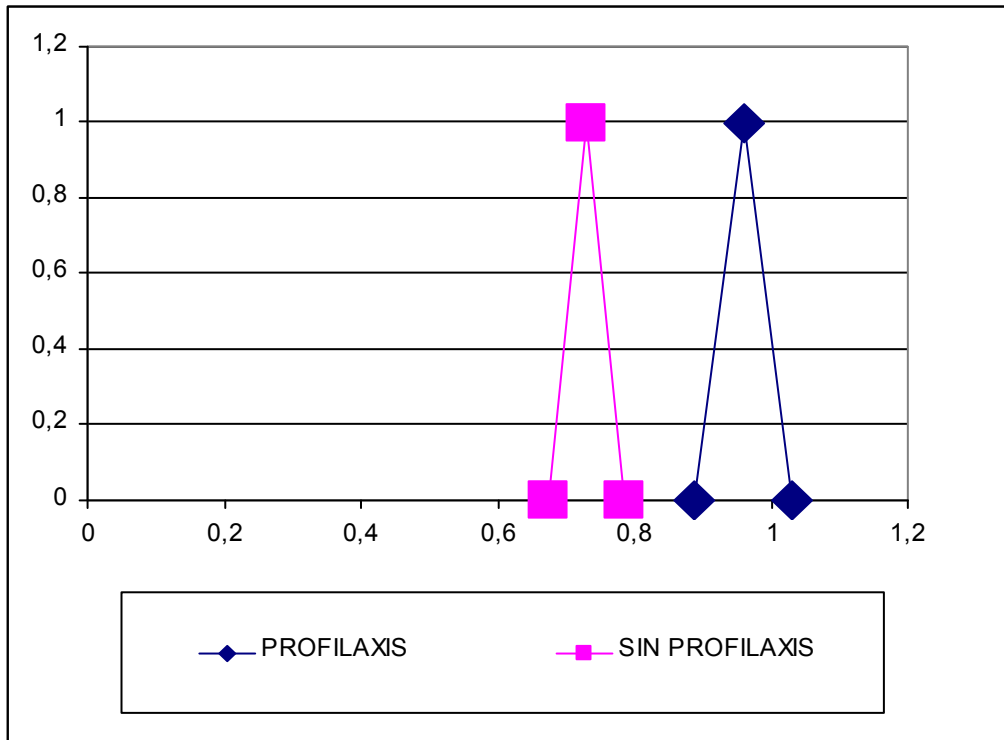
**Tabla 14: Resultados farmacoeconómicos del análisis de la quimioprofilaxis de la Neuropatía por Contraste Iodado.**

### ***Primer Criterio: Éxito De Las Opciones (EO)***

A diferencia de otros casos en que aplicamos el sistema de ayuda a la decisión, no se trata de comparar dos o mas tratamientos, sino un tratamiento frente a la ausencia del mismo. El objetivo en ambos casos sería evitar la aparición de CIN. Aunque los datos de frecuencia obtenidos en el estudio, aparentemente, no tienen alguna medida de incertidumbre asociada, para el cálculo del tamaño muestral hemos aceptado un error el 7,5%. Por tanto, expresando nuestros resultados con más/menos este error tendremos los resultados esperados como números difusos.

	AUSENCIA DE CIN	
	PROFILAXIS	SIN PROFILAXIS
Izq	0,888	0,67525
Moda	0,96	0,73
Der	1,032	0,78475

**Tabla 15: Análisis de los datos de eficacia de la profilaxis de la Nefropatía por Contraste Iodado como variables difusas**



**Figura 16: Representación gráfica de la eficacia de la profilaxis de la nefropatía por Contraste Iodado como variables difusas.**

Aplicando los criterios de ordenación encontramos que la opción de "PROFILAXIS" es alta sobre la opción "NO PROFILAXIS"

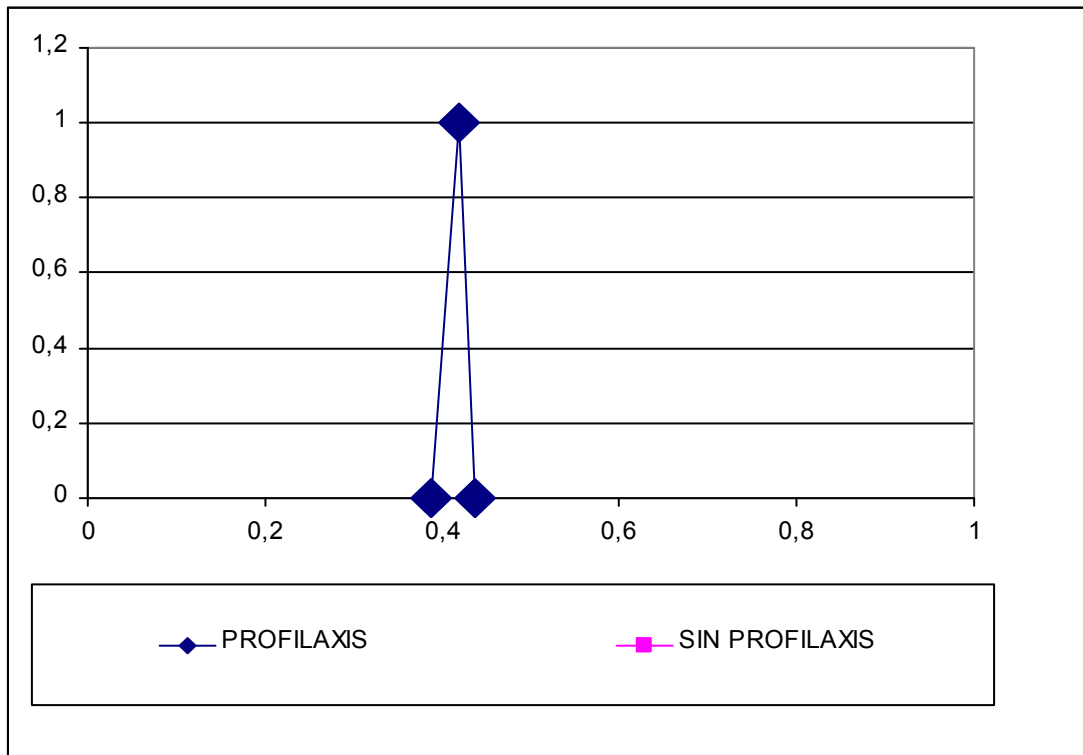
### ***Segundo Criterio: Coste Por Caso De Éxito (CCE)***

Al analizar el segundo criterio, el coste de un caso de éxito (no cin) en un paciente sin profilaxis evidentemente es cero. Por tanto, en este aspecto, siempre la opción de "sin profilaxis" será alta frente a la profilaxis. Es más, el valor utilizado para este criterio ( $1/CCE$ ) se hará infinito.

Para el ejemplo de la CIN tendríamos los siguientes resultados

		PROFILAXIS	SIN PROFILAXIS
CTA		2,29	0
EO	Izq	0,888	0,67525
	Moda	0,96	0,73
	Der	1	0,78475
CCE	Izq	2,58	0,00
	Moda	2,39	0,00
	Der	2,29	0,00
1/CCE	Izq	3,88E-001	
	Moda	4,19E-001	
	Der	4,37E-001	

**Tabla 16: Cálculo del Coste por Caso de Éxito para la profilaxis de la Nefropatía Inducida por Contrastes Iodados**



**Figura 17: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de éxito en la profilaxis de la Nefropatía por Contraste Iodado.**

Por tanto, aunque pueda parecer paradójico, la opción de "NO PROFILAXIS" será "ALTA" frente a la "PROFILAXIS"

### **Tercer Criterio: Coste Por Caso Fracasado (CCF)**

Para este tercer criterio debemos considerar la frecuencia de los casos fracasados (pacientes con CIN) de igual forma que el caso anterior (número difuso tomando el error con el que calculamos el tamaño muestral).

El intervalo de costes de la hemodiálisis (Coste de Tratamiento de las Reacciones, CTR) los tomamos de la literatura citada (entre 262€, y 423€), y de la valoración de los GRD ("Admisión para diálisis renal") del Ministerio de Sanidad de 2013 (1803€).

El coste de los pacientes con reacciones adversas (CPR) hemos considerado que el principal coste vendría dado por la necesidad de aplicar al paciente con CIN una sesión de hemodiálisis. Los datos de la bibliografía sobre el porcentaje de pacientes que sufren CIN, como ya hemos visto, son muy variables y mas aún los que describen los recursos necesarios para el tratamiento de esta neuropatía. Sin duda los casos mas graves necesitarán al menos una sesión de hemodiálisis. Y los datos de la bibliografía nos hablan que al menos el 35% de los pacientes con CIN precisarán una sesión de esta técnica. Es decir, que el porcentaje de pacientes que sufren CIN y necesita hemodiálisis oscila entre el 35% y el 100% de los mismos.

Esto implica que tendremos que realizar al menos tres productos cartesianos con variables borrosas para alcanzar el valor de Coste del Tratamiento del Paciente con Reacciones Adversas (CPR), la frecuencia de CIN, la frecuencia de hemodiálisis en pacientes con CIN, y el coste de la hemodiálisis

De forma esquemática, primeros calcularemos el Coste por Paciente en que No se ha logrado el Éxito (CCNE) en cada grupo de tratamiento profilaxis y no profilaxis:

		PROFILAXIS	SIN PROFILAXIS
CTA		2,29	0
1-EO (CIN)	Der	0,112	0,32475
	Moda	0,04	0,27
	Izq	0	0,21525
CCNE	Der	0,25648	0
	Moda	0,0916	0
	Izq	0	0

**Tabla 17: Cálculo del Coste por Caso de No Éxito en la profilaxis de la Nefropatía por Contraste Iodado**

A continuación calcularemos las posibilidades que un paciente necesite una sesión de hemodiálisis teniendo en cuenta la frecuencia de CIN en cada grupo y la frecuencia de necesidad de hemodiálisis(HD) en pacientes con CIN.

PROFILAXIS 1-EO (CIN)	HD en pac con CIN		
	0,35	0,675	1
0,112	0,0392	0,0756	0,112
0,04	0,014	0,027	0,04
0	0	0	0

**Tabla 18: Cálculo de la frecuencia de la necesidad de hemodiálisis en pacientes con contrastes iodados con profilaxis.**

<b>SIN PROFILAXIS</b>	<b>HD en pac con CIN</b>		
	<b>0,35</b>	<b>0,675</b>	<b>1</b>
<b>1-EO (CIN)</b>			
<b>0,32475</b>	0,1136625	0,219206	0,32475
<b>0,27</b>	0,0945	0,18225	0,27
<b>0,21525</b>	0,0753375	0,145294	0,21525

**Tabla 19: Cálculo de la frecuencia de la necesidad de hemodiálisis en pacientes con contrastes iodados sin profilaxis.**

Cada conjunto difuso, tendrá que multiplicarse con el Coste de Tratamiento de las Reacciones, que a su vez es el conjunto difuso del coste de la hemodiálisis, para obtener el valor del Coste Paciente que ha sufrido una Reacción (CPR)

		<b>CTR</b>		
		<b>262</b>	<b>423</b>	<b>1803</b>
<b>HD en pacientes. con CIN</b> <b>grupo profilaxis</b>	<b>0,0392</b>	10,2704	16,5816	70,6776
	<b>0,0756</b>	19,8072	31,9788	136,3068
	<b>0,112</b>	29,344	47,376	201,936
	<b>0,014</b>	3,668	5,922	25,242
	<b>0,027</b>	7,074	11,421	48,681
	<b>0,04</b>	10,48	16,92	72,12
	<b>0</b>	0	0	0
	<b>0</b>	0	0	0
	<b>0</b>	0	0	0

**Tabla 20 Coste Paciente que ha sufrido una Reacción (CPR) en el grupo de profilaxis**

		CTR		
		262	423	1803
HD en pacientes. con CIN grupo NO profilaxis	0,1136625	29,77958	48,07924	204,9335
	0,0945	24,759	39,9735	170,3835
	0,0753375	19,73843	31,86776	135,8335
	0,2192063	57,43204	92,72424	395,2289
	0,18225	47,7495	77,09175	328,5968
	0,1452938	38,06696	61,45926	261,9646
	0,32475	85,0845	137,3693	585,5243
	0,27	70,74	114,21	486,81
	0,21525	56,3955	91,05075	388,0958

**Tabla 21: Coste Paciente que ha sufrido una Reacción (CPR) en el grupo de No profilaxis**

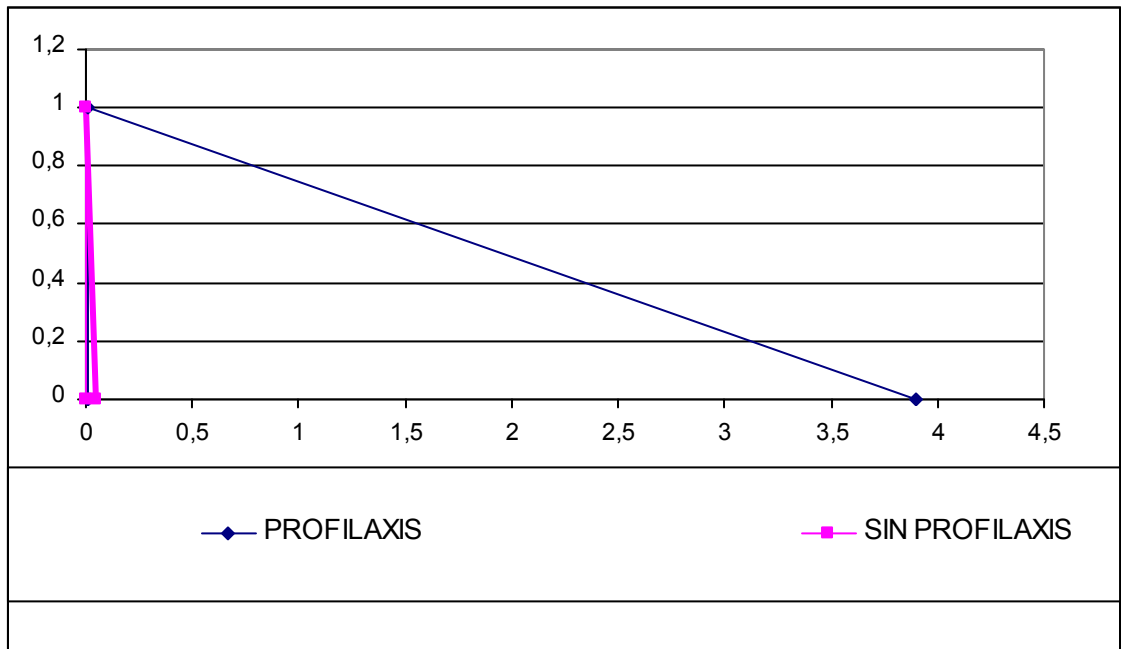
Tomado los valores extremos y promedio de cada conjunto, operamos con los CCNE

		PROFILAXIS	SIN PROFILAXIS
CPR	Izq	0	19,738425
	Moda	100,968	302,6313375
	Der	201,936	585,52425
CCNE+CPR	Izq	0,25648	19,738425
	Moda	101,0596	302,6313375
	Der	201,936	585,52425
1/(CCNE+CPR)	Izq	3,898939488	0,050662604
	Moda	0,009895151	0,00330435
	Der	0,004952064	0,001707871

**Tabla 22: Cálculo del inverso del coste de los fracasos terapéuticos como variable difusa**



Y la representación gráfica sería:



**Figura 18: Representación gráfica como número difuso del inverso del Coste de los fracasos al tratamiento.**

El tipo de gráfica no es ninguna de las previstas en el modelo para diferenciar el valor de la variable lingüística. Es evidente que el desplazamiento de la variable borrosa correspondiente a la opción de profilaxis es superior a la de no profilaxis. A pesar de ello seguimos el procedimiento establecido y procedemos a analíticamente a comprobar la ordenación borrosa entre las ambas opciones con el fin de establecer la superioridad o no de alguna de ellas.

	PROFILAXIS	SIN PROFILAXIS
DESPLAZAMIENTO	0,980920464	0,014744794
Moda	0,009895151	0,00330435
DIVERGENCIA	3,893987424	0,048954732

**Tabla 23: Datos calculados de la distancia borrosa entre las opciones de administrar profilaxis y no administrarla.**

Dados que los tres criterios de ordenación son superiores en la opción de profilaxis, le asignaremos un valor "ALTO" sobre la opción "no profilaxis".

### ***Cuarto Criterio: Reducción De Costes***

Al ser sola la una la opción de tratamiento asignaremos un valor bajo a ambas opciones. Por otro lado, los costes de adquisición de la medicación para la profilaxis ya estaban optimizados, es decir, ya se habían realizado procesos de negociación con los proveedores y se había comprobado que eran similares a los de otros centros, por lo que difícilmente se podría esperar una reducción de costes de adquisición.

### ***Reglas de Decisión y Lectura***

Agrupando los resultados:

	<b>EO</b>	<b>CCE</b>	<b>CCF</b>	<b>RED</b>	<b>ranking difuso</b>	
PROFILAXIS	H	L	H	L	N	LD
NO PROFILAXIS	L	H	L	L	D	LD

**Tabla 24: Reglas de decisión obtenidas para el "uso de profilaxis" y "no uso de profilaxis" y su lectura correspondiente (N, neutro; LD ligeramente desfavorable; D, Desfavorable)**

Por tanto, la opción de usar la profilaxis descrita es mas favorable que no emplearla.

## **4.2 AFLIBERCEPT vs RANIBIZUMAB EN DMAE**

### ***Antecedentes***

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)<sup>113</sup> es la principal causa de pérdida visual irreversible en personas mayores de 50 años, en los países desarrollados. Se estima que en su forma terminal (denominada ceguera legal) afecta al 18% de la población mayor de 85 años. Presenta básicamente dos formas, Atrófica o Seca, y la Neovascular o Húmeda.

La forma húmeda se considera que se produce por un desequilibrio en la producción del VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular) y del Factor Derivado del Pigmento Epitelial (PEDF). La neovascularización consiguiente causa extravasación de sangre y suero bajo la retina (edema macular), lo que se asocia a la pérdida de visión.

Han sido varios los tratamientos utilizados - incluyendo corticoides (especialmente triamcinolona), o terapia fotodinámica - pero actualmente se considera de elección el uso de medicamentos biológicos que bloqueen el VEGF.

Con indicación reconocida por las autoridades sanitarias encontramos el pegatinib<sup>114</sup> - poco utilizado por sus pobres resultados en la práctica -, el ranibizumab y más recientemente el aflibercept.

El objetivo de este análisis es valorar el uso del método desarrollado para comparar un medicamento de reciente comercialización como el aflibercept, que prácticamente sólo contaba con los ensayos pivotaes, frente a otra molécula, con más tiempo en el mercado, pero también con poco estudios aparte de los pivotaes. Por supuesto, ninguno de los estudios realizados suponían una comparativa entre los dos fármacos.

Un análisis estrictamente farmacoeconómico debería incluir el uso de bevacizumab intravitreo – realmente el primer fármaco antiVEGF que se usó masivamente en DMAE, y en parte responsable del mecanismo de acción propuesto para la aparición de la degeneración húmeda<sup>115,116</sup>. Sin embargo este medicamento, a pesar de ser la primera elección de la mayoría de los especialistas en retina en EE.UU.<sup>117</sup>, en España no cuenta con la DMAE entre sus indicaciones autorizadas, por lo que su uso es rechazado frecuentemente por clínicos y equipos directivos.

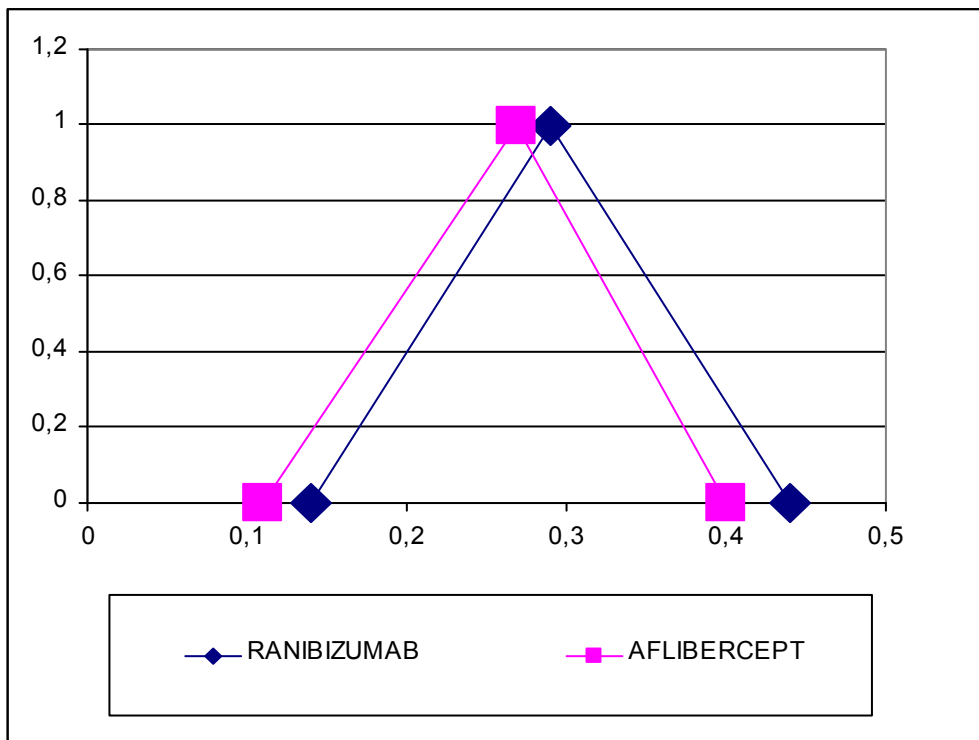
### ***Primer Criterio: Éxito de las Opciones (EO)***

Ante la falta de estudios comparativos directos se analizaron los ensayos clínicos pivotaes buscando resultados comparables y clínicamente significativos, especialmente para los resultados de salud percibida por el paciente. Para ambos fármacos, se mide el porcentaje de pacientes con ganancia de  $\geq 15$  letras de agudeza visual a distintos intervalos de tiempo. Los intervalos de tiempo para los que se mide no son exactamente iguales en ambos medicamentos por los que seleccionamos los de mayor duración y proximidad: Seleccionamos los datos del ensayo clínico MARINA, para el ranibizumab, con valores medidos al mes 12, y del ensayo clínico GALILEO, para el aflibercept, con valores medidos a 52 semanas. Para transformar los resultados de estos ensayos clínicos en variables borrosas, tomamos los extremos calculados en el propio GALILEO para el aflibercept. Para el ranibizumab calculamos los extremos partiendo de los datos de desviación estandar de las medidas tomadas a la mes 12 en el MARINA.

