



Coste-efectividad de la elección del punto de corte para cribado de enfermedad tromboembólica venosa con dímero-D en Urgencias

Sáez Ramírez S
Hospital Clínico Universitario. Valencia.
saez_sil@gva.es

Resumen

Cuando una prueba analítica se utiliza como técnica de cribado diagnóstico, del punto de corte que elijamos se deducen actuaciones clínico-diagnósticas distintas que condicionaran el coste-efectividad de las enfermedades diagnosticadas.

La aplicación del dímero-D, como prueba diagnóstica utilizada en puertas de urgencias para el cribado de la sospecha clínica de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE) nos ha llevado a recoger los resultados de 3744 pacientes atendidos en el Servicio de Urgencias y que se les solicitó la prueba dímero-D por sospecha de ETE.

Con los valores de dímero-D obtenidos hemos estimado la relación coste-efectividad en cada una de las tres patologías diagnosticadas: ETE, tromboembolismo pulmonar (TEP) y tromboembolismo venoso (TEV) al utilizar distintos puntos de corte (100, 150, 200, 250, 300, 500), para la valoración del dímero-D, frente a la alternativa del punto de corte de 250 μ /l utilizado en este momento.

Para evaluar la robustez del estudio hacemos el análisis de sensibilidad de una vía, de los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos para cada punto de corte.

Los resultados confirmaron que el punto de corte del dímero-D que utilizamos es el más adecuado para diagnosticar la enfermedad tromboembólica venosa en cualquiera de sus formas de presentación, el cambio de punto de corte para incrementar la efectividad unas décimas supone un aumento de coste considerable.

Palabras clave: Coste-efectividad, Tromboembolismo, Punto de Corte, Dímero-D, Cribaje.

Cost-effectiveness selecting a cut-off point for venous thromboembolism disease screening using D-dimer in emergencies

Abstract

When an analytical test is used as a diagnostic screening tool, different clinical-diagnostic actions will be obtained according to the cut-off point selected, These actions will determine the cost-effectiveness of the diagnosed diseases.

Use of D-dimer as a diagnostic test in emergencies for screening venous thromboembolism disease (VTE) has led us to collect the D-dimer results requested for 3744 patients seen in our emergency unit with VTE suspicion.

With these results, we have estimated the relationship cost-effectiveness in each of every three pathologies diagnosed: VTE, pulmonary embolism (PE) and venous thromboembolism (VTE) when different D-dimer cut-off points (100, 150, 200, 250, 300 and 500 µg/dl) are used versus the standard cut-off point (250 µg/dl) used currently.

We have made a "one-way" sensitivity analysis and calculated sensitivity and specificity values for each and every cut-off point as well, in order to evaluate the strength of our study.

Results confirmed that D-dimer cut-off point currently used is the most appropriate in order to diagnose VTE in any of its forms of presentation. Changes in cut-off points for a higher efficiency (measured in a few tenths) involve a considerable increase in cost.

Keywords: Cost effectiveness, Thromboembolism, Cut-off, D-dimer, Screening.

Introducción

El término enfermedad tromboembólica venosa (ETE) se utiliza para englobar en una sola entidad dos afecciones: tromboembolismo pulmonar (TEP) y tromboembolismo venoso (TVP). o bien la suma de ambas¹⁵.

Su incidencia no es bien conocida, pues varía de unos estudios a otros. Un consenso de especialistas europeos fijó la incidencia de esta enfermedad en 160 casos por cada 100 000 habitantes, de los cuales 60 podrían ser embolias pulmonares mortales. Si estos datos los extrapolamos a la población española resultaría que en nuestro país se

producirían aproximadamente al año unos 62 400 casos de TVP y 23 400 de embolias pulmonares.

El diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa es uno de los retos más difíciles para los clínicos que se enfrentan a estos problemas, por la falta de sensibilidad y especificidad de los signos y los síntomas, del 25% y el 33%, respectivamente^{7,31}. Lo que hace necesario que para confirmar o descartar una sospecha clínica sea preciso apoyarse en pruebas complementarias.

En el TEP, el patrón oro para el diagnóstico es la angiografía pulmonar pero, dada su morbilidad, su dificultad

técnica y de interpretación, y el hecho de que su disponibilidad es menor que la de otras exploraciones, tiende a reservarse a los casos de difícil diagnóstico¹. Algo semejante ocurre con la venografía para el diagnóstico de la TVP¹³.

El diagnóstico de ETEV hoy en día tiende a realizarse basándose en exploraciones no invasivas³⁰ y el dímero-D, que es un producto de degradación de la fibrina es considerado por muchos autores como el más adecuado⁶.

