

# **Terapia de implantación de Werth Parkinson (PBS) - Evaluación retrospectiva de aplicación (2006)**

(Un documento de trabajo interdisciplinario)



**Editor: Institut für Akupunktur und gesunde Medizin GmbH**

Autores: Dr. med. Ulrich Werth  
Dipl.-Vw. Stefan Werth  
Nadine Hennig

**Prefacio:**

En ese trabajo se está examinando estadísticamente la terapia de implantación de Werth Parkinson como método de tratamiento innovador desde una perspectiva más bien económica. Ese método de tratamiento no sólo mejora la calidad de vida de pacientes del mal de Parkinson, sino más allá de eso, también brinda un notable potencial de ahorro para el sistema alemán de salud.

Este trabajo está dirigido más que nada a los pacientes afectados y sus parientes, pero también a los seguros médicos, los políticos en materia de salud y las empresas farmacéuticas que trabajan junto con nosotros en este campo de investigación para mejorar la situación para los pacientes.

El método de implantación se basa en la plasticidad del sistema nervioso, por la que el cerebro se puede reorganizar después de la mortificación de miles de neuronas, tal como ocurre en el

caso de morbus Parkinson. Después de decadas de investigación en neurobiología esa capacidad queda comprobada.

## Contenido

1. Estimulación cerebral periférica – un nuevo enfoque terapeutico para el tratamiento del síndrome de Parkinson .....	2
2. Recolección de datos, estadística descriptiva y análisis .....	5
2.1 Informaciones necesarios .....	5
2.1.1 Las escalas de valoración del estado de salud .....	6
2.1.2 La medicación para Parkinson .....	7
2.1.3 La edad de cuando se ha detectado la enfermedad y medicación .....	8
2.2 Estadística descriptiva .....	8
2.3 Un enfoque paramétrico .....	12
3. Interpretación y discusión de los resultados .....	18
Tabla de los variables .....	21
Apéndice matemático .....	22
Literatura.....	25

## **1 Estimulación cerebral periférica – un nuevo enfoque terapeutico para el tratamiento del síndrome de Parkinson**

Lo característico para el síndrome de Parkinson, o sea para el morbus Parkinson es la degeneración y en consecuencia la pérdida de las neuronas que producen dopaminas (= dopaminérgicas) en el cerebro en la *substantia nigra*. Reducir la perspectiva a esos datos, aunque sean datos „duros“, lleva a una actitud fatalista con respecto a al pronóstico y a las posibilidades terapéuticas en caso de Parkinson. Lleva a la búsqueda unilateral de sustancias que puedan sustituir la dopamina o sustancias que aumentan la eficiencia de las sinapsis dopaminérgicas de manera artificial y por lo tanto sólo a corto plazo. Para el paciente eso significaría una dependencia de medicamentos de Parkinson para toda su vida, lo que no puede significar un éxito durable del punto de vista de cualquier médico comprometido con el sermón de Hipócrates. Aparte de la perspectiva médica, también se plantea el tema de la eficiencia económica respecto a ese enfoque. Según la Oficina Federal Alemana de Estadística, los gastos para medicamento suben constantemente, más allá de la inflación. En los años 2001-2003 los gastos subieron de 35 mil millones de euros a 37,54 mil millones de euros. Esto significa un aumento por un 7,2 % y un crecimiento anual del 2,36 %<sup>1</sup>. En comparación, el crecimiento promedio de todos los gastos en el sector de la salud durante el mismo tiempo era el 1,7 %<sup>2</sup>. Por otro lado, ninguna forma terapéutica se mercantiliza tan bien como la terapia con medicamentos. Una gran parte de los costos para la industria farmacéutica surge en los ámbitos de investigación y desarrollo. En cambio la producción se puede realizar con un coste en promedio muy bajo. Por eso se plasma desde un punto de vista meramente económico un gran potencial de racionalización en el sector de la producción automatizada. Y en consecuencia no sorprende mucho, que ahora se está empezando a hablar de un "efecto neuroprotector" de los medicamentos existentes para dar más empuje aún a la terapia con medicamentos. Sin embargo, sí hay que mencionar también, que la terapia medicamentosa ha aportado al paciente mucha ayuda respecto a la sintomatología en esos últimos años y seguirá aportándola también en el futuro. Pero desde el punto de vista de los avances en la neurobiología, una terapia sólo con medicamentos no es suficiente, por la siguiente razón: La aplicación exógena de sustitutos de dopamina provoca la degeneración acelerada de las neuronas, y especialmente de las células dopaminérgicas, igual como otras células del cuerpo humano lo que lleva a largo plazo a un empeoramiento de la enfermedad. Esto fue comprobado mediante investigaciones neurobiológicas que se han realizado durante décadas.

---

<sup>1</sup> Aplicación del medio geométrico para tasa de crecimiento

<sup>2</sup> Cp. Statistisches Bundesamt, O.V.

Por lo tanto, hay que darle más importancia al aspecto de la plasticidad del sistema nervioso cuando se observan las mutaciones del síndrome Parkinson y en vista de contemplar posibles enfoques terapéuticos. La percepción del sistema nervioso como conjunto de numerosos sistemas nerviosos concomitantes permite que existe la posibilidad de que las neuronas dopaminérgicas no degeneren primariamente, sino que sólo degeneren secundariamente y finalmente terminan por morir por causa de estados extremos del sistema completo en situaciones particularmente cargadas como consecuencia de una falta de impulsos. Por otro lado todavía no se sabe por qué la plasticidad del sistema nervioso se desmorona al empezar la enfermedad. Tampoco se sabe si hay posibilidades terapéuticas que vuelven a aumentar la plasticidad del sistema nervioso y que así aportarán mejores resultados a largo plazo. Lo que se necesita entonces son nuevos enfoques terapéuticos que mejoren la calidad de vida de los pacientes a largo plazo y que a la vez tengan menos efectos secundarios y que ayuden también a aliviar la actual crisis financiera del sistema de salud público alemán.

Un tal enfoque terapéutico es la estimulación cerebral periférica (peripheral brain stimulation = PBS). Ese método fue desarrollado desde la acupuntura de implantaciones en la oreja. Mientras la acupuntura de oreja con unas pocas agujas de acupuntura colocadas externamente y por corto tiempo requiere a veces sesiones muy frecuentes y no sirve para pacientes de Parkinson, en el caso de la acupuntura de implantaciones en la oreja se implantan puntas de titanio, lo que promete un riesgo de infección muy bajo (1:1000, bien controlable con Sobelin 4 x 300) y unos efectos más intensos. También el estudio realizado por E. Teschmar (2003) ha demostrado mejoras discretas en el grupo de terapia<sup>3</sup>. La PBS es una forma avanzada de la acupuntura de implantaciones en la oreja donde se utilizan cantidades bastante más elevadas de implantaciones de titanio en la oreja siguiendo unas reglas que hasta ahora no han sido publicadas. De manera que la habituación al estímulo parece excluida. La PBS supone la activación de factores neurohormonales de receptores subcutáneos de la parte exterior de la oreja. Gracias a la aplicación de las reglas de la PBS, se están estimulando regiones cerebrales de forma distinta, de manera que se puede reestablecer un equilibrio. De esa forma se vuelven a estabilizar círculos regulatorios inestables, especialmente en el sistema extrapiramidal, y las dosis de los medicamentos convencionales de Parkinson se pueden reducir en el curso de unos meses.

---

<sup>3</sup> Cp. Deutsche Parkinson Vereinigung e.V.