Los resultados y los gráficos correspondientes se presentan a continuación:

	RANIBIZUMAB	AFLIBERCEPT
Izq	0,14	0,11
Moda	0,29	0,269
Der	0,44	0,4

**Tabla 25: Datos de eficacia al año de tratamiento, con aflibercept y ranibizumab procedentes de ensayos clínicos fase III expresados como variables difusas.**



**Figura 19: Análisis de los datos de eficacia de ranibizumab y aflibercept en DMAE al año de tratamiento como variables difusas**

Con los criterios de ordenación establecidos la diferencia de ambas alternativas es baja. En conjunto, como ya se consideraba el ranibizumab como terapia superior a otras alternativas como los corticoides o la terapia fotodinámica hemos asignar el valor ALTO a la variable, sin diferencia entre ambas opciones.

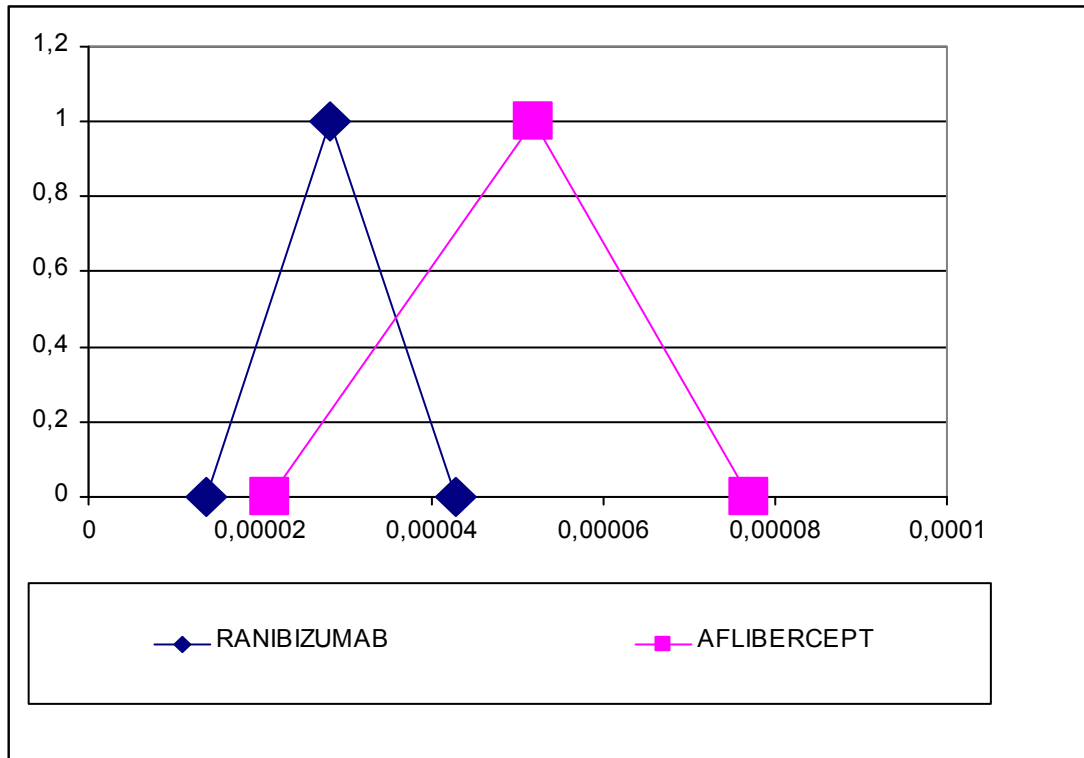
### ***Segundo Criterio: Coste Por Caso de Éxito (CCE)***

El Costes Tratamiento Año (CTA) se calculó según las tarifas oficiales y las pautas descritas en ficha técnica: una administración cada mes para el ranibizumab (12 unidades año), y una al mes durante los tres primeros meses para posteriormente administrarlo cada 2 meses (7 unidades año).

Teniendo en cuenta los valores del éxito de cada opción, se calcula como variable borrosa el Coste por Caso de Éxito y su inverso. La tabla con los cálculos y la representación gráfica se presentan a continuación:

		RANIBIZUMAB	AFLIBERCEPT
CTA		10286,5	5194
EO	Izq	0,14	0,11
	Moda	0,29	0,269
	Der	0,44	0,4
CCE	Izq	73475,00	47218,18
	Moda	35470,69	19308,55
	Der	23378,41	12985,00
1/CCE	Izq	1,36E-005	2,12E-005
	Moda	2,82E-005	5,18E-005
	Der	4,28E-005	7,70E-005

**Tabla 26: Cálculo del Coste por Caso de Éxito para ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas**



**Figura 20: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de éxito de ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas**

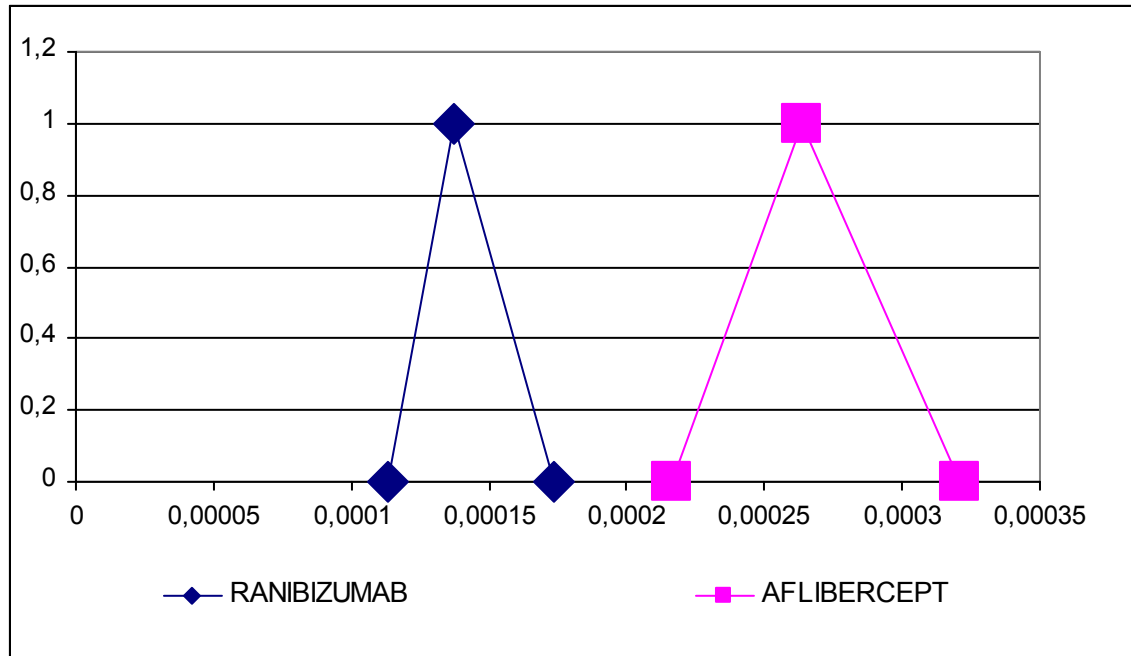
Aplicando los criterios establecidos de ordenación de números borrosos tenemos que asignar un valor medio de aflibercept sobre ranibizumab.

### ***Tercer Criterio: Coste Por Caso Fracasado (CCF)***

En ficha técnica ni en ensayos clínicos tenemos datos de frecuencia de reacciones adversas por lo que solo podemos calcular el coste de los casos de no éxito.

		RANIBIZUMAB	AFLIBERCEPT
CTA		10286,5	5194
1-EO	Izq	0,86	0,89
	Moda	0,71	0,731
	Der	0,56	0,6
CCNE	Izq	8846,39	4622,66
	Moda	7303,415	3796,814
	Der	5760,44	3116,4
1/CCNE	Izq	0,000113040	0,000216326
	Moda	0,000136922	0,000263379
	Der	0,000173598	0,000320883

**Tabla 27: Cálculo del inverso del Coste por Caso de No Éxito con ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas.**



**Figura 21: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de No éxito con ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas.**

Aplicando los criterios establecidos de ordenación de números borrosos tenemos que asignar un valor superior de aflibercept sobre ranibizumab

### ***Cuarto Criterio: Reducción de Costes***

Con independencia de la reducción de precios por políticas comerciales, u otros motivos, la posibilidad de reducir costes en ambos tratamientos puede deberse:

- Espaciado de la dosis: Según respuesta y criterio médico se puede espaciar las dosis de ambos fármacos, aunque rara vez ocurre durante el primer año de tratamiento que es el horizonte temporal de este análisis.
- La redosificación: Aunque las dos presentaciones comerciales son de un solo uso, presentan una cantidad de fármaco superior a la necesaria para administrar. Esta práctica está recogida en la legislación española, y



existen numerosas guías y procedimientos a nivel nacional e internacional para su realización.

En un primer análisis vamos a considerar los ahorros brutos generados sobre los costes de adquisición de ambos fármacos, aunque existan costes generales y específicos que no se tengan en cuenta, en parte por que se pueden considerar amortizados con la actividad general de un servicio de farmacia, en parte por que su valor es insignificante sobre los ahorros generados.

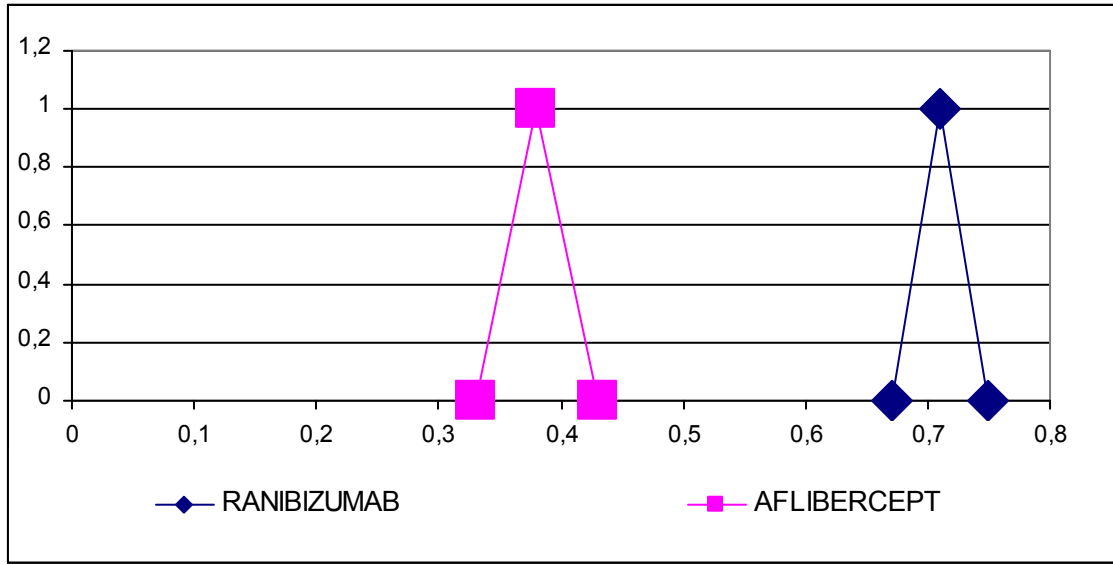
En el caso de ranibizumab hay evidencias de la estabilidad del producto una vez redosificado, por lo que puede producirse en pequeños lotes. Según el tamaño de estos lotes, puede ser necesario utilizar alguna de las jeringas preparadas para realizar controles de calidad, o , si las previsiones no se hacen correctamente, que se lleguen a caducar sin ser utilizadas. Por tanto el rendimiento de la redosificación es variable.

La presentación comercial de ranibizumab es un vial de 0.23 ml, mientras que se administra 0.05 ml por inyección intraocular. Según el modelo de jeringa y aguja utilizado, el espacio muerto también es variable, por lo que el volumen que se carga en cada jeringa es mayor a 0.05 ml. Para calcular el rendimiento real en la redosificación de ranibizumab recurrimos a las preparaciones realizadas en un hospital general universitario, (1110 jeringas administradas entre junio de 2013 y junio 2014, a partir de 308 viales) revisando el rendimiento de cada lote encontramos que obtenemos entre 3 y 4 jeringas por vial, lo que supone un ahorro entre el 66.7% y el 75%.

Respecto al aflibercept, la presentación comercial lleva 0.09 ml mientras que se administra 0.05 ml. Junto al problema de los espacios muertos en las jeringas y en las agujas, a fecha de hoy, no hay evidencia de la estabilidad de la preparación redosificada, por lo que se recurre a citar varios pacientes en el mismo día para aprovechar varios viales para varios pacientes, por lo que en ocasiones no es posible aprovechar este recurso. Siguiendo un método similar al realizado con

ranibizumab podemos observar que los lotes elaborados así se consiguen entre 3 dosis partiendo de 2 viales, y 7 dosis partiendo de 4 viales. Por tanto, estamos hablando de unos ahorros entre el 33% y el 43%

Los resultados, considerados como variables borrosas quedarían como:



**Figura 22: Representación gráfica de la variable difusa reducción de coste de adquisición para aflibercept y ranibizumab**

Siendo la opción de Ranibizumab superior a Aflibercept.

### ***Reglas de Decisión y Lectura***

En el caso en que se realice la redosificación del producto las reglas de decisión quedarían como siguen:

	<b>EO</b>	<b>CCE</b>	<b>CCF</b>	<b>RED</b>	<b>ranking difuso</b>	
RANIBIZUMAB	M	L	L	H	LD	D
AFLIBERCEPT	M	M	H	L	N	LD

**Tabla 28: Reglas de decisión obtenidas para el uso de ranibizumab y aflibercept en DMAE, para un año de tratamiento, sin repercutir costes por la redosificación (N, neutro; LD ligeramente desfavorable; D, Desfavorable)**

En el caso que no se produzca redosificación y la variable reducción de costes sea baja para ambas opciones tendríamos que:

	EO	CCE	CCF	RED	ranking difuso	
RANIBIZUMAB	M	L	L	L	MD	D
AFLIBERCEPT	M	M	H	L	N	LD

**Tabla 29: Reglas de decisión obtenidas para el uso de ranibizumab y aflibercept en DMAE, para un año de tratamiento, sin considerar posibles ahorros sobre costes de adquisición. (N, neutro; LD ligeramente desfavorable; D, Desfavorable)**

En consecuencia, el aflibercept sería la opción dominante sobre ranibizumab.

Sin embargo, sabemos que la cuarta variable es suficientemente sensible para modificar el ranking final cuando las dos opciones son próximas, en caso contrario, debemos repercutir los ahorros generados en costes que modifiquen las tres primeras variables borrosas de la regla de decisión.

Por otro lado, aunque se ha analizado ya la coherencia interna de la matriz, cabría discutir si la asignación un valor medio a la primera variable es correcto, o si asignando otro valor el resultado de la evaluación fuese distinto. Para comprobar la coherencia interna asignamos los otros posibles valores y comprobamos si el resultado de la asignación es diferente:

	EO	CCE	CCF	RED	ranking difuso	
RANIBIZUMAB	L	L	L	H	D	MD
AFLIBERCEPT	L	M	H	L	LD	D

	EO	CCE	CCF	RED	ranking difuso	
RANIBIZUMAB	H	L	L	H	N	LF
AFLIBERCEPT	H	M	H	L	LF	F

**Tablas 30 y 31: Modificaciones de las reglas de decisión de aflibercept frente a ranibizumab como comprobación de la coherencia interna del sistema de ayuda a la decisión.**

Como se puede comprobar en ambos casos la opción dominante sigue siendo aflibercept, demostrando la coherencia interna del sistema

Sin embargo, sabemos que la cuarta variable es suficientemente sensible para modificar el ranking final cuando las dos opciones son próximas, en caso contrario, debemos repercutir los ahorros generados en costes que modifiquen las tres primeras variables borrosas de la regla de decisión.

### ***Aplicación del Sistema de Ayuda a la Decisión con Imputación de Ahorros a los Costes de Casos de Éxito y de Fracaso.***

#### ***Primer Criterio: Éxito de las Opciones (EO)***

El análisis de costes con imputación de los ahorros generados por la redosificación, evidentemente, no afecta a la valoración de la primera variable borrosa.

#### ***Segundo Criterio: Coste Por Caso de Éxito (CCE)***

En este caso, podremos considerar el posible ahorro generado como una cantidad borrosa, que al aplicarse sobre el Coste Tratamiento por Año (CTA) calculado partiendo de las tarifas y pautas oficiales, generará un valor difuso de CTA.

Teniendo en cuenta los valores del éxito de cada opción, se calcula como variable borrosa el Coste por Caso de Éxito y su inverso. La tabla con los cálculos y la representación gráfica se presentan a continuación:

		RANIBIZUMAB	AFLIBERCEPT
CTA		10286,5	5194
CTA (DIFUSO)	Izq	2571,625	2960,58
	Moda	2983,085	4077,29
	Der	3394,545	5194

**Tabla 32: Estimación del coste tratamiento año como variable difusa (CTA DIF) para aflibercept y ranibizumab**

A diferencia del caso anterior, al multiplicar este CTA difuso por los datos de "éxito" (también difusos) tendremos que recurrir al producto cartesiano de ambas variables y considerar sus valores extremos.

Para ranibizumab:

		1/EO		
		2,27272727	3,44827586	7,14285714
CTA DIF	2571,625	5844,60227	8867,67241	18368,75
	2983,085	6779,73864	10286,5	21307,75
	3394,545	7714,875	11705,3276	24246,75

**Tabla 33: Cálculo como variable difusa del inverso del coste por caso de éxito para la utilización de ranibizumab.**

Y para aflibercept:

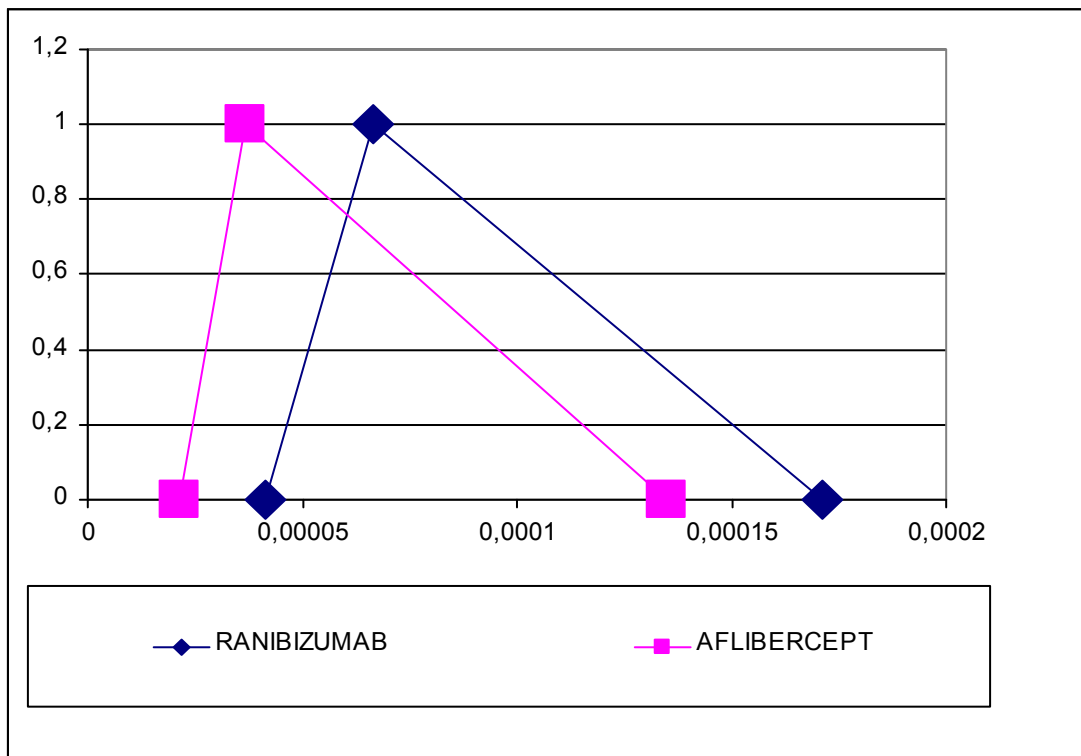
		1/EO		
		2,5	3,71747212	9,09090909
CTA DIF	2960,58	7401,45	11005,8736	26914,3636
	4077,29	10193,225	15157,2119	37066,2727
	5194	12985	19308,5502	47218,1818

**Tabla 34: Cálculo como variable difusa del inverso del coste por caso de éxito para la utilización de aflibercept.**

Tomando los extremos, calculando las demás variables y graficando los resultados tendremos que:

		RANIBIZUMAB	AFLIBERCEPT
CTA		10286,5	5194
CTA (DIF)	Izq	2571,625	2960,58
	Moda	2983,085	4077,29
	Der	3394,545	5194
EO	Izq	0,14	0,11
	Moda	0,29	0,269
	Der	0,44	0,4
1/EO	Der	7,142857143	9,090909091
	Moda	3,448275862	3,717472119
	Izq	2,272727273	2,5
CCE	Izq	5844,60	7401,45
	Moda	15045,68	27309,82
	Der	24246,75	47218,18
1/CCE	Der	1,71E-004	1,35E-004
	Moda	6,65E-005	3,66E-005
	Izq	4,12E-005	2,12E-005

**Tabla 35: Cálculo del Coste por Caso de Éxito para ranibizumab y aflibercept en DMAE, , al año del tratamiento, con imputación de ahorros.**



**Figura 23: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de éxito de ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas, con imputación de ahorros.**

Aplicando los criterios establecidos de ordenación de números borrosos comprobamos que la diferencia entre ambos fármacos es baja

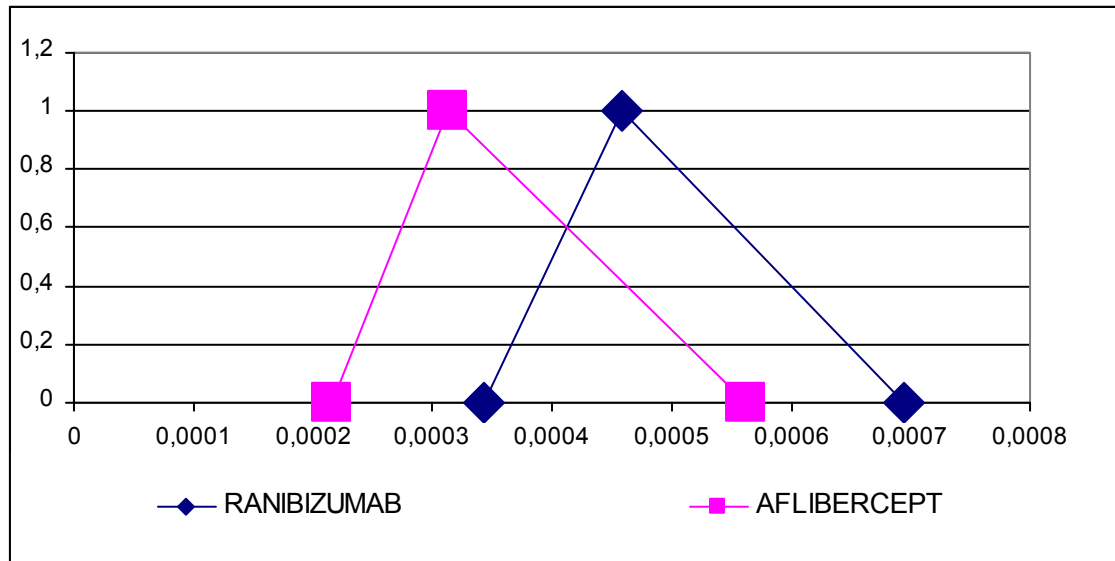
### ***Tercer Criterio: Coste Por Caso Fracasado (CCF)***

Teniendo en cuenta las operaciones entre números difusos que hemos comentado en el apartado anterior, los datos para calcular el Coste por Fracaso serán:

		RANIBIZUMAB	AFLIBERCEPT
CTA		10286,5	5194
CTA (DIF)	Izq	2571,625	2960,58
	Moda	2983,085	4077,29
	Der	3394,545	5194
1-EO	Der	0,86	0,89
	Moda	0,71	0,731
	Izq	0,56	0,6
CCNE	Izq	1440,11	1776,348
	Moda	2179,70935	3199,504
	Der	2919,3087	4622,66
1/CCNE	Der	0,000694391	0,000562953
	Moda	0,000458777	0,000312548
	Izq	0,000342547	0,000216326

**Tabla 36: Cálculo del inverso del Coste por Caso de No Éxito con ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento, y con imputación de ahorros, como variables difusas.**

Y la correspondiente gráfica:



**Figura 24: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de No éxito con ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento, con imputación de ahorros como variables difusas.**

Aplicando los criterios establecidos nos encontramos con un nivel Medio de ranibizumab sobre aflibercept.

