



UNED

Escuela Técnica Superior de Ingeniería Informática

Máster en Inteligencia Artificial Avanzada:
Fundamentos, Métodos y Aplicaciones

**Análisis de coste-efectividad
en OpenMarkov.
Aplicación al implante coclear
bilateral pediátrico en España**

Jorge Pérez Martín

Director:
Prof. Francisco Javier Díez Vegas

Madrid - Septiembre 2015

Resumen

El uso de implantes cocleares es, a día de hoy la terapia más efectiva para el tratamiento de la sordera severa y profunda. Diferentes estudios han demostrado que el implante coclear unilateral es coste-efectivo en niños y en adultos. Investigaciones recientes indican que el implante coclear bilateral (un implante en cada oído) es coste-efectivo en niños, pero el grado de incertidumbre sigue siendo elevado. El objetivo de este estudio consiste en determinar con la mayor precisión posible si el implante coclear bilateral pediátrico es coste-efectivo. Con este fin se ha construido un modelo gráfico probabilista que representa los sucesos que pueden producirse a lo largo de la vida del usuario, su impacto en la calidad de vida y los costes asociados, distinguiendo los costes que cubre el sistema nacional de sanidad de los que en España asumen los usuarios y sus familias.

La construcción y la evaluación del modelo se han realizado con la herramienta de software libre OpenMarkov, desarrollada en Centro de Investigación sobre Sistemas Inteligentes de Ayuda a la Decisión (CISIAD) de la UNED, para lo cual se han añadido nuevas funcionalidades y se han extendido algunas de las ya existentes.

Varios estudios han estimado que la disposición a pagar (también conocida como “umbral de coste-efectividad”) implícitamente utilizada por el sistema de sanidad español si sitúa entre entre 30.000 y 35.000 € por año de vida ajustado en calidad (AVAC). Según los resultados de nuestro modelo, la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) del implante simultáneo frente al unilateral para niños de un año de edad es de 12.133 €/AVAC, lo cual implica que conviene poner dos implantes todos los que los necesitan. El análisis de sensibilidad confirma esta conclusión, pues para un umbral de 30.000 €/AVAC la probabilidad de que esta intervención sea coste-efectivo alcanza el 98%. Incluso en el caso de que el sistema nacional de salud asumiera los costes que en nuestro país cubren actualmente las familias, la intervención seguiría siendo coste-efectiva, con una RCEI de 17.263 €/AVAC y una probabilidad del 94%. La implantación debe hacerse de forma simultánea, es decir, en una sola operación quirúrgica, porque la implantación secuencial tiene la misma efectividad pero mayor coste para el sistema sanitario y para la familia. Nuestro modelo no es capaz de estimar la RCEI para niños mayores de un año porque la efectividad depende de muchos factores, principalmente de la edad actual, cuándo apareció la sordera, cuándo fue diagnosticada y, en su caso, cuándo se realizó el primer implante.

Este modelo estará disponible públicamente para que otros investigadores puedan reproducir los resultados y adaptarlo a otros contextos. En particular, sería interesante analizar la RCEI en adultos y en otros países.

Palabras clave

Implante coclear bilateral. Análisis de coste-efectividad. Análisis de sensibilidad. Modelos gráficos probabilistas. Diagramas de influencia. Modelos de Markov.

Abstract

Cochlear implantation is nowadays the most effective therapy for the treatment of severe to profound deafness. Different studies have found that unilateral cochlear implantation is cost-effective in both children and adults. Recent research has shown that bilateral cochlear implantation (an implant in each ear) is cost-effective in children, but the degree of uncertainty is still high. The goal of this study is to determine as precisely as possible whether pediatric bilateral cochlear implantation is cost-effective. In order to accomplish it, we have built a probabilistic graphical model that represents the events that may occur during the life of a cochlear implant user, their impact on quality of life and their associated costs, distinguishing those covered by the national health system from those that in Spain are covered by users and their families.

We have built and evaluated the model with the open source software OpenMarkov, developed by the Research Centre for Intelligent Decision-Support Systems (CISIAD) at UNED, and for this purpose we have created new functionalities and extended some of those already existing.

Several studies have estimated that the willingness to pay (also called “cost-effectiveness threshold”) implicitly used by the Spanish health system lies between 30.000 and 35.000 € per quality-adjusted life year (QALY). According to the results of our model, the incremental cost-effectiveness ratio of simultaneous bilateral implantation with respect to unilateral implantation for one-year-old children is 12.133 €/QALY), which implies that all those needing two implants should receive them. The sensitivity analysis confirms this conclusion, since for a threshold of 30.000 €/AVAC the probability that bilateral implantation is cost-effective reaches 98%. Even if the national health system covered the costs that in our country are currently paid by users and their families, the intervention would still be cost-effective, with an ICER of 17.263 €/QALY and a probability of 94%. Implantation should be done simultaneously, i.e., in one surgery, because sequential implantation has the same effectiveness but is more expensive. Our model is not able to estimate the ICER for children older than one year because the effectiveness depends on many factors, mainly on the current age, the age at the onset of deafness, when it was diagnosed and, if the child already has an implant, when he/she received it.

Our model will be publicly available so that other researchers can reproduce the results and adapt it to other contexts. In particular, it would be interesting to analyse the ICER for adults and in other countries.

Keywords

Bilateral cochlear implantation. Cost-effectiveness analysis. Sensitivity analysis. Probabilistic graphical models. Influence diagrams. Markov models.

Agradecimientos

Querría dar las gracias a todas aquellas personas que me han apoyado a lo largo de este último año. Esta experiencia no habría sido lo mismo sin todos y cada uno de vosotros.

A mi director de trabajo de fin de máster, el profesor Francisco Javier Díez Vegas, por darme su apoyo y consejo no sólo en lo concerniente a este trabajo sino en respecto a mi desarrollo profesional. A mi compañero y amigo Miguel Artaso, que con su paciencia y comprensión ha hecho siempre el día a día un poquito más liviano. A todos los integrantes del CISIAD: a Manuel Arias y sus temáticas de conversación, que hacían que cada día visitásemos un nuevo universo; a Íñigo Bermejo por su infinita sabiduría; a Manuel Luque, con el que hice mi primera videoconferencia de trabajo internacional; y a Emilio, que me ha demostrado que cualquier tema puede ser interesante si se utiliza la metodología adecuada.

También querría agradecer al fabricante de implantes cocleares MED-EL por haber financiado este estudio, gracias a la cual he podido trabajar en el CISIAD y conocer a todas estas maravillosas personas.

Por otro lado, doy las gracias a D. Manfred Pieber y a D^a Jone Gerdvilaite, de MED-EL, y D. Javier García, de GAES, por habernos aportado datos y referencias bibliográficas que nos han ayudado en la construcción del modelo, así como a todos los alumnos de la UNED que participaron en la encuesta realizada por Miguel Artaso y Javier Díez, de la cual hemos obtenido las estimaciones de calidad de vida.

Gracias a mi familia, porque desde pequeño siempre me han animado a perseguir mis sueños y a luchar por aquello que quiero, dándome en todo momento la ayuda y medios de los que han dispuesto. Por último, pero no menos importante, gracias a Marta porque en los momentos más estresantes has supuesto un refugio inamovible.

Índice general

Índice de figuras	IV
Índice de tablas	V
1. Introducción	1
1.1. Análisis de coste-efectividad	1
1.2. Implantes cocleares	2
1.2.1. Audición e hipoacusia	2
1.2.2. Funcionamiento del implante coclear	4
1.3. Motivación	5
1.4. Objetivos	6
1.5. Metodología	7
2. Estado del arte	9
2.1. Modelos gráficos probabilistas (MGPs)	9
2.1.1. Definiciones básicas	9
2.1.2. Redes bayesianas	10
2.1.3. Diagramas de influencia	11
2.1.4. Diagramas de influencia markovianos	13
2.2. Análisis de coste-efectividad (ACE)	16
2.2.1. Medición de la calidad de vida	16
2.2.2. Comparación de intervenciones	18
2.2.3. Disposición a pagar	19
2.3. Estudios previos de coste-efectividad del ICB	19
3. Análisis de coste-efectividad con OpenMarkov	25
3.1. Implementación de los diagramas de influencia markovianos	25
3.2. Modelos multicriterio	28
3.3. Análisis: RCEI e intervenciones óptimas	31
3.4. Evolución temporal de las variables	33