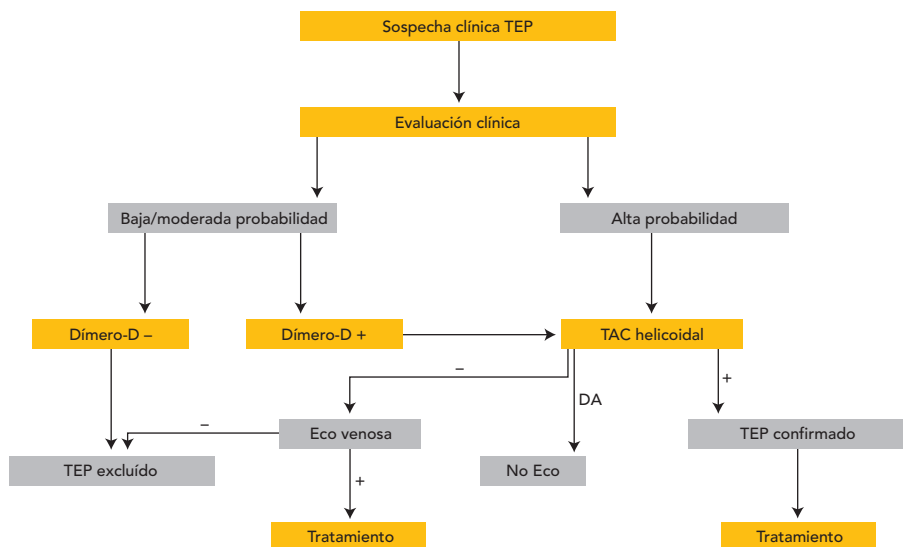
La ausencia de valores elevados de dímero-D en plasma, teóricamente sugiere que la trombosis no se ha producido. De este concepto deriva la aplicación del dímero-D como método de cribado de la enfermedad tromboembólica venosa¹².

Como en cualquier otra prueba de cribado, de la determinación del dímero-D debe esperarse una elevada sen-

sibilidad, aunque su especificidad sea menor. Su utilidad radica, por tanto, en su alto valor predictivo negativo (VPN), es decir, en su capacidad para excluir la enfermedad, pero no como instrumento para apoyar el diagnóstico. De hecho, las concentraciones de dímero-D pueden incrementarse en una serie de situaciones clínicas como infecciones, cáncer, cirugía, traumatismos, etc.^{3,11,14,16,17,20,24,32}, algunas de ellas de presentación similar a la ETEV.

Se ha comercializado una amplia variedad de métodos tanto cualitativos como semicuantitativos, para determinar los valores plasmáticos de dímero-D y en nuestro laboratorio utilizamos D-Dímer PLUS[®] que es un test turbidimétrico con partículas intensificadoras de látex, para la determinación cuantitativa de los productos de degradación de la malla de fibrina (dímeros-D) en plasma humano. El resultado de su análisis se obtiene en minutos, característica esta

Coste-efectividad de la elección del punto de corte para cribado de enfermedad...



DA: Existencia de un diagnóstico alternativo que justifique la clínica

Fig. 1. Protocolo diagnóstico del TEP

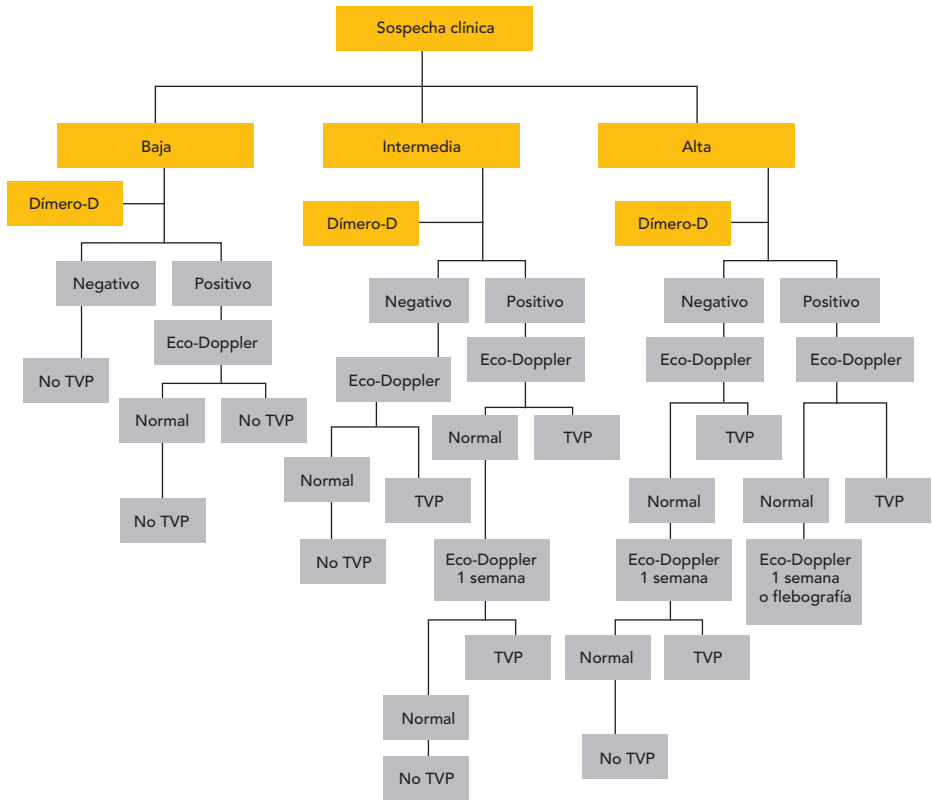


Fig. 2. Organigrama de actuación en la trombosis venosa

que lo hace muy útil para realizarlo en los laboratorios de urgencias.