### ***Cuarto Criterio: Reducción de Costes***

Al imputarse los ahorros en los costes no hay diferencia en este criterio y debemos aplicar un valor bajo a esta variable.

### ***Reglas de Decisión y Lectura***

Una vez aplicados los ahorros generados a los costes, las reglas de decisión quedarían como siguen:

	EO	CCE	CCF	RED	ranking difuso	
RANIBIZUMAB	M	L	M	L	LD	D
AFLIBERCEPT	M	L	L	L	MD	D

**Tabla 37: Reglas de decisión obtenidas para el uso de ranibizumab y aflibercept en DMAE, para un año de tratamiento, repercutiendo costes por la redosificación (MD muy desfavorable; LD ligeramente desfavorable; D, Desfavorable)**



Quedando la opción de ranibizumab como dominante

De forma similar al caso anterior, en que no imputábamos los ahorros a los costes, podemos comprobar la coherencia interna del sistema variando el valor imputado a la variable "éxito". En este caso tendremos:

	EO	CCE	CCF	RED	ranking difuso	
RANIBIZUMAB	H	L	M	L	LD	N
AFLIBERCEPT	H	L	L	L	D	LD

	EO	CCE	CCF	RED	ranking difuso	
RANIBIZUMAB	L	L	M	L	MD	D
AFLIBERCEPT	L	L	L	L	D	

**Tabla 38 y 39: Modificaciones de las reglas de decisión de aflibercept frente a ranibizumab como comprobación de la coherencia interna del sistema de ayuda a la decisión.**

En todos los casos la opción dominante no se modificaría por lo que se confirma la coherencia interna del sistema.

### **4.3 PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN QUE PRECISEN TRATAMIENTO ANTI-TNF EN USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA**

#### ***Antecedentes***

El tratamiento de la enfermedad de Crohn – al igual que la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante o la psoriasis - incluye diversos medicamentos biológicos con una misma diana terapéutica: el TNF (Factor de Necrosis Tumoral). La inhibición de este factor interrumpe el proceso autoinmune que interviene en estas patologías.

Estos tratamientos, como en general toda la terapia biológica, es de elevado coste dada la alta tecnología que supone su desarrollo. Un reciente trabajo <sup>118</sup> realizado en nuestro entorno, situaba sus costes reales por paciente en unos 12.000 €/año.

La eficacia de estos tratamientos se reduce con la duración del mismo, siendo frecuente la necesidad del aumento de dosis, o el cambio de medicación (switching)<sup>119</sup>. En nuestro entorno, la duración media de un tratamiento con antiTNF no supera los 600 días, aunque con importantes diferencias entre medicamentos y una elevada dispersión <sup>120</sup>. Con el tiempo es necesario recurrir a dosis por encima de las autorizadas en la ficha técnica o a medicamentos que, aunque existe evidencia científica de su utilidad en esta indicación, las autoridades sanitarias europeas no la han reconocido aún. En ambos casos, se dice que se está utilizando un medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas o fuera de indicación, y la legislación española contempla su uso en determinados supuestos y bajo determinadas condiciones.<sup>121</sup>

Aunque el porcentaje de pacientes que puede llegar a necesitar estos tratamientos fuera de indicación, sea relativamente bajo, dado que el coste del fármaco y la elevación de las dosis utilizadas, constituye un ejemplo de decisión terapéutica de elevado coste. Por otro lado, la legislación española en este caso, incluye entre las obligaciones del médico prescriptor la de <sup>122</sup> "*Respetar en su caso las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario*". Por tanto es una de las circunstancias donde la protocolización del tratamiento por parte del centro prestador del servicio tiene completo respaldo legislativo.

Para aplicar el método propuesto en esta tesis se seleccionaron las siguientes terapias, para el año 2013:

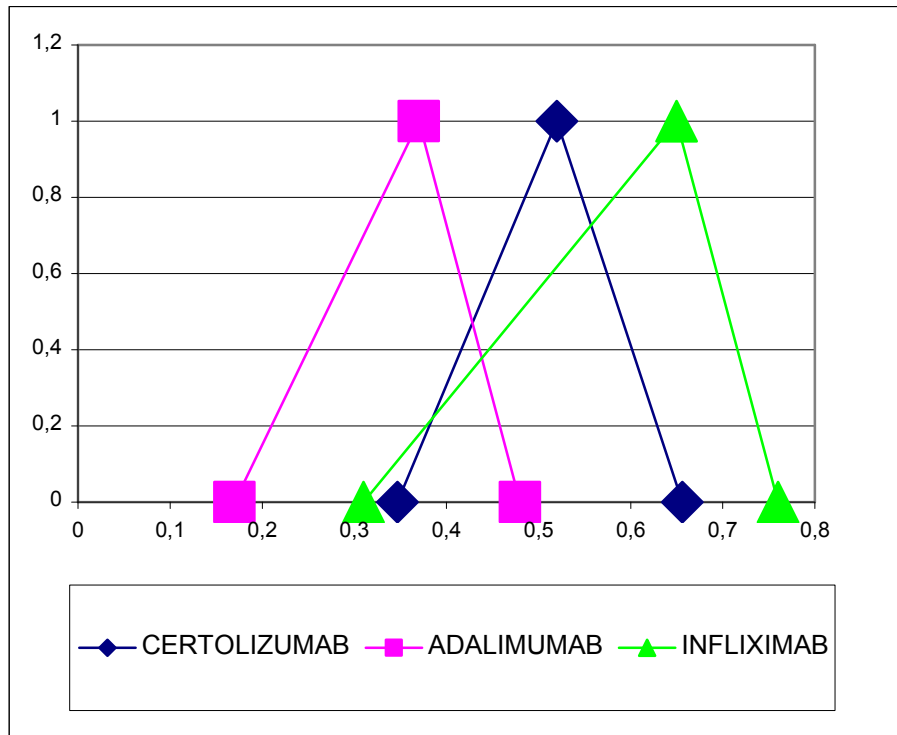
- Adalimumab 80 mg cada dos semanas (Dosis autorizada en ficha técnica hasta 40 mg cada dos semanas) <sup>123</sup>.
- Infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas (Dosis autorizada en ficha técnica hasta 7.5 mg/kg) <sup>124</sup>
- Certolizumab pegol, 400 mg cada cuatro semanas, tras un periodo de inducción de 400 mg en las semanas 0, 2, y 4. (Indicación no reconocida por la EMEA pero si por la FDA) <sup>125</sup>

### ***Primer Criterio: Éxito de las Opciones (EO)***

De la bibliografía encontrada con los criterios de búsqueda mencionados, se seleccionaron los trabajos que proporcionaban una mayor variabilidad de éxito en el tratamiento.<sup>126,127,128</sup> De ellos, se tomaron los datos de la probabilidad de éxito del tratamiento a un año. Los datos y su representación como números difusos se presentan a continuación.

	CERTOLIZUMAB	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB
izq	0,347	0,17	0,31
moda	0,52	0,37	0,65
der	0,656	0,48	0,76

**Tabla 40: Análisis de los datos de eficacia de los medicamentos citados en pacientes con enfermedad de Crohn, a las pautas propuestas**



**Figura 25: Representación gráfica de la eficacia de los medicamentos citados en pacientes con enfermedad de Crohn, a las pautas propuestas, como variables difusas.**

Aplicando los criterios descritos para establecer las variables lingüísticas, encontramos que la opción de certolizumab tiene un valor medio frente a adalimumab; infliximab tiene un valor medio frente a adalimumab; infliximab tiene un valor medio frente a certolizumab. En consecuencia, a la opción del adalimumab le asignaremos un valor bajo, certolizumab le asignaremos una opción media, mientras que a la de Infliximab, que es superior a certolizumab y a adalimumab le asignaremos una opción alta.

## ***Segundo Criterio: Coste Por Caso de Éxito (CCE)***

Los Costes Tratamiento Año (CTA) se calcularon según las tarifas oficiales de los laboratorios proveedores. Las pautas empleadas son las descritas en el apartado antecedentes. Para el infliximab se supuso un peso medio por paciente de 70 kg.

Recordando el cálculo del Coste por Caso de Éxito (CCE – Ecuación 26):

$$CCE = CTA / EO$$

Y por tanto el inverso del Coste por Caso Éxito (cuanto menor sea el coste, mejor será la opción; cuanto mayor sea el inverso del coste, mejor será la opción) será (Ecuación 27)

$$1/CCE = EO/CTA$$

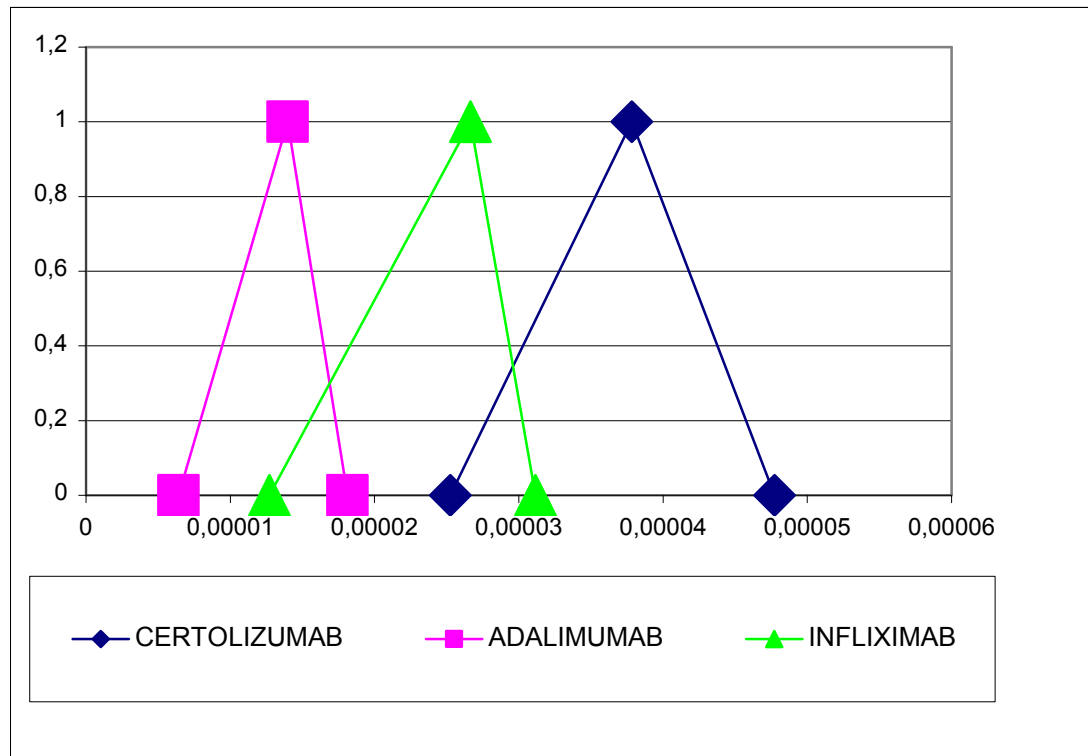
Como hemos definido EO como un número difuso, - ecuación 28 - podremos expresarlo como

$$1/CCE = EO * (1/CTA)$$

Los valores y la representación gráfica de los números difusos se presentan a continuación

		CERTOLIZUMAB	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB
CTA		13746	26468	24400,74
EO	Izq	0,347	0,17	0,31
	Moda	0,52	0,37	0,65
	Der	0,656	0,48	0,76
CCE	Izq	39613,83	155694,12	78712,06
	Moda	26434,62	71535,14	37539,60
	Der	20954,27	55141,67	32106,24
1/CCE	Izq	2,52E-005	6,42E-006	1,27E-005
	Moda	3,78E-005	1,40E-005	2,66E-005
	Der	4,77E-005	1,81E-005	3,11E-005

**Tabla 41: Cálculo del inverso por Coste por Caso de Éxito para los medicamentos indicados, en las pautas descritas para Enfermedad de Crohn, al año del tratamiento.**



**Figura 26: Gráfico del inverso del Coste por Caso de Éxito como variables difusas, para los medicamentos indicados, en las pautas descritas para Enfermedad de Crohn, al año del tratamiento.**

Aplicando los criterios descritos encontramos que la opción de certolizumab tiene una diferencia alta con adalimumab y media con infliximab, así como la diferencia entre infliximab y adalimumab es media a favor del primero. En consecuencia les asignaremos un valor de la variable borrosa a adalimumab baja, a infliximab media y a certolizumab alta.

### ***Tercer Criterio: Coste Por Caso Fracasado (CCF)***

Para el cálculo de este coste, consideramos tanto los costes de los casos no exitosos (CCNE) en el tratamiento, como los costes del tratamiento de los casos o pacientes con reacciones adversas al tratamiento inicial (CPR) aplicando las ecuaciones 29 y 30:

$$CCNE = (1 - EO)CTA$$

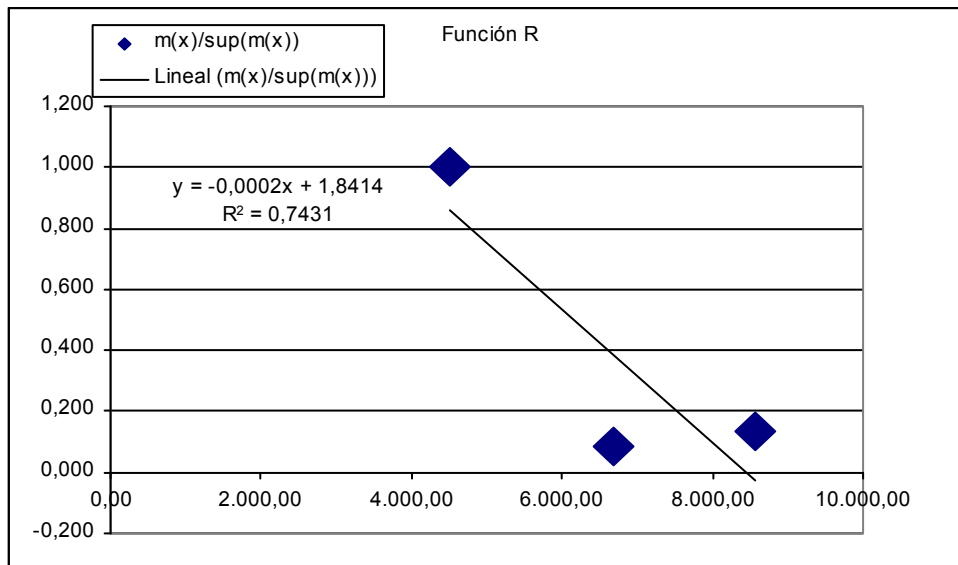
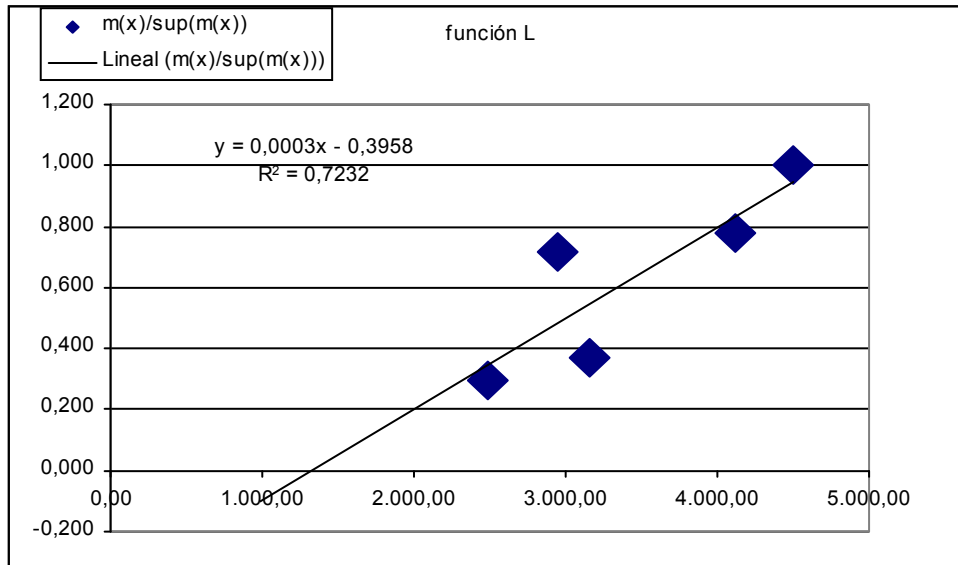
$$CCF = CCNE + \sum CPR$$

Teniendo en cuenta que EO se ha calculado como un número difuso y que cada uno de los sumandos de  $\Sigma\text{CPR}$  se podrá calcular según la probabilidad de la reacción adversa y su coste.

En el caso de los antiTNF la reacción adversa más frecuente son las infecciones que se producen por la reducción de los procesos inmunes que producen. Ante la falta de información sobre los costes específicos de estas reacciones en el caso de medicamentos estudiados se recurrió a los costes por GRD del Ministerios de Sanidad <sup>66</sup>, seleccionando los costes y la frecuencia ( $m(x)$ ) de los GRD relacionados con infecciones no quirúrgicas. Estos valores se transformaron en un número difuso normalizado dividiendo cada uno de los valores por el superior ( $\text{sup}(m(x))$ ) tal y como se describe en la ecuación 12. Calculando la función derecha y la función izquierda por medio de un ajuste por mínimos cuadrados entre el valor superior y los respectivos extremos obtenemos el número difuso triangular representativo.

Cod	GRD	Casos	Coste AP	$m(x)/\text{sup}(m(x))$
368	INFECCIONES, APARATO GENITAL FEMENINO	2.378	2.492,51	0,296
773	NEUMONIA SIMPLE & PLEURITIS EDAD<18 SIN CC	5.774	2.943,19	0,719
80	INFECCIONES & INFLAMACIONES RESPIRATORIAS EXCEPTO NEUMONÍA SIMPLE EDAD>17 SIN CC	2.952	3.157,66	0,367
79	INFECCIONES & INFLAMACIONES RESPIRATORIAS EXCEPTO NEUMONÍA SIMPLE EDAD>17 CON CC	6.268	4.124,15	0,780
901	SEPTICEMIA SIN VENT. MEC. +96 HORAS HORAS EDAD >17	8.034	4.502,65	1,000
800	TUBERCULOSIS CON CC	665	6.683,80	0,083
898	INFECCIONES Y PARASITOSIS CON PROC. QUIRURGICO	1.068	8.577,63	0,133

**Tabla 42: GRDs seleccionados para el cálculo de Coste Tratamiento de las Reacciones (CTR) y su transformación en un conjunto difuso normalizado**



**Figura 27 y 28: Ajustes por mínimos cuadrados de las funciones L y R del número difuso triangular CTR.**

Por lo que calculamos CTR, para infecciones, como el número difuso (1319, 4500, 9207).