Hasta el momento se plantean las siguientes cuestiones:

1. Se puede comprobar un efecto positivo también en una población de pacientes más grande y en un periodo de tiempo más largo?
2. Se presenta ese efecto positivo respecto por ejemplo a la dosis de medicamentos, es decir en los costos de medicamentos como criterio duro?
3. Se pueden verificar efectos de sobredosis, en el caso de que los medicamentos no fueron reducidos?
4. Cómo se presenta esto en el grupo de control?
5. Qué efecto tiene una anterior toma de medicamentos sobre el pronóstico – expresado por aumento de dosis y de costos?
6. Qué factores tienen qué tipo de efecto?

Para recoger los datos de los pacientes que en muchos casos suelen vivir muy lejos se hizo necesario la elaboración de un cuestionario específico. La intención es que éste refleje lo más objetivamente posible los estados más o menos „on“ o más o menos „off“ de los pacientes así como factores externos importantes. También sirve como indicador del tratamiento médico posterior.

## **2 Recolección de datos, estadística descriptiva y análisis**

Como el hecho de tomar en cuenta muchas características de un paciente crea en consecuencia también la misma cantidad de variables, es necesario por razones estadísticas y representativas que la base de datos utilizada contenga cuántas observaciones posibles. Los estudios convencionales sobre pacientes de Parkinson mediante la escala UPDRS (Unified Disease Rating Scale) hacen una gran base de datos casi imposible debido a sus múltiples detalles y a la amplitud de esa escala. Para llegar a resultados que sean comparables con la escala UPDRS, se ha desarrollado en cooperación con especialistas en neurología una nueva escala de valoración, que toma en cuenta los síntomas más frecuentes que padece un paciente de Parkinson. Respecto a la sistemática en detalle de esa escala de valoración, véase. 2.1.1.

Para llegar a una estimación cuantitativa de los distintos grados de gravedad de los fenómenos, a cada fenómeno se ha atribuido un número de puntos. En otro párrafo más adelante se explicará más detalladamente ese procedimiento.

Tal como ya se ha mencionado en el párrafo anterior, un cuestionario para recoger los datos fue elaborado y que se podía enviar a un gran número de pacientes tratados. De esa manera fue posible de solucionar el problema de un volumen de muestra demasiado pequeño. En cooperación con psicólogos de la universidad de Kiel llegamos a definir cinco complejos de preguntas de tal manera, que elementos subjetivos como por ejemplo la motivación para el tipo de tratamiento se han podido eliminar casi por completo.

Los datos concretos sobre los pacientes y el tratamiento se han puesto a disposición con un proceso especial de anonimización por el Instituto para Acupuntura y Medicina Sana (*Institut für Akupunktur und gesunde Medizin*). Gracias a esto, se ha podido enviar el cuestionario a 460 pacientes de Parkinson. Después de aproximadamente 7 semanas se nos han devuelto algo más que el 30% de los cuestionarios. Al mismo tiempo era necesario de realizar un estudio equivalente entre pacientes que todavía no han recibido una terapia Werth. También en esto nos apoyado el *Institut für Akupunktur und gesunde Medizin* en Magdeburgo, en el cual se ha hecho la misma encuesta tanto para pacientes con tratamiento como con pacientes sin tratamiento. De esa manera se ha podido crear grupo de control de 78 personas y un grupo de terapia de 136 personas.

### **2.1 Informaciones necesarios**

El cuestionario utilizado tenía que ser de un lado lo suficientemente largo como para recoger las informaciones necesarias, pero también lo más corto posible para facilitar la tarea de

rellenarlo y asegurar así un máximo retorno de cuestionarios. Los parámetros más importantes eran los siguientes: la edad (ALTER), el sexo (GESCHL), el peso corporal (KÖRPERGEW) en kilos, el tiempo transcurrido entre momento del diagnóstico y el momento de rellenar el cuestionario (PARK\_DIA) en meses, el tiempo transcurrido entre la primera ingestión de medicamentos de Parkinson y el momento de rellenar el cuestionario (PARK\_MEDI) en meses, las enfermedades concomitantes, en especial una insuficiencia cardíaca (HERZIN), la dosis diaria de medicamentos ingeridos, transformado en importes en euros (MEDI\_KOST) y el estado de salud en el momento de rellenar el cuestionario (RAT1,RAT2,RAT3). De esa manera y con la ayuda de un análisis de regresión multivariable se ha podido realizar una comparación cuantitativa entre los grupos de control y de terapia.

### 2.1.1 Las escalas de valoración del estado de salud

Para la elaboración de las escalas de valoración se han incluido los síntomas de pacientes de Parkinson más frecuentemente observados en la práctica clínica. Por esos síntomas se han preguntado después a los pacientes.

	<b>siempre</b>	<b>muchas veces al día</b>	<b>de vez en cuando</b>	<b>raras veces al mes</b>	<b>nunca</b>	
Movimientos involuntarios p.ej. de un brazo o una pierna	0	1	2	3	4	RAT1
Giros involuntarios en mis movimientos	0	1	2	3	4	
Inquietud, p.ej. no quedar sentado quietamente	0	1	2	3	4	
Rigidez des cuerpo y de las extremidades	4	3	2	1	0	RAT2
Una sensación como si uno estuviera clavado	4	3	2	1	0	
Caminar con pequeños pasitos	4	3	2	1	0	
Temblor en los brazos o las piernas	4	3	2	1	0	
Problemas con la digestión	4	3	2	1	0	
Fuerte inclinación hacia delante al caminar	4	3	2	1	0	RAT3
Inquietud interna	4	3	2	1	0	
Buen estado de ánimo	0	1	2	3	4	
Sensación de soledad	4	3	2	1	0	
Buen contacto con amigos y conocidos	0	1	2	3	4	



### **Ilustración 1: Conjunto de preguntas respecto a la sintomática de Parkinson y el estado de ánimo de los pacientes**

La intensidad del síntoma se ha diferenciado en cinco escalones, según la frecuencia del síntoma durante las cuatro semanas antes de recibir el cuestionario hasta la fecha de cuando se rellenó. La ilustración 1 muestra el conjunto de preguntas respecto a la sintomática de Parkinson y el estado de ánimo del paciente. Al final se diseñaron tres escalas diferentes. La escala de valoración 1 (RAT1) se refiere a movimientos incontrolables del paciente, como suelen ocurrir cuando hay una sobredosificación exógena de una dopamina sintéticamente elaborada, un derivato o un grado anterior a la dopamina. La escala de valoración 2 (RAT2) se refiere exclusivamente a la sintomática de Parkinson, como p.ej. pequeños pasitos, brazos temblorosos, caminar con fuerte inclinación hacia delante, inquietud interna, etc. La escala de valoración 3 (RAT3) describe en general el estado de ánimo del paciente. Aquí, se preguntó al paciente sobre la frecuencia de estados de buen ánimo, de sensaciones de soledad y de contactos sociales. Gracias a los cinco escalones referente a la intensidad desde „nunca“ hasta „siempre“ resultaron cinco intensidades de 0 a 4, que significan la puntuación de un síntoma. Para facilitarle por un lado la tarea al paciente y por el otro lado eliminar su juicio personal respecto al método de implantación, se le ha pedido de marcar con una cruz la intensidad respectiva según sus propias observaciones de la sintomática. La puntuación se hizo según la respuestas recibidas.