En 11 estudios prospectivos se han evaluado a 7091 pacientes y se ha valorado el papel del dímero-D en la ETEV²⁴. Todos ellos apoyan la aplicación del dímero-D dentro de un algoritmo diagnóstico basado en la estratificación clínica y en pruebas de imagen no cruentas.

En una evaluación multicéntrica del dímero-D en la ETEV¹³ concluyen que los servicios de Urgencias son el lugar donde su rentabilidad diagnóstica es mayor, y recomiendan los algoritmos diagnósticos de las figuras 1 y 2, teniendo en cuenta que:

- La determinación plasmática del dímero-D como método de cribado de la ETV tiene su mayor aplicación en la valoración inicial de los pacientes con baja probabilidad clínica. En ellos, unos dímeros-D negativos permitirían excluir la enfermedad sin necesidad de otras pruebas complementarias.
- En enfermos con probabilidad clínica moderada o alta de ETV, una determinación de dímero-D normal no permite excluir el diagnóstico, de ahí que no debemos dejar de practicar otras exploraciones diagnósticas que confirmen o excluyan la enfermedad en este grupo de pacientes.

- Respecto a las distintas técnicas disponibles, se recomiendan aquellas con sensibilidad y VPN elevados para la aplicación en el diagnóstico de la ETV.

Justificación del estudio de efectividad

En cualquier determinación analítica, la demostración de la eficacia lleva aparejada una manipulación experimental, que tiene como objetivo conocer la sensibilidad y especificidad de la prueba analizada, y de la que deduciremos la efectividad de una prueba diagnóstica que nos la aporta el conocer su valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), que son función de la prevalencia real de la enfermedad que pretendemos diagnosticar³⁴.

Toda prueba diagnóstica y sobre todo las expresadas como variables cuantitativas precisan que establezcamos un punto de corte, a partir del cual se establece el criterio de decisión y van cambiando las exigencias de sensibilidad y especificidad.

Cuando una prueba analítica se utiliza como técnica de cribado diagnóstico del punto de corte que elijamos se deducen actuaciones clínico-diagnósticas distintas que condicionaran el coste-efectividad de las enfermedades diagnosticadas⁵.

Dado que una prueba diagnóstica debe estar dirigida a conseguir el mayor bien para el enfermo, el médico debe conocer su eficacia y efectividad, pues al utilizar una prueba con escasa garantía neta (diferencia entre probabilidad preprueba y postprueba) corre el riesgo de atentar contra el principio de equidad y de adecuada utilización de los recursos.

Es todo lo expuesto lo que nos ha llevado a plantearnos la necesidad de cono-

cer el coste efectividad subsiguiente a la utilización de uno u otro punto de corte en la determinación de la prueba dímero-D en el diagnóstico de la ETEV⁶.

Objetivo

El objetivo de este estudio consiste en estimar la relación coste-efectividad de utilizar distintos puntos de corte para la valoración del dímero-D como prueba diagnóstica utilizada en puertas de Urgencias para el cribado de la sospecha clínica de ETEV, frente a la alternativa del punto de corte de 250 μ /l utilizado en este momento.

Método

Se han recogido los resultados de 3744 pacientes que en el año 2008 fueron atendidos en el Servicio de Urgencias y se les solicitó la prueba dímero-D, por sospecha de ETEV.

Al tener protocolos de seguimiento distintos según la sospecha clínica hemos dividido los pacientes en cuatro grupos según el diagnóstico definitivo: no enfermos, enfermos de ETV, enfermos de TVP y enfermos de TEP.

Con los resultados obtenidos de dímero-D hemos realizado seis grupos por punto de corte (100, 150, 200, 250, 300, 500), para cada una de las tres patologías diagnosticadas: ETV, TEP y TVP (tabla 1).

En cada grupo hemos realizado el análisis de prevalencia, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) (tabla 2).

Para el estudio coste efectividad hemos considerado los costes directos de realizar TAC o Eco-Doppler a aquellos enfermos que tuvieron resultados

Tabla 1. Distribución de casos según punto de corte de dímero-D

	TVP	TEP	ETEV	NO	Totales
DD > 100	53	37	32	2629	3751
DD < 100	1	1	0	990	992
	54	38	32	3619	3743
DD > 150	50	37	32	2089	2208
DD < 150	4	1	0	1530	1535
	54	38	32	3619	3743
DD > 200	49	36	32	1758	1875
DD < 200	5	2	0	1861	1868
	54	38	32	3619	3743
DD > 250	44	35	31	1397	1507
DD < 250	10	3	1	2222	2236
	54	38	32	3619	3743
DD > 300	38	33	31	1098	1200
DD < 300	16	5	1	2521	2543
	54	38	32	3619	3743
DD > 500	27	31	26	538	622
DD < 500	27	7	60	3081	3121
	54	38	32	3619	3743

ETEV: enfermos de enfermedad tromboembólica venosa; NO: no enfermos; TEP: enfermos de tromboembolismo pulmonar; TVP: enfermos de tromboembolismo venoso.