La frecuencia esperada de reacciones adversas también la expresamos como una variable borrosa, y las obtenemos de la bibliografía seleccionada.



		certolizumab	adalimumab	infiximab
frecuencia ram	Izq	1	7,4	6,8
	Moda	2	8,2	7,4
	Der	3	9	8
CTR	Izq	1319		
	Moda	4500		
	Der	9207		
CPR	Izq	13,19	97,606	89,692
	Moda	90	369	333
	Der	276,21	828,63	736,56

**Tabla 43: Cálculo del Coste por paciente con infección relacionada con el uso de antiTNF en enfermedad de Crohn**

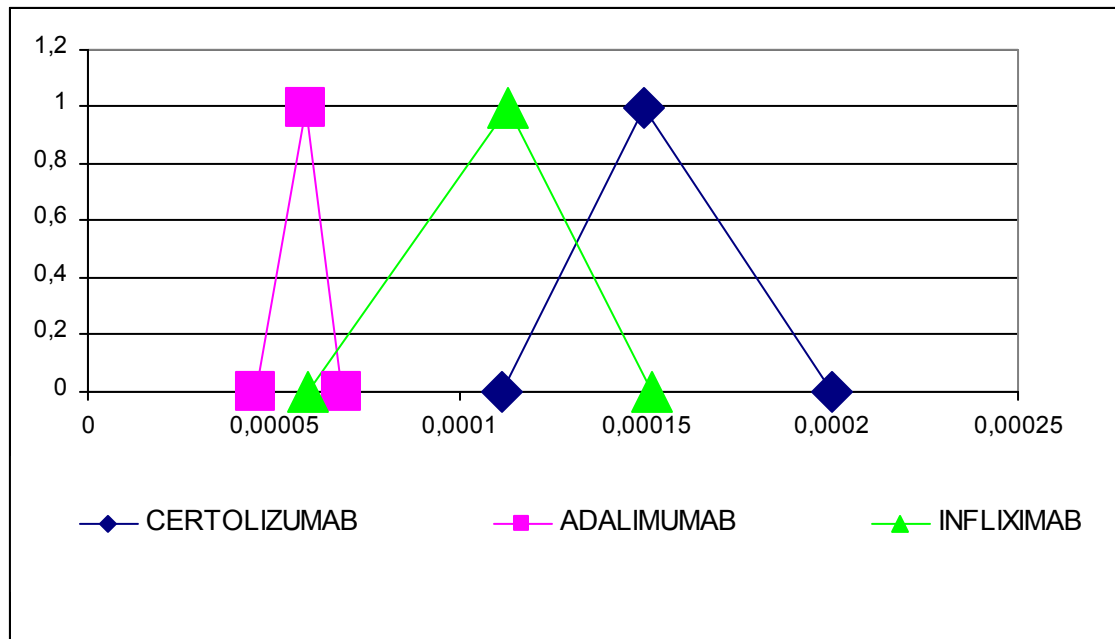
Las operaciones necesarias para el cálculo del inverso de  $CCNE + \sum CPR$  se realizan según las operaciones producto y suma de números difusos.

Los datos y resultado intermedios se presentan en la siguiente tabla:

		CERTOLIZUMAB	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB
CTA		13746	26468	24400,74
1-EO	Izq	0,653	0,83	0,69
	Moda	0,48	0,63	0,35
	Der	0,344	0,52	0,24
CCNE	Izq	8976,138	21968,44	16836,5106
	Moda	6598,08	16674,84	8540,259
	Der	4728,624	13763,36	5856,1776
1/CCNE	Izq	0,000111406	4,55198E-05	5,93947E-05
	Moda	0,000151559	5,99706E-05	0,000117092
	Der	0,000211478	7,26567E-05	0,00017076
CPR	Izq	13,19	97,606	89,692
	Moda	90	369	333
	Der	276,21	828,63	736,56
CCNE+CPR	Izq	8989,328	22066,046	16926,2026
	Moda	6688,08	17043,84	8873,259
	Der	5004,834	14591,99	6592,7376
1/(CCNE+CPR)	Izq	0,000111243	4,53185E-05	5,908E-05
	Moda	0,00014952	5,86722E-05	0,000112698
	Der	0,000199807	6,85307E-05	0,000151682

**Tabla 44: Cálculo del inverso del Coste por Caso de No Éxito y Tratamiento de Reacciones con los fármacos citados, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, al año del tratamiento, como variables difusas.**

La representación gráfica de los números difusos quedaría como sigue:



**Figura 29: Representación gráfica del inverso del Coste por Caso de No Éxito y Tratamiento de Reacciones con los fármacos citados, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, al año del tratamiento, como variables difusas.**

Aplicando los criterios de ordenación de variables borrosas encontramos que la diferencia de Certolizumab sobre Adalimumab es alta, y media sobre Infiximab. De igual manera, la diferencia entre Infiximab y adalimumab será media. Así, las variables asignadas a cada opción serán: Adalimumab baja, Infiximab media, y Certolizumab alta.

### ***Cuarto Criterio: Reducción de Costes***

A fecha en que se realizó el análisis la política de descuentos comerciales de los tres medicamentos implicados en la comparación era equivalente, por lo que para las tres opciones se consideran el mismo valor: bajo.

### ***Reglas de Decisión y Lectura:***

Reuniendo todas las opciones tenemos:

	<b>EO</b>	<b>CCE</b>	<b>CCF</b>	<b>RED</b>	<b>ranking difuso</b>	
CERTOLIZUMAB	M	H	H	L	LF	F
INFLIXIMAB	H	M	M	L	LF	N
ADALIMUMAB	L	L	L	L	D	D

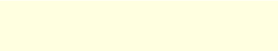
**Tabla 45: Reglas de decisión obtenidas para los fármacos citados, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, al año del tratamiento. (LF, ligeramente favorable, F, favorable, N, neutro, D, Desfavorable)**

En consecuencia, en aquellas circunstancias en que sea necesario usar un medicamento antiTNF, fuera de ficha técnica, en enfermedad de Crohn, la opción de usar Certolizumab sería entre ligeramente favorable y favorable, frente al Infliximab que estaría entre ligeramente favorable y neutra, y frente a Adalimumab que sería desfavorable frente a las otras dos opciones.

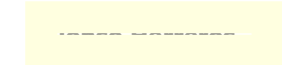
## **4.4 ANÁLISIS DE RESULTADOS SEGÚN CRITERIOS CHEERS.**

En la siguiente tabla se especifica el cumplimiento punto a punto de los criterios de CHEERS, de los tres estudios representativos con los que se ha planteado la validación del Sistema de Ayuda a la Decisión diseñado.

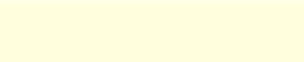
Item	Nro.	Recomendación	Página/Sección/Observaciones		
			QUIMIOPROFILAXIS DE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE IODADOS EN PACIENTES DE RIESGO	AFLIBERCEPT vs RANIBIZUMAB EN DMAE	PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN QUE PRECISEN TRATAMIENTO ANTI-TNF EN USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA
Título	1	Identifique el estudio como una evaluación económica o utilice términos más específicos tal como "análisis de costo-efectividad", y describa las intervenciones comparadas.	Todo el Sistema de Ayuda a la Decisión que se aplica en los tres casos tiene componentes farmacoeconómicos		
Resumen	2	Proporcione un resumen estructurado de los objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluyendo diseño del estudio y parámetros) resultados (incluyendo caso base y análisis de incertidumbre) y conclusiones.	DII 2-2 pag 94	DII 2-2 pag 106	DII 2-2 pag 110
Antecedentes y objetivos	3	Proporcione una descripción explícita del contexto general del estudio. Presente la pregunta de investigación y su relevancia para la política de salud o las decisiones en la práctica clínica.	¿Es favorable mantener el protocolo de quimioprofilaxis para neuropatía por contrastes iodados? Pag 95	¿Cuál de los dos fármacos es más favorable para el tratamiento de la DMAE? Pág 107	Si la Enfermedad de Crohn, se desarrolla tanto en un paciente que los tratamientos autorizados ya no son válidos ¿Cuál sería el tratamiento fuera de indicación más favorable? Pag 122
Población objetivo y subgrupos	4	Describa las características de la población del caso base y de los subgrupos analizados, incluyendo el por qué de la elección.	Pacientes considerados de riesgo por el protocolo evaluado que han recibido contrastes iodados	No procede	Pacientes que precisan tratamientos fuera de indicación en la Enfermedad de Crohn. Grupo de elevado coste y relativamente poco frecuente
Contexto y lugar	5	Consigne el/los aspecto/s relevante/s del/los sistema/s en el/los que la/s decisión/es debe/n ser tomada/s.	El Sistema de Ayuda a la Decisión se ha desarrollado pensando en un proveedor de salud aunque pueda ser válido desde otras perspectivas		
Perspectiva del estudio	6	Describa la perspectiva del estudio y relaciónela con los costos evaluados.	Desde un proveedor de salud perteneciente a un sistema público de salud, con asignación presupuestaria para asumir los costos y gastos		
Comparadores	7	Describa las intervenciones o estrategias que se comparan e indique por qué fueron elegidas.	Valorar la posibilidad de no utilizar la profilaxis	Elegir una de las dos opciones de tratamiento	Elegir una de las tres posibles opciones
Horizonte temporal	8	Indique el/los horizonte/s temporal/es utilizado/s para evaluar los costos y las consecuencias, y explique por qué es/son apropiado/s.	No procede al ser un tratamiento único	Un año, por ser el periodo de tiempo en que coinciden los estudios de ambos tratamientos	Un año por ser pacientes crónicos
Tasa de descuento	9	Reporte la elección de la/s tasa/s de descuento utilizada/s para costos y desenlaces y explique por qué es/son apropiada/s.	Se utilizan costos de adquisición	Se explica la redosificación y el rendimiento que se consigue con la misma	Se utilizan costos de adquisición



Item	Nro.	Recomendación	Página/Sección/Observaciones		
			QUIMIOPROFILAXIS DE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE IODADOS EN PACIENTES DE RIESGO	AFLIBERCEPT vs RANIBIZUMAB EN DMAE	PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN QUE PRECISEN TRATAMIENTO ANTI-TNF EN USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA
Selección de los desenlaces sanitarios	10	Describa qué desenlaces se usaron como medida de beneficio en la evaluación y su relevancia para el tipo de análisis realizado.	Pag 94	Pag 107	Pag 122
Medición de efectividad	11a	Estimaciones basadas en un estudio único: Describa en forma completa las características del diseño del estudio único de efectividad y por qué dicho estudio fue una fuente suficiente de datos de efectividad clínica.	Tamaño muestra calculado para ser representativo. Pag 62		
	11b	Estimaciones basadas en síntesis de evidencia: Describa en forma completa los métodos usados para la identificación de los estudios incluidos así como para la síntesis de los datos de efectividad clínica.	No procede	Pág 64	Pag 64
Medición y valoración de desenlaces basados en preferencias	12	Si corresponde, describa la población y métodos utilizados para obtener las preferencias para cada desenlace.	No procede. Las preferencias del paciente u otros aspectos de la personalización del tratamiento no se han incluido en el SAD		
Estimación del uso de recursos y costos	13a	Evaluaciones económicas basadas en un estudio único: Describa los enfoques utilizados para estimar el uso de recursos asociado a cada alternativa. Describa los métodos de investigación primaria o secundaria para valorar cada ítem de recurso en términos de su costo unitario. Describa cualquier ajuste utilizado para aproximarse a los costos de oportunidad.	Pag 98	Pag 107	Pag 123



Item	Nro.	Recomendación	Página/Sección/Observaciones		
			QUIMIOPROFILAXIS DE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE IODADOS EN PACIENTES DE RIESGO	AFLIBERCEPT vs RANIBIZUMAB EN DMAE	PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN QUE PRECISEN TRATAMIENTO ANTI-TNF EN USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA
	13b	Evaluaciones económicas basadas en modelos: Describa los enfoques y las fuentes de datos utilizados para estimar el uso de recursos asociados a los estados de salud del modelo. Describa los métodos de investigación primaria o secundaria para valuar cada ítem de recurso en términos de su costo unitario. Describa cualquier ajuste utilizado para aproximarse a los costos de oportunidad.	Pag 70 y siguientes		
Moneda, fecha de costos y conversión	14	Reporte las fechas correspondientes a la estimación de las cantidades de recursos y costos unitarios. De ser necesario, describa los métodos utilizados para ajustar los costos unitarios estimados al año de los costos reportados. Describa los métodos utilizados para convertir los costos a una moneda común y el tipo de cambio.	Pág 61	Pág 61	Pág 61
Elección del modelo	15	Si corresponde, describa el tipo específico de modelo de análisis de decisión utilizado y los motivos para su elección. Es fuertemente recomendado ilustrar la estructura del modelo con una figura.	Pag 70 y siguientes		
Supuestos	16	Describa todos los supuestos estructurales o de otro tipo que sustentan el modelo de análisis de decisión.	El principal supuesto es la consideración de las variables farmacoeconómicas como variables borrosas		
Métodos de análisis	17	Describa todos los métodos de análisis que dan apoyo a la evaluación. Esto puede incluir métodos para hacer frente a datos asimétricos, faltantes, o censurados; métodos de extrapolación; métodos para sintetizar datos; enfoques utilizados para validar o realizar ajustes (como las correcciones de mitad de ciclo) a un modelo; y métodos para manejar la heterogeneidad poblacional y la incertidumbre.	DII-2 Pág 65 y siguientes		



Item	Nro.	Recomendación	Página/Sección/Observaciones		
			QUIMIOPROFILAXIS DE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE IODADOS EN PACIENTES DE RIESGO	AFLIBERCEPT vs RANIBIZUMAB EN DMAE	PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN QUE PRECISEN TRATAMIENTO ANTI-TNF EN USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA
Parámetros del estudio	18	Reporte los valores, rangos, referencias y, si fueron utilizadas, las distribuciones de probabilidad de todos los parámetros. Reporte los motivos o las fuentes de las distribuciones utilizadas para representar la incertidumbre cuando sea apropiado. Se recomienda fuertemente proveer una tabla que muestre los valores.	Tabla 10	Pág 115	Pág 123
Costos y desenlaces incrementales	19	Para cada intervención, reporte los valores promedio de las principales categorías de costos y desenlaces de interés, así como las diferencias medias entre los grupos comparados. Si es aplicable, reporte las razones de costo-efectividad incrementales.	Tabla 11	No procede. El SAD se basa en crear un ranking de opciones según su conveniencia global, y en los pruebas realizadas no se ha usado medidas de costo efectividad incremental	
Caracterizando la incertidumbre	20a	Evaluaciones económicas basadas en un estudio único: describa los efectos de la incertidumbre muestral para los parámetros estimados de costo y efectividad incremental; así como el impacto de los supuestos metodológicos (como la tasa de descuento o la perspectiva del estudio).	Tabla 12		
	20b	Evaluaciones económicas basadas en un modelo: Describa los efectos en los resultados de la incertidumbre para todos los parámetros, y la incertidumbre relacionada a la estructura del modelo y los supuestos.		Tabla 23 y 24	Tabla 38 y 39
Caracterizando la heterogeneidad	21	Si corresponde, reporte las diferencias en costos, desenlaces o costo-efectividad que pueden ser explicadas por variaciones entre subgrupos de pacientes con diferentes características basales u otra variabilidad observada en los efectos que no puede reducirse con más información.	No procede		



Item	Nro.	Recomendación	Página/Sección/Observaciones		
			QUIMIOPROFILAXIS DE LA NEFROPATIA POR CONTRASTE IODADOS EN PACIENTES DE RIESGO	AFLIBERCEPT vs RANIBIZUMAB EN DMAE	PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN QUE PRECISEN TRATAMIENTO ANTI-TNF EN USOS FUERA DE FICHA TÉCNICA
Hallazgos del estudio, limitaciones, generalizabilidad y conocimientos actuales	22	Resuma los hallazgos principales del estudio y describa como dan soporte a las conclusiones. Discuta las limitaciones y la generalizabilidad de los hallazgos y como los mismos se ajustan a los conocimientos actuales.	Pág 64 y siguientes.		
Fuente de financiamiento	23	Describa cómo fue financiado el estudio y el rol del financiador en la identificación, diseño, conducción y reporte del análisis. Describa otras fuentes de apoyo no monetario.	Los estudios fueron financiados con recursos propios del personal investigador y los centros en donde realizan su actividad profesional		
Conflictos de interés	24	Describa cualquier conflicto de interés potencial de los participantes del estudio de acuerdo a la política de la publicación científica. Ante la ausencia de una política de la publicación científica, recomendamos seguir las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Publicaciones Médicas (ICMJE).	Los autores no tienen conflicto de interés alguno.		



## 4.5 ADECUACIÓN DEL SISTEMA DE AYUDA A LA DECISIÓN, A LAS CARACTERÍSTICAS Y RECOMENDACIONES PARA UNA BUENA PRÁCTICA DE LA MODELIZACIÓN.

Cómo se había planteado en los objetivos, el SAD, además de verificar una validación interna y externa, tiene que adecuarse a las recomendaciones y características que deben cumplir los sistemas de modelización <sup>81,82</sup>. En las siguientes tablas se verifica la adecuación a cada uno de los aspectos requeridos

**Tabla 46: Cumplimiento de las recomendaciones para una buena práctica de la modelización según Baxton <sup>81</sup>**

1	El modelo ha de ser lo más simple posible.	Es un modelo que puede ser fácilmente informatizado y de fácil manejo.
2	La presentación de resultados ha de ser lo más transparente posible.	Se usa lenguaje natural, no numérico, para expresar las preferencias de las opciones
3	La calidad de todos los datos utilizados debe ser explícita	Se explica fuentes de datos, y dependerá de cada caso en que se aplique el SAD
4	La incertidumbre dentro del modelo debe ser comprobada por análisis de sensibilidad.	Dentro del propio SAD se ha comprobado su sensibilidad y coherencia interna
5	El modelo debe ser validado con los resultados de otros modelos o resultados de otros estudios.	En los ejemplos representativos de las condiciones en que se adoptan decisiones se cumple dicho criterio

**Tabla 47 Cumplimiento de las características de que debe tener un modelo de decisión según Halpern MT <sup>83</sup>**

1	Análisis de la incertidumbre del modelo.	Se basa en la lógica borrosa para tratar precisamente la incertidumbre
2	Clarificación de los objetivos.	Obtención ranking de conveniencia
3	Consistencia externa, es decir, que sus resultados sean coherentes con los obtenidos por otros modelos o estudios.	Comprobado con los casos reales a los que se les ha aplicado
4	Consistencia Interna.	Comprobado con simulaciones informáticas
5	Fácil interpretación.	Resultados en lenguaje natural no numérico
6	Parsimonia, en el sentido de evitar relaciones complejas innecesarias e incluir sólo las variables relevantes para la evaluación.	El modelo se basa sólo en cuatro variables lingüísticas principales y los problemas para su determinación son similares a los de otros modelos.
7	Reproducibilidad por parte de otros investigadores	Pendiente de difusión y análisis por otros investigadores
8	Solvencia contrastada, en el sentido que las relaciones causales incluidas en el modelo concuerdan con la evidencia disponible.	Comprobado con los casos reales a los que se les ha aplicado.
9	Transparencia en cuanto a que el usuario pueda examinar la estructura del interna del modelo y el origen de los datos	Todo el modelo y las operaciones internas para su validación se presentan en el presente trabajo



## V – DISCUSIÓN





La investigación biomédica es uno de los campos científicos donde más se investiga y donde más se publica, aunque la incorporación de estos resultados a la práctica clínica es lenta por el lógico principio de seguridad de los pacientes. A pesar de ello, son numerosos los dispositivos, técnicas o medicamentos que se van introduciendo en la práctica asistencial. Estas incorporaciones suponen casi siempre un coste que, en nuestro ámbito, debe ser asumido por los sistemas públicos de salud. Estos sistemas, como cualquier organización que se financie con los impuestos de los ciudadanos, debe buscar la eficiencia en todas sus acciones y tomas de decisión.

Precisamente por la enorme producción científica en el campo sanitario, y la complejidad técnica que conlleva, el proceso de toma de decisiones en este campo es cada vez más complejo. Por ello, prácticamente todas las sociedades científicas publican recomendaciones, protocolos, guías clínicas, posicionamientos... para las patologías más complejas o más comunes de sus respectivas especialidades. Dichos documentos no se entienden como un ataque a la libertad de prescripción, ni al tratamiento individualizado del paciente. Por el contrario, son el resultado de un esfuerzo para ofrecer la mejor evidencia científica de un campo concreto a los profesionales sanitarios.

De forma parecida a lo que ocurre con las sociedades científicas, los sistemas de salud desarrollan sus guías y protocolos, no solo para ofrecer la mejor evidencia científica a sus profesionales, sino para poder poner a su disposición los medios

necesarios para poder aplicar esa evidencia; con la actual complejidad en la medicina no se puede poner en marcha determinadas actuaciones sin la participación de servicios como radiología, microbiología, anatomía patológica, análisis.... Y una de las funciones de los sistemas de salud es la adecuada coordinación de todos los profesionales implicados en el proceso asistencial. Esta coordinación no puede existir sin la existencia de documentos, guías y procedimientos que permitan planificar las cargas de trabajo y los medios que necesiten cada departamento

En estas tomas de decisión que conlleva la elaboración y puesta en marcha de cualquiera actividad asistencial ha de tenerse en cuenta los aspectos económicos, sin que ello suponga - como ya hemos visto - ninguna falta contra la deontología médica. Pero sin la menor duda, el análisis de los aspectos económicos y de la relación coste/eficacia - y la toma de decisiones ligadas a ellos - deben reunir la calidad necesaria para evitar cualquier sospecha de sesgo, tanto en la necesidad de cumplir con un presupuesto establecido por las autoridades económicas, como el interés de incrementar la facturación del sector sanitario que pudiera tener los proveedores de bienes y servicios. Por ello el análisis farmacoeconómico debe ser una herramienta habitual en la elaboración de protocolos y en la toma de decisiones.

Uno de los problemas que nos encontramos en el análisis farmacoeconómico es el alto grado de incertidumbres que lleva aparejado. Por un lado tenemos la gran cantidad de estudios publicados sobre casi cualquier tema relacionado con la

salud. No todos ellos tienen la calidad deseada. Muchos no son extrapolables a nuestro medio. Casi siempre faltan estudios "head to head" por falta de interés comercial. Existen importantes sesgos en la selección de pacientes...