#### **2.1.2 Parkinson-Medikation**

Para minimizar posibles fuentes de errores durante la recolección de datos, se le pedía al paciente en el cuestionario que listara todos los medicamentos que toma por día. Se pedía el nombre del medicamento tomado, la potencia por unidad de administración y la cantidad de unidades de administración (pastillas, jeringas, parches) por día. Sin embargo, el interés especial del estudio está en la dosificación de los medicamentos para Parkinson, de manera que se los incorporó en la base de datos después de recibir la respuesta. Los medicamentos, que sirven al tratamiento o a la mitigación de efectos secundarios, como p.ej. antidepresivos, diuréticos o medicamentos contra alucinaciones no se han incluido en el análisis.

Después de terminar la recolección de datos, se han detectado 47 distintos medicamentos de Parkinson. Debido a la similitud de las sustancias activas y adicionales en el caso de las llamados medicamentos genéricos, se ha reducido el número de medicamentos a 16. En caso de medicamentos con efecto retardado, se ha trabajado también con la indicada principal sustancia activa. En este caso hay que tomar en cuenta, que debido al efecto retardado se

precisa una cantidad reducida de sustancias activas y también los efectos secundarios serán menor. Pero como de momento todavía faltan informaciones claras respecto a dosificaciones equivalentes, al calcular había que recurrir a los costos por miligramo como valor estandarizado y por lo tanto como *proxyvariable*. Por lo que se ha calculado con el precio más bajo por 1mg de la sustancia activa relativo al nivel de precios de 2006.

### **2.1.3 La edad de cuando se ha detectado la enfermedad y medicación**

En el cuestionario utilizado se había pedido al paciente que indicara el mes y el año de cuando se le había detectado la enfermedad y de cuando ha tomado por primera vez medicamentos de Parkinson. Gracias a esas indicaciones por parte del paciente se han ganado informaciones mediante la creación de diferencias y la aplicación de 365,25 días en promedio sobre la duración temporal indicado en meses. Se ha utilizado la formula para el caso de la variable  $PARK\_DIA(MON)$ , como indicado en la ecuación (1):

$$(1) \text{ PARK\_DIA}(MON) = \frac{(AUSFÜLLDAT - DIAGNOSDAT)}{365,25} \cdot 12.$$

En analogía se trató el tema de la duración de la medicación Parkinson. Como el morbus Parkinson se considera degenerativo y como se supone que la administración de dopamina acelera el proceso de degeneración porque las restantes celulas dopaminergenicas reducen su producción propia debido a la administración exógena, las duraciones mencionadas se consideran los parámetros principales del análisis.

## **2.2 Estadística descriptiva**

En la estadística siguiente se contrastan los integrantes de los grupos de control y de terapia respecto a las mencionadas características mediante los parámetros de distribución del valor medio y de la desviación estándar. La tabla 1 muestra los resultados obtenidos. Respecto a la edad, el sexo y el peso corporal, los dos grupos no se distinguen mucho. La edad de cuando empezó la enfermedad y la duración de la toma de medicamentos se presentan en un promedio de 8 y 4,6 meses más elevados en el grupo de terapia que en el grupo de control. A pesar del hecho de que la enfermedad continúa, el grupo de terapia muestra en cada escala de valoración en promedio mejores valores que el grupo de control. Lo que llama la atención es que incluso los costos de medicamentos por día en euros están por 5,67 euros por debajo de los del grupo de control aunque la edad de cuando se ha detectado la enfermedad es más alta y la duración de la toma de medicamentos es más larga.

Variable	Descripción	Grupo de control (n=78)		Grupo de terapia (n=136)	
		valor medio	divergencia normal	valor medio	divergencia normal
GESCHL	sexo: 0=hombre, 1=mujer	0,31	(0,46)	0,34	(0,48)
ALTER	edad del paciente en años	69,66	(7,59)	69,33	(7,42)
KÖRPERG	peso corporal en kg	73,81	(10,87)	73,72	(13,48)
PARK_DIA	cantidad de meses después del diagnóstico	69,25	(59,78)	76,74	(61,05)
PARK_MEDI	cantidad de meses después de empezar a tomar medicamentos	64,97	(59,05)	69,33	(61,88)
HERZIN	insuficiencia cardíaca 0=no, 1=sí	0,12	(0,32)	0,18	(0,38)
RAT1	puntuación en la valoración 1 (movimientos involuntarios)*	7,13	(3,34)	8,48	(3,12)
RAT2	puntuación en la valoración 2 (síntomática general de Parkinson)**	16,42	(6,01)	14,40	(6,01)
RAT3	puntuación en la valoración 3 (estado de ánimo del paciente)	4,17	(2,88)	3,82	(2,59)
AKU_DAUER	cantidad de meses después de la implantación	0,00	(0,00)	3,43	(1,85)
MEDI_KOST	costos de medicamentos por día en €	16,29	(21,93)	10,62***	(12,35)

\* más elevada la puntuación, menos movimientos involuntarios tiene el paciente

\*\* más elevada la puntuación, más pronunciada está la sintomatología Parkinson

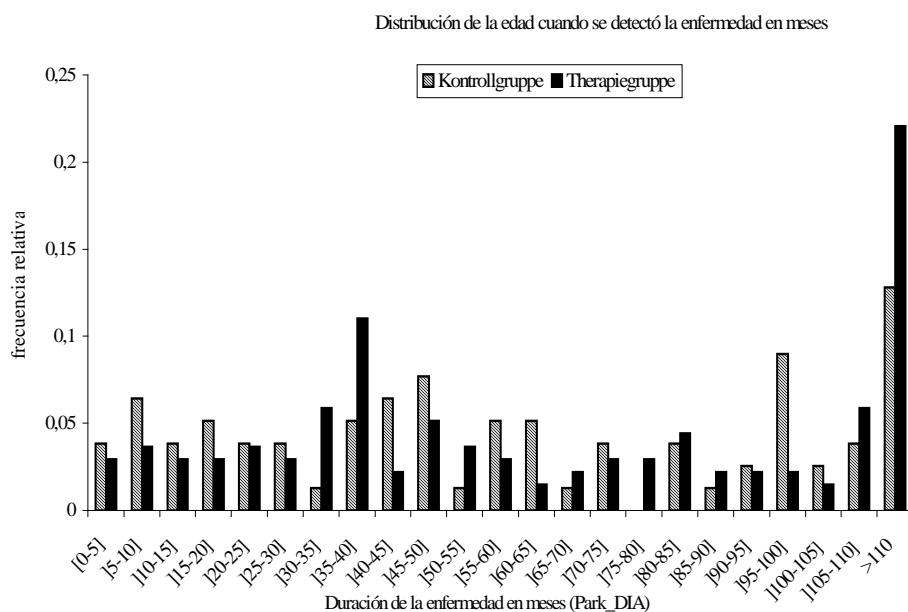
en variables de forma binaria, el valor medio indica el porcentaje

\*\*\* con una probabilidad de error debajo de 0,01 del valor medio del grupo de control distinto según Bootstrap 20 repeticiones

en el grupo de control y 15 repeticiones en el grupo de terapia

**Tabla 1: Contrastación del valor medio y de la desviación estándar de los grupos de control y de terapia**

En la ilustración 2 se pone en evidencia la distribución de la edad cuando se detectó la enfermedad en meses (PARK\_DIA).