3.5. Análisis de sensibilidad	34
3.5.1. Análisis de sensibilidad determinista	36
3.5.2. Análisis de sensibilidad probabilista	37
4. Coste-efectividad del ICB	41
4.1. Construcción del modelo de Markov	41
4.2. Análisis de coste-efectividad	46
4.2.1. Perspectiva del sistema sanitario	47
4.2.2. Perspectiva social	48
4.3. Análisis de sensibilidad	49
4.3.1. Perspectiva del sistema sanitario	50
4.3.2. Perspectiva social	52
4.4. Discusión	53
5. Conclusión	59
5.1. Conclusiones	59
5.1.1. Análisis de coste-efectividad con OpenMarkov	59
5.1.2. Coste-efectividad del ICB	60
5.2. Trabajo futuro	61
5.2.1. Futuros desarrollos en OM	61
5.2.2. Ampliación del estudio de coste-efectividad	62
Apéndice A: Parámetros del modelo	63
Probabilidades	63
Costes y efectividad	63
Bibliografía	67
Bibliografía	71

Índice de figuras

1.1. Esquema de la tonotopía coclear.	3
1.2. Estructura del implante coclear	4
2.1. Red bayesiana para el diagnóstico de las causas de la disnea	10
2.2. Diagrama de influencia para el análisis de coste-efectividad	12
2.3. Representación del modelo de Chacellor mediante un DIM	14
2.4. Dominancia extendida de A y B sobre D.	19
2.5. Resultados del estudio de la enfermedad de reflujo gastro-esofágico	20
2.6. Curva de aceptabilidad de tres posibles intervenciones para la fatiga crónica	21
3.1. Representación del modelo del VIH mediante un DIM	27
3.2. Criterios de decisión de la red.	28
3.3. Opciones de inferencia de la evaluación unicriterio.	29
3.4. Opciones de inferencia de la evaluación multi-criterio.	30
3.5. Potencial de tipo árbol.	30
3.6. Diálogo de selección de escenario.	31
3.7. Intervalos de coste-efectividad e intervenciones asociadas.	32
3.8. Análisis de coste-efectividad condicionado en <i>Therapy type</i>	32
3.9. Evolución temporal de la variable <i>State</i>	33
3.10. Evolución temporal de la combinación dos estados de la variable <i>State</i> . .	35
3.11. Evolución temporal del nodo <i>Drug cost</i>	36
3.12. Diagrama de influencia para el análisis de coste-efectividad	37
3.13. Variable <i>Health State</i> y sus incertidumbres.	38
3.14. Análisis de sensibilidad con OpenMarkov.	39
3.15. Análisis de sensibilidad probabilista de coste-efectividad.	39
4.1. Modelo de coste-efectividad del ICB.	43
4.2. Tratamiento de la muerte natural.	44

4.3. Suceso de fallo del dispositivo externo del segundo implante.	46
4.4. Suceso de fallo del dispositivo interno del segundo implante.	46
4.5. Resultados del análisis de coste-efectividad, perspectiva del sistema sanitario.	48
4.6. Intervenciones fronterizas, perspectiva del sistema sanitario.	48
4.7. Resultados del análisis de coste-efectividad, perspectiva social.	49
4.8. Intervenciones fronterizas, perspectiva social.	49
4.9. Gráfico de dispersión para la perspectiva del sistema sanitario.	51
4.10. Curva de aceptabilidad - Perspectiva del sistema sanitario.	52
4.11. Valor esperado de información perfecta - Perspectiva del sistema sanitario.	53
4.12. Plano de coste-efectividad - Perspectiva social.	54
4.13. Curva de aceptabilidad - Perspectiva social.	55
4.14. Valor esperado de información perfecta - Perspectiva social.	56

Índice de cuadros

2.1. AVAC incremental del ICB con respecto al ICU.	17
2.2. Resumen de los estudios previos de coste-efectividad del ICB.	22
4.1. Incremento en calidad de vida del ICB con respecto al ICU.	55

Capítulo 1

Introducción

1.1. Análisis de coste-efectividad

El objetivo de un sistema nacional de salud consiste en mejorar las condiciones sanitarias de la población, persiguiendo que cada uno de sus individuos cuente con un estado de salud perfecto. Sin embargo los recursos son limitados y no permiten cubrir todas las necesidades sanitarias. Dada esta limitación se hace imprescindible decidir qué tratamientos se deben aplicar con el presupuesto disponible.

Durante muchos años, en el campo de la medicina, la toma de decisiones se ha basado en evaluaciones subjetivas. Así los pacientes podían recibir o no una terapia dependiendo de factores sociales, geográficos, económicos, políticos, etc. En la búsqueda de un sistema de evaluación objetivo, se han desarrollado diversas técnicas que ofrecen información útil para la toma de decisiones. Para poder realizar estudios comparativos es necesario disponer de los costes y beneficios asociados a las intervenciones. Aunque existía una medición de los costes en unidades monetarias era importante definir una medida de beneficio o efectividad que cuantificase la bondad de una intervención. La primera aproximación consideró el beneficio para la salud en unidades monetarias (Drummond et al., 2005); esta medida fue considerada demasiado insensible, lo que ha derivado en la aparición de otras medidas que representan tanto la efectividad de la intervención como el beneficio para el paciente.

El análisis de coste-efectividad (ACE) es un método de evaluación económica en el que el beneficio se identifica con una medida de la salud del paciente. A pesar de que la efectividad varía en función de los parámetros considerados, un método para identificar la efectividad es a través de la esperanza de vida ajustada por calidad (quality adjusted life expectancy, QALE), denominada también utilidad. Esto derivó en el análisis de

coste-utilidad (ACU), una forma particular del ACE. El ACU es calculado teniendo en cuenta el tiempo de esperanza de vida del individuo, ponderando cada instante del tiempo mediante un número, normalmente entre cero (muerte) y uno (salud perfecta), que representa la calidad de vida. La unidad que se utiliza en este tipo de análisis es el año de vida de ajustado en calidad (AVAC) (quality-adjusted life year, QALY). En el momento actual prácticamente la totalidad de los ACEs son ACUs, por lo que ambos términos pueden considerarse sinónimos en la práctica. Para este trabajo se utilizará el término ACE para referirse al ACU.

1.2. Implantes cocleares

1.2.1. Audición e hipoacusia

La cóclea es una estructura en forma espiral situada en el laberinto óseo dentro del oído interno. Se divide en tres compartimentos por medio de dos membranas, la membrana de Reissner y la membrana basilar. En la parte superior de la membrana basilar se encuentra el órgano de Corti, que es el responsable del sentido de la audición. Este órgano contiene la células sensoriales responsables de convertir las ondas mecánicas en señales eléctricas que se transmiten al cerebro.

Estas células, denominadas células ciliadas debido a que contienen estereocilios—apéndices singulares que recuerdan a los cilios pero que no producen movimiento—, responden al movimiento de la membrana basilar.

Cuando la presión del sonido mueve los fluidos del oído interno, la membrana basilar se deformará en una zona concreta, dependiendo de la frecuencia del sonido: las frecuencias bajas actuarán cerca del ápex mientras que las frecuencias más altas lo harán más cerca a la base, como puede observarse en la figura 1.1.

La sordera o hipoacusia es uno de los trastornos de la salud crónico más común: afecta a más de 250 millones de personas en el mundo. Esta disminución de la capacidad auditiva suele estar ligada a la edad, pero también afecta a los sectores más jóvenes de la población. Se estima que uno de cada 1.000 niños nace con una sordera severa o profunda. La sordera puede venir derivada de infecciones, traumatismos, trastornos auditivos hereditarios, enfermedades autoinmunes, reacciones adversas a medicamentos, problemas circulatorios, tumores, enfermedades neurológicas (como la esclerosis múltiple) u otras enfermedades del oído interno (por ejemplo, el síndrome de Ménière).

Existen diferentes clasificaciones de la sordera. En nuestro caso únicamente utilizaremos la clasificación cuantitativa para diferenciar los niveles de sordera entre normoaudición—

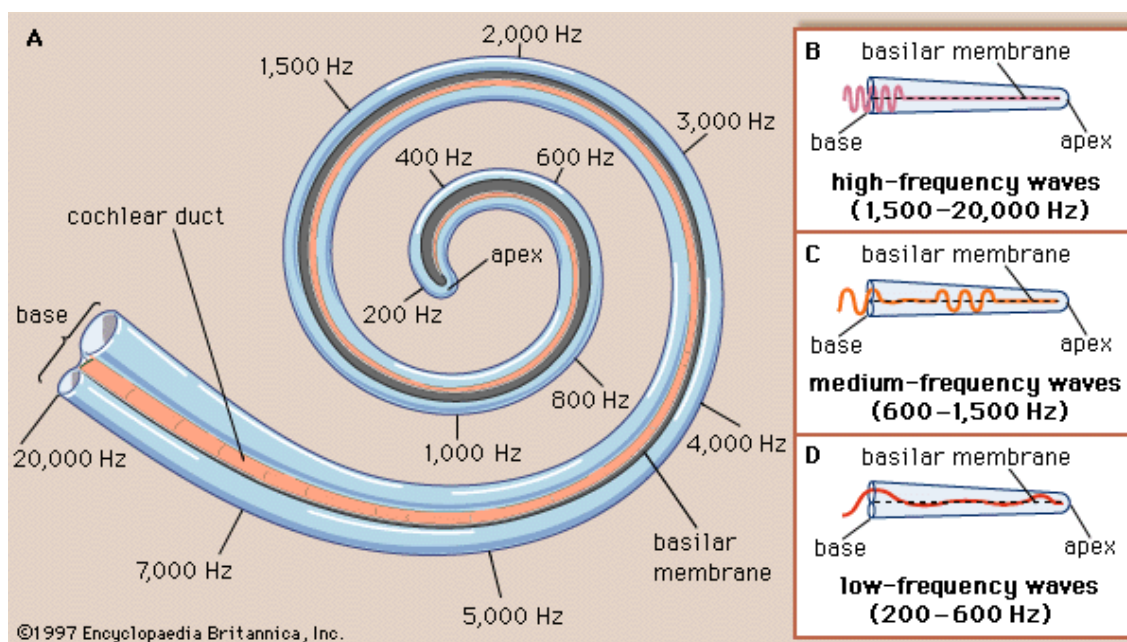


Figura 1.1: Esquema de la tonotopía coclear.

audición normal—e hipoacusia leve, moderada, severa y profunda (Davis & Silverman, 1970).