Otro problema importante es la estimación de los costes utilizados en estos estudios; difícilmente los costes de personal, de bienes o servicios utilizados en un país pueden ser extrapolables a otro. Eso obliga en ocasiones a recalcular y rehacer los estudios farmacoeconómicos con los costes reales de nuestros centros. Por otro lado, los sistemas de información y de contabilidad analítica en nuestro medio no siempre está tan desarrollado como para conocer todos los costes que nos interesan en un análisis farmacoeconómico. Incluso en algunas ocasiones, ciertos conceptos, pueden ser considerados gastos, o pueden ser imputados como amortización de inversiones ya realizadas (ejemplo costes de mantenimiento fijos de infraestructuras). A pesar de esta incertidumbre en los datos necesarios para estos análisis, se suelen presentar los resultados como términos absolutos.

La lógica borrosa es la parte de la matemática que se desarrolló precisamente para entornos con cierto grado de incertidumbre. Su aplicación a los campos del análisis económico, a la toma de decisiones y a la biomedicina ha sido amplia. Sin embargo, no hemos encontrado trabajos que aplicasen la metodología de la lógica borrosa a la farmacoeconomía.

La práctica totalidad de las magnitudes que podemos emplear en una análisis farmacoeconómico las podemos expresar como números o conjuntos borrosos, y aplicar las correspondientes operaciones matemáticas borrosas para llegar a conclusiones útiles por medio del proceso de inferencia borrosa.

De todos los medios para realizar una inferencia borrosa, la de Mandani es la más habitual, y con la que hay mas experiencia. El modelo de matriz IF-Then desarrollado como sistema de ayuda a la toma de decisiones en el ámbito de la farmacoeconomía cumple con los requisitos de coherencia interna que se les exige a estos sistemas. Presenta la limitación importante de la capacidad limitada de discernimiento de la cuarta variable utilizada. Las simulaciones internas muestran que los valores extremos de esta cuarta variable pueden producir un cambio en el ranking final de las opciones solo si sus posiciones son muy próximas por la valoración del resto de las variables. Por tanto, el objetivo de no tener que recalcular todas las variables en caso de lograr mejoras económicas solo se ha logrado parcialmente. De todas formas, como todo el sistema es fácilmente informatizable, el proceso de recálculo de las variables no es excesivamente complejo.

Para comprobar el adecuado funcionamiento del sistema se ha aplicado a varios casos de selección de medicamentos que pudiéramos considerar "tipo" y discutiremos los resultados obtenidos por otros autores con otros sistemas.



Un caso especial en la toma de decisiones es cuando es necesario decidir, no entre dos o más opciones terapéuticas, sino entre una opción terapéutica y ninguna, entre actuar y no actuar. Este es el caso de la profilaxis de la nefropatía por contraste. Por otro lado, este caso permite aplicar el sistema a estudios desarrollados localmente, con datos propios, indicando que el modelo no es solo aplicable al análisis de grandes ensayos clínicos, metaanálisis, o ensayos pivotaes.

El análisis tradicional de los resultados obtenidos indican, por medio del cálculo de Odds-Ratio que efectivamente la administración previa de N-acetilcisteína y bicarbonato parenteral ejerce un efecto protector frente a las reacciones renales producidas por contrastes.

El valor tan bajo de las frecuencias obtenidas impiden la aplicación del habitual Test de  $\chi^2$ . Por ello se ha aplicado el Test de Fisher cuyo resultado también indican una correlación entre la administración de la profilaxis y la ausencia de reacciones renales.

Estos resultados tendrían la limitación de proceder de un estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas, lo que induce un grado de incertidumbre sobre si todos los datos se recogieron adecuadamente en la historia clínica, o los motivos reales por los que algunos pacientes no recibieron la profilaxis.

En el análisis farmacoeconómico clásico, el único valor claro que podemos tener es el coste de la medicación administrada al paciente que se obtuvo de los costes reales de adquisición del servicio de farmacia. Podría incluirse en este coste, el tiempo de enfermería para la preparación y administración del medicamento, o los costes de distribución interno en el hospital. Sin embargo, ambos costes pueden considerarse despreciables ya que la medicación empleada es muy habitual y se proporciona lista para usar (ready to use) sin necesitar manipulaciones ni procedimientos especiales.

El resto de valores necesarios para el análisis farmacoeconómico tienen también un alto grado de incertidumbre. El sistema de contabilidad interna del hospital no permitía conocer los costes de la asistencia a los pacientes que sufrieron la CIN desde el momento en que esta se produjo y mucho menos diferenciar los costes propios de tratar la reacción adversa de los que sería el tratamiento habitual o de base del paciente. El seguimiento de los pacientes que habían sufrido la reacción hubiese supuesto una elevada carga de trabajo. Además, el tamaño muestral se había calculado para detectar pacientes con CIN, no para detectar aquellos pacientes que necesitasen tratamientos mas intensos, como la hemodiálisis, por lo que el valor obtenido no hubiese sido significativo. Por todo ello hubo que recurrir a la evidencia disponible.

En la bibliografía encontramos gran variabilidad en la frecuencia de aparición de CIN, en la gravedad de la misma y en los recursos consumidos para su tratamiento. En este sentido, al menos se dispone de un trabajo en nuestro

entorno, pero los mismos autores destacan la diversidad de costes que encuentran en la bibliografía que ellos consultan. La opción de los costes por GRDs del Ministerio también es una fuente válida, pero la gran diferencia con los valores citados por los autores (1803€ frente a datos que oscilan entre 423€ y 262€ o menores) nos obliga a plantearnos si sería correcto aplicarlo a nuestro estudio.

En cuanto a la frecuencia con que es necesario recurrir a la hemodiálisis en pacientes afectados por la CIN tampoco disponemos información de calidad, libre de incertidumbre. La única referencia habla de al menos el 35% de los pacientes con CIN, que en rigor, deberíamos considerar como un intervalo entre el 35% y el 100%.

En un análisis farmacoeconómico clásico usaríamos los valores que consideraríamos más correctos o aplicables a nuestro medio (generalmente los valores centrales), se debería realizar un análisis de sensibilidad, y posteriormente, se decidiría si esos costes justifican la realización o no de la profilaxis. De esta forma obtenemos, que cada CIN evitado tendría un coste de 8.71€, y que se habría ahorrado al sistema de salud 16,9€ por cada euro invertido en profilaxis. La decisión de mantener el protocolo de profilaxis o no se tendría que realizar en función de si esos costes son asumibles o no.

Al aplicar el sistema basado en lógica borrosa tendremos varios problemas. El primero – que se va a repetir en muchos casos de estudios observacionales - al

aplicar el criterio de "Éxito en los Objetivos", es que los datos obtenidos son frecuencias, valores absolutos, que aparentemente no tienen medidas de dispersión para realizar la "fuzzificación" de la variable. En esta caso debemos considerar que para el cálculo del tamaño muestral se ha debido asumir un error (en este caso 7.5%) con el que podremos obtener una variable borrosa de las frecuencias obtenidas.

Podría pensarse como aplicar el sistema de ayuda a la decisión, o cualquier otro proceso de "fuzzificación" en un estudio de frecuencias observadas o detectadas sin el cálculo del tamaño muestral, y el error que nos pueda indicar. La respuesta es sencilla. No se puede aplicar. Si la muestra no tiene el tamaño necesario para ser representativa, los métodos de la lógica borrosa no son aplicables ya que la incertidumbre que se pueda deducir de la muestra no será válida para toda la población. De igual forma, si se produce cualquier otro sesgo en la selección de la misma, estas se transmitirán a las variables borrosas que dejarán de ser representativas, y por medio de las operaciones de matemática borrosa se transmitirán a los resultados finales, ampliando la dispersión de los mismos y haciendo perder fiabilidad a los resultados. La lógica borrosa no puede mejorar un mal diseño experimental.

En este caso, como en todos los casos que analicemos un tratamiento de profilaxis o de comparar un tratamiento frente a la opción no tratar, debemos tener precaución a la hora de expresar los resultados. El éxito del tratamiento es la ausencia de la reacción o problema que deseamos evitar y deberemos expresarlo

en este sentido (no como frecuencia) pues de lo contrario obtendríamos resultados paradójicos.

Respecto a la segunda variable, Coste por Paciente con Éxito, en este tipo de casos evidentemente, siempre saldrá como la opción preferente la no administración de tratamiento (coste cero). De esta forma, el peso de la decisión final sobre la adecuación de las opciones recaerá sobre la capacidad del tratamiento de lograr sus objetivos (primer criterio) y la del coste del tratamiento de las reacciones producidas (tercer criterio).

Es en la aplicación del tercer criterio donde se muestra más útil la aplicación de la lógica borrosa. Efectivamente, todos los parámetros necesarios para el cálculo de los costes de los tratamientos de las reacciones están sujetos a un alto grado de incertidumbre. Para ser rigurosos, y no introducir un sesgo de selección de datos debemos tomar los márgenes amplios. Esa es la razón por la que la cita de la bibliografía que "al menos el 35% de los pacientes con CIN precisan una sesión de hemodiálisis" la consideremos como una frecuencia entre el 35% y el 100%.

El análisis final de las reglas de decisión nos indica claramente la mayor adecuación o conveniencia del uso de la profilaxis frente a la opción de no utilizarla. Este resultado sería coincidente con el obtenido con el estudio farmacoeconómico tradicional, ya que un retorno de casi 17€ por euro invertido en profilaxis es una opción que difícilmente sería rechazada. Por lo que podemos

considerar el sistema de apoyo a la decisión aplicable a situaciones en que se planteen dualidades tratar/no tratar.

Esta aplicabilidad se confirma si considerásemos la posibilidad que las diferencias obtenidas en el primer y tercer criterio (éxito y coste de las reacciones adversas) no fuesen tan amplia y obtuviésemos unas reglas de decisión MLML para la opción de profilaxis y LLLL para la opción de no profilaxis, la profilaxis seguiría siendo una opción más favorable. Sólo en el caso en que la "profilaxis" fuese tan eficaz como la "no profilaxis" y los costes asociados al tratamiento de las reacciones adversas de ambas opciones fuesen equivalentes el grado de preferencia entre las opciones sería nulas, ya que indicaría que la supuesta profilaxis no sería eficaz.

En el otro extremo, cabría la posibilidad de tener que considerar siempre un tratamiento favorable frente a la opción de no tratar, independientemente del coste del mismo (segundo criterio), lo que invalidaría el sistema. En este sentido, debemos considerar que el sistema se ha diseñado para un proveedor de servicios (hospital, gerencia de área, servicio autonómico de salud...) no para un ente financiador, o fijador de precios. Con el actual sistema sanitario público es impensable que se niegue un tratamiento autorizado por la Agencia Española del Medicamento, cuando realmente no existe otra alternativa, independientemente del coste que tenga. Por otro lado un elevado coste de adquisición (segundo criterio) también afectaría al tercer criterios (al incrementar el coste de los tratamientos son éxito) por lo que el sistema no permite un incremento de los

costes del medicamento sin que se alteren ambos criterios, por lo que no es posible que el sistema considere favorable un tratamiento a “cualquier precio”.

Un caso complejo de toma de decisión en farmacoterapia surge cuando fármacos de reciente comercialización comparten la misma indicación. En general, en estos casos no hay estudios comparativos directos - los denominados “head to head” - y apenas hay estudios aparte de los pivotaes realizados para obtener la autorización de las autoridades sanitarias. Por otro, ya hemos comentado el posible impacto en los costes - y por tanto en las reglas de decisión - de procesos de negociación, o técnicas como el fraccionamiento, y la limitación interna que tiene el cuarto criterio que hemos introducido en la matriz IF-THEN. Por tanto, necesitamos también un caso práctico que permita verificar el comportamiento del sistema en estas circunstancias.

Los resultados obtenidos bajo las diversas consideraciones - siempre aflibercept en el primer supuesto, y cambio a ranibizumab en el segundo - confirman la coherencia interna del sistema y la necesidad de imputar directamente en la segunda y tercera variable los ahorros generados sobre los costes de adquisición cuando las diferencias entre las reglas de decisión no sean bajas.

Respecto a la coherencia externa, diversos estudios demuestran que actualmente es más utilizado el ranibizumab que el aflibercept <sup>129,130,131</sup> por lo que podemos considerar el sistema adecuado para la ayuda a la decisión en estas condiciones.

Este ejemplo sirve también para destacar la importancia de seleccionar datos de eficacia y costes referentes a las mismas circunstancias. En este sentido cabría la posibilidad que el resultado no fuese el mismo si comparamos el éxito de los tratamientos a distintos tiempos - lo que sería un error del usuario del sistema - o si comparamos el éxito de los tratamientos en otro momento de la evolución de la enfermedad. Por ello, para la aplicación práctica del sistema puede ser necesario la comparación de los resultados a diversos tiempo de tratamiento. Sin embargo, en la práctica, si no es fácil disponer de resultados comparables entre dos o mas tratamientos, mas complicado resulta tener estas comparaciones a distintos tiempos de duración de tratamiento.

Un caso de decisión de mayor complejidad sería cuando se presentan más de dos opciones de tratamiento. También podemos encontrarnos situaciones en las que la bibliografía es más amplia que los correspondientes ensayos pivotaes y podemos encontrar metaanálisis, revisiones, y estudios comparativos... Esta mayor disponibilidad bibliográfica, debería incluir datos de incidencia y gravedad de reacciones adversas a los tratamientos ensayados, mucho mas fiables que los ensayos pivotaes. Por último, una circunstancias especial ocurre cuando se tiene que recurrir al uso de medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas por las autoridades sanitarias. Esto supone dos cosas. Por un lado que la si la gran industria farmacéutica no ha desarrollado fármacos para esas condiciones, la situación de los pacientes es especialmente compleja. Por otro, la evidencia científica que justifique su uso en esas condiciones es escasa y/o de escasa



calidad. En el caso concreto de la Enfermedad de Crohn, se suma el alto impacto económico que tienen los actuales tratamientos biológicos.

Por otro lado es el único caso que se presenta en que hay datos de frecuencia de aparición de reacciones adversas, se ha podido realizar una estimación de sus costes a partir de los costes por GRDs. Hemos de tener cuidado al manejar los datos de farmacovigilancia y reacciones adversas. Los datos de notificación espontánea suelen infravalorar el problema, además de introducir un sesgo importante por países donde hay mayor concienciación de la importancia de esta actividad. Los ensayos clínicos rara vez tienen el suficiente tamaño muestral como para detectar la incidencia de las RAM, y los criterios de selección de pacientes también suelen excluir a aquellos pacientes más sensibles a estas reacciones (edad, polimedicados, insuficiente renales...). Por ello es necesario seleccionar los datos de fuentes lo más homogéneas posibles, (tipo de estudio, población, fecha, condiciones en que se han realizado...) y, para asegurar una mayor validez del resultado final, tomar los datos originales con los intervalos mayores. Aunque no es una posibilidad que hayamos utilizado, aplicando el Principio de Extensión, es posible realizar operaciones borrosas entre los resultados de diversos estudios, análogas a las que se realizan con variables concretas, para calcular un valor difuso representativo de varios análisis.

En el caso concreto del análisis de la enfermedad de Crohn, hemos podido usar metanálisis de similares características para los datos de infliximab y adalimumab. Sin embargo, para los datos de certolizumab, por su más reciente

comercialización y autorización no ha sido posible encontrar un estudio de similares características, y hemos tenido que recurrir a uno de sus estudios pivotaes. No es la situación ideal, y tendría que ser tenido en cuenta a la hora de la aplicación práctica de los resultados. Sin embargo, desde el punto de vista de la lógica borrosa, es mejor trabajar con esa incertidumbre, que obviarla como si no existiese esa opción. Incluso desde el punto de vista de la práctica asistencial, se debe valorar todas las opciones disponibles, con sus pros y sus contras.

En cuanto a los costes asociados a las RAM, sumamos a los problemas de tener datos de incidencia de calidad, los de la estimación de costes en el medio sanitario. La opción de los costes de los procesos infecciosos de los GRDs es una opción en principio válida por proceder de fuentes oficiales españolas. Aunque no disponemos de datos sobre la frecuencia del tipo de infecciones que se producen con los antiTNF, podemos precisar más si eliminamos del listado de los costes, los GRDs relacionados con procesos infecciosos postquirúrgicos.

En caso de que existiese referencia otro tipo de RAM o problemas relacionado con la medicación empleada podríamos calcularlo por los procedimientos descritos y añadirla al sistema para la determinación de la correspondiente regla de decisión.

El resultado obtenido aplicando el sistema de ayuda a la decisión coincide con las recomendaciones de otros grupos o autores realizados por otros medios, como los consensos de expertos <sup>132</sup>.

En consecuencia podemos considerar adecuado el sistema de apoyo a la decisión incluso para situaciones tan complejas como las descritas (tres opciones, baja evidencia, incidencia de efectos adversos, elevados costes...)

Como todo sistema o modelo tiene limitaciones. En principio, tiene las mismas limitaciones que cualquier otro modelo farmacoeconómico en el sentido de la calidad de los datos originales, tanto los que nos cuantifican los resultados terapéuticos procedentes de ensayos clínicos y otros estudios, como los que nos cuantifican los costes de las diversas opciones. Sin embargo, ese problema se aborda desde el primer momento de la evaluación al transformar las variables utilizadas en variables borrosas y utilizar operaciones de matemáticas borrosas. Por otro lado, al utilizar variables lingüísticas nos ofrece un resultado final sobre la conveniencia o no de las opciones - y sobre todo un escalafón de esta conveniencia – evita la necesaria interpretación de un resultado numérico.

Como crítica al sistema, podría decirse que los resultados obtenidos siempre tienen un nivel de conveniencia bajo. Debemos tener en cuenta que el sistema de ayuda a la decisión es un sistema comparativo entre varias opciones, - incluso cuando valoramos una única opción de tratamiento tenemos que hacerla frente a los resultados de no tratar - y que nos va a proporcionar un ranking o escalafón de las mismas, para ver cual es la mejor, o si por el contrario ambas opciones podrían ser equivalentes. Por otro lado, las posiciones mas altas del ranking corresponderían a opciones terapéuticas muy eficaces (tanto en el caso de la DMAE como el Crohn los mejores resultados terapéuticos de los que estamos

hablando están entre el 30% y 60%), de bajo coste, con poca incidencia de reacciones adversas y poco graves para que sus costes de tratamiento sean también bajos. Este tipo de fármacos no son muy frecuentes.

Podría ser el caso del bevacizumab intravitreo que comentamos para la DMAE, pero ya se comentó el motivo de exclusión del análisis que hemos realizado.

La principal limitación de este sistema de ayuda a la decisión, sin duda, procede del mismo enfoque inicial. Está diseñado para ser útil a un proveedor de salud (hospital, gerencia de área, servicio autonómico de salud...) para la protocolización o elaboración de guías farmacoterapéuticas. Por tanto, no se han podido introducir aspectos propios de la personalización del tratamiento para cada paciente. Entre otros, podríamos citar la conciencia de enfermedad que tiene, el grado de adherencia al tratamiento esperado (o conocido en los pacientes crónicos), la resistencia adquirida a un tratamiento (por ejemplo por la presencia de anticuerpos antimedamentos antiTNF), o factores relacionados con la incipiente farmacogenómica. Un protocolo difícilmente es aplicable al 100% de los pacientes, y debe permitir la personalización del tratamiento.

Aunque el Sistema de Apoyo a la Decisión propuesto carezca de una opción específica para el análisis personalizado del paciente – no era su objetivo – , si que es posible aplicarlo a grupos de pacientes con características similares si tenemos datos de eficacia, seguridad, y costes. De hecho el análisis realizado para la enfermedad de Crohn se ha hecho en un subgrupo especial, los que precisaban un

uso fuera de indicación. De igual forma se podría aplicar el Sistema a subgrupos especiales y aproximarlos a la necesaria personalización del tratamiento. Todo ello, con independencia a que en desarrollos posteriores, pueda incorporarse a la matriz IF-THEN nuevas variables que permitan dicha personalización, prácticamente en la consulta del facultativo o a pie de cama.





## **VI - CONCLUSIONES.**







1. La lógica borrosa ofrece un marco de análisis en situaciones de incertidumbre que puede ser útil en muchos campos relacionados con la farmacoeconomía.
2. Las variables ensayadas, que se emplean en la evaluación farmacoeconómica, pueden expresarse como números difusos triangulares, lo que simplifica los cálculos y operaciones matemáticas necesarias para llegar a conclusiones útiles.
3. El proceso de inferencia difusa de Mamdani ha mostrado su utilidad para el desarrollo de un sistema de apoyo a la decisión en farmacoeconomía.
4. El sistema de apoyo a la decisión desarrollado ha presentado coherencia interna, aunque la última variable introducida (reducción de costes) sólo ha mostrado su utilidad si las opciones a comparar están muy próximas.
5. En opciones a comparar cuya valoración sea mas distante debe realizarse la imputación de costes tanto a los casos de éxito como a los casos de fracaso para tener una adecuada valoración de las opciones.
6. El sistema desarrollado presenta coherencia externa al ser probado en casos extremos y reales de selección de tratamiento, - representativos de una gran parte de las decisiones que se deben adoptar en la elaboración de protocolos y guías - y comprobar la coincidencia de los resultados con los obtenidos por otros métodos.
7. Al aplicar el Sistema de Ayuda a la Decisión al protocolo utilizado en un Hospital General Universitario como profilaxis de la nefropatía por contraste iodados, se confirma que es una opción claramente favorable

frente a la ausencia de profilaxis. Sin embargo, no podemos afirmar nada de otras quimioprofilaxis que se encuentra en la literatura (teofilina, betabloqueantes, péptido natriurético...).