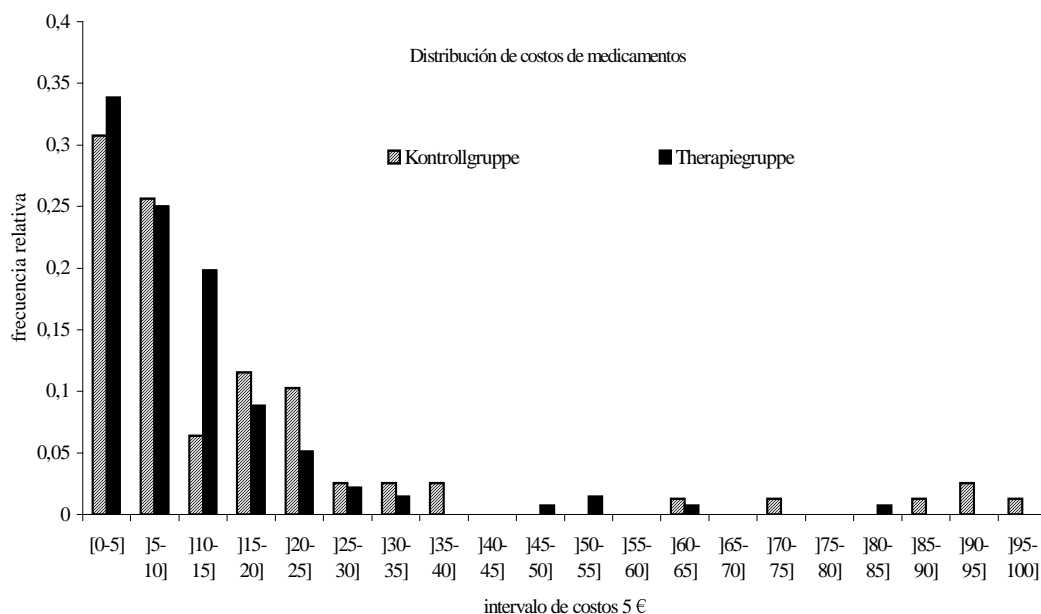


**Ilustración 2: Distribución de la edad de cuando se detectó la enfermedad entre los grupos de control y de terapia**

De esa manera se pueden detectar eventuales valores disparados que podrían tener influencia al valor medio. Así se muestra que una parte considerable (22 %) del grupo de terapia tiene una edad de cuando se ha detectado la enfermedad de más de 110 meses. En el grupo de

control, es solo el 12 % que tiene la edad de cuando de detectó le enfermedad encima de ese valor.

Respecto a los costos diarios de medicamentos en euros para medicamentos de Parkinson, se presentan las distribuciones siguientes para los dos grupos.



**Ilustración 3: Distribución de los costos de medicamentos a los grupos de control y de terapia**

La ilustración 3 muestra que los costos diarios de medicamentos del grupo de terapia se concentran más bien en el sector de abajo. Que los costos del grupo de control se dispersan más, ya se vio en la tabla 1 con su desviación estándar absoluta más elevada. Pero para contrarrestar la crítica de que se haya distorsionado al valor medio, se ha demostrado mediante una prueba de hipótesis, que la diferencia en el valor medio no es aleatoria sino sistemática. La ilustración 3 visualiza que los costos de medicamentos en ambos grupos no son distribuidos normalmente, sino con una inclinación hacia la derecha. Por eso se ha aplicado el método de Bootsstrapping<sup>4</sup> para generar en una muestra relativamente pequeña una distribución normal mediante prueba al azar.

En este caso se ha extraído de la totalidad original de cada grupo quince veces para el grupo de terapia y veinte veces para el grupo de control una prueba al azar del mismo tamaño mediante el programa MS-Excel. Después se ha verificado con la prueba Jarque-Bera, si los

<sup>4</sup> para más informaciones: <http://www-stat.stanford.edu/~susan/courses/b494/index/node53.html> , del 21.08.2006

valores medios de esas pruebas al azar presentan una distribución normal. Al tener un resultado positivo en esa prueba en ambos grupos, se ha aplicado una prueba T normal a pruebas independientes.

La ecuación (2) presenta otra vez formalmente la prueba T y el resultado obtenido.

$$(2)T = \frac{(\bar{X}_{KG} - \bar{X}_{TG})}{S \sqrt{\frac{n_{KG} + n_{TG}}{n_{KG}n_{TG}}}}$$

	Grupo de control	Grupo de participant
n	20	15
Estim. variación de grupo	4,899	0,602
Valor medio	15,615	10,815
Variación común S	3,172	
Diferencia valor medio	4,800	
Factor dispar n	0,342	
Factor n*S	1,084	
Valor T	4,430	
Grado de libertad	33	
Valor T crítico	2,74	
Hipótesis zero	Negativa de la hipótesis zero a 0,01 por 4,430 > 2,74	

**Tabla 2: Resultados de la prueba de hipótesis según Bootstrapping con el hipótesis zero: Ninguna diferencia significativa de valor medio entre los grupos**

La diferencia en el valor medio entre los grupos de control y de terapia no es ninguna casualidad sino es sistemática y por lo tanto significativa. El hecho de que diferencia en el valor medio entre los dos grupos respecto a los costos de medicamentos en la tabla 1 es una subestimación, se deduce de dos razones: Por un lado, no se han contemplado todos los medicamentos contra efectos secundarios de la medicación Parkinson. Como en el caso de cualquier otro medicamento se supone que si es más grande la cantidad que se toma, más probable y fuerte son también los efectos secundarios. Por lo tanto, si se toman más medicamentos, se deben de tomar también más medicamentos contra los efectos secundarios. La correlación entre los costos de los medicamentos Parkinson y de los medicamentos contra los efectos secundarios debe de ser positiva. Aquí nos abstenemos de las pruebas en detalle, porque no fue éste el tema del estudio. Por el otro lado ocurre con frecuencia en la práctica clínica, que la mediación Parkinson no se ha reducido tanto como fuera posible, porque el paciente no se presentó para el tratamiento posterior o porque el médico de cabecera responsable no ha efectuado ninguna reducción.

### 2.3 Un enfoque paramétrico

Particularmente interesante en la examinación estadística de los datos son las relaciones entre las distintas variables. Aunque cabe mencionar restrictivamente que no se puede deducir de una dependencia estadística a una causalidad, como se intenta hacer muchas veces. Para contrarrestar esa crítica desde el principio, hay que decir que se trata sólo de una lista de relaciones estadísticas.

Lo nos interesaba más, era la relación entre la duración de la administración de medicamentos de Parkinson (PARK\_MEDI) y los costos diarios de medicamentos en euros (MEDI\_KOST). Para eso, calculamos mediante el programa MS-Excel el coeficiente correlacional  $\rho_{PARK\_MEDI,MEDI\_KOST}$  según *Bravais-Pearson* entre ambos cifras con la formula indicada en la ecuación (3), una vez para el grupo de control y una vez para el grupo de terapia<sup>5</sup>.

$$(3) \rho_{PARK\_MEDI,MEDI\_KOST} = \frac{COV(PARK\_MEDI, MEDI\_KOST)}{\sigma_{PARK\_MEDI} \cdot \sigma_{MEDI\_KOST}}$$

mit  $-1 \leq \rho_{PARK\_MEDI:MEDI\_KOST} \leq 1$

COV(PARK\_MEDI,MEDI\_KOST) significa la covariación entre la duración de la administración y el nivel de costos de medicamentos. El denominador en la ecuación (3) significa el producto de las divergencias normales de PARK\_MEDI und MEDI\_KOST.