La sordera influye de forma significativa en el desarrollo social y en el aprendizaje de una persona, especialmente si se produce de forma previa al desarrollo de la capacidad lingual (sordera pre-locutiva). Un individuo con sordera no solo requerirá de un mayor esfuerzo de adaptación en su vida cotidiana, sino que necesitará de elementos de refuerzo adicionales, como el aprendizaje de la lengua de signos o los sistemas de alerta que permitan identificar algunos sonidos.

Existen multitud de técnicas y tecnologías que permiten recuperar parte de la audición a personas con hipoacusia, sin embargo la efectividad de estas puede variar ampliamente en función de la etiología de la sordera, pudiendo ser en algunos casos totalmente inefectivas.

Los audífonos son aparatos externos que permiten amplificar los sonidos recibidos. Su coste es relativamente barato y cuando la sordera es escasa o leve muestran resultados muy eficaces.

Sin embargo, la sordera permanente más común es la neurosensorial, cuya causa más frecuente es el daño en la estructura interna de la cóclea. En general, la pérdida de audición está relacionada con daños en las células ciliadas de la cóclea. Los estereocilios o incluso las propias células pueden encontrarse dañados o destruidos.

Para este tipo de hipoacusias graves el implante coclear ha demostrado ser mucho

más efectivo. La pérdida de capacidad auditiva por daños en la cóclea también dificulta la comprensión de los sonidos, pudiendo percibirse de forma distorsionada o amortiguada. También puede ocasionar efectos dispares en función de la intensidad o la frecuencia del sonido, pudiendo escuchar claramente algunos sonidos y no otros (de mayor o menor frecuencia o intensidad).

1.2.2. Funcionamiento del implante coclear

El implante coclear es una tecnología que permite recuperar la audición en casos de sordera severa y profunda. Consta de una parte interna, que se implanta quirúrgicamente, y una parte externa, como puede observarse en la figura 1.2. La parte externa está formada por un micrófono, que captura los sonidos del entorno, un procesador de voz, que convierte la señal analógica de las ondas sonoras en señales digitales y las envía mediante una bobina por inducción al receptor-estimulador implantado bajo la piel.



Figura 1.2: Estructura del implante coclear (C). La parte externa (A), compuesta del micrófono y el procesador de voz (1) así como de la bobina (2). La parte interna (B) formada por el receptor-estimulador (3) y el array de electrodos (4).

La parte interna consta del receptor-estimulador, que decodifica las señales transmitidas por el procesador externo, y del array de electrodos, que recibe la información ya decodificada en forma de patrón y estimula, mediante los electrodos, las células ciliadas.

El array de electrodos se sitúa a lo largo de la espiral de la cóclea. En la actualidad, el número de electrodos va de 12 a 22, dependiendo del fabricante. Cada uno de ellos estimulará un conjunto de células del nervio auditivo y, por tanto, será el responsable de una banda de frecuencia determinada. Para lograr este efecto se hace uso de filtros de paso banda que asignan cada tramo del espectro a su correspondiente canal.

1.3. Motivación

El primer implante coclear multicanal—con más de un electrodo en el array—se implantó en 1976 en el hospital Saint-Antoine de Paris (Chouard et al., 1977). En 1984 la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos autorizó el implante coclear en adultos y en 1990 en niños. El primer implante bilateral (ICB, es decir, un aparato implantado en cada oído) se realizó en 1996¹. Desde entonces el ICB se ha hecho cada vez más frecuente, aunque con una utilización muy desigual en cada país.

Los niños que llevan implante unilateral tienen mayor dificultad para comprender el lenguaje, incluso con ruido leve, y el esfuerzo de concentración necesario hace que se encuentren cansados al final del día (Summerfield et al., 2003). En cambio, el ICB aumenta sensiblemente la comprensión del lenguaje oral en niños y en adultos, especialmente en las conversaciones de grupo y en ambientes ruidosos (Peters, 2006). Además, el ICB permite identificar el origen del sonido, lo cual aumenta la seguridad vial (al cruzar una carretera, al montar en bicicleta, al conducir un coche...). También facilita la integración de los niños en el aula y mejora el rendimiento escolar: En 1986 se demostró que los niños con pérdida de audición unilateral tenían una probabilidad 10 veces mayor de suspender un curso (Bess, 1986); en Bélgica se comprobó en 2007 que el 100 % de los niños con IC bilateral estudiaban en escuelas ordinarias, mientras que el 46 % de los que llevaban un implante unilateral asistían a colegios para sordos (De Raeve, 2007) . Por otro lado, el ICB permite a la persona seguir oyendo cuando una de las baterías se agota, cuando se estropea uno de los dos procesadores o cuando falla la parte interna del implante. En algunos casos ha sido necesario retirar la parte interna del implante y no se ha podido reimplantar en el mismo oído; si el otro no se ha desarrollado por no haber recibido nunca estimulación acústica, el segundo implante tendría entonces una eficacia muy reducida.

Por todo ello los principales grupos de expertos, principalmente en Estados Unidos y Reino Unido, recomiendan sin lugar a dudas el ICB pediátrico (Offeciers et al., 2005; Peters, 2006; Balkany et al., 2008; Papsin & Gordon, 2008) y algunos de ellos incluso consideran que podría ser coste-efectivo para ciertos grupos de adultos.

Sin embargo, los estudios de coste-efectividad no han llegado a demostrar de forma inequívoca la eficiencia del ICB. El primer estudio sobre el tema concluyó que el ICB no es coste-efectivo para adultos (Summerfield et al., 2003). Después, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) encargó un estudio que, a partir de una

¹ <http://www.medel.com/about-Med-el/>.

revisión sistemática de la literatura y de la construcción de un modelo de Markov (basado en los estudios previos (Summerfield et al., 2006)), concluyó que el ICB podría ser coste-efectivo en niños, pero con mucha incertidumbre (Bond et al., 2007). Desde entonces todos los niños británicos que lo necesitan reciben un ICB simultáneo (es decir, en una sola operación quirúrgica), aunque por motivos de equidad se admite la posibilidad de un nuevo implante para quienes han recibido el primero antes de esa fecha y aún pueden beneficiarse del segundo (NICE, 2009).

Posteriormente otro análisis realizado en Estados Unidos concluyó que el ICB es claramente coste-efectivo tanto en adultos como en niños (Bichey & Miyamoto, 2008). Un estudio más reciente y mucho más elaborado, realizado también en Reino Unido (Summerfield et al., 2010), concluyó igualmente que el ICB es coste-efectivo para niños, pero con un alto grado de incertidumbre, pues según el análisis de sensibilidad la probabilidad de que el segundo implante sea coste-efectivo es solamente del 48 %.

Nuestro grupo de investigación redactó un documento que reunía la evidencia científica acerca de la efectividad y coste-efectividad del ICB. Este documento fue presentado por dos asociaciones relacionadas con la sordera, Clave² y t-oigo³, al Ministro de Salud de España en Septiembre de 2014⁴.

El 8 de Julio de 2015, el Ministro de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de de España aprobó la cobertura sanitaria para el implante coclear bilateral, no solo para niños si no también para adultos⁵.

Sin embargo, muchos expertos todavía dudan de que el ICB es coste-efectivo y, en el contexto de crisis económica, la evaluación individualizada de cada caso mencionada en la nueva ley puede ser utilizada como argumento para denegar el segundo implante a un paciente. Por este motivo creemos que el estudio realizado en este trabajo de fin de máster puede ser beneficioso para resolver estas dudas y demostrar que el ICB es coste-efectivo para niños y para adultos.

1.4. Objetivos

Los objetivos que se pretenden alcanzar en este estudio son:

1. Incrementar las funcionalidades de OpenMarkov relativas al análisis de coste-efectividad.

² www.oiresclave.org.