8. En el caso de la DMAE el uso de ranibizumab redosificado sería la opción preferente frente al aflibercept, aunque este fármaco pudiese también redosificarse. No se han planteado otras opciones reconocidas en la bibliografía como más coste-efectivas como el bevacizumab por los problemas relacionados con sus indicaciones autorizadas.
9. En el tratamiento de la enfermedad de Crohn, en situaciones en que el paciente precisa antiTNF fuera de indicación,(infliximab 10 mg/kg; adalimumab 80 mg/15 días; certolizumab 400 mg/4 semanas) lo opción de certolizumab sería ligeramente superior a infliximab, mientras que adalimumab sería desfavorable frente a ambas opciones.
10. El Sistema de Ayuda a la Decisión se ha mostrado sensible a los factores que afectan a los costes de medicación, por lo que los resultados obtenidos en el proceso de validación externa podrían ser distintos en circunstancias en que mediasen ofertas económicas, o modificaciones en el mercado farmacéutico como modificaciones de las listas de precios oficiales, modificaciones de la ficha técnica, aparición de nuevas moléculas, o la introducción o no de los biosimilares en las mismas condiciones de uso que las moléculas originales.



## **ANEXOS**





# Índice de Ecuaciones

$$f_C(x) = \begin{cases} 1 & \text{cuando } x \in C \\ 0 & \text{cuando } x \notin C \end{cases}$$

Ecuación 1 ..... 18

Ecuación 2  $\mu_A = X \rightarrow [0,1]$  ..... 18

Ecuación 3  $\mu_{A^c}(x) = 1 - \mu_A(x)$  ..... 19

Ecuación 4  $\mu_{A \cap B}(x) = \perp [\mu_A(x), \mu_B(x)]$  ..... 19

Ecuación 5  $\mu_{A \cup B}(x) = T [\mu_A(x), \mu_B(x)]$  ..... 19

Ecuación 6  $T : [0,1] \times [0,1] \rightarrow [0,1]$  ..... 19

Ecuación 7  $\mu_{A \cap B}(x) = T [\mu_A(x), \mu_B(x)]$  ..... 19

Ecuación 8  $\perp : [0,1] \times [0,1] \rightarrow [0,1]$   $\mu_{A \cup B}(x) = \perp [\mu_A(x), \mu_B(x)]$  ..... 20

Ecuación 9  $\mu_A(x) = c(a) = 1 - a$  ..... 21

$$\mu_{\frac{1}{A\lambda}}(x) = \frac{1 - \mu_A(x)}{1 + \lambda \mu_A(x)} \quad \text{con } \lambda \in (-1, \infty)$$

Ecuación 10 ..... 22

Ecuación 11  $\text{sop}(A) = \{x \in X : \mu_A(x) > 0\}$  ..... 24

Ecuación 12  $\text{Alt}(A) = \sup_x \mu_A(x)$  ..... 25

Ecuación 13  $A(x_1 + (1 - \lambda)x_2) \geq \min[A(x_1), A(x_2)] \quad \forall x_1, x_2 \in X \text{ y } \lambda \in [0,1]$ , donde min indica el operador mínimo ..... 25

Ecuación 14  $\Delta_l(A, B) = |a_1 - b_1|$  ..... 26

Ecuación 15  $\Delta_r(A, B) = |a_2 - b_2|$  ..... 26

Ecuación 16  $\Delta(A, B) = \Delta_l(A, B) + \Delta_r(A, B) = |a_1 - b_1| + |a_2 - b_2|$  ..... 26

Ecuación 17  $\delta(A, B) = \Delta(A, B) / 2(\beta_2 - \beta_1)$  donde  $\delta(A, B) \in [0,1]$  ..... 27

Ecuación 18 ..... 27

Ecuación 19  $\delta(A, B) = ABC + CDE + DEF + FGH$  ..... 28

Ecuación 20  $R(A, k) = \frac{1}{2} (RI(A, k) + Rd(A, k))$  ..... 30

Ecuación 21  $R(A) = (a_1 + 2a_2 + a_3) / 4$  ..... 30

Ecuación 22  $Dv(A) = (a_3 - a_1)$  ..... 31

Ecuación 23 IF <proposición difusa> THEN <proposición difusa> ..... 35

Ecuación 24 IF X es A THEN Y es B ..... 35

Ecuación 25 IF X es A, AND/OR Y es B, AND/OR Z es C THEN S es f(x,y, z...) ..... 36

Ecuación 26 CCE = CTA / EO ..... 88

Ecuación 27  $1 / \text{CCE} = \text{EO} / \text{CTA}$  ..... 88

Ecuación 28	$1/CCE = EO*(1/CTA)$ .....	88
Ecuación 29	$CCF = CCNE + \sum CPR$ .....	89
Ecuación 30	$CCNE = (1-EO)CTA$ .....	89

## Índice de Tablas

Tabla 1: Ejemplo datos conjunto borroso .....	15
Tabla 2: Grado de pertenencia de los elementos de un conjunto borroso y uno clásico .....	16
<b>Tabla 3: Lista de comprobación CHEERS en español.....</b>	<b>43</b>
Tabla 4: Tipo de evaluaciones según número de alternativas y objeto de estudio (costes y/o resultados). Adaptado de Ortega A. ....	48
Tabla 5: Tipos de evaluaciones económicas completas. Adaptado de Ortega A. ....	48
Tabla 6: Características diferenciales de los distintos tipos de evaluación económica completa. Adaptado de Ortega A. ....	51
Tabla 7: matriz if then: reglas de decisión y ranking correspondiente.....	98
Figura 12 y Tabla 8: Análisis de coherencia interna para el primer valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa. ....	101
Figura 13 y Tabla 9: Análisis de coherencia interna para el segundo valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa. ....	102
Figura 14 y Tabla 10: Análisis de coherencia interna para el tercer valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa. ....	103
Figura 15 y Tabla 11: Análisis de coherencia interna para el cuarto valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa. ....	104
Tabla 12: Prueba de sensibilidad de la cuarta variable difusa.....	105
Tabla 13: Tabla resumen resultados de la investigación sobre historias clínicas .....	111
Tabla 14: Resultados farmacoeconómicos del análisis de la quimioprofilaxis de la Neuropatía por Contraste Iodado.....	112
Tabla 15: Análisis de los datos de eficacia de la profilaxis de la Nefropatía por Contraste Iodado como variables difusas.....	113
Tabla 16: Cálculo del Coste por Caso de Éxito para la profilaxis de la Nefropatía Inducida por Contrastes Iodados.....	114
Tabla 17: Cálculo del Coste por Caso de No Éxito en la profilaxis de la Nefropatía por Contraste Iodado.....	116
Tabla 18: Cálculo de la frecuencia de la necesidad de hemodiálisis en pacientes con contrastes iodados con profilaxis. ....	116
Tabla 19: Cálculo de la frecuencia de la necesidad de hemodiálisis en pacientes con contrastes iodados sin profilaxis.....	117

Tabla 20 Coste Paciente que ha sufrido una Reacción (CPR) en el grupo de profilaxis .....	117
Tabla 21: Coste Paciente que ha sufrido una Reacción (CPR) en el grupo de No profilaxis .....	118
Tabla 22: Cálculo del inverso del coste de los fracasos terapéuticos como variable difusa .....	118
Tabla 23: Datos calculados de la distancia borrosa entre las opciones de administrar profilaxis y no administrarla .....	119
Tabla 24: Reglas de decisión obtenidas para el “uso de profilaxis” y “no uso de profilaxis” y su lectura correspondiente (N, neutro; LD ligeramente desfavorable; D, Desfavorable) .....	120
Tabla 25: Datos de eficacia al año de tratamiento, con aflibercept y ranibizumab procedentes de ensayos clínicos fase III expresados como variables difusas .....	123
Tabla 26: Cálculo del Coste por Caso de Éxito para ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas .....	124
Tabla 27: Cálculo del inverso del Coste por Caso de No Éxito con ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas .....	126
Tabla 28: Reglas de decisión obtenidas para el uso de ranibizumab y aflibercept en DMAE, para un año de tratamiento, sin repercutir costes por la redosificación (N, neutro; LD ligeramente desfavorable; D, Desfavorable) .....	128
Tabla 29: Reglas de decisión obtenidas para el uso de ranibizumab y aflibercept en DMAE, para un año de tratamiento, sin considerar posibles ahorros sobre costes de adquisición. (N, neutro; LD ligeramente desfavorable; D, Desfavorable) .....	129
Tablas 30 y 31: Modificaciones de las reglas de decisión de aflibercept frente a ranibizumab como comprobación de la coherencia interna del sistema de ayuda a la decisión .....	129
Tabla 32: Estimación del coste tratamiento año como variable difusa (CTA DIF) para aflibercept y ranibizumab .....	131
Tabla 33: Cálculo como variable difusa del inverso del coste por caso de éxito para la utilización de ranibizumab .....	131
Tabla 34: Cálculo como variable difusa del inverso del coste por caso de éxito para la utilización de aflibercept .....	131
Tabla 35: Cálculo del Coste por Caso de Éxito para ranibizumab y aflibercept en DMAE, , al año del tratamiento, con imputación de ahorros .....	132
Tabla 36: Cálculo del inverso del Coste por Caso de No Éxito con ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento, y con imputación de ahorros, como variables difusas .....	133
Tabla 37: Reglas de decisión obtenidas para el uso de ranibizumab y aflibercept en DMAE, para un año de tratamiento, repercutiendo costes por la redosificación (MD muy desfavorable; LD ligeramente desfavorable; D, Desfavorable) .....	134
Tabla 38 y 39: Modificaciones de las reglas de decisión de aflibercept frente a ranibizumab como comprobación de la coherencia interna del sistema de ayuda a la decisión .....	135
Tabla 40: Análisis de los datos de eficacia de los medicamentos citados en pacientes con enfermedad de Crohn, a las pautas propuestas .....	138
Tabla 41: Cálculo del inverso por Coste por Caso de Éxito para los medicamentos indicados, en las	



pautas descritas para Enfermedad de Crohn, al año del tratamiento. ....	139
Tabla 42: GRDs seleccionados para el cálculo de Coste Tratamiento de las Reacciones (CTR) y su transformación en un conjunto difuso normalizado .....	141
Tabla 43: Cálculo del Coste por paciente con infección relacionada con el uso de antiTNF en enfermedad de Crohn .....	143
Tabla 44: Cálculo del inverso del Coste por Caso de No Éxito y Tratamiento de Reacciones con los fármacos citados, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, al año del tratamiento, como variables difusas. ....	143
Tabla 45: Reglas de decisión obtenidas para los fármacos citados, en el tratamiento de la enfermedad de Crohn, al año del tratamiento. (LF, ligeramente favorable, F, favorable, N, neutro, D, Desfavorable) .....	145



## Índice de Figuras.

Figura 1 Representación del grado de pertenencia a un conjunto según la lógica clásica y la lógica difusa o borrosa .....	8
Figura 2: Representación de los elementos de un número borroso triangular .....	24
Figura 3: Puntos de corte entre dos números difusos .....	28
Figura 4: Representación gráfica del desplazamiento a la izquierda (RI) y a la derecha (Rd) de un número difuso A definido por $(a_1, a_2, a_3)$ con respecto al eje Y ( $k=0$ ) .....	29
Figura 5: Diferenciación ALTA de la opción B sobre la A .....	92
Figura 6: Diferenciación opción A y B BAJA .....	92
Figura 7: Diferenciación opción A y B MEDIA .....	93
Figura 8: Opción B es superior de forma MEDIA a la opción A .....	94
Figura 9: Diferenciación opción A y B BAJA .....	94
Figura 10: Diferenciación opción A y B .....	95
Figura 11: Funciones de pertenencia para la variable borrosa ranking como consecuencia del valor asignado a las reglas de decisión. ....	96
Figura 12 y Tabla 5: Análisis de coherencia interna para el primer valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa. ....	101
Figura 13 y Tabla 6: Análisis de coherencia interna para el segundo valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa. ....	102
Figura 14 y Tabla 7: Análisis de coherencia interna para el tercer valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa. ....	103
Figura 15 y Tabla 8: Análisis de coherencia interna para el cuarto valor de la matriz. Para cualquier terna del resto de valores se establece una relación creciente con el valor de la variable borrosa. ....	104
Figura 16: Representación gráfica de la eficacia de la profilaxis de la nefropatía por Contraste Iodado como variables difusas.....	113
Figura 17: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de éxito en la profilaxis de la Nefropatía por Contraste Iodado. ....	114
Figura 18: Representación gráfica como número difuso del inverso del Coste de los fracasos al tratamiento. ....	119
Figura 19: Análisis de los datos de eficacia de ranibizumab y aflibercept en DMAE al año de tratamiento como variables difusas .....	123

Figura 20: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de éxito de ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas ..... 125

Figura 21: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de No éxito con ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas. .... 126

Figura 22: Representación gráfica de la variable difusa reducción de coste de adquisición para aflibercept y ranibizumab ..... 128

Figura 23: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de éxito de ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento como variables difusas, con imputación de ahorros. .... 132

Figura 24: Representación gráfica de la variable inverso del coste por caso de No éxito con ranibizumab y aflibercept en DMAE, al año del tratamiento, con imputación de ahorros como variables difusas. .... 134

Figura 25: Representación gráfica de la eficacia de los medicamentos citados en pacientes con enfermedad de Crohn, a las pautas propuestas, como variables difusas. .... 138

Figura 26: Gráfico del inverso del Coste por Caso de Éxito como variables difusas, para los medicamentos indicados, en las pautas descritas para Enfermedad de Crohn, al año del tratamiento. .... 140

Figura 27 y 28: Ajustes por mínimos cuadrados de las funciones L y R del número difuso triangular CTR. .... 142

## **Siglas y abreviaturas**

**Alt(A):** Altura del conjunto difuso (A). Corresponde con el mayor grado de pertenencia de cualquier elemento del conjunto.

**CCE:** Coste por caso de éxito.

**CCF:** Coste por caso Fracasado (No éxito + Reacciones adversas).

**CCNE:** Coste Caso No Exitoso.

**CHEERS:** Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards

**CIN:** Contrast-Induced Nephropathy, Neuropatía inducida por contraste.

**CPR:** Coste tratamiento Paciente con Reacciones al tratamiento

**CTA:** Coste tratamiento por un periodo de tiempo, generalmente un año

**$\Delta l$ :** distancia a la izquierda de un número borroso

**$\Delta r$ :** distancia a la derecha de un número borroso

**Der(A):** extremo a la derecha de un número borroso

**Dv(A):** divergencia de un número borroso A

**EO:** Exito de la Opción a valorar

**GBPP:** Guía de Buenas Prácticas de Preparación.

**GENESIS:** Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos.

**GRD:** Grupo Relacionados de Diagnóstico. Es un sistema de clasificación de pacientes que los agrupa por el coste que representa su asistencia hospitalaria.

**ISPOR:** International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research.

**Izp(A):** Extremo a la izquierda de un número borroso.

**NAC:** N – Acetil Cisteína.

**R(A):** Renoval o Desplazamiento del número difuso A

**SAD:** Sistema de Ayuda a la Decisión

**SEFH:** Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

**sop(A):** soporte del número difuso A

**VPM:** Variabilidad de la Práctica Médica

## **Documentos de la Organización Médica Colegial**





La Asamblea General del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos, en sesión celebrada el día 12 de mayo de 2006, adoptó el acuerdo de aprobar, la siguiente declaración elaborada por la Comisión Central de Deontología:

**ÉTICA DE LA RELACIÓN PROFESIONAL DEL MÉDICO CON LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y LAS EMPRESAS SANITARIAS**

1. Al colegiarse, el médico sume públicamente le compromiso deontológico de prestar a sus pacientes una atención de calidad humana y científica (CEDM art. 18). Esto implica una ética de la prescripción basada en los principios de libertad, que la Comisión Central de Deontología desarrolló en su Declaración sobre la libertad de prescripción del médico (1998), aprobada por la Asamblea General y publicada en la revista OMC, nº 62 (febrero de 1999). En ella, se establece que la libertad de prescripción está vinculada a la responsabilidad profesional, lo cual supone que la aplicación de un medio terapéutico o diagnóstico debe ir precedida de una consideración de su validez científica, su idoneidad para un paciente determinado y su eficiencia. La Declaración hacía una mención expresa de los aspectos económicos de las decisiones médica: *"El médico no puede olvidar que el dinero con que se han de pagar sus prescripciones no es suyo, sino del paciente o de las instituciones que las toman a su cargo, y que ha de hacer de él un uso racional [...] Este deber deontológico de prescribir con racionalidad y economía obliga al médico a ser plenamente independiente de condicionamientos que limiten su libertad de hacer en cada caso lo mejor, también lo mejor económico, por su paciente y por quién asume sus gastos"*.

2. Los profundos cambios experimentados por la organización sanitaria en los últimos decenios han situado la eficiencia y el factor económico en un lugar significativo de la toma de decisiones médicas, las cuales pueden verse interferidas por intereses no siempre coincidentes con los del paciente, sujeto principal de la atención sanitaria. De este modo pueden entrar en acción al menos dos agentes que se relacionan con el médico que decide la prescripción o que toma decisiones con implicaciones económicas, que en algunas circunstancias podría verse indebidamente influido por intereses procedentes de la entidad proveedora de servicios (pública o privada) y/o de la industria

o empresa sanitaria.

3. Se plantean así problemas éticos o conflictos de intereses para el médico cuyo comportamiento deberá estar movido por principios de independencia profesional, lealtad hacia el paciente y transparencia hacia la sociedad. La ejemplaridad del médico es un valor moral muy relevante para fundamentar la confianza en la relación clínica y el respecto social hacia la profesión médica.

4. La Comisión Central de Deontología siente la necesidad de ofrecer a la colegiación algunos criterios éticos y deontológicos, que puedan contribuir, junto con otros agentes involucrados (administración sanitaria, industria farmacéutica y sanitaria, sociedades científicas, asociaciones de pacientes, entidades asistenciales) a la deliberación social en una cuestión de gran interés y con serias implicaciones para el bien común.

5. La relación del médico con las compañías farmacéuticas y sanitarias debe estar regida por los principios y valores característicos de la profesión médica: rigor científico y racionalidad, espíritu de cooperación, sentido de servicio a los pacientes y responsabilidad ante la sociedad. Este mismo compromiso de lealtad profesional del médico también ha de inspirar sus relaciones con las entidades proveedoras de servicios de salud, sean públicas o privadas.

6. Las compañías farmacéuticas tienen legítimos intereses comerciales que se traducen en la promoción de sus productos mediante las tradicionales estrategias de información y publicidad, de ordinario acompañadas de atenciones comerciales. En España existe una legislación (R. D. 1416/1994) que detalla los límites y el valor de los obsequios y la hospitalidad que un médico puede aceptar. Además de lo establecido por la norma legal, el médico procurará mantener una actitud de elegancia y sobriedad ante las atenciones comerciales y evitará con prudencia cualquier signo de ostentación publicitaria ante los pacientes.

7. Es aceptable, y aún necesario, que la industria farmacéutica organice y financie actividades científicas y de formación que suponen un elemento esencial y valioso de la educación médica continuada. Ello, sin embargo, no puede hacer olvidar que ésta es una obligación ética primaria del médico, en cuyo desarrollo práctico tiene una responsabilidad ineludible la institución en cuyo seno el médico desarrolla su actividad profesional en régimen de dedicación exclusiva o preferente.

8. Los médicos que asumen responsabilidades directivas en aquellas actividades científicas y de formación médica que reciben financiación de entidades comerciales privadas deben garantizar la independencia de los contenidos de los programas que ellos desarrollan, y expresarán con claridad y transparencia la naturaleza del patrocinio recibido. Quedarán claramente definidos los actos de una reunión científica dedicados a la información promocional de un producto o procedimiento. El médico que participe en estos eventos en calidad de experto deberá exigir que así se declare a todos.

9. Es muy valiosa la información de la industria que facilita la transferencia tecnológica ante un nuevo producto sanitario o una nueva indicación con potencial valor añadido a la calidad asistencial. Sin embargo, es condenable la práctica de hacer a los profesionales de la Medicina objeto de estrategias promocionales meramente repetitivas y que tratan de obtener el mayor número de "impactos" publicitarios. El médico debe ponderar el tiempo que invierte en recibir información de la industria farmacéutica de acuerdo con criterios de eficiencia. Deberá mantener con los representantes de la industria farmacéutica y sanitaria una relación presidida por la utilidad, la cortesía y el respeto profesional.

10. Es incompatible con la deontología médica solicitar o aceptar contraprestaciones a cambio de prescribir un medicamento o utilizar un producto sanitario. Este principio ético fundamental no admite excepciones enmascaradas en supuestos estudios de investigación, por ejemplo de farmacovigilancia, que inducen a realizar unas determinadas prescripciones. Este criterio debe contribuir también a la reflexión, lo

mismo del médico individual como de los grupos de médicos, a la hora de establecer acuerdos de colaboración con la industria sanitaria para facilitar la asistencia a congresos, actividades formativas o cualquier otro tipo de ayuda.

11. Los médicos con responsabilidades en la dirección y gestión relacionada con la adquisición de suministros sanitarios tienen un deber deontológico de ejemplaridad que rebasa el nivel mínimo que exige la norma legal, tanto ante los médicos y el personal de la institución, como ante los usuarios. Los incentivos directos a la prescripción -positivos o negativos- son también contrarios a la ética cuando proceden de los gestores del centro sanitario, siendo especialmente reprobables si fueran promovidos por profesionales obligados a observar las normas de la deontología médica.

12. La cooperación entre la profesión médica y la industria sanitaria es necesaria en todos los niveles del desarrollo y uso de los medicamentos o de cualquier otro material sanitario, para garantizar la seguridad de los pacientes y la eficacia de los tratamientos. El médico, que tiene derecho a recibir una compensación razonable de la industria por su trabajo como investigador, como consultor o como docente, tiene también el deber correlativo de manifestar estos vínculos siempre que sea procedente y realizará la correspondiente declaración de intereses, especialmente al hacer públicos resultados científicos. Cuando un médico participa en una investigación científica promovida por una empresa farmacéutica deberá condicionar su participación a disponer de plena libertad para su publicación, independientemente de que los resultados sean favorables o no desde la perspectiva de la empresa promotora. El médico que en calidad de experto hacer recomendaciones tanto en medios científicos como en medios de comunicación general debe hacer constar, si existen, sus vinculaciones con la industria.