Matrix de correlación

Grupo	Variable	costos de medicamentos
Grupo de control	peso corporal	0,233
	edad	-0,145
	<b>PARK_DIA</b>	<b>0,293</b>
	<b>PARK_MEDI</b>	<b>0,304</b>
	RAT1	-0,063
	RAT2	0,000
	RAT3	-0,003
Grupo de terapia	Körpergewicht	0,014
	Alter	-0,151
	<b>PARK_DIA</b>	<b>0,151</b>
	<b>PARK_MEDI</b>	<b>0,182</b>
	RAT1	-0,057
	RAT2	0,036
	RAT3	0,057

**Tabla 3: Resultados del cálculo del coeficiente correlacional según Bravais-Pearson**

Los resultados calculados para todas las variables se ven en la tabla 3. Se ve, que la duración de la enfermedad y la duración de la administración de medicamentos Parkinson tienen una

<sup>5</sup> Cp. J. Bley Müller, G. Gehlert, H. Gülicher (2000), p. 145

correlación positiva. Al mismo tiempo esa correlación en el grupo de terapia es mucho más baja que en el grupo de control. Todas las demás variables muestran una relación estadística mucho más baja o inexistente con los costos de medicamentos. Aunque llama la atención que los coeficientes correlacionales del grupo de terapia – con excepción de la variable „edad“ y „RAT 2“ – tienen un importe absoluto inferior que en el grupo de control.

Hasta ahora, en enfoque del trabajo estuvo en el estudio de variables individuales. A base de un análisis multivariado se van a examinar otras relaciones estadísticas efectivas para apoyar la sospecha del análisis de regresión. En el siguiente análisis de regresión lineal se han regresado para todos los 214 pacientes los costos diarios de medicamentos (MEDI\_KOST) en euros sobre la edad del paciente, la duración de la administración de medicamentos de Parkinson (PARK\_MEDI) y la pertenencia a un grupo. Se ha demostrado que la relación estudiada entre las variables mencionadas es de carácter logarítmico. A la vez los estudios han demostrado que la pertenencia a un grupo como *dummy*-variable no tiene influencia significativa sobre el parámetro de estimación, pero sí lo tiene sobre el coeficiente de la logaritimizada duración de administración de medicamentos de Parkinson (lnPARK\_MEDI). En el análisis de regresión se ha aplicado el método Kleinst-Quadrat (OLS-Ordinary Least Square), que supone una relación lineal entre las variables independientes exógenas y las dependientes endógenas. Como ya se ha dicho, la relación es logarítmica. Pero si se pone – como se puede ver en la ecuación (4) – una logaritimización de todas las variables antes del análisis de regresión, la relación lineal exigida está restablecida.

$$(4) \ln \text{MEDI\_KOST}_i = \alpha + (\beta_1 + \delta D_i) \ln \text{PARK\_MEDI}_i + \beta_2 \ln \text{ALTER}_i$$

6

mit  $i = 1, \dots, N$

$$D_i = \begin{cases} 0 & \text{wenn Kontrollgruppenmitglied} \\ 1 & \text{wenn Therapiegruppenmitglied} \end{cases}$$

La variable  $D_i$  indica la pertenencia a un grupo.  $D_i$  está codificado binariamente y presenta una 1 si el paciente pertenece al grupo de terapia y un 0 si forma parte del grupo de control. El coeficiente de  $D_i$ ,  $\delta$  significa la diferencia en el aumento de las funciones de los grupos de control y de terapia. El producto de los dos se llama „*dummy* de interacción“. El parámetro  $\delta$  indica aquel valor que hay que agregar al  $\beta_1$ , para obtener la subida del grupo de terapia respecto a la duración de la administración de medicamentos<sup>7</sup>. La ecuación (4) indica también

<sup>6</sup> Deducción de la relación vease apéndice matemático

<sup>7</sup> Cp. von Auer (2005), p. 311.

la función estimativa. Mediante el programa MS-Excel esa función fue estimada. La tabla 4 presenta los resultados.

Grados de libertad	210		
Variación total de los residuos	0,919		
Variación estimada de los residuos del grupo de control KG	1,140		
Variación estimada de los residuos del grupo de terapia	0,800		
	Coeffizientes	Estadística t	Valor P
punto de intersección	7,502	2,934	0,004
lnPARK_MEDI	0,449	8,929	0,000
lnPARK_MEDIGR	-0,065	-1,830	0,069
lnALTER	-1,658	-2,751	0,006

**Tabla 4: Resultados del análisis de regresión**

Primero hay que constatar que todos los parámetros de la función se encuentran por debajo de nivel de significancia, que es el 10 %. Para determinar finalmente la significancia, las diferencias entre el valor estimado y el valor observado, los llamados residuos, deben corresponder a una distribución normal. El valor P no es otra cosa que aquella masa de probabilidad de una supuesta distribución t, que se encuentra a la derecha del valor t de la estadística t. En esta prueba de significancia, el hipótesis es que el parámetro observado no ejerce influencia ninguna sobre la variable endógena. Para reducir el riesgo de error del tipo I del rechazo injustificado del hipótesis zero, el nivel de significancia expresado como masa de probabilidad a la izquierda o derecha (según el valor t) del valor t calculado se compara con un valor posiblemente bajo. En la práctica estadística se utilizan tres valores. Se trata del 10 %, del 5 % y del 1 % del nivel de significancia. Si el valor P es inferior al nivel de significancia de comparación, la decisión es: Rechazar al hipótesis zero. En el caso contrario se acepta el hipótesis zero.

Respecto a la hipótesis de distribución normal, se puede suponer después haber efectuado una prueba Kolmogorov-Smirnov mediante un programa de estadística SPSS, que los residuos convergen hacia una distribución zero<sup>8</sup>. Además el valor límite de la estadística asegura, que si la muestra es suficientemente grande (como aquí N=214) las distribuciones de probabilidad

<sup>8</sup> aquí el nivel de significancia bilateral es del 89 %, más informaciones respecto a la prueba Kolmogorov-Smirnov, véase Bley Müller, J., Gehlert, G., Gülicher, H. (2000), S. 133.



de los estimados coeficientes convergen hacia distribuciones normales y por lo tanto las pruebas de hipótesis mantienen su validez respecto a su significancia<sup>9</sup>.

La interpretación de los coeficientes requiere sin embargo algunas reflexiones más profundas, porque el modelo estimado para los resultados comparados tiene que ser reformado antes. Esa retransformación se hace normalmente a través de la función inversa. Pero existe el riesgo de que haya distorsiones en caso de una eventual heteroskedasticidad<sup>10</sup> específica a los grupos. En este contexto se refiere a Winkelmann (2001)<sup>11</sup>. Una heteroskedasticidad específica a los grupos se puede detectar mediante la estadística de prueba, como indicado en la ecuación (5).

$$(5) \quad n \cdot \ln \hat{\sigma}^2 - n_{KG} \cdot \ln \hat{\sigma}_{KG}^2 - n_{TG} \cdot \ln \hat{\sigma}_{TG}^2$$

En la tabla 4 se ven los valores de las variables estimados.  $\hat{\sigma}^2$  significa la variación estimada de los residuos de toda la muestra y los otros dos sigma significan las variaciones estimadas de los residuos de los grupos de control y de terapia. El valor siguiente se presenta para nuestra contemplación.

$$214 \cdot \ln 0,919 - 78 \cdot \ln 1,140 - 136 \cdot \ln 0,80 = 2,051 < 2,7554$$