³ <http://www.t-oigo.com>.

⁴ www.ia.uned.es/~fjdiez/implante-coclear/alegaciones-implante-coclear.pdf.

⁵ www.boe.es/boe/dias/2015/07/08/pdfs/B0E-A-2015-7629.pdf.

2. Construir un modelo que permita realizar un análisis de coste-efectividad desde dos puntos de vista: el del sistema nacional de sanidad (SNS) español (incluyendo sólo los costes directos, como el aparato, la cirugía, etc.); y el de toda la sociedad (incluyendo también los costes asumidos por el usuario y su familia).
3. Realizar un análisis de coste-efectividad que contribuya a la homogeneización de las políticas sanitarias de las comunidades autónomas de España relativas al implante coclear pediátrico.

1.5. Metodología

Para cumplir con los objetivos señalados se ha construido un diagrama de influencia markoviano (DIM) (Markov influence diagram, MID) que contiene tres tipos de nodos—probabilidad, decisión y utilidad—conectados por enlaces causales. El nodo que representa la decisión principal puede tomar tres valores u opciones: implante coclear unilateral (ICU), implante coclear bilateral (ICB) simultáneo o ICB secuencial. En el modelo aparecen múltiples nodos de probabilidad que representan la evolución temporal del paciente y los posibles riesgos: muerte natural, elección de no utilizar el implante, fallos en los dispositivos externos o internos, complicaciones graves, explantación, etc.

Los nodos de utilidad están asociados a uno de los criterios considerados: efectividad, cuya medida vendrá expresada en años de vida ajustados por calidad (AVAC); los costes para el sistema sanitario de salud: cirugía, coste de los dispositivos internos y externos en el momento de la implantación, reemplazo del dispositivo externo o interno, etc.; y los costes para los propios usuarios y sus familiares (costes sociales): reemplazo de cables y baterías, reparación de la bobina, micrófono y procesador, etc. Esta distinción de los criterios nos permitirá realizar el análisis de coste-efectividad teniendo en cuenta diferentes perspectivas.

El parámetro más sensible de cualquier modelo de coste-efectividad para el implante coclear bilateral es el incremento de la calidad de vida. Este parámetro se extrae de un trabajo paralelo realizado en la Universidad Nacional de Educación a Distancia (UNED) por Artaso & Díez (2015). Este estudio realizó una encuesta de población general que, mediante diferentes técnicas permitía medir el incremento en AVAC del ICB frente al ICU. Para construir nuestro modelo hemos utilizado los resultados extraídos de aplicar el método de compromiso temporal (Time-Trade-Off, TTO), una herramienta ampliamente utilizada en el campo de la economía de la salud para determinar la calidad de vida de un paciente. Es importante señalar que esta medida es significativamente superior a la

estimada en estudios previos pero inferior a la obtenida en el estudio de Artaso & Díez (2015) con otras técnicas de elicitación.

Una vez construido el modelo, se ha realizado el análisis de coste-efectividad mediante OpenMarkov⁶, incluyendo el análisis de sensibilidad probabilista para los parámetros que tienen una mayor variabilidad o incertidumbre.

⁶ www.openmarkov.org.

Capítulo 2

Estado del arte

2.1. Modelos gráficos probabilistas (MGPs)

2.1.1. Definiciones básicas

Los modelos gráficos probabilistas (MGPs) utilizan la representación gráfica para indicar algunas de las relaciones de independencia de una distribución de probabilidad conjunta.

Un grafo $G = (N, A)$ consta de una serie de nodos N y un conjunto de aristas A . Una arista es una relación binaria entre dos nodos (X, Y) , donde $X, Y \in N$ y $X \neq Y$. Una arista es dirigida si X e Y están ordenados en (X, Y) y generalmente se representa como $X \rightarrow Y$. Nos referiremos a las aristas dirigidas como arcos o enlaces. Si cada enlace en A es dirigido, entonces G es un grafo dirigido, mientras que si todos los enlaces son no dirigidos, entonces G es un grafo no dirigido.

Un camino es un conjunto ordenado de enlaces representado mediante los nodos que crean dichos enlaces $\{X_0, X_1, \dots, X_n\}$. De esta forma cada par de nodos conforman un enlace; por ejemplo, X_1 es el nodo destino del enlace $X_0 \rightarrow X_1$ y a su vez el nodo origen del enlace $X_1 \rightarrow X_2$. Si todos los enlaces del camino son dirigidos, se dice que el camino es dirigido.

Dado un enlace dirigido $X \rightarrow Y$, decimos que X es padre de Y , e Y es hijo de X . El conjunto de padres de un nodo Y se denota como $Pa(Y)$. Los nodos para los que existe un camino dirigido a X se denominan ancestros de X , mientras que los nodos para los que existe un camino dirigido desde X se denominan descendientes de X .

Se dice que el grafo es un árbol en el caso de que cada nodo tenga un único padre, excepto el nodo raíz que no tiene padres. Los nodos terminales de un árbol se denominan

hojas.

Un ciclo es un camino donde el primer y el último nodo del camino son el mismo, es decir $X_0 = X_n$; y será un ciclo dirigido si existe un camino dirigido tal que $X_0 = X_n$. Un grafo dirigido sin ciclos dirigidos se denomina grafo dirigido acíclico (GDA).

2.1.2. Redes bayesianas

Una red bayesiana (BN) (Pearl, 1982) consta de tres elementos: un conjunto de variables aleatorias, X ; un grafo dirigido acíclico (GDA) $G = (X, A)$, en el que cada nodo representa una variable X_i ; y una distribución de probabilidad sobre X , $P(X)$, que se puede factorizar como

$$P(x) = \prod_i P(x_i \mid pa(X_i)) \quad (2.1)$$

donde las $P(x_i \mid pa(X_i))$ son las probabilidades condicionales que se obtienen a partir de $P(x)$.

En esta ecuación tendremos una probabilidad condicional por cada nodo del grafo: el nodo X_i es la variable condicionada y sus padres son las variables condicionantes. Por tanto, la definición de red bayesiana establece una relación entre el grafo y la distribución de probabilidad, pues es el grafo el que determina cómo se factoriza la probabilidad.

Cada nodo del modelo representa: una variable; los posibles estados que puede tomar esa variable; y la probabilidad condicional $P(x_i \mid pa(X_i))$. En la figura 2.1 podemos observar un ejemplo clásico de red bayesiana.

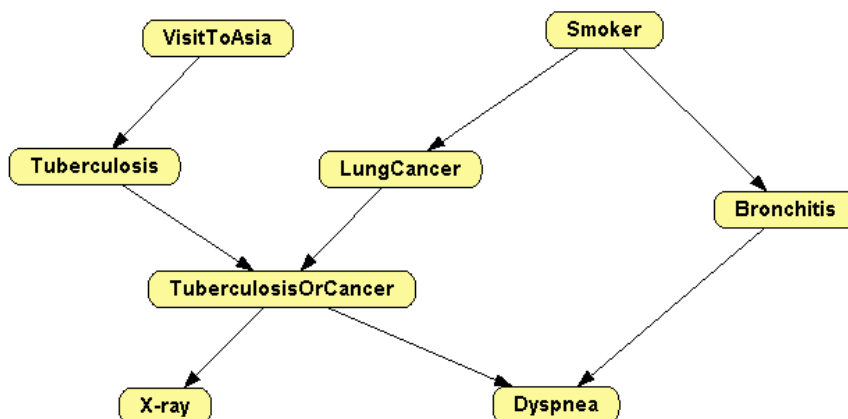


Figura 2.1: Red bayesiana para el diagnóstico de las causas de la disnea (Lauritzen & Spiegelhalter, 1988).

En la práctica puede resultar interesante conocer la probabilidad a posteriori de alguna variable de interés dado un conjunto de hallazgos. Un hallazgo es la determinación del valor de una variable a partir de un dato, por ejemplo determinar si un paciente es fumador para conocer su riesgo particularizado de cáncer de pulmón. Se define la evidencia como el conjunto de todos los hallazgos disponibles en un determinado momento o situación.

2.1.3. Diagramas de influencia

Los diagramas de influencia (Howard & Matheson, 1984) son una generalización de las redes bayesianas utilizados para modelar y resolver problemas de decisión. Se caracterizan por tener tres clases de nodos: nodos de azar N_C , nodos de decisión N_D , y nodos de utilidad N_U . Los nodos de azar representan sucesos que no pueden ser controlados por el decisor, por tanto su potencial presenta la probabilidad condicional de cada uno de los estados de su variable. Los nodos de decisión corresponden a acciones que el decisor puede controlar, como por ejemplo la decisión de aplicar o no una terapia a un paciente. Por último los nodos de utilidad representan las preferencias del decisor, es decir la ganancia o pérdida producida ante una situación concreta. Los nodos de utilidad no pueden ser padres de nodos de azar o de decisión, sin embargo la extensión de los diagramas de influencia propuesta por Tatman & Shachter (1990) permite que un nodo de utilidad sea a su vez padre de otros nodos de utilidad, este tipo de nodos de utilidad se denominan *nodos super-valor*.