Tabla 2. Análisis por punto de corte para las patologías tromboembólicas

TVP	Punto de corte	100	150	200	250	300	500
	Sensibilidad	98,15	92,59	90,74	84,48	70,37	50,00
	Especificidad	27,36	42,28	51,42	61,40	69,66	85,13
	Prevalencia	1,47	1,47	1,47	1,47	1,47	1,47
	Valor predictivo +	1,98	2,34	2,71	3,05	3,35	4,78
	Valor predictivo -	99,9	99,74	99,73	99,55	99,37	99,13
TEP	Punto de corte	100	150	200	250	300	500
	Sensibilidad	97,37	97,37	94,74	92,11	86,84	81,58
	Especificidad	27,36	42,28	51,42	61,40	69,66	85,13
	Prevalencia	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04
	Valor predictivo +	1,39	1,74	2,01	2,44	2,92	5,45
	Valor predictivo -	99,9	99,93	99,89	99,87	99,8	99,77
ETEV	Punto de corte	100	150	200	250	300	500
	Sensibilidad	100	100	100	96,88	96,88	81,25
	Especificidad	27,36	42,28	51,42	61,40	69,66	85,13
	Prevalencia	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88	0,88
	Valor predictivo +	1,20	1,51	1,79	2,17	2,75	4,61
	Valor predictivo -	100	100	100	99,96	99,96	99,81

de dímero-D superiores al punto de corte en estudio².

Dado que en los pacientes se diagnosticaron, un 44,7% de TVP, un 28,8% de TEP y un 26,5% de ambos, hemos supuesto que la sospecha clínica de la

patología fuese la misma y que a los sospechosos con dímero-D positivo se les hiciese según los protocolos utilizados: en un 28,8% TAC por sospecha de TEP, en un 44,7% Eco-Doppler por sospecha de TVP, y a un 26,5% TAC y Eco-Doppler por sospecha de ETEV.

Los costes se expresan en euros y hemos valorado el TAC para TEP en 220,94 € y Eco-Doppler para TVP en 127,74 € que son los valores recomendados en las Tasas oficiales de la Generalitat Valenciana en materia sanitaria para 2008.

Para cada punto de corte calculamos el coste y la efectividad por patología e independientemente un punto de los otros¹⁰.

La medida de efectividad utilizada ha sido el valor predictivo negativo que habíamos obtenido en cada punto de corte para cada una de las patologías diagnosticadas.

Solo hemos tenido en cuenta los costes directos sin consideración a otros posibles costes secundarios por complicaciones de las pruebas radiológicas, así como tampoco se han considerado los costes de la prueba diagnóstica dímero-D por estar presente en todos los casos²⁹.

No hemos considerado los costes indirectos como pérdidas de días de trabajo por hospitalización del paciente o gastos o pérdidas económicas de la familia por atención al paciente²⁸.

Con los estadísticos obtenidos hemos generado unos diagramas tipo árboles de decisión para comparar los puntos de corte evaluados⁸. Empleamos el software específico (Data Treeage 3.5) para realizar una cadena de Markov^{27,33}, ya que el horizonte temporal no existe, pues se trata de un estudio retrospectivo con horizonte temporal inmediato.

Para evaluar la robustez del estudio hicimos el análisis de sensibilidad de una vía de los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos para cada punto de corte, así como de los costes considerados^{21,25,30}.

La evaluación del modelo utilizado la hemos hecho mediante el cálculo del valor esperado, obteniendo para cada patología indicadores coste efectividad de cada uno de los puntos de corte en consideración⁴.

La perspectiva empleada es la del proveedor del servicio (Servei Valencià de Salut)²².

Pero obtener pequeños aumentos de efectividad en cada punto de corte.

Resultados

Los costes estimados de los recursos utilizados se indican en la tabla 3 donde podemos observar que en las tres patologías se obtuvo para el punto de corte 100 la mejor efectividad y la mejor ratio coste-efectividad.

Obtener 0,19 aumentos de efectividad con el punto de corte 150 para la TVP supondría un coste adicional de 1069,38 € sobre los 2298,84 € que ahora cuesta diagnosticar 100 pacientes, siendo este punto de corte el que proporciona la mejor ratio coste-efectividad marginal.

Para TEP obtener 0,03 aumentos de efectividad con el punto de corte 100 supondría un coste adicional de 70 493,00 € sobre los 2561,89 € que ahora cuesta diagnosticar 100 pacientes, siendo este punto de corte el que proporciona la mejor ratio coste-efectividad marginal.