El valor calculado de la ecuación (5) después sigue una distribución  $\chi^2$  con un grado de libertad, si no pasa por encima del valor crítico (aquí 2,7554). El hipótesis zero aquí es ese: Existe una heteroskedasticidad entre los dos grupos. En una decisión justa hay que aceptar el hipótesis zero en este caso. El riesgo de errores del tipo II de una aceptación injustificada del hipótesis zero en este caso es un poco más que el 10 %. Si se supone entonces que no existe ninguna heteroskedasticidad específica a los grupos, la comparación de los dos grupos se tiene que hacer respetando la interpretación correcta de los coeficientes. La ecuación (6) demuestra, que el coeficiente de los variables se tiene que entender como elasticidad. Utilizando la ecuación (4) y aplicando la diferenciación parcial lleva para coeficiente del grupo de control a la relación que se presenta en la ecuación (6).

$$(6) \quad \beta_1 = \frac{d(\ln \text{MEDI}_{-} \text{KOST}_i)}{d(\ln \text{PARK}_{-} \text{MEDI}_i)} \quad \text{und damit}$$

$$\beta_1 = \frac{d\text{MEDI}_{-} \text{KOST}_i / \text{MEDI}_{-} \text{KOST}_i}{d\text{PARK}_{-} \text{MEDI}_i / \text{PARK}_{-} \text{MEDI}_i}$$

<sup>9</sup> Cp Auer, v. L. (2005), p. 415

<sup>10</sup> se llama heteroskedasticidad la infracción de la suposición del OLS, que la variación de los residuos queda constante a través de todas observaciones

<sup>11</sup> Cp. R. Winkelmann (2001) en „Jahrbücher für Nationalökonomie und Statistik“, p. 429

En palabras quiere decir que  $\beta_1$  indica por qué porcentaje los costos para la medicación Parkinson aumenta, si la duración de la mediación sube por el 1 %. El coeficiente para el grupo de terapia resulta de la adición de  $\beta_1=0,449$  y  $\delta= - 0,069$ . Sea  $\beta_{TG} = \beta_1+\delta$  el coeficiente de la duración de la administración para el grupo de terapia. Así vemos que los costos de medicamentos en el grupo de control suben con el aumento del el 1 % de la duración de adminstración por un 0,449 % y en el grupo de terapia por un 0,384 %. Puede que la diferencia parezca no muy grande. Se ve más nítidamente después de la retransformación de la ecuación estimada. La formula (7) muestra el resultado de la retransformación.

$$(7) \text{MEDI\_KOST}_i = e^\alpha \cdot \text{PARK\_MEDI}_i^{\beta_1} \cdot \text{ALTER}_i^{\beta_2} \text{ für die KG}$$

$$\text{MEDI\_KOST}_i = e^\alpha \cdot \text{PARK\_MEDI}_i^{\beta_{TG}} \cdot \text{ALTER}_i^{\beta_2} \text{ für die TG}$$

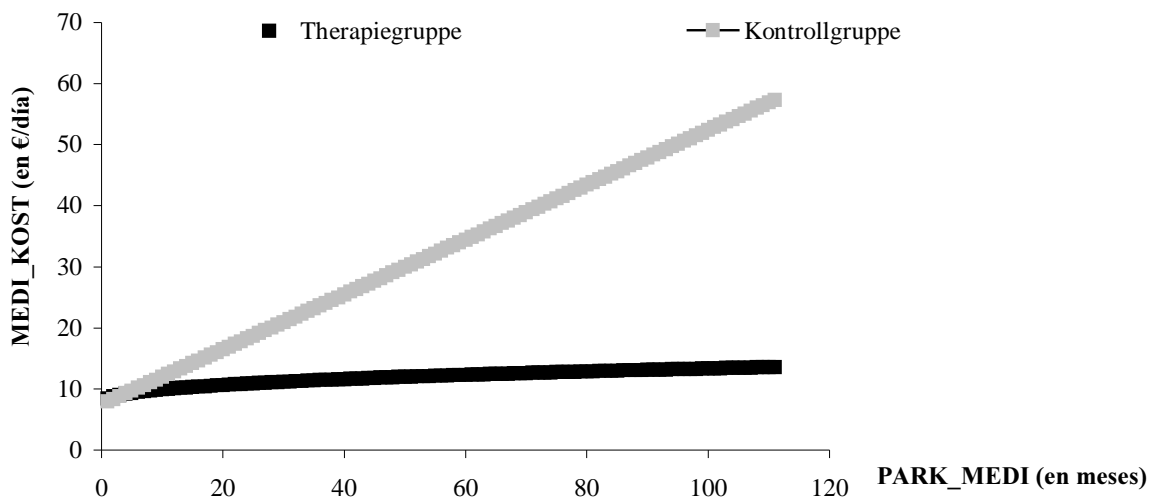
Después de una diferenciación parcial de la formula (7), se obtiene un cambio marginal de los costos de los medicamentos, si se modifica una variable por una unidad. Lo que es interesante, es la cuestión, qué valor sale respecto a los costos de medicamentos con un cambio marginal de la duración de la administración en los grupos según la estimada función de regresión. Para eso se hace primero la diferenciación parcial de la función (7) según PARK\_MEDI.

$$(8) \frac{d\text{MEDI\_KOST}_i}{d\text{PARK\_MEDI}_i} = e^\alpha \cdot \beta_1 \cdot \text{PARK\_MEDI}_i^{\beta_1-1} \cdot \text{ALTER}_i^{\beta_2}$$

Por  $\beta_1 > \beta_{TG}$  se ve claramente, que si se aumenta el PARK\_MEDI por un mes, también el cambio marginal absoluto es más grande en el grupo de control que en el grupo de terapia. A lo que se llega finalmente respecto al tiempo, se ve an la ilustración (4).

---

<sup>12</sup> retransformación, véase apéndice matemático



**Ilustración 4: Relación bivariata de la estimación OLS entre el desarrollo de los costos de medicamentos en €/día en dependencia de la duración de administración**

Debido a la forma funcional básica, tanto la diferencia absoluta como la diferencia relativa entre los dos grupos se grandan cada vez más en el transcurso del tiempo. Los resultados son *ceteris paribus* respecto a la edad y la duración de administración de medicamentos. En las estimaciones prealables se ha visto, que todas las variables de un lado no fueron significantes y por otro lado – y como ya ha demostrado la matrix de correlación – no presentan ninguna explicación adicional para los costos de medicamentos. Hay que decir como limitación, que la estimación efectuada sólo mostraba un medida de exactitud corregida del 30,1 %. Con eso existen entonces todavía otras variables determinantes para los costos de los medicamentos. Entre esos no se encuentra la comorbilidad, el sexo y el peso corporal. Como la edad de cuando de manifestó le enfermedad y la duración de administración se encuentran en casi perfecta colinearidad, sólo tenía sentido de incorporar sólo una de las dos variables en la estimación efectuada en la ecuación (4).

### 3 Interpretación y discusión de los resultados

Desde la estadística descriptiva se ve, que los pacientes del grupo de terapia toman significativamente menos medicamentos de Parkinson, aunque algunos de los pacientes inevitablemente no han recibido tratamiento posterior, es decir que no había acuerdo con el neurólogo que seguía con el tratamiento. En el caso de algunos pacientes cuya administración de medicamentos fue reducida bajo control por expertos, el bienestar a mejorado notablemente. Si el paciente se dedica a actividades físicas, volverá a aprender los movimientos armoniosos. De muchos relatos por parte de pacientes se sabe, que vuelven a reanudar actividades o pasatiempos a los que se habían dedicado anteriormente.