Existen tres tipos de enlaces en un DI, dependiendo del tipo de nodo al que apuntan. Los enlaces hacia nodos de azar indican dependencia probabilista, al igual que en las redes bayesianas. Los enlaces hacia nodos de decisión indican la disponibilidad de información, es decir, qué variables se conocen al tomar la decisión. Los enlaces hacia nodos de utilidad indican dependencia funcional: para nodos de utilidad ordinarios representan el dominio de la función de utilidad asociada; para nodos super-valor indican que la utilidad asociada depende de las funciones de utilidad de sus padres.

También es necesario que exista un camino dirigido que incluya a todos los nodos de decisión; este camino indica el orden en el que se toman las decisiones. Ello induce una partición del conjunto de variables de azar, \mathbf{V}_c , tal que en un DI que tenga n decisiones $\{D_1, \dots, D_n\}$, la partición contiene $n + 1$ subconjuntos $\{\mathbf{C}_0, \dots, \mathbf{C}_n\}$, donde \mathbf{C}_i es el conjunto de variables del tipo C tales que existe un enlace $C \rightarrow D_i$, pero no existe ningún enlace $C \rightarrow D_j$ con $j < i$; es decir, \mathbf{C}_i representa el conjunto de variables de azar conocidas para D_i y desconocidas para las decisiones previas. Por tanto se puede

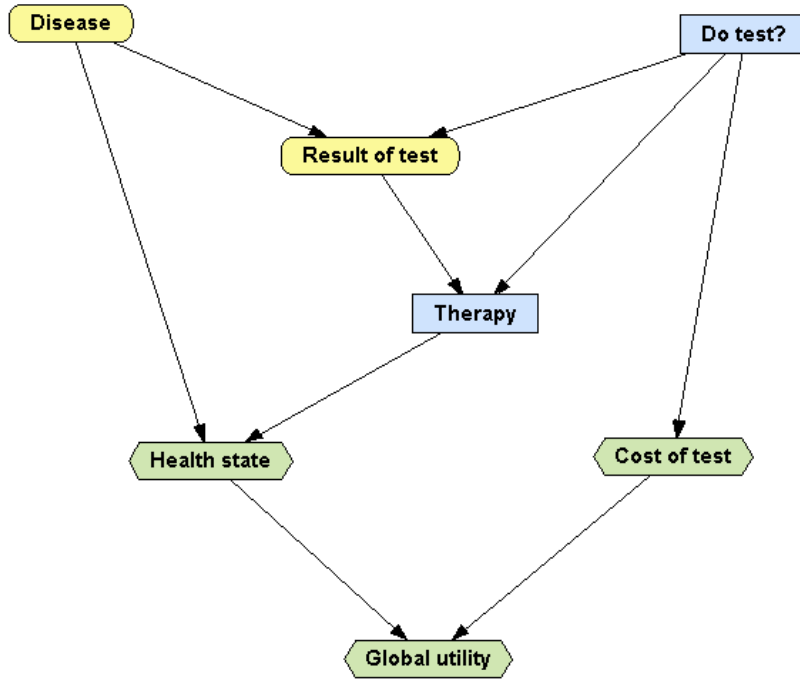


Figura 2.2: Diagrama de influencia para el análisis de coste-efectividad Arias & Díez (2014).

inducir un orden parcial \prec en $V_c \cup V_D$:

$$C_0 \prec \{D_0\} \prec C_1 \prec \dots \prec \{D_n\} \prec C_n \quad (2.2)$$

Las variables cuyo valor es conocido por el decisor al tomar la decisión D_i se denominan *predecesores informativos* de D_i y se denotan por $PredInf(D_i)$. Asumiendo la hipótesis de no-olvido, que indica que el decisor recuerda todas las observaciones previas y todas las decisiones que ha tomado, tenemos $PredInf(D_i) \subseteq PredInf(D_j) \forall i \leq j$.

La información cuantitativa que define un DI se da al asignar a cada nodo de azar C una distribución de probabilidad $P(c \mid pa(C))$ para cada configuración de sus padres (como en las redes bayesianas), asignando a cada nodo de utilidad ordinario U una función $\psi_U(pa(U))$ que asocia a cada configuración de sus padres un número real, y asignando a cada nodo super-valor una función de combinación de utilidades (generalmente la suma o la multiplicación).

El dominio de cada función U viene dado por sus predecesores funcionales, $PredFunc(U)$. En el caso de un nodo de utilidad ordinario, los predecesores funcionales serán los padres del nodo de utilidad.

Para cada configuración \mathbf{v}_D de las variables de decisión, tenemos una distribución

de probabilidad sobre las variables de azar, \mathbf{v}_C

$$P(\mathbf{v}_C : \mathbf{v}_D) = \prod_{C \in \mathbf{V}_C} P(c \mid pa(C)) \quad (2.3)$$

que representa la probabilidad de que la configuración v_C ocurra si se fijan los valores de las decisiones a v_D .

Una *política estocástica* para una decisión D es una distribución de probabilidad definida sobre D y condicionada por el conjunto de sus predecesores informativos, $P_D(d \mid PredInf(D))$. Si P_D es degenerada (consta únicamente de ceros y unos) decimos que es una política determinista. Una política determinista puede entenderse como una función π_D que asigna a cada configuración de $PredInf(D)$ un valor d de D .

Una estrategia Δ es un conjunto de políticas, una para cada decisión, $\{P_D \mid D \in \mathbf{V}_D\}$. Una estrategia Δ induce una distribución conjunta sobre $V_C \cup V_D$ definida por

$$\begin{aligned} P_{\Delta}(\mathbf{v}_C, \mathbf{v}_D) &= P(\mathbf{v}_C : \mathbf{v}_D) \prod_{D \in \mathbf{V}_D} P_D(d \mid PredInf(D)) \\ &= \prod_{C \in \mathbf{V}_C} P(c \mid pa(C)) \prod_{D \in \mathbf{V}_D} P_D(d \mid pa(D)) \end{aligned} \quad (2.4)$$

La utilidad esperada de una estrategia Δ viene definida por:

$$UE(\Delta) = \sum_{\mathbf{v}_C} \sum_{\mathbf{v}_D} P_{\Delta}(\mathbf{v}_C, \mathbf{v}_D) \psi(\mathbf{v}_C, \mathbf{v}_D), \quad (2.5)$$

donde ψ es la utilidad asociada al nodo U_0 , es decir, la utilidad global. La estrategia óptima es aquella que permite obtener la máxima utilidad esperada:

$$\Delta_{opt} = \arg \max_{\Delta \in \Delta^*} UE(\Delta) \quad (2.6)$$

La evaluación de un DI consiste en encontrar la máxima utilidad esperada y la estrategia óptima. Puede comprobarse (Cowell et al., 1999) que:

$$\max UE = \sum_{\mathbf{c}_0} \max_{d_0} \dots \sum_{\mathbf{c}_{n-1}} \max_{d_{n-1}} \sum_{\mathbf{c}_n} P(\mathbf{v}_C : \mathbf{v}_D) \psi_{U_0}(\mathbf{v}_C, \mathbf{v}_D). \quad (2.7)$$

La estrategia óptima de un diagrama de influencia siempre podrá obtenerse y, en caso de que más de una estrategia obtenga la máxima utilidad esperada, diremos que existen múltiples estrategias óptimas.

2.1.4. Diagramas de influencia markovianos

Los Diagramas de Influencia Markovianos (DIMs) (Bermejo, 2015; Díez et al., 2015) son un nuevo modelo gráfico probabilista que permite codificar modelos de transición

de estados; están especialmente diseñados para el análisis de coste-efectividad. Para trabajar con estos modelos se ha utilizado la herramienta de software libre OpenMarkov ¹ desarrollada por el Centro de Investigación sobre Sistemas Inteligentes de Ayuda a la Decisión (CISIAD) de la UNED. Esta herramienta ha permitido crear el modelo gráfico en el formato ProbModelXML ², realizar el análisis de coste-efectividad y, posteriormente, aplicar diferentes tipos de análisis de sensibilidad.

Un DIM consta de un grafo que define las relaciones (generalmente causales) entre las variables, el conjunto de potenciales que engloba las distribuciones de probabilidad, y las funciones de utilidad.

La principal novedad que presentan los DIMs frente a los DIs es que permiten representar variables que evolucionan a lo largo del tiempo. Estas variables temporales se representan mediante un índice entre corchetes, que expresa el período al que pertenece el nodo. De esta forma, si tomamos el conjunto de nodos que pertenecen al periodo i y sus enlaces podemos hablar de la rodaja temporal en el periodo i -ésimo. Este tipo de MPGs permiten representar la evolución temporal de variables aleatorias y de variables de utilidad.