En el caso de la ETEV obtener 0,04 aumentos de efectividad con el punto de corte 100 supondría un coste adicional de 76 774,00 € sobre los 3720,20 € que ahora cuesta diagnosticar 100 pacientes, siendo este punto de corte el que proporciona la mejor ratio coste-efectividad marginal.

Tabla 3. Costes estimados de recursos utilizados por punto de corte y patología

Punto de corte	Porcentaje efectividad	Porcentaje casos para pruebas	Coste	Coste-efectividad	Coste marginal	Efectividad marginal	Coste-efectividad marginal
TVP							
100	99,9	32,85	4196,67	42,01	1897,73	0,35	5422,09
150	99,74	26,37	3368,32	33,77	1069,38	0,19	5628,32
200	99,73	22,39	2860,33	28,68	561,39	0,18	3118,83
250	99,55	18,00	2298,94	23,09			
300	99,37	14,33	1830,61	18,42	-468,33	-0,18	Dominada
500	99,13	7,43	948,87	9,57	-1350,07	-0,42	Dominada
TEP							
100	99,9	21,17	4676,68	46,81	12 114,79	0,03	70 493,00
150	99,93	16,39	3753,58	37,56	1191,69	0,06	19 861,50
200	99,89	14,43	3187,49	31,91	625,6	0,02	31 280,00
250	99,87	11,6	2561,89	25,65			
300	99,8	9,23	2039,99	20,44	-521,90	-0,07	Dominada
500	99,77	4,79	1057,4	10,6	-1504,49	-0,1	Dominada
EDEV							
100	100	19,48	46 791,16	67,91	3070,96	0,04	76 744,00
150	100	15,63	5450,70	54,51	1730,50	0,04	43 262,50
200	100	13,27	4628,65	46,29	908,45	0,04	22 711,25
250	99,96	10,67	3720,20	37,22			
300	99,96	8,5	2962,34	29,64	-757,86	0	Dominada
500	99,8177	4,4	1535,48	15,38	-2184,72	-0,15	Dominada

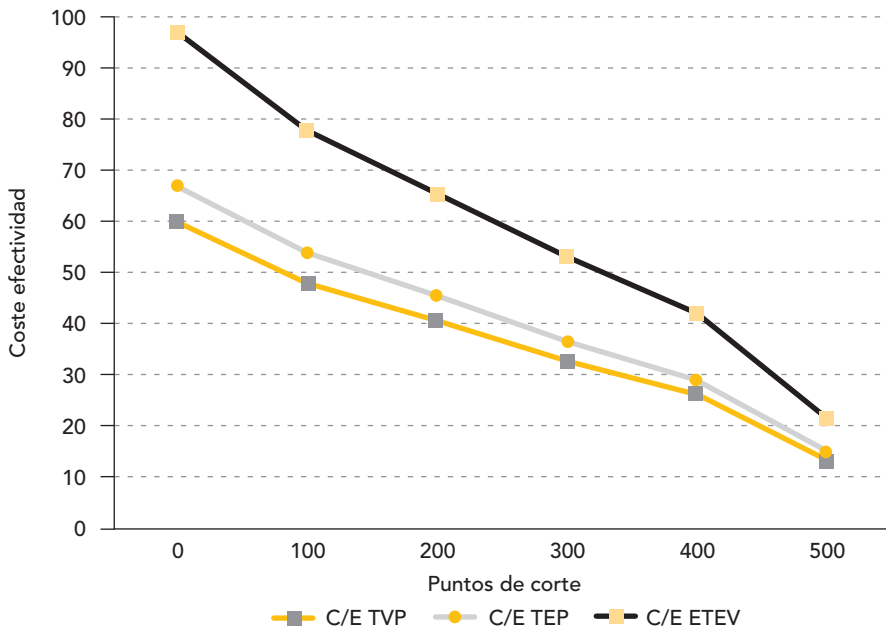


Fig. 3. Coste-efectividad en puntos de corte de 100 a 500 en enfermedad tromboembólica

No se han eliminado las pruebas que demostraron mayor coste y mayor efectividad, pero menor tasa de coste-efectividad incremental (situación conocida como dominancia extendida).

La representación del coste efectividad por puntos de corte que se presenta en la figura 3, nos muestra cómo dismi-

nuye el coste efectividad al aumentar el punto de corte.

En los diagramas tipo árbol que se han elaborado para nuestro estudio y que se presentan en las figuras 4 y 5 se pueden observar las probabilidades de diagnóstico de cada punto de corte.