Más impresionante que el hecho de que pacientes de Parkinson que han recibido tratamiento con PBS toman menos medicamentos, es la afirmación en la ilustración 4: que por más tiempo que uno toma medicamentos, más medicamentos va tomando<sup>13</sup>. Se ve más claramente en como se diferencian las dos funciones en el curso del tiempo de administración de medicamentos. La diferencia de 0,065 entre los aumentos en los grupos de control y de terapia primero crece lentamente, pero es importante porque se trata de elasticidades. Uno se imagina un cambio del 1 % en la duración de administración de medicamentos. En 12 meses sólo serían 3,6 días y en este tiempo los costos en el grupo de control crecen por un 0,449 %. La función del grupo de terapia en cambio es mucho más plana. Adicionalmente, la experiencia práctica demuestra, que el aumento bajo es resultado de un gran número de pacientes, de los que cada uno han experimentado una reducción de los medicamentos de Parkinson o sólo aumentos muy bajos<sup>14</sup>.

Para cada paciente individual significa que el morbus Parkinson no ha avanzado o incluso a retrocedido. En analogía a esas cifras aparentemente bajas también es cierto, que el hecho de evitar la necesidad de recibir cuidados más intensivos y de poder reanudar actividades y pasatiempos significan un notable aumento de calidad de vida.

La convicción médica, que con morbus Parkinson se han muerto 450.000 neuronas de la *substantia nigra* y que sólo mediante la sustitución de dopamina, hay que replantearla. En el caso contrario, significaría simplemente ignorar decadas de investigación neurobiologica. En realidad ya sabemos desde hace tiempo, que existe una plasticidad del sistema nervioso. Esto quiere decir, que generalmente cualquier función del sistema nervioso que se suspendió debido a la muerte de neuronas, puede ser sustituida por otras neuronas. En el caso de morbus

---

<sup>13</sup> Los costos de los medicamentos se han utilizado como variable proxy para la cantidad de la medicina tomada, es decir como un tipo de dosis equivalente para la cual sólo hay informaciones imprecisas.

<sup>14</sup> Porque se trata de un análisis transversal.

Parkinson por ejemplo, se alteran los movimientos. Pero lo decisivo para el aparato motriz no es que todas las neuronas estén vivas, sino que los músculos se activan en la cronología correspondiente y a través de las potenciales de acción de las neuronas periféricas. *Nosotros igual sostenemos que eso sólo es posible mediante los 450.000 neuronas que mueren por Parkinson?* Como mínimo, 10 mil millones de neuronas con entre 100 y 100.000 conexiones por neurona forman la llamada red nerviosa en el cerebro. En esa red compleja giran los estímulos, que son la base material del pensamiento, del sentimiento y del movimiento humano. Los cambios de los patrones de esos estímulos son lo normal, ya que el uso de cada sinapsis también cambia su eficiencia. Tal como un músculo se puede entrenar, también una neurona con sus sinapsis son entrenables. Si no se usan, se van a menos y finalmente mueren. La muerte de neuronas y la sustitución de sus funciones por otras neuronas, es lo más normal en el cerebro; sí no, ningún ser humano sería capaz de aprender, reflexionar y entender la diversidad cambiante de la vida. Así también se puede – como hemos visto en las consecuencias de la PBS – adaptar el sistema nervioso de los pacientes de Parkinson. Neurobiólogos no sólo han descubierto que las sinapsis pueden cambiar su eficiencia („transitabilidad“), sino también que se pueden crear nuevas sinapsis. A ese respecto se ha efectuado un recuento de neuronas por neuroanatómos en el hospital universitario *Charité* en Berlín. Además se han descubierto células primitivas indiferenciadas que pueden sustituir neuronas muertas.

Los resultados de ese trabajo demuestran que gracias a la PBS se puede evitar en gran medida la trayectoria habitual de la enfermedad hacia el estado cuando uno precisa cuidados especiales, o sea que se pueden por lo menos reducir la cantidad de medicamentos de Parkinson. Como conclusión se puede decir, que al morbus Parkinson se puede influir positivamente y eso sin efectos secundarios.

La política de salud pública debería plantearse la promoción de esas innovaciones como recomendación para la práctica. Pero esto requiere una decisión colectiva en favor de esas innovaciones. Según la lógica inherente de decisiones colectivas, la imposición de financiaciones no encuentra adversarios organizados, si la carga está repartida entre muchos.<sup>15</sup> Tal y cómo sucede en el sistema de salud pública alemán con todas las prestaciones del seguro público de salud. Porque en este caso se les carga a los contribuyentes sólo con un importe proporcional a sus ingresos y no con los costos reales del tratamiento. Existe el principio de capacidad de contribuir cuya base son los ingresos, pero el individuo no se da cuenta del pago de los costos adicionales por parte del sistema de salud. Únicamente cuando

---

<sup>15</sup> Cp. Olsen, M. ,” The Logic of Collective Action” en Krugman P.R. ,Obstfeld,M.. (2003), p. 305

se trata de aumentar las cuotas mensuales hay – por un tiempo breve – protestas, que ni siquiera son organizadas. Además la inclusión de la PBS en el catálogo de prestaciones de los seguros médicos públicos asegura justicia e igualdad social, porque no todos los pacientes son capaces pagar los costos de tratamiento de su propio bolsillo.

De un punto de vista exclusivamente económico, otros estudios que approfondizan el tema, deben de contrastar los costos totales que surgen para el sistema de salud respecto al morbus Parkinson tanto para el grupo de terapia como para el grupo de control, para calcular finalmente los definitivos ahorros netos. Porque los costos de tratamiento deben de ser menos que los ahorros por el lado de los medicamentos.

## Tabla de los variables

<b>Variable</b>	<b>Descripción</b>
AKU_DAUER	cantidad de meses después de la implantación
ALTER	edad del paciente al iniciar la encuesta en años
Geschlecht	hombre = 0, mujer = 1
GR	pertenencia al grupo 0=grupo de control, 1=grupo de terapia
HERZIN	insuficiencia cardíaca 0=no, 1 =si
KÖRPERG	peso corporal del paciente al momento de la encuesta en kg
lnALTER	edad logaritmizada (logaritmo natural hacia la base e)
lnPARK_MEDI	cantidad de meses logaritmizado desde el inicio de la administración de medicamentos
lnPARK_MEDIGR	dummy de interacción, producto de la duración logaritmizada de tomar medicamentos y perten
MEDI_KOST	costos de los medicamentos de Parkinson en €/día
PARK_DIA	cantidad de meses después del diagnóstico al momento de la encuesta
PARK_MEDI	cantidad de meses después de empezar a tomar medicamentos
RAT1	puntuación en la valoración 1 (movimientos involuntarios)
RAT2	puntuación en la valoración 2 (sintomática general de Parkinson)
RAT3	puntuación en la valoración 3 (estado de ánimo del paciente)

## Apéndice matemático

Sea

$$y_i = \text{MEDI\_KOST}_i, x_{1i} = \text{PARK\_MEDI}_i, D_i = \text{GR}, D_i \cdot x_{1i} = \text{PARK\_MEDIGR}_i, \\ x_{2i} = \text{ALTER}$$

En general:

$$(I) \quad y_i = \alpha + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i} \quad \text{el model a estimar}$$

$$\hat{y}_i = \hat{\alpha} + \hat{\beta}_1 x_{1i} + \hat{\beta}_2 x_{2i} + \hat{u}_i \quad \text{el model estimado}$$

mit  $i = 1 \dots N$

A causa de la fracción estructural en el parámetro de aumento de  $x_1$  resulta aquí:

$$(II) \quad y_i = \alpha + (\beta_1 + \delta D_i) x_{1i} + \beta_2 x_{2i}$$

$$\hat{y}_i = \hat{\alpha} + (\hat{\beta}_1 + \hat{\delta} D_i) x_{1i} + \hat{\beta}_2 x_{2i} + \hat{u}_i$$

Nota:  $\delta$  indica aquí el parámetro de aumento del *dummy* de interacción  $D \cdot GR$ .