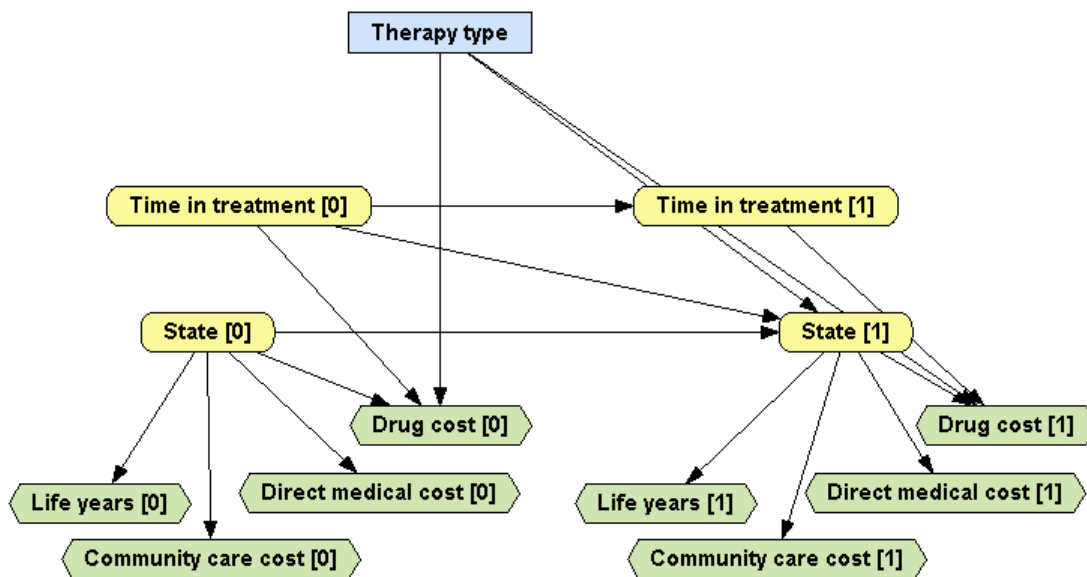


Figura 2.3: Representación del modelo de Chancellor et al. (1997) mediante un DIM.

Cuando se expande el horizonte temporal de una red representando todos los nodos y enlaces en cada uno de las rodajas temporales correspondientes a cada periodo se dice

¹ www.openmarkov.org.

² www.probmodelxml.org.

que se está mostrando la *red expandida*.

En la figura 2.3 podemos observar la representación del modelo de Chancellor et al. (1997) mediante un DIM. Este modelo sirve para comparar dos posibles tratamientos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El estado del paciente dependerá, en cada momento del estado en el que se encontraba en el ciclo anterior y del tiempo que lleve en tratamiento. En este modelo el período es de un año. En la figura podemos observar la red expandida para dos ciclos. La red puede expandirse al número de ciclos deseados para evaluar un horizonte temporal concreto. Esta expansión replicará la rodaja del último periodo para crear las de los periodos subsiguientes.

Aunque los nodos de azar y de utilidad pueden ser temporales o atemporales, las decisiones en los DIM siempre serán atemporales y generalmente se encontrarán ligadas al primer ciclo del modelo. Esta es la diferencia principal entre los DIM y los diagramas de influencia dinámicos (Tatman & Shachter, 1990), y será el motivo por el que la evaluación del modelo se realizará de forma completamente diferente.

Al igual que en los diagramas de influencia, se requiere que exista un camino dirigido que pase a través de todos los nodos de decisión, definiendo el orden en el que se realizan las decisiones. La única excepción a esta restricción se producirá cuando el orden de las decisiones no sea relevante para la evaluación del modelo (Nielsen & Jensen, 1999), es decir, cuando el orden en el que se tomen las decisiones no afecte a la máxima utilidad esperada.

Si el potencial de una variable X permanece constante a partir del ciclo i -ésimo, diremos que la variable X es estacionaria tras i periodos. Un modelo temporal será estacionario tras i periodos si todos sus potenciales son estacionarios en esos ciclos y no existe otro $k' < k$ que haga al modelo estacionario. Esta propiedad puede aprovecharse para definir únicamente las i primeras rodajas no estacionarias y expandir la red a partir del periodo i . Como el modelo es estacionario en i basta con replicar la rodaja de ese ciclo el número de veces necesarias para llegar al horizonte temporal. La representación del modelo estacionario se denomina representación compacta del modelo, mientras que la representación de todo el horizonte temporal se determina representación expandida.

Los DIM proporcionan también la posibilidad de crear variables numéricas temporales que tomen valores de acuerdo al tamaño del ciclo impuesto. De esta forma, el valor de la variable *Time in treatment* de la figura 2.3 puede incrementarse en cada ciclo en función del período; por ejemplo en el caso del modelo expuesto el período es de un año y por tanto, el tiempo en tratamiento se incrementará en un año de un ciclo a otro.

Tanto los DIs como los DIMs pueden tener varios criterios de decisión. Cada variable

de utilidad deberá tener asociado un criterio de decisión. El análisis de coste-efectividad es un caso particular de análisis multicriterio ya que se conforma por una serie de variables de utilidad con funciones de efectividad y otro conjunto de variables de utilidad con funciones de coste (es decir, un análisis bicriterio).

Esta característica de los DIM permite por tanto disponer de diferentes criterios en un mismo modelo sin necesidad de alterarlo y por tanto realizar diferentes análisis sobre un mismo modelo global.

2.2. Análisis de coste-efectividad (ACE)

El análisis de coste-efectividad es una de las herramientas más utilizadas en economía de la salud, pues permite comparar los costes y las efectividades de diferentes alternativas y, de esta forma, ordenar las alternativas según su razón de coste-efectividad. Es importante recalcar que en un análisis de coste-efectividad tendremos dos criterios: los costes, que generalmente se medirán en unidades económicas; y las efectividades, que en función del escenario vendrá definida por una medida específica. En el análisis de coste-utilidad, la efectividad suele medirse en años de vida ajustados por calidad (AVAC) (Drummond et al., 2005). Esta unidad combina la duración de la vida con la calidad de dicha vida.

2.2.1. Medición de la calidad de vida

Mientras que los costes directos e indirectos derivados de un tratamiento pueden obtenerse de forma objetiva, la medición de la utilidad es subjetiva. Existen diferentes técnicas que permiten obtener los AVACs asociados a una intervención o tratamiento. La más utilizada es el método TTO (Time-Trade-Off), que consiste en preguntar a un grupo de informantes—pueden ser pacientes de la enfermedad o bien personas a las que se les da la información necesaria para que imaginen lo que sería sufrir la enfermedad—el tiempo en años de vida a los que renunciarían con el fin de recuperar la salud perfecta. Si uno de los sujetos indica que 10 años de vida con un implante coclear equivalen a 8.5 años de vida con audición perfecta (es decir, renunciaría a 1.5 años de vida), está estimando que la calidad de vida asociada al ICU es de $8.5/10 = 0.85$.

La estimación de la calidad de vida se obtiene de un grupo de informantes y, por tanto, puede variar dependiendo de factores demográficos, sociológicos, históricos y personales de los informantes. Cuanto más representativa sea la muestra de informantes seleccionada para el estudio, mejor representará las preferencias de la población general.

Desde 2002 se han llevado a cabo diferentes estudios relevantes orientados a la medición del incremento en calidad de vida obtenido gracias a la implantación del ICB (el incremento respecto al ICU). Se puede observar en la tabla 2.1 diversos métodos utilizados para obtener los incrementos de calidad de vida. Cada uno de estos métodos utiliza un tipo de encuesta propio para obtener los datos de los informantes y, por tanto, las medidas obtenidas no pueden ser comparadas aunque todas se midan en AVAC. También varían los grupos de informantes utilizados en los estudios así como el objetivo del estudio, ya sea el cálculo general del incremento en calidad de vida o el cálculo del incremento para un sector de la población concreto (adultos o niños).

Estudio	Objetivo Informantes		Método AVAC	
Summerfield et al. (2002)	adultos	expertos	TTO	0,031
Summerfield et al. (2006)	adultos	pacientes con ICB	HUI-3	0,03
Bichey & Miyamoto (2008)	adultos y niños	pacientes con ICB o sus padres	HUI-3	0,11
Lovett et al. (2010)	niños	padres de niños con ICB y ICU	VAS	0,33
Summerfield et al. (2010)	niños	expertos, estudiantes y padres de niños con alguna discapacidad	VAS TTO	0,06 0,05
Sparreboom et al. (2012)	niños	pacientes con ICB	HUI-3	0,04
Härkönen et al. (2015)	adultos	pacientes con ICB	15D	0,03

Tabla 2.1: AVAC incremental del ICB con respecto al ICU.