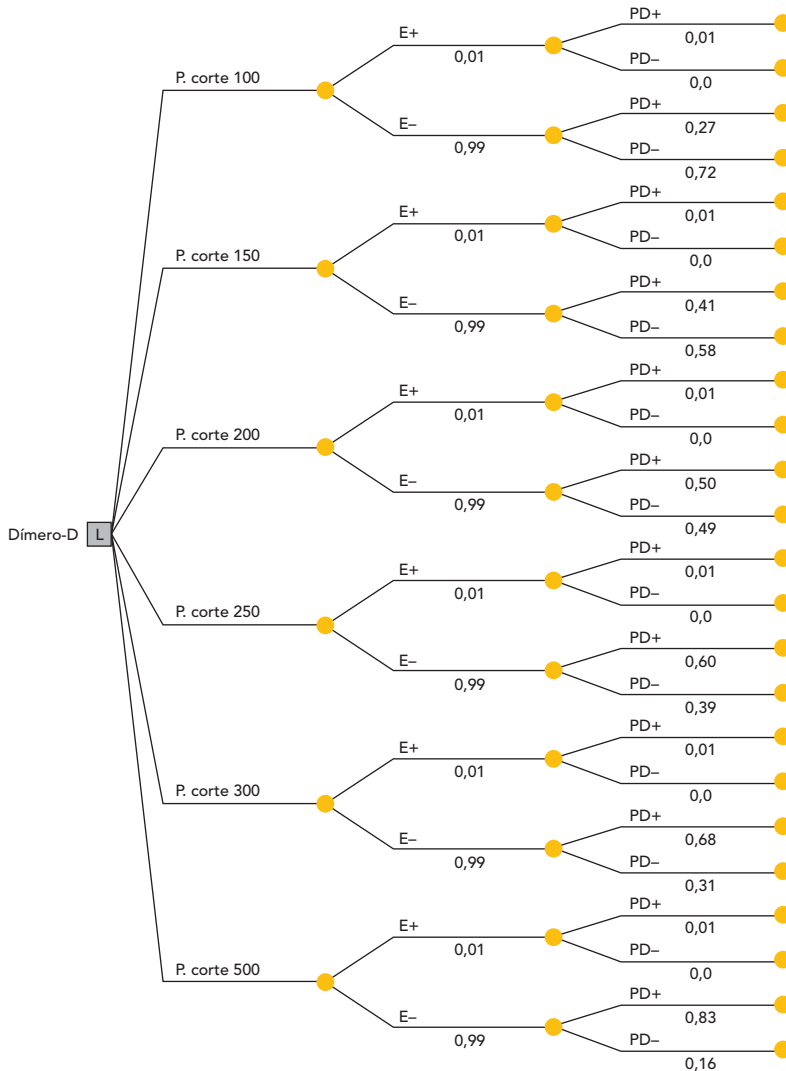


Fig. 4. Probabilidades de diagnóstico de dímero-D

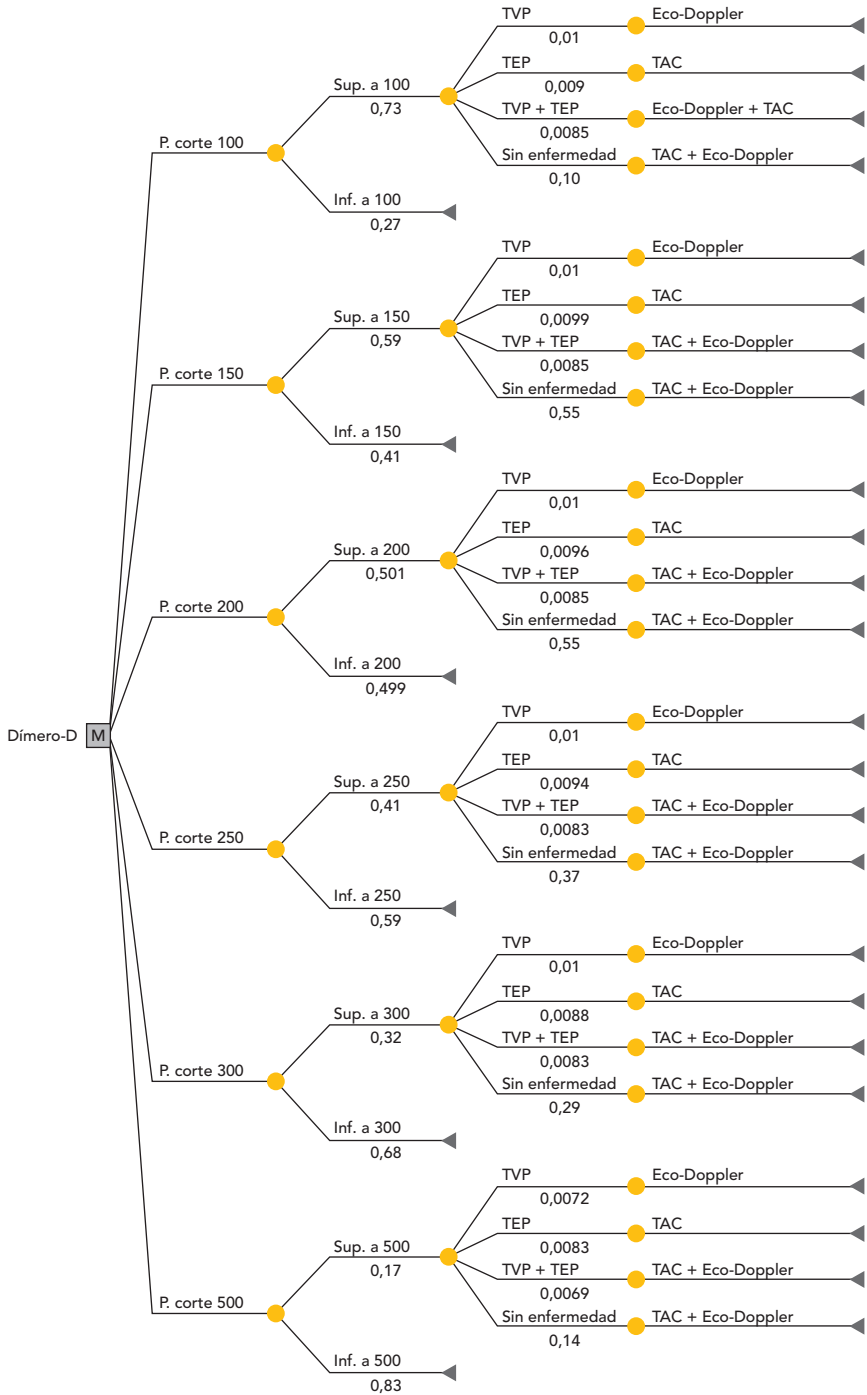


Fig. 5. Diagrama de diagnóstico por punto de corte de dímero-D

Discusión

Los resultados confirmaron que el punto de corte del dímero-D que utilizamos es el más adecuado para diagnosticar la enfermedad tromboembólica venosa en cualquiera de sus formas de presentación pues, según se puede apreciar en la presentación de resultados, incrementar la efectividad unas décimas supone un aumento de coste considerable.

Nos parece erróneo comparar la razón coste-efectividad de un punto de corte con otro y optar por el que resultase más bajo, ya que analizamos puntos de corte que son excluyentes entre sí.

No hemos considerado necesario aplicar tasas de descuento a los valores de coste y efectividad desde el momento que no obtuvimos medidas de efectividad finales, sino intermedias con un horizonte temporal inmediato³⁶.

En la valoración de los resultados del estudio debemos tener en cuenta una serie de limitaciones y fortalezas²³. Se trata de un modelo teórico, que es una simulación simplificada de la realidad y aunque el grado de recomendación de este estudio es de un grado bajo por no estar basado en un metaanálisis de ensayos clínicos³⁸, sino tan solo en una serie de casos de un hospital y además no haber utilizado un modelo probabilístico, nos parece interesante que se den a conocer este tipo de estudios que sirven en la práctica clínica diaria para diferenciar actuaciones que producen mayor o menor efectividad²⁶.