13. Actualmente la administración sanitaria en España dedica escasos recursos a la formación continuada de los médicos, y deja en manos de la industria farmacéutica gran parte de su financiación. En esta situación y teniendo cuenta los salarios que reciben los médicos en España, se comprende que sean muchos los médicos que, para acceder

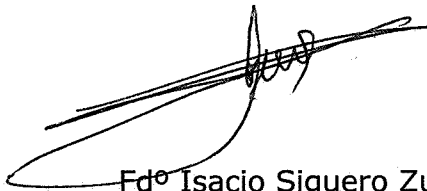
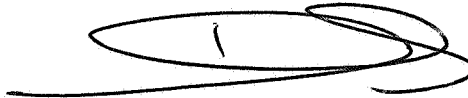
a la necesaria actualización profesional, recurran a la ayuda de la industria, sin la que los congresos médicos serían inviables. Por estas razones y mientras no se modifique tal situación, es recomendable que los médicos se asesoren a través de las Comisiones de Deontología de los Colegios de Médicos antes de fijar sus relaciones con la industria farmacéutica y sanitaria.

14. Algunas sociedades científicas e instituciones médicas están recomendando a sus miembros la realización de registros de colaboraciones y declaraciones voluntarias de intereses, lo que resulta ejemplar de cara a promover la transparencia en cuanto criterio ético fundamental en las relaciones de los médicos con la industria farmacéutica y sanitaria.

15. La Comisión Central de Deontología insta a los responsables de la formación médica, en especial de los estudiantes de Medicina, para que en las Facultades se introduzcan, ya desde los primeros años de la Licenciatura, estos valores éticos.

Madrid, 16 de mayo de 2006  
EL SECRETARIO GENERAL

Vº Bº  
EL PRESIDENTE



Fdº Juan J. Rodríguez Sendín

Fdº Isacio Sigüero Zurdo

La Asamblea General del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos, en sesión celebrada el 16 de noviembre de 2012, adoptó el acuerdo de aprobar, por unanimidad la siguiente Declaración elaborada por la Comisión Central de Deontología:

## ÉTICA DE LAS “GUÍAS FARMACOTERAPÉUTICAS y de los “PROTOCOLOS DE INTERCAMBIO TERAPÉUTICO”

### Introducción

Desde hace algunos años se vienen utilizando en nuestro Sistema Nacional de Salud “*Guías Farmacoterapéuticas*” (GFT) y más recientemente, sobre todo en los hospitales, se están elaborando “*Protocolos de Intercambio Terapéutico*” (PIT).

Las GFT reúnen las normas, procedimientos y recomendaciones para el uso de fármacos en el ámbito de su aplicación. Contienen la descripción de los medicamentos, aprobados para ese medio (hospital, área de salud, atención primaria, etc.), clasificados en grupos terapéuticos y una información básica sobre cada uno de ellos para facilitar su manejo.

El PIT es un procedimiento mediante el cual un medicamento es sustituido por otro de diferente o similar composición pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de posibles efectos adversos similar al sustituido cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes.

Ambos procedimientos son elaborados ordinariamente por “*Comisiones de Farmacia*” o por “*Comisiones Técnicas de Evaluación y Selección de Medicamentos*” que cuentan entre sus integrantes con una amplia representación profesional. Su trabajo consiste en analizar la información científica disponible y elaborar documentos consensuados destinados a ser de ayuda para la prescripción.

Ambos documentos se elaboran como herramientas de ayuda en el momento de decidir el fármaco a emplear para un paciente concreto en un escenario de constante y rápida innovación farmacológica en el que las ventajas y características diferenciales de los

medicamentos no siempre son claras o están suficientemente contrastadas en la literatura científica. También son herramientas para racionalizar el uso de medicamentos, incluyendo los aspectos de ahorro en la prescripción sin menoscabo de la eficacia.

Se plantea la incertidumbre si tanto las GFT como los PIT comportan una vulneración y restricción a la libertad de prescripción del médico. Es por esta razón que la Comisión Central de Deontología elabora esta Declaración.

## Documentos de referencia

1.- En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su *“Guía de la buena prescripción Programa de acción sobre Medicamentos Esenciales”*, se refería a la selección de medicamentos e indicaba algunos criterios para su realización: *“la selección de medicamentos es un proceso continuo, multidisciplinario y participativo que debe desarrollarse basado en la eficacia, seguridad, calidad y coste de los medicamentos a fin de asegurar el uso racional de los mismos”*.

2.- La International Pharmaceutical Federation aprobó en Vancouver (septiembre de 1997) la Declaración de Principios en la cual se establece el concepto de Intercambio terapéutico: *“El acto de dispensar una alternativa terapéutica de acuerdo con un protocolo previamente establecido y acordado entre quien prescribe y el farmacéutico, o después de una consulta previa individual con quien prescribe”*

3.- El “Código de Deontología Médica” de 9 de julio de 2011, establece en sus artículos 7.2, 7.4, 23.1, 23.6 y 26.1, lo siguiente:

*7.2.- El médico, principal agente de la preservación de la salud, debe velar por la calidad y la eficiencia de su práctica, principal instrumento para la promoción, defensa y restablecimiento de la salud.*

*7.4.- El médico ha de ser consciente de sus deberes profesionales para con la comunidad. Está obligado a procurar la mayor eficacia de su trabajo y el rendimiento óptimo de los medios que la sociedad pone a su disposición.*

*23.1. - El médico debe disponer de libertad de prescripción, respetando la evidencia científica y las indicaciones autorizadas, que le permita actuar con independencia y garantía de calidad.*

*23.6.- La prescripción es el corolario del acto médico, por lo que el médico se responsabilizará de la receta. Si la receta fuera modificada en alguno de sus contenidos de tal forma que afectara al tratamiento, cesará la responsabilidad deontológica del médico.*

*26.1.- El médico debe emplear preferentemente procedimientos y prescribir fármacos cuya eficacia se haya demostrado científicamente.*

#### **4.- Declaraciones de la Comisión Central de Deontología:**

- 4.1.- “La libertad de prescripción del médico” de fecha 23 de enero de 1999.
- 4.2.- “Ética de la prescripción y sustitución de medicamentos genéricos” de fecha 29 de mayo de 1999.
- 4.3.- “Límites de las funciones profesionales de Médicos y Farmacéuticos” de fecha 28 de noviembre de 1998.
- 4.4.- “Ética de la relación profesional del médico con la industria farmacéutica y las empresas sanitarias” de fecha 1 de octubre de 2005.

**5.-** Informe de la Comisión Central de Deontología de fecha 25 de febrero de 2011, analizando las normas de distintas Comunidades Autónomas, en particular de Galicia, tendentes a racionalizar el gasto farmacéutico.

#### **Criterios Deontológicos**

**1.-** La libertad clínica y de prescripción consiste en la capacidad del médico de elegir, entre las opciones posibles, aquella que más conviene al paciente tras haber sopesado su validez, utilidad, seguridad, eficacia y la repercusión económica que su decisión comporta.

**2.-** La libertad de prescripción se concreta y se debe basar en la capacidad del médico de poder prescribir una determinada sustancia o su equivalente terapéutico, independientemente del principio activo o nombre comercial que pueda tener.



3.- Hay que considerar que la libertad de prescripción no debe ser un bien absoluto sin barreras ni límites. La OMS indica que *“un enfermo debe recibir el medicamento más indicado para su situación clínica, con la pauta terapéutica más adecuada, durante el tiempo necesario y de forma que suponga el menor costo posible para el paciente y la comunidad”*. Estas reflexiones nos llevan a recordar que en el ejercicio de la medicina actual son inseparables e ineludibles en la toma de decisiones las consideraciones sociales y económicas además de las imprescindibles consideraciones científicas y éticas.

4.- Siguen estando plenamente vigentes los principios tradicionales que presiden las relaciones de médicos y farmacéuticos, es decir, el médico prescribe y el farmacéutico dispensa, manteniendo entre ellos una relación de plena cooperación encaminada a optimizar el uso de los medicamentos tanto en el aspecto terapéutico como económico.

5.- Hay que saber conjugar la libertad de prescripción y los derechos de los pacientes con la responsabilidad de administrar adecuadamente los recursos económicos que la sociedad pone en manos del médico. Existe el deber deontológico de prescribir con responsabilidad y moderación.

6.- La administración sanitaria, cualquiera que sea el ámbito de su competencia, tiene el deber de asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario público y por tanto de racionalizar el gasto. Para ello debe cumplir con su deber de organizar, controlar y optimizar el gasto farmacéutico.

### Conclusiones

**Primera.-** La libertad de prescripción del médico, fundamentada en recetar la sustancia que considere indicada para cada paciente, no puede ser vulnerada por la sustitución del fármaco prescrito por otro de diferente composición aunque se haya considerado “Equivalente terapéutico” salvo que el responsable de la prescripción esté de acuerdo con el cambio.

**Segunda.-** Las “*Guías Farmacoterapéuticas*” y los “*Protocolos de Intercambio Terapéutico*” así como cualquier otro documento de ayuda a la prescripción, deben estar basados en criterios científicos y también ser correctos desde el punto de vista ético.

**Tercera.-** El médico no puede olvidar que los recursos que se destinan a las prescripciones pertenecen a toda la sociedad y son limitados. Está por ello particularmente obligado a prescribir con racionalidad y buen sentido económico. No es aceptable deontológicamente la prescripción de fármacos de precio más elevado cuando su eficacia sea igual a la de otros de costo inferior.

**Cuarta.-** Es de difícil justificación que la administración sanitaria ponga un fármaco a disposición de los médicos y de la sociedad para después dificultar o penalizar su prescripción.

**Quinta.-** El médico debe estar dispuesto, ante la autoridad sanitaria o profesional que corresponda, a justificar y dar explicaciones de sus prescripciones, de los cambios terapéuticos que pueda realizar y en general de su comportamiento prescriptor.

Madrid, 19 de noviembre de 2012  
EL SECRETARIO GENERAL

Vº Bº  
EL PRESIDENTE

Fdº Serafín Romero Agüit

Fdº Juan J. Rodríguez Sendín

Ante las restricciones que algunas Comunidades Autónomas están imponiendo a los médicos con respecto al número de medicamentos financiados que pueden recetar de cada principio activo o grupo farmacológico y las críticas que estas actuaciones están levantando aduciendo que comportan una vulneración y restricción de la libertad de prescripción esta Comisión Central de Deontología quiere hacer las siguientes consideraciones:

### Referencias legales

1.- La Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios *“regula y pretende asegurar la calidad de las prestaciones en todo el Sistema Nacional de Salud en un marco descentralizado capaz de impulsar el uso racional de los medicamentos y en el que el objetivo central sea que todos los ciudadanos sigan teniendo acceso al medicamento que necesiten, cuando y donde lo necesiten, en condiciones de efectividad y seguridad (Exposición de Motivos I in fine)”*.

2.- El artículo 85 de la mencionada Ley fomenta la “Prescripción por principio activo”: *“Las Administraciones sanitarias fomentarán la prescripción de los medicamentos identificados por su principio activo en la receta médica.*

*En los casos en los que el prescriptor indique en la receta simplemente un principio activo, el farmacéutico dispensará el medicamento que tenga menor precio y, en caso de igualdad de precio, el genérico, si lo hubiere”*.

3.- En el artículo 88 reconoce *“el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud, sin perjuicio de las medidas tendentes a racionalizar la prescripción y utilización de medicamentos y productos sanitarios que puedan adoptar las Comunidades Autónomas en el ejercicio de sus competencias”*.

4.- Distintas Comunidades Autónomas han dictado normas o legislado medidas tendentes a racionalizar el gasto farmacéutico. La última de ellas ha sido la gallega:

4.1.- El Diario Oficial de Galicia, con fecha 28 de diciembre de 2010, publica la Ley 12/2010 de 22 de diciembre, de racionalización del gasto en la prestación farmacéutica de la Comunidad Autónoma de Galicia.

Dicha Ley tiene como objeto *“establecer medidas de racionalización del uso de medicamentos y productos sanitarios en el ámbito del Servicio Gallego de Salud, mediante la implantación de un catálogo priorizado de productos farmacéuticos”. En dicho catálogo “se incluirán los de menor precio de los que figuren en el Nomenclátor oficial de productos farmacéuticos financiados por el Sistema Nacional de Salud”.*

Con respecto a los medicamentos, *“el catálogo seleccionará algunos de los recogidos en un mismo conjunto de intercambio, entendiendo como tal el conjunto de los que tienen el mismo principio activo, la misma dosis, la misma presentación e igual número de unidades por envase. Estos medicamentos del conjunto de intercambio poseen la misma eficacia, seguridad y calidad y se consideran intercambiables entre sí”.*

4.2.- Con fecha 30 de diciembre de 2010 la Consejería de Sanidad del Gobierno Gallego publica el Catálogo Priorizado de Productos Farmacéuticos (fecha de su última actualización: 04/02/2011).

### **Documentos de referencia**

Además de las referencias que a esta cuestión se hacen en el Código de Deontología, La Comisión Central de Deontología se ha pronunciado en varias ocasiones respecto a este asunto en las siguientes declaraciones:

- 1.- “La libertad de prescripción del médico” (23-01-1999).
- 2.- “Ética de la prescripción y la sustitución de medicamentos genéricos” (29-05-1999).
- 3.- “Ética de la relación profesional del médico con la industria farmacéutica y las empresas sanitarias” (01-10-2005).

### **Criterios Deontológicos**

1.- La libertad de prescripción se basa en la capacidad del médico de prescribir una determinada sustancia o su equivalente terapéutico, no en si debe tener un nombre comercial u otro. De hecho en muchos de los hospitales se prescribe por principio activo o existen protocolos de intercambio terapéutico para los tratamientos más habituales de los pacientes que ingresan.

2.- Es cierto que el médico debe disponer de libertad de prescripción (Art. 20 del Código de Ética y Deontología Médica) pero no es menos cierto que está obligado a procurar la mayor eficacia de su trabajo y el rendimiento óptimo de los medios que la sociedad pone a su disposición (Art. 6).

3.- La libertad de prescripción no debe considerarse como un bien absoluto sin barreras ni límites. La Organización Mundial de la Salud indica que *“un enfermo debe recibir el medicamento más indicado para su situación clínica, con la pauta terapéutica más adecuada, durante el tiempo necesario y de forma que suponga el menor costo posible para el paciente y la comunidad”*. No hay que olvidar que en la medicina actual, libertad, responsabilidad y competencia están muy estrechamente imbricadas y son inseparables de las cuestiones científicas, socio-laborales y económicas que son ineludibles en la toma de decisiones.

4.- La libertad de prescripción implica también tener en cuenta los aspectos económicos de las decisiones médicas. El médico no puede olvidar que los recursos con que se pagan las prescripciones pertenecen a toda la sociedad. Está por ello particularmente obligado a prescribir con racionalidad y buen sentido económico. Es deontológicamente inaceptable la prescripción de fármacos de precio más elevado cuando su eficacia sea idéntica a la de otros de costo inferior.

5.- Hay que saber conjugar la libertad de prescripción y los derechos de los pacientes con la responsabilidad de administrar adecuadamente los recursos económicos que la sociedad pone en manos del médico. Existe el deber deontológico de prescribir con responsabilidad y moderación.

6.- La administración sanitaria, cualquiera que sea el ámbito de su competencia, tiene el deber de asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario público y por tanto de racionalizar el gasto. Para ello, entre otras cosas, debe cumplir con su deber de vigilancia, supervisión, optimización y control del gasto farmacéutico. Esto ha de hacerse siempre sin que suponga ningún ataque a la calidad y seguridad del sistema sanitario público, para que se considere un acto de responsabilidad necesario e ineludible.

## **Conclusiones**

**Primera.-** No hay nada que objetar desde el punto de vista deontológico a las medidas de selección de medicamentos que puedan realizar las distintas administraciones sanitarias entendiendo que los medicamentos que se puedan intercambiar o sustituir tienen similar eficacia, seguridad y calidad entre sí. De hecho esto ya se viene haciendo desde hace años en los hospitales públicos

mediante políticas locales de compras en farmacia y/o protocolos de intercambio terapéutico.

**Segunda.-** En estos momentos es necesario juzgar y analizar la prescripción médica con mucha prudencia y un grado importante de corresponsabilidad dado que nos movemos en una realidad de preocupante incertidumbre por la sostenibilidad del sistema sanitario público.

**Tercera.-** Este tipo de iniciativas no deterioran la calidad de la asistencia muy al contrario pueden generar, mediante la optimización del gasto farmacéutico, un ahorro económico que debería permitir atender otras necesidades asistenciales.

**Cuarta.-** Tampoco suponen, en base a los criterios deontológicos expuestos, una vulneración de la libertad de prescripción del médico y mucho menos un riesgo para la seguridad de los pacientes. Más bien parecen actos de responsabilidad administrativa muy necesarios que no merecen ningún reproche ético.

**Quinta.-** No es función de esta Comisión Central de Deontología valorar la competencia o no de una Administración Autonómica para legislar y llevar a cabo las medidas mencionadas, sino la valoración de los aspectos deontológicos de las mismas. En consecuencia este posicionamiento deontológico no debe interpretarse por ningún interés de parte en cualquier conflicto competencial.

Madrid, 25 febrero de 2011

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1 Payán LF, Luhrs MC. Evaluation of public programs in the context of social reality. Methodology based on fuzzy logic as a tool for analyzing social phenomena. *Revista Latinoamericana de Metodología de la Investigación Social* 2013; 5: 8-23.. ISSN: 1853-6190
- 2 González Morcillo C. *Lógica Difusa. Una introducción práctica*. Universidad Castilla-La Mancha. Curso Doctorado Softcomputing 2011. Disponible en [http://www.esi.uclm.es/www/cglez/downloads/docencia/2011\\_Softcomputing/LogicaDifusa.pdf](http://www.esi.uclm.es/www/cglez/downloads/docencia/2011_Softcomputing/LogicaDifusa.pdf) (última consulta agosto 2015)
- 3 Klir GJ, Yuan B. *Fuzzy Sets and Fuzzy Logic. Theory and Applications*. Prentice Hall. New York (USA) 1995 ISBN 0131011715. pag 450-2
- 5 Klir GJ, Yuan B. *Fuzzy Sets and Fuzzy Logic. Theory and Applications*. Prentice Hall. New York (USA) 1995 ISBN 0131011715. pag 443 -450
- 6 Mauseth R, Wang Y, Dassau E, Kircher R, Matheson D, Jovanovi ZL, Doyle FJ. Proposed Clinical Application for Tuning Fuzzy Logic Controller of Artificial Pancreas Utilizing a Personalization Factor. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 July; 4(4): 913–922.
- 7 Nguyen B, Bernstein Db, H.T. Bates J. Controlling Mechanical Ventilation In Ards With Fuzzy Logic. *J Crit Care*. 2014 August; 29(4): 551–556.
- 8 Liu YX, Dotor F, Fan SZ, Shien JS. Performance Analysis of Extracted Rule-Based Multivariable Type-2 Self-Organizing Fuzzy Logic Controller Applied to Anesthesia. *Biomed Res Int* 2014; Published Online 2014 December 21. DOI: 10.1155/2014/379090 PMID: PMC4283452
- 9 Umeyama S. The complementary process of fuzzy medical diagnosis and its properties. *Information Science* 1986. 38 (3), 229-242

- 10 Torres A, Nieto JJ. Fuzzy Logic in Medicine and Bioinformatics. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* (2006), 1-7
- 11 Brand RM, Jones DD, Lynch HT, Brand RE, Watson P, Ashwathnayan R, Roy HK. Risk of colon cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients as predicted by fuzzy modeling: Influence of smoking. *World J Gastroenterol*. 2006 July 28; 12(28): 4485–4491.
- 12 Lo BWY, Macdonald RL, Baker A, Levine MAH. Clinical Outcome Prediction in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Using Bayesian Neural Networks with Fuzzy Logic Inferences. *Comput Math Methods Med*. 2013; 2013: 904860. Published online 2013 April 10. doi: 10.1155/2013/904860 PMID: PMC3639630
- 13 Kim J, Lee J, Lee Y. Data-Mining-Based Coronary Heart Disease Risk Prediction Model Using Fuzzy Logic and Decision Tree. *Healthc Inform Res*. 2015 July; 21(3): 167–174.
- 14 Sizilio GRMA, Leite CRM, Guerreiro AMG, Neto ADD. Fuzzy method for prediagnosis of breast cancer from the Fine Needle Aspirate analysis. *Biomed Eng Online*. 2012; 11: 83. Published online 2012 November 2. doi: 10.1186/1475-925X-11-83. PMID: PMC3772701.
- 15 Lopes AG, Capone D, Mogami R, Lanzillotti RS, Lopes de Melo P, Jansen JM. Severity classification for idiopathic pulmonary fibrosis by using fuzzy logic. *Clinics (Sao Paulo)* 2011 June; 66(6): 1015–1019.
- 16 Watari R, Sartor CD, Picon AP, Butugan MK, Amorim CF, Ortega NRS, Sacco ICN. Effect of diabetic neuropathy severity classified by a fuzzy model in muscle dynamics during gait. *J Neuroeng Rehabil*. 2014; 11. Published online 2014 February 8. doi: 10.1186/1743-0003-11-11. PMID: PMC3922253
- 17 Chaves LE, Nascimento LFC. Estimating outcomes in newborn infants using fuzzy logia. *Rev Paul Pediatr* 2014;32(2):164-70.