La relación básica no es lineal, como exige la estimación de Kleinst-Quadrate. En vez de eso, hay una relación logaritmizada. Por lo tanto tiene que haber una transformación logarítmica, antes de que se pueda aplicar el método KQ.

Entonces sigue:

$$(III) \quad \ln y_i = \alpha + (\beta_1 + \delta D_i) \ln x_{1i} + \beta_2 \ln x_{2i}$$

para los dos grupo resulta respectivamente:

$$(IV) \quad \ln y_{KGi} = \alpha + \beta_1 \ln x_{1i} + \beta_2 \ln x_{2i} \quad \text{para el grupo de control}$$

$$\ln y_{TGi} = \alpha + (\beta_1 + \delta D_i) \ln x_{1i} + \beta_2 \ln x_{2i} \quad \text{para el grupo de terapia}$$

Como ahora la relación vuelve a ser lineal, se puede aplicar el método KQ. Para la deducción del coeficiente se recurre otra vez a un caso general (I). El sentido del método Kleinsten-Quadrate está en la minimización de la suma de las distancias cuadradas entre el valor estimado  $\hat{y}$  y el valor realmente observado  $y$ . Entonces resulta de función final:

$$\min S_{\hat{u}\hat{u}} = \sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^N \hat{u}_i^2 \quad . \quad S_{\hat{u}\hat{u}} \text{ significa la suma de los cuadrados de residuos con}$$

$$\hat{u}_i = y_i - \hat{y}_i = y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}_1 x_{1i} - \hat{\beta}_2 x_{2i} .$$

De esa forma, las tres condiciones de primer orden son los siguientes:



$$\frac{\partial S_{\hat{\alpha}}}{\partial \hat{\alpha}} = 0, \frac{\partial S_{\hat{\beta}_1}}{\partial \hat{\beta}_1} = 0, \frac{\partial S_{\hat{\beta}_2}}{\partial \hat{\beta}_2} = 0$$

Para que se pueda diseñar la deducción de las ecuaciones normales de forma clara y entendible, se presta nombrar a las variaciones de las variables individuales p.ej.  $S_{11}$  para  $x_1$ , y de utilizar la simplificación siguiente:

$$S_{11} = \sum x_{1i}^2 - N\bar{x}_1^2$$

$\bar{x}_1$  significa el valor medio de  $x_1$ . En analogía funciona para  $x_2$  y  $y$ .

$$\frac{\partial S_{\hat{\alpha}}}{\partial \hat{\alpha}} = \sum 2(y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}_1 x_{1i} - \hat{\beta}_2 x_{2i}) \cdot (-1) = 0$$

$$\frac{\partial S_{\hat{\beta}_1}}{\partial \hat{\beta}_1} = \sum 2(y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}_1 x_{1i} - \hat{\beta}_2 x_{2i}) \cdot (-x_{1i}) = 0$$

$$\frac{\partial S_{\hat{\beta}_2}}{\partial \hat{\beta}_2} = \sum 2(y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}_1 x_{1i} - \hat{\beta}_2 x_{2i}) \cdot (-x_{2i}) = 0$$

Después de algunas transformaciones algebraicas resulta aplicando las simplificaciones de las variables:

$$(V) \sum y_i = N\hat{\alpha} + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i} + \hat{\beta}_2 \sum x_{2i}$$

$$(VI) \sum x_{1i} y_i = \hat{\alpha} \sum x_{1i} + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i}^2 + \hat{\beta}_2 \sum x_{1i} x_{2i}$$

$$(VII) \sum x_{2i} y_i = \hat{\alpha} \sum x_{2i} + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i} x_{2i} + \hat{\beta}_2 \sum x_{2i}^2$$

Después de dividir (V) por N, resulta para el valor estimado del parámetro de nivel  $\alpha$ :

$$\hat{\alpha} = \bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x}_1 - \hat{\beta}_2 \bar{x}_2$$

A causa de  $\bar{y} = (1/N) \sum y_i$ ,  $\bar{x}_1 = (1/N) \sum x_{1i}$ ,  $\bar{x}_2 = (1/N) \sum x_{2i}$  resulta después de poner en

(VI) y (VII):

$$\sum x_{1i} y_i = N\bar{x}_1(\bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x}_1 - \hat{\beta}_2 \bar{x}_2) + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i}^2 + \hat{\beta}_2 \sum x_{1i} x_{2i}$$

$$\sum x_{2i} y_i = N\bar{x}_2(\bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x}_1 - \hat{\beta}_2 \bar{x}_2) + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i} x_{2i} + \hat{\beta}_2 \sum x_{2i}^2$$

y finalmente hacia:

$$S_{1y} = \hat{\beta}_1 S_{11} + \hat{\beta}_2 S_{12}$$

$$S_{2y} = \hat{\beta}_1 S_{12} + \hat{\beta}_2 S_{22}$$

con  $S_{1y}$  de la covariación entre  $y$  y  $x_1$  y  $S_{2y}$  de la covariación de  $y$  y  $x_2$ .

Por lo tanto, las ecuaciones de definición para los coeficientes de los parámetros de aumento:

$$\hat{\beta}_1 = \frac{S_{22}S_{1y} - S_{12}S_{2y}}{S_{11}S_{22} - S_{12}^2}$$

$$\hat{\beta}_2 = \frac{S_{11}S_{2y} - S_{12}S_{1y}}{S_{11}S_{22} - S_{12}^2}$$

Para facilitar una interpretación de los coeficientes estimados en el caso de la función logarítmica, hay que retransformar la ecuación (III) mediante exponenciación. El resultado es la función (VIII):

$$(VIII) \ y_i = e^{\alpha} \cdot x_{1i}^{(\delta D_i + \beta_1)} \cdot x_{2i}^{\beta_2}$$

$$\text{mit } D_i = \begin{cases} 0 & \text{wenn Kontrollgruppenmitglied} \\ 1 & \text{wenn Therapiegruppenmitglied} \end{cases}$$

## **Literatura y fuentes en internet**

*Auer, v. L.*, (2005) Ökonometrie – Eine Einführung, 3. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg

*Bleymüller, J., Gehlert, G., Gülicher, H.* (2000), Statistik für Wirtschaftswissenschaftler, 12. Auflage, Verlag Vahlen

*Jarque, C.M., Bera, A.K.* (1987), A Test for Normality of Observations and Regression Residuals, International Statistic Review, 55, 163 –177

*Krugman, P.R., Obstfeld, M.*, (2003), Internationale Wirtschaft – Theorie und Politik, Auszug aus Mancur Olsen, „The Logic of Collective Action“, Cambridge: Harvard University Press, 1965, 6. Auflage, Pearson Studium

*Statistisches Bundesamt* (2005), 28.08.2006, Gesundheitsausgaben nach Leistungsarten, <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab5.php>