Como se ha indicado en la introducción, la medición del AVAC tanto del ICU como del ICB se ha extraído del trabajo complementario realizado por Artaso & Díez (2015).

2.2.2. Comparación de intervenciones

El análisis de coste-efectividad trata de resolver un problema multiobjetivo, ya que generalmente se buscará una solución que maximice la efectividad mientras intenta minimizar los costes. También puede considerarse como un problema de optimización con restricciones, ya que se busca optimizar los AVAC sin sobrepasar el presupuesto disponible.

Debido a que no es factible realizar una conversión entre unidades monetarias y AVACs, porque la equivalencia depende de cada decisor, el análisis de cada alternativa vendrá dado en unidades monetarias por AVAC, es decir, la cuantía que sería necesaria invertir para poder recibir a cambio un año de vida ajustado por calidad. A la hora de comparar dos alternativas, lo más común es analizar la razón de coste-efectividad incremental (RCEI) (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, *ICER*) que se obtendría en cada una.

Si B tiene una mayor efectividad $E_B > E_A$ y a la vez menores costes $C_B < C_A$ se dice que la intervención B domina a la intervención A . Esta definición indica que B es claramente preferible a A ya que ofrece una mayor efectividad con un coste inferior. Sin embargo, en muchas ocasiones, tenemos alternativas con mayor efectividad pero también con mayor coste o con menor efectividad y coste. Es en estos casos donde se hace necesario definir la razón de coste-efectividad incremental.

Si analizamos dos alternativas A y B , la RCEI de B con respecto a A vendría definida por:

$$RCEI(A, B) = \frac{(C_B - C_A)}{(E_B - E_A)}. \quad (2.8)$$

En el caso de tres intervenciones podremos decir que A y B dominan conjuntamente a D si se cumplen las siguientes condiciones:

$$U_A < U_D < U_B \quad (2.9)$$

$$C_A < C_D < C_B \quad (2.10)$$

$$ICER(D, A) < ICER(D, B) < ICER(D, B). \quad (2.11)$$

En esta situación D nunca podrá ser la intervención más beneficiosa como puede observarse en la figura 2.4.

La representación gráfica de los costes y las efectividades de distintas intervenciones se denomina *plano de coste-efectividad*. Cada punto del espacio cartesiano representa una intervención. A la recta segmentada que une aquellas intervenciones no dominadas ni individual ni conjuntamente se le denomina frontera de eficiencia. Un ejemplo de la frontera de eficiencia lo encontramos en la figura 2.5.

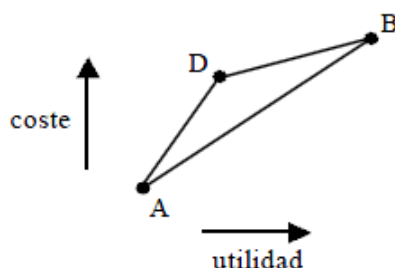


Figura 2.4: Dominancia extendida de A y B sobre D.

2.2.3. Disposición a pagar

Para determinar si la intervención es coste-efectiva, es necesario conocer la *disposición a pagar* (DAP) (Willingness To Pay, WTP) del decisor. Este umbral representa cuánto estaría dispuesto a pagar el decisor para obtener un AVAC. Por tanto, puede representarse como una recta que convierte las unidades de efectividad en unidades económicas y permite obtener un diferencial económico que refleje si se obtiene beneficio monetario o no. El beneficio monetario neto (BMN) de una intervención A vendrá definido por:

$$BMN_A(\lambda) = \lambda \cdot E_A - C_A \quad (2.12)$$

Debido a que λ es fijado por el decisor, suele ser imposible determinar el coste-efectividad de un tratamiento de forma absoluta. El cálculo de este parámetro para una economía dependerá en gran parte de la partida presupuestaria destinada así como de aspectos sociales. Es por esto que en el campo de la economía de la salud suelen compararse diferentes tratamientos mediante la RCEI pero no suele determinarse si el mejor de los tratamientos es o no coste-efectivo con seguridad. En su lugar suele representarse la curva de aceptabilidad de las diferentes intervenciones, los puntos de corte en la gráfica representan aquellos puntos de indiferencia para determinados DAP. En la figura 2.6 se muestra un ejemplo de representación gráfica de las curvas de aceptabilidad de tres posibles intervenciones para la fatiga crónica.

2.3. Estudios previos de coste-efectividad del ICB

Se han publicado diferentes estudios que analizan la razón de coste-efectividad del ICB en adultos y niños.

El primer estudio comparativo del ICB frente al ICU se llevó a cabo en Summerfield

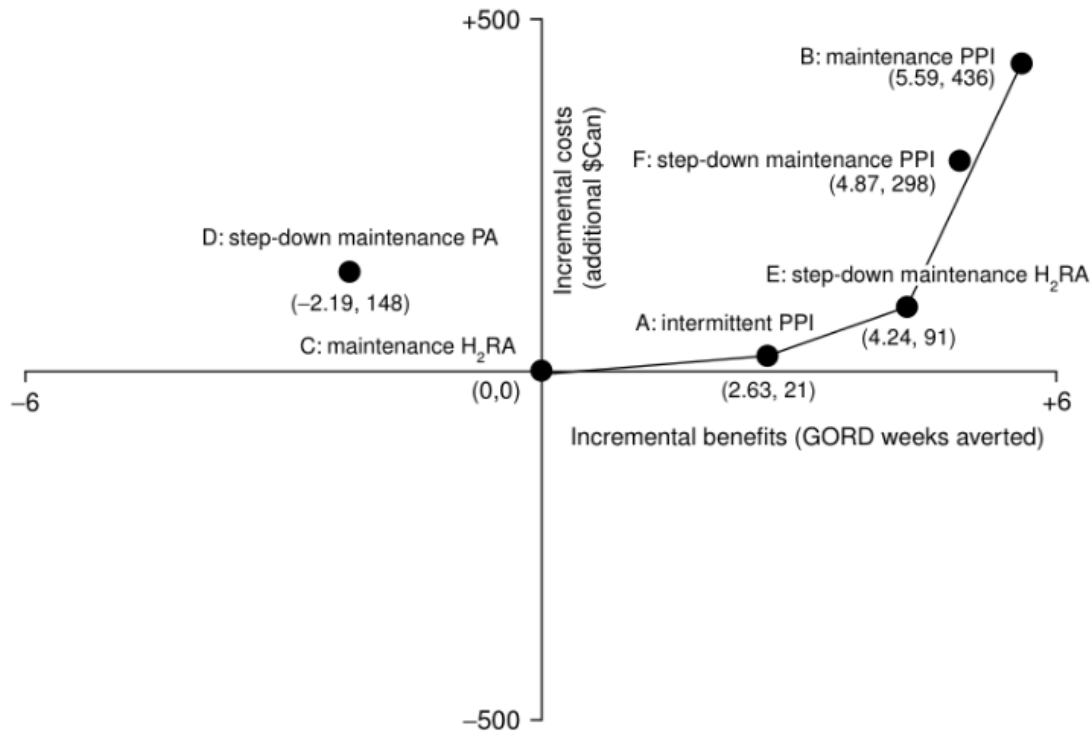


Figura 2.5: Resultados del caso base del estudio de la enfermedad de reflujo gastroesofágico (Goeree et al., 1999).

et al. (2003). Este estudio partió de los resultados obtenidos en Summerfield et al. (2002) para determinar que la RCEI del ICB frente al ICU, 100.000 £, superaba ampliamente el umbral de coste-efectividad establecido por el NICE, que en aquella época era de 50.000£. Es importante señalar que este estudio iba dirigido a la población adulta y por tanto no se analizó el impacto real sobre la implantación pediátrica del ICB.

En 2006 el sistema de salud británico (NHS) encargó al NICE la elaboración de una guía clínica para los implantes cocleares. A raíz de esta petición se invitó a los fabricantes de los implantes cocleares a realizar sus propios análisis de coste-efectividad del ICB. Cochlear Europe Ltd presentó un, que se cita en Bond et al. (2009). Este estudio estimó que la RCEI del ICB frente al ICU era de 32.909 £/AVAC y de 39.049 £/AVAC para niños. Sorprendentemente, en este estudio, el ICB ofrece peores resultados (mayor RCEI) para niños que para adultos.

A finales de 2006 se publica Barton et al. (2006), en cuyas conclusiones se indica que la implantación simultánea del ICB se recomienda para determinados grupos con sordera severa o profunda que no obtendrían beneficio de los audífonos: niños con sordera prelocutiva; niños y adultos ciegos; niños y adultos con riesgo de osificación de la cóclea.