- 
- 18 Lazzari LL, Moulia P. Fuzzy sets application to healthcare systems. *Fuzzy Economic Review* 2012; 2: 43-58
- 19 Ejtahed HS, Sarsharzadeh MM, Mirmiran P, Asghari G, Yuzbashian E, Azizi F. Leemoo, a Dietary Assessment and Nutritional Planning Software, Using Fuzzy Logic. *Int J Endocrinol Metab.* 2013 October; 11(4): e10169. Published online 2013 October 11. doi: 10.5812/ijem.10169. PMID: PMC3968974
- 20 Grant P, Naesh O. Fuzzy Logic and Decision Making in Anaesthetics. *J R Soc Med* 2005; 98: 7-9
- 21 Vetterlein TH, Mandl H, Adlassnig KP. Fuzzy Arden Syntax: A fuzzy programming language for medicine. *Artificial Intelligence in Medicine* 49 (2010) 1–10
- 22 González Morcillo C. *Lógica Difusa. Una introducción práctica.* Universidad Castilla-La Mancha. Curso Doctorado Softcomputing (2011). Disponible en [http://www.esi.uclm.es/www/cglez/downloads/docencia/2011\\_Softcomputing/LogicaDifusa.pdf](http://www.esi.uclm.es/www/cglez/downloads/docencia/2011_Softcomputing/LogicaDifusa.pdf) (última consulta agosto 2015)
- 23 Klir GJ, Yuan B. *Fuzzy Sets and Fuzzy Logic. Theory and Applications.* Prentice Hall. New York (USA) 1995 ISBN 0131011715. pag 35-97
- 24 Morillas Raya, A. (2006) *Introducción al análisis de datos difusos.* Edición electrónica. Texto completo en [www.eumed.net/libros/2006b/amr/](http://www.eumed.net/libros/2006b/amr/) (última consulta agosto 2015)
- 25 Lazzari, L. (2010) *Los Conjuntos Borrosos una Herramienta para la Toma de Decisiones en Condiciones de Incertidumbre.* En: *El comportamiento del consumidor desde una perspectiva fuzzy. Una aplicación al turismo.* EDICON, Buenos Aires, pp.134-148. (ISBN 9789876600705)
- 26 *Possibility Theory.* En Klir GJ, Yuan B. *Fuzzy Sets and Fuzzy Logic. Theory and Applications.* Prentice Hall. New York (USA) 1995 ISBN 0131011715. pag 177-211

- 
- 27 Ross TJ, Booker JM, Parkinson WJ. Fuzzy Logic and Probability Applications Paperback: Bridging the Gap. (ASA-SIAM Series on Statistics and Applied Probability) Society for Industrial and Applied Mathematics. Philadelphia (2002)
- 28 Morillas Raya, A. (2006) Introducción al análisis de datos difusos, Edición electrónica. Pag 32-6 Texto completo en [www.eumed.net/libros/2006b/amr/](http://www.eumed.net/libros/2006b/amr/) (última consulta agosto 2015)
- 29 L.A. Zadeh. The concept of a linguistic variable and its applications to approximate reasoning. Information Science 1975: 8-9: 199–249.
- 30 Díez FJ. Introducción al Razonamiento Aproximado. UNED 2005 (disponible en <http://www.ia.uned.es/~fjdiez/libros/razaprox.html>. Fecha última consulta agosto 2015)
- 31 Medina Hurtado S. Estado de la Cuestión Acerca del Uso de la Lógica Difusa en Problemas Financieros. Cuad. Adm. Bogotá (Colombia) 2006, 19 (32): 195-223.
- 32 Fuzzy Decisión Making. Klir GJ, Yuan B. Fuzzy Sets and Fuzzy Logic. Theory and Applications. Prentice Hall. New York (USA) 1995 ISBN 0131011715. pág 390 -415
- 33 Alvarez H, Peña M. Modelamiento de Sistemas de Inferencia Borrosa Tipo Takagi–Sugeno. Av. Sist Inf., 2004; 1: pag. 1–11.
- 34 Mandani, E. H.. Application on fuzzy logic to approximate reasoning using linguistic synthesis. IEEE Transactions on Computers. 1977; 26, 1182-1191.
- 35 Kosko, B. Fuzzy systems as universal approximators. IEEE Transactions on Computers 1994, 43 (11), 1329-1333.
- 36 Velásquez G. Pharmaceutical economics: scientific evaluation or commercial strategy?. Pan Am J Public Health 1999, 5(1); 54-7

- 37 Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC. Guidelines for pharmaco-economic studies: recommendations from the Panel on Cost Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics* 1997;11:159-68.
- 38 Badía X, Rovira J. Introducción a la evaluación económica de medicamentos y otras tecnologías sanitarias. Ed. Luzán, S.A. Madrid 1995.
- 39 Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Editores Médicos S.A. Madrid; 1995.
- 40 Grupo de Trabajo de la Conferencia de Presidentes para el Análisis del Gasto Sanitario. Informe para el Análisis del Gasto Sanitario. Instituto de Estudios Fiscales 2005. Disponible en <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/IGTGS2005.pdf> (última consulta julio 2015)
- 41 Alonso JF. El presupuesto de las televisiones autonómicas podría financiar la deuda sanitaria. *Diario ABC*. 4/12/2005. Disponible en: [http://www.abc.es/hemeroteca/historico-04-12-2005/abc/Sociedad/el-presupuesto-de-las-televisiones-autonomicas-podria-financiar-la-deuda-sanitaria\\_712767514170.html](http://www.abc.es/hemeroteca/historico-04-12-2005/abc/Sociedad/el-presupuesto-de-las-televisiones-autonomicas-podria-financiar-la-deuda-sanitaria_712767514170.html) (última consulta julio 2015)
- 41 Televisiones, un saco sin fondo. *Diario ABC* 4/12/2005. Disponible [http://www.abc.es/hemeroteca/historico-04-12-2005/abc/opinion/televisiones-un-saco-sin-fondo-\\_712767468004.html](http://www.abc.es/hemeroteca/historico-04-12-2005/abc/opinion/televisiones-un-saco-sin-fondo-_712767468004.html) (última consulta julio 2015)
- 42 Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-7.

- 
- 43 Rennie D, Luft HS. Pharmacoeconomic analyses. Making them transparent, making them credible. *JAMA* 2000;283:2158-60.
- 44 Hill SR, Mitchell AS, Henry DA. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses. A review of submissions to the Australian Pharmaceutical Benefits scheme. *JAMA* 2000;283:2116-21.
- 45 Maynard A. Economic evaluation techniques in healthcare: reinventing the wheel? *Pharmacoeconomics* 1997;11:115-8
- 46 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *J Med Econ.* 2013;16(6):713-9.
- 47 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Eur J Health Econ.* 2013 Jun;14(3):367-72.
- 48 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Eur J Health Econ.* 2013 Jun;14(3):367-72.
- 49 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Pharmacoeconomics.* 2013 May;31(5):361-7.
- 50 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ.* 2013 Mar; 25: 346-351.

- 51 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Clin Ther. 2013 Apr;35(4):356-63.
- 52 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Cost Eff Resour Alloc. 2013 Mar 25;11(1):6
- 53 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Value Health. 2013 Mar-Apr;16(2):231-50.
- 54 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. BJOG. 2013 May;120(6):765-70
- 55 Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E; CHEERS Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. Int J Technol Assess Health Care. 2013 Apr;29(2):117-22.
- 56 Augustovski F, García Martí S, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: Versión en Español de la Lista de Comprobación CHEERS. Value Health Regional Issues. 2013 (2): 338 – 341.
- 57 Garuz Bellido R. Farmacoeconomía y Etica Clínica. En Curso On Line de Etica Clinica en Atención Primaria. En <http://www.institutodebioetica.org/cursoetica/modulo9/Unidad%209%20Farmacoeconomia.pdf> (última consulta julio 2015)

- 58 Comisión Central de Deontología. Organización Médica Colegial. Documento Libertad de Prescripción 25 de febrero de 2011. Disponible en: [http://historico.medicosypacientes.com/files/prensa/adjuntos/Documento\\_Libertad\\_Prescripci%C3%B3n.pdf](http://historico.medicosypacientes.com/files/prensa/adjuntos/Documento_Libertad_Prescripci%C3%B3n.pdf) (última consulta en julio de 2015).
- 59 Comisión Central de Deontología. Organización Médica Colegial. Documento "Ética de la Guías Farmacoterapéuticas y de los Protocolos de Intercambio Terapéutico". 19 de noviembre de 2012. Disponible en [https://www.cgcom.es/sites/default/files/etica\\_guias\\_farmacoterapeuticas\\_16\\_11\\_2012.pdf](https://www.cgcom.es/sites/default/files/etica_guias_farmacoterapeuticas_16_11_2012.pdf) (última consulta en julio de 2015).
- 60 Declaración de la Comisión Central de Deontología de la OMC sobre la libertad de prescripción del médico. Revista OMC 1999 n62. Disponible en <http://www.unav.es/cdb/ccdomc98a.html> (última consulta en julio de 2015).
- 61 Ortega A. Farmacoeconomía. En Bonal J, Domínguez A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E. Editores. Farmacia Hospitalaria. Doyma Editorial. Madrid 2002. pág 599 – 623.
- 62 Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, Durán-García E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals. Pharm World Sci. 2010; 32: 767-75.
- 63 Durán-García E, Santos-Ramos B, Puigventos F, Ortega A. Literature review on the structure and operation of Pharmacy and Therapeutics Committees. Int J Clin Pharm. 2011; 33:475-83.
- 64 Wang Z, Salmon JW, Walton SM. Coste effectiveness analysis and the formulary decision making process. J Manag Care Pharm 2004; 10: 48-59
- 65 Malone DC The role of pharmacoeconomic modelling in evidence-based and value formulary guidelines. J Manag Care Pharm 2005; 11 (Suppl 4): S7-S10

- 
- 66 Tam VH, Adams S, La Rocco MT. An integrated pharmacoeconomic approach to antimicrobial formulary decision making. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 735-9
- 67 Gobierno de Aragón. Departamento de salud y consumo. ORDEN de 22 de octubre de 2009, de la Consejera de Salud y Consumo, por la que se regula la constitución y funcionamiento de la Comisión de Evaluación del Medicamento de los hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón: Boletín Oficial de Aragón 223(27150) 17/11/2009 [Cited 10-03-2015]. Disponible en: <http://www.boa.aragon.es/cgi-bin/BOAE/BRSCGI?CMD=VEROBJ&MLKOB=457416463030>.
- 68 Servicio Andaluz de Salud: Proceso de actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. [Cited 28-04-2011]. Disponible en : <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/Home.html>.
- 69 Servei de Salut Illes Balears. Comisión de Evaluación de Medicamentos del Servei de Salut de les Illes Balears. Introducción a la actividad de la comisión. [Cited 10-03-2015]. Disponible en: [http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion\\_portada.htm](http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion_portada.htm).
- 70 Consejería de Sanidad y Política Social de la Región de Murcia. Reglamento de funcionamiento de la Comisión Regional de Farmacia y Terapéutica. Boletín Oficial de la Región de Murcia. 21 de abril de 2014. Número 90: 15818-50. [Cited 10-03-2015]. Disponible en: <http://www.borm.es/borm/documento?obj=anu&id=699316>.
- 71 Comisión Permanente de Farmacia del SNS. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia. Propuesta de colaboración para la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de los medicamentos 2013. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/propuesta-colaboracion-informes-posicionamiento-terapeutico.pdf> (Última consulta

---

septiembre 2015)

- 72 Lowell E, Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, et al. ASCO Special Articles: American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options .June 22, 2015, doi: 10.1200/JCO.2015.61.6706 Disponible en: <http://jco.ascopubs.org/content/early/2015/06/16/JCO.2015.61.6706.full.pdf+html> (Última consulta octubre 2015)
- 73 Ortega A, Fraga MD, Marín-Gil R, López-Briz E, Puigventós F, Dranitsaris G. Economic evaluation in collaborative hospital drug evaluation reports. *Farm Hosp.* 2015;39(5):288-296.
- 74 Ortega A. Posibilidad de generalizar los resultados de una evaluación económica. *Farm Hosp* 2003; 27: 205-7.
- 75 Alcalá C. El sueldo del médico en España está 15.000 euros por debajo de Europa. *Redacción Médica.* 26 Julio 2014. Disponible en <http://www.redaccionmedica.com/noticia/los-medicos-en-espana-cobran-15-000-euros-anuales-menos-que-el-resto-de-paises-desarrollados-4777> (Última consulta septiembre 2015).
- 76 Berger ML, Binglefors K, Hedlom EC, Pashos CL, Torrance GW. Health Care Cost, Quality, and Outcomes. *ISPOR Book of Terms. International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research.*
- 77 Marión J, Peiró S, Márquez S, Meneu R. Variaciones en la práctica médica: importancia, causas, implicaciones. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:382-90.
- 78 Meneu R. Variabilidad de las decisiones médicas y su repercusión sobre las poblaciones. Barcelona: Masson, 2002. pág XI



- 
- 79 Santamera Sarriá A. Rodríguez Pérez P. Variabilidad en la Práctica Clínica. En Señarís Llano J, Ortún Rubio V, Millán Núñez-Cortés J, Gené Badía J. Gestión Sanitaria. Innovaciones y desafíos. Barcelona. Masson 1998. pag 513-527
- 80 Malone DC. The role of pharmacoeconomic modeling in evidence-based and value based formulary guidelines. J Manag Care Pharm 2005; 11: S7-S10
- 81 Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA. Modeling in economic evaluation: an unvoid fact of life. Health Economics 1997; 6: 217-27
- 82 Darbá J. Los Modelos de Decisión en la evaluación de tecnologías sanitarias: Calidad y buenas práctica metodológicas. Pharmacoeconomics – Spanish Research Articles 2006; 3 (1): 31-38
- 83 Halpern MT, Luce BR, Brown RE, Geneste B. Health and economic outcomes modelling practices: A suggested framework. Value in Health 1998; 1: 131-47.
- 84 Ministerio de Educación Cultura y Deporte. Base de Datos de Libros Editados en España  
<http://www.mcu.es/web/ISBN/tituloSimpleDispatch.do;jsessionid=552977BCD08BF9C567542DAEDE505332>. (Última consulta agosto 2015)
- 85 Ministerio de Educación Cultura y Deporte. Base de Datos de Tesis Doctorales.  
<https://www.educacion.gob.es/teseo/irGestionarConsulta.do;jsessionid=43354648D550D6C09F41546AB6C11068> (Última consulta agosto 2015)
- 86 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- 87 Trissel LA. Trissel's Stability of Compounded Formulations 5th edition. American Pharmacists Association. Washington, DC. 2012 ISBN-13: 978-1582121673 2012, American Pharmacists Association Lawrence A. Trissel FASHP.

- 
- 88 <http://www.stabilis.org/>
- 89 [http://www.globalrph.com/quicksearch\\_iv\\_dilution.htm](http://www.globalrph.com/quicksearch_iv_dilution.htm)
- 90 [http://www.globalrph.com/oncology\\_dilution.htm](http://www.globalrph.com/oncology_dilution.htm)
- 91 Direccion General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria.(2014) (disponible en [www.msssi.gob.es/en/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf](http://www.msssi.gob.es/en/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf)) Ultima consulta septiembre 2015.
- 92 <http://www.med.unne.edu.ar/biblioteca/calculos/calculadora.htm> (última consulta septiembre 2015)
- 93 Análisis de la sensibilidad y manejo de la incertidumbre en las evaluaciones económicas. En Soto Alvarez J. Evaluación económica de medicamentos y tecnología sanitaria. 2012. Springer SBM Spain SAU. Madrid. ISBN 978-84-940346-1-9. pag 249
- 94 Morillas Raya, A. (2006) Introducción al análisis de datos difusos, Edición electrónica. Pag 4 Texto completo en [www.eumed.net/libros/2006b/amr/](http://www.eumed.net/libros/2006b/amr/) (última consulta agosto 2015)
- 95 Magni CA, Mastroleo G, Facchinetti G. A Fuzzy Expert System for Solving Real Option Decision Processes. Fuzzy Economic Review 2001; 2: 51 – 68.
- 96 Morillas, A. Díaz, B. Gonzalez, J. FUZZY COMPARATIVE CONCORDANCE ANALYSIS Proposal And Evaluation By A Case Study. LIth International Conference of the Applied Econometrics Association. Lisboa (Portugal), 1996
- 97 Scherer R.Designing boosting ensemble of relational fuzzy systems.Int J Neural Syst. 2010 Oct;20(5):381-8.

- 
- 98 •Volna E, Kotyrba M, Habiballa H. ECG Prediction Based on Classification via Neural Networks and Linguistic Fuzzy Logic Forecaster. The Scientific World Journal. (2015), Article ID 205749, 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/205749>
- 99 Art para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. «BOE» . 7 sobre manipulación y adecuación de medicamentos del Real Decreto ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes núm. 98, de 24 de abril de 2012, páginas 31278 a 31312. Disponible en <http://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf>.
- 100 Deek H, Newton P, Sheerin N, et al. Contrast media induced nephropathy: A literature review of the available evidence and recommendations for practice. Australian Critical Care, Jul 2013; 27(4): 166-171.
- 101 Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA, et al. Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. Clin J Am Soc Nephrol, 2010; 5: 4-9.
- 102 Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. s.l. : Am J Cardiol, 2006.
- 103 Japanese Circulation Society. Guidelines on the Use of Iodinated Contrast Media in Patients With Kidney Disease. Circulation Journal. Jul 2013; 77:1883-14.
- 104 Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J. s.l. : Am J Cardiol, 2006.
- 105 . Incidence of contrast-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. Mitchell AM, Jones AE, Tumlin JA, Kline JA. 1, s.l. : Clin J Am Soc Nephrol, 2010, Vol. 5. 4-9.

- 106 Briguori C, Airoidi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial: a randomized comparison of three preventive strategies. *Circulation* 2007;115(10):1211-7.
- 107 Jang JS, Jin HY, Seo JS et al. Sodium Bicarbonate Therapy for the Prevention of Contrast-Induced Acute Kidney Injury. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation Journal*. Sept 2012; 76: 2255-65.
- 108 O'Sullivan S, Healy DA, Moloney MC, et al. The role of N-Acetylysteine in the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patiens Undergoing Peripheral Angiography: A Structured Review and Meta-Analysis. *Angiology*. 2012; 64(8):576-82.
- 109 Avcı E, Ye il M, Bayata S, et al. The role of nebivolol in the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11:613-7.
- 110 Huber W, Ilgmann K, Page M et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronicrenal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *J Interven Cardiol*. 2012; 25:404-10.
- 111 Bilasy MEM, Oraby MA, Ismail HM, et al. Effectiveness of theophyllinein preventing contrast-induced nephropathy after coronary angiographic procedures. *Journal of Interventional Cardiology*. 2012;25:404-10.
- 112 Lorenzo V, Perestello L, Barroso M, Torres A, Nazco J. Evaluación Económica de la Hemodiálisis. Análisis de los Componentes del Coste Basado en Datos Individuales. *Nefrología* 2010; 30: 403-12
- 113 Kanski JJ. *Oftalmología Clínica* 6 Ed. Elsevier España. Barcelona 2009. pág 619-633. ISBN 9788480864411

- 
- 114 Ruiz-Moreno J.M., Arias-Barquet L., Armadá-Maresca F., Boixadera-Espax A., García-Layana A., Gómez-Ulla-de-Irazazábal F. et al . Guías de práctica clínica de la SERV: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. Arch Soc Esp Oftalmol [revista en la Internet]. 2009 Jul [citado 2015 Ago 30] ; 84(7): 333-344. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912009000700004&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912009000700004&lng=es).
- 115 Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology.2006;113(11):2002.e1-12.
- 116 Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. Ophthalmology. 2005;112(6):1035-1047. 7.
- 117 Chaang JS, Albin TA, Moshfeghi AA. Ziv-Aflibercept as a Possible Alternative to Aflibercept. Retina Today 2014; July/August pág 67-68. Disponible en [http://www.retinatoday.com/pdfs/0714RT\\_MedicalRetina.pdf](http://www.retinatoday.com/pdfs/0714RT_MedicalRetina.pdf) (Última consulta septiembre 2015)
- 118 Gómez Gómez D, Colón López de Dicastillo A, Ochagavía Sufrategui M, Valero Domínguez M. Estimación del coste real de las terapias anti-TNF en enfermedades reumáticas. Rev. O.F.I.L. 2015, 25;2:91-100
- 119 Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). [Gastroenterol Hepatol](#). 2013 Mar;36(3):127-46

- 
- 120 Aparicio García B, Alonso Herreros JM, Franco Miguel JJ. Average Duration Of Treatment With Different Tnf Inhibitors. Eur J Hosp Pharm 2013;20(Suppl 1): doi:10.1136/ejhpharm-2013-000276.482.
- 121 Acceso a Medicamentos en Condiciones Diferentes a las Autorizadas. Capítulo III. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm. 174, de 20 de julio de 2009, páginas 60909-60911.
- 122 Apartado C. Artículo 15. Capítulo III. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE núm. 174, de 20 de julio de 2009, página 60910.
- 123 Ficha Técnica de HUMIRA®. [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf). (última consulta agosto 2015)
- 124 Ficha Técnica de REMICADE®. Disponible en [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf). (última consulta agosto 2015)
- 125 Ficha Técnica de CIMZIA® en EE.UU. Disponible en [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/125160s111lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125160s111lbl.pdf) (última consulta agosto 2015)
- 126 Gisbert JP, Panés J. Loss of Response and Requirement of Infliximab Dose Intensification in Crohn´s Disease: A Review. Am J Gastroenterol 2009; 104:760–767.
- 127 Kaplan GG, Hur C, Korzenik J, Sands BE. Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. Aliment Pharmacol Ther 2007; 26: 1509–1520.

- 
- 128 Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J, Bloomfield R, Sandborn J. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
- 129 Qiang Kwong T, Mohamed M. Anti-vascular endothelial growth factor therapies in ophthalmology: current use, controversies and the future. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 78: 699-706.
- 130 Regnier SA, Malcom W, Haig J, Xue W. Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema : a Uk healthcare perspective. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2015; 7: 235-247.
- 131 Chang J, Albini TA, Moshfeghi AA. Ziv-Aflibercept as a Possible Alternative to Aflibercept. *RETINA TODAY* 2014; 67-8. Disponible en [http://retinatoday.com/pdfs/0714RT\\_MedicalRetina.pdf](http://retinatoday.com/pdfs/0714RT_MedicalRetina.pdf) (última consulta septiembre 2015)
- 132 Comisión de Farmacia y Terapéutica de la Región de Murcia. Documento de Consenso sobre el Uso de Terapia Biológica en el Tratamiento de la Enfermedad de Crohn CRFT/DOC/TBEC/1.0/012015. Disponible en [http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/315805-Crft\\_doc\\_tbec\\_1.0\\_012015.p](http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/315805-Crft_doc_tbec_1.0_012015.pdf)  
[df](http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/315805-Crft_doc_tbec_1.0_012015.p). Última consulta septiembre 2015.