Por otra parte aunque no utilizamos una medida de efectividad final como "años de vida ganados"¹⁰, creemos que el resultado intermedio "valor predictivo negativo por punto de corte" es relevante y está acorde al obje-

tivo de la investigación, que era determinar el punto de corte con mayor coste efectividad para el diagnóstico de ETEV.

Conclusiones

El punto de corte de 250 μ /l que utilizamos en este momento para realizar el cribado de la enfermedad tromboembólica venosa es adecuado para diagnosticar con suficiente efectividad, pues aumentar muy poco la efectividad supondría incrementar demasiado el coste.

Bibliografía

1. American Thoracic Society. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1043-66.
2. Batalles SM, Villavicencio RL, Pezzotto EM. Analisis Costo-Efectividad de distintos métodos de diagnóstico por imagen del Tromboembolismo Pulmonar Agudo. *Rev Esp Salud Pública.* 2009;83:407-14.
3. Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. A shortcut to accurate diagnosis? *Arch Intern Med.* 1996;156:939-46.
4. Bermejo B, Rovira J, Olona M, Serra M, Soriano B, Vaqué J. Análisis Coste-efectividad de la determinación de ferritina sérica de cribado en los exámenes periódicos de salud en las mujeres de edad fértil. *Med Clin.* 1996;106:445-50.
5. Caballé I. La necesidad de asignar costes en el laboratorio clínico. *Quim Clin.* 2004;23(6):423-6.