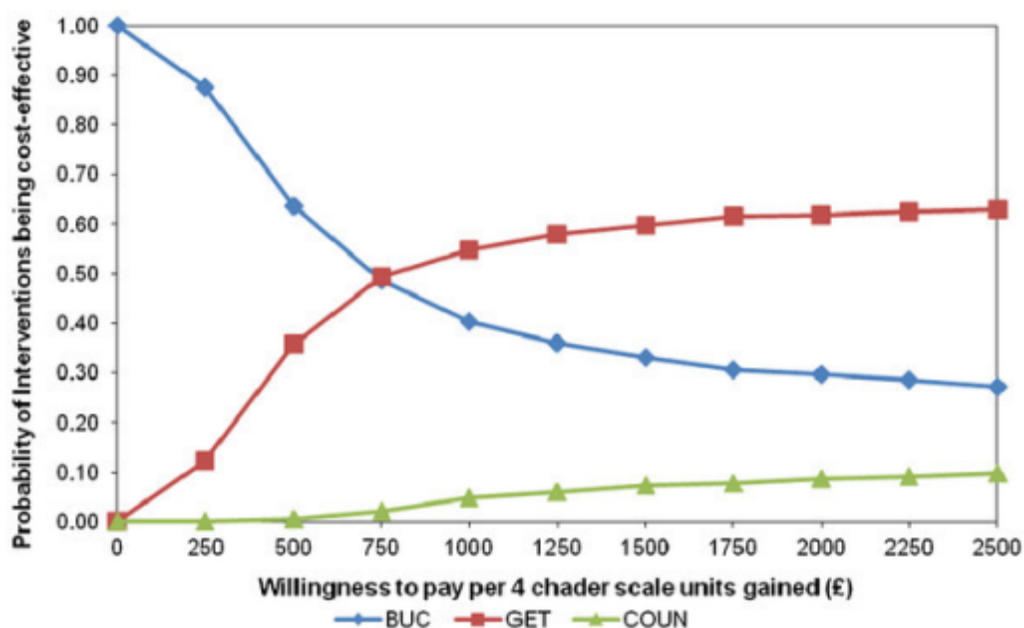


Figura 2.6: Curva de aceptabilidad que compara tres posibles intervenciones para la fatiga crónica (Sabes-Figuera et al., 2012).

Debido a la debilidad de los argumentos del estudio, en marzo de 2008 se publica una segunda versión que recomendaba el ICB únicamente para niños y adultos con ceguera o con riesgo de osificación de la cóclea. En Raine et al. (2010) puede encontrarse más información acerca de esta publicación y su controversia.

En 2007 la Agencia para la Formación, Investigación y Estudios Sanitarios de la Comunidad de Madrid Pedro Laín Entralgo (ALE) realizó un breve análisis de coste-efectividad de la implantación pediátrica del ICB (Pedraza-Gómez et al., 2007). Este estudio utilizó la ganancia en calidad de vida obtenida en Summerfield et al. (2002) tanto para población adulta como para niños. Asumiendo los costes indicados por las instituciones españolas, el estudio concluía que la RCEI para adultos era de 53.018 €/AVAC en caso de implantación simultánea y de 63.487 €/AVAC en caso de implantación secuencial. En el caso infantil las RCEI obtenidos fueron de 44.199 €/AVAC y 56.640 €/AVAC respectivamente.

En 2008 Bichey y Miyamoto publicaron un análisis de coste-efectividad del ICB basado en sus propias mediciones del incremento en calidad de vida, obteniendo RCEIs muy inferiores a los obtenidos por otros estudios.

Dos años más tarde Summerfield et al. (2010) publican un estudio de coste-efectividad del ICB basado en modelos de Markov. Este estudio utilizó las probabilidades y costes económicos del modelo de Bond et al. (2007, 2009), manteniendo la ganancia en cali-

dad de vida utilizada de 0.03 (Summerfield et al., 2006). Los resultados de este estudio mostraban una RCEI por debajo del umbral del NICE. Sin embargo los análisis de sensibilidad llevados a cabo indicaban que la probabilidad de que el ICB fuese coste-efectivo era únicamente del 48 % debido a la incertidumbre de los parámetros del modelo. Un resumen de estos estudios puede observarse en la tabla 2.2.

Estudio	País	Fuentes utilizadas	Población	RCEI
Summerfield et al. (2002)	Reino Unido	datos propios	adultos	61.734 £/AVAC
Summerfield et al. (2003)	Reino Unido	Summerfield et al. (2002)	adultos	100.000 £/AVAC
Summerfield et al. (2006)	Reino Unido	datos propios	adultos	102.500 £/AVAC
Barton et al. (2006)	Reino Unido	datos propios	adultos niños	32.909 £/AVAC 39.049 £/AVAC
Bond et al. (2007, 2009)	Reino Unido	proyección de datos	adultos niños	49.559 £/AVAC 40.410 £/AVAC
Pedraza-Gómez et al. (2007)	España	Summerfield et al. (2002)	adultos niños	53.018 €/AVAC 44.199 €/AVAC
Bichey & Miyamoto (2008)	EEUU	datos propios	adultos y niños	2.187 \$/AVAC
Summerfield et al. (2010)	Reino Unido	datos propios	niños	21.768 £/AVAC
Chen et al. (2014)	Canadá	datos propios	adultos	55.020 \$/AVAC

Tabla 2.2: Resumen de los estudios previos de coste-efectividad del ICB.

Como podemos observar, las RCEI obtenidas en cada uno de los estudios difieren significativamente. Uno de los factores responsables de estas diferencias es el país para

el cual se realizó cada estudio. Casi todos los costes directos e indirectos derivados del tratamiento varían en función de la localización geográfica. Las efectividades también pueden variar en función de la localización geográfica, tal y como hemos comentado en el apartado 2.2.1.

Otro de los factores que influyen en las diferencias obtenidas es el de la ganancia en calidad de vida utilizada en cada estudio. Como se indicó en la introducción de este trabajo, este parámetro ha demostrado ser el más sensible del modelo, y por ello puede hacer variar significativamente la RCEI obtenida.

Más recientemente Chen et al. (2014) realizó un estudio que analizó las RCEI del ICB frente a la no implantación (14.658 \$/AVAC) y frente al ICU (55.020 \$/AVAC), concluyendo con un alto grado de incertidumbre que, aunque en el primer caso podía demostrarse que la intervención era coste-efectiva, en el segundo caso sólo se podía afirmar con un alto grado de incertidumbre.

En conclusión, los estudios más recientes tienden a confirmar que el implante coclear bilateral es una intervención coste-efectiva. Sin embargo, el grado de incertidumbre sigue siendo elevado.

Capítulo 3

Análisis de coste-efectividad con OpenMarkov

La edición y evaluación del modelo para el ICB se ha llevado a cabo con la herramienta de software libre OpenMarkov. En esta sección se describen los principales cambios que se han implementado en dicha herramienta con esta finalidad.

3.1. Implementación de los diagramas de influencia markovianos

Cuando iniciamos este trabajo, OpenMarkov permitía realizar el ACE con dos tipos de modelos: Diagramas de Influencia (DIs) y Procesos de Markov con Decisiones Atemporales (PMDAs). El análisis de cada una de estas redes era totalmente independiente siendo específico de un tipo y otro de red.

Los primeros podían contener varias decisiones, con predecesores informativos, mientras que, los PMDAs no permitían que ninguna decisión los tuviera. Cada tipo de modelo tenía sus propias facilidades de análisis. Por ejemplo, el análisis de sensibilidad determinista estaba implementado para DIs pero no para PMDAs, mientras que con el análisis de sensibilidad probabilista ocurría lo contrario. También la forma de realizar el ACE era diferente para cada modelo.

Durante este trabajo hemos visto la posibilidad de fusionar ambos tipos de modelos en lo que denominamos Diagramas de Influencia Markovianos (DIMs) (Díez et al., 2015) que, al igual que los PMDAs, admiten variables temporales, y al igual que los DIs permiten que las decisiones tengan predecesores informativos. Por tanto, los dos modelos que existían previamente son ahora casos particulares de los DIMs, y todas las opciones

de ACE y de análisis de sensibilidad que existían para un tipo de modelo son ahora aplicables al otro.

Para realizar esta integración se han dividido los diferentes tipos de análisis en tareas individuales. Algunas de las más relevantes para este trabajo son:

- Resolución: Obtiene las políticas óptimas y la máxima utilidad esperada.
- Propagación: calcula las probabilidades a posteriori de las variables de una red.
- Evolución temporal de una variable: devuelve la probabilidad o la utilidad en cada ciclo de una variable temporal.
- Análisis de coste-efectividad global: computa los intervalos de coste-efectividad y la intervención asociada a cada uno de ellos.
- Análisis de coste-efectividad para una decisión: obtiene el coste y la efectividad de cada estado de la decisión y calcula las RCEIs correspondientes.
- Análisis de sensibilidad (tornado, araña, curva de aceptabilidad, valor esperado de información perfecta, gráfico de