6. Chapman CS, Akhtar N, Campbell S, Miles K, O'Connor J, Mitchell VE. The use of D-Dimer assay by enzyme immunoassay and latex agglutination techniques in the diagnosis of deep vein thrombosis. *Clin Lab Haematol.* 1990;12:37-42.
7. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? *Natural History Pathophysiology and Diagnosis.* *Chest.* 2002; 122:1440-56.
8. Darbá J. La utilización de métodos probabilísticos para la evaluación de tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2006;20(1):74-9.
9. Detsky AS, Laupacis A. Relevance of Cost-Effectiveness Analysis to Clinical and policy Makers. *JAMA.* 2007;298(2):221-4.
10. Drummond MF. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 2001.
11. Fardiner C, Pennaneach C, Walford C. An evaluation of rapid D-Dimer assays for the exclusion of deep vein thrombosis. *Br J Haematol.* 2005; 128:842-8.
12. Frost SD, Brotman DJ, Michota FA. Rational use of D-dimer measurement to exclude acute venous thromboembolic disease. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1385-91.
13. García Ledesma J. Enfermedad Tromboembólica Venosa. *Nuevo Hospital.* 2002;2(38).
14. Giroud M, Dutrillaux F, Lemesle M, Volot F, Lorenzini JL, Becker F *et al.* Coagulation abnormalities in lacunar and cortical ischemic stroke are quite different. *Neurol Res.* 1998;20: 15-8.
15. Grupo Multidisciplinar para el estudio de la enfermedad trombolítica en España. Estudios sobre la enfermedad tromboembólica en España. Sociedad Española de Medicina Interna. 2006.
16. Gustafsson C, Blomback M, Britton M, Hamsten A, Svensson J. Coagulation factors and the increased risk of stroke in non valvular atrial fibrillation. *Stroke.* 1990;21:47-51.
17. Hager K, Platt D. Fibrin degeneration product concentrations (D-dimers) in the course of ageing. *Gerontology.* 1995;41:159-65.
18. Harbord RM, Deeks JJ, Egger M, Whitting P, Sterne JA. A unification of models for meta-analysis of diagnostics accuracy studies. *Biostatistics.* 2007;8:239-51.
19. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Hunt BJ. Plasma D-dimers in the diagnosis of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2002;162:747-56.
20. Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1987;317: 1361-5.
21. Laking G, Lord J, Fischer A. The economist of diagnosis. *Health Econ.* 2006;15:1109-20.
22. Lidgren M, Wilking N, Jönsson B. Cost of breast cancer in Sweden in 2002. *Eur J Health Econ.* 2007.
23. López-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Pérez L, Oliva-Moreno J. Social-economic costs and quality of life of Alzheimer disease in Canary Islands, Spain. *Neurology.* 2006;67: 2186-91.

24. De Moerloose P, Palareti G, Aguilar C, Legnani C, Reber G, Peetz D. A multicenter evaluation of a new quantitative highly sensitive D-Dimer assay for exclusion of venous thromboembolism. *Thromb Haemost.* 2008;100:505-12.
25. Mushlin A, Ruchin H, Callahan M. Cost-effectiveness of diagnostic tests. *Lancet.* 2001;358:1353-5.
26. National Institute for Clinical Excellence. Technical guidance for manufacturers and sponsors on making a submission to a technology appraisal. Londres: National Institute for Clinical Excellence; 2004. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>.
27. Ocaña-Riola Ricardo. Modelos de Markov aplicados a la investigación en Ciencias de la Salud. *Inverciencia.* 2009;34(3).
28. Oliva-Moreno J, López-Bastida J, Montejo-Gonzalez AL, Osuna-Guerrero R, Duque-González B. The socioeconomic cost of mental illness in Spain. *Eur J Health Econ.*
29. Pérez C, Bermúdez C, Baena V, Sánchez JJ, Chicharro JA, López del Amo MP et al. Estudio Coste-efectividad de dos estrategias diagnósticas del cáncer de próstata en varones con valores PSA entre 4 y 10 ng/ml. Leído 10/07/2009 en <http://www.unavarra.es/directo/congresos/apoyo/salud/86.pdf>
30. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdier AL et al. Diagnosing pulmonary embolism in Outpatients with clinical assessment, D-Dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med.* 2004;116:291-9.
31. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. *JAMA.* 1990; 263:2753-9.
32. Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, Reber G, Waldvogel F, Bounameaux H. D-dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous thromboembolism. *Thromb Res.* 1993;69:125-30.
33. Rubio-Terres C, Echevarría A. Modelos de Markov: Una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico. *Pharmacoeconomics.* 2006;3 (Suppl 2):71-8.
34. Salas A, Vilaplana C, Bosch MA, Gimeno C, Fernández R. Utilidad de un programa de evaluación externa de calidad de indicadores de gestión en los laboratorios clínicos. *Quim Clin.* 2004;23:25-34.
35. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H et al. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technology Assessment.* 2004;8(49).
36. Sobocki P, Jonson B, Angst J, Rhegnberg C. Cost of depression in Europe. *J Ment Health Policy Econ.* 2006;9:87-98.
37. Sutton A, Cooper NJ, Goodacre S, Stevenson M. Integration of Meta-analysis and Economic Decision Modeling for Evaluating Diagnostic Tests. *Med Decis Making.* 2008;28: 650.
38. Van den Berg B, Brouwer WB, Koopmanschap MA. Economic valuation of informal care: an overview of methods and applications. *Eur J Health Econ.* 2004;5:36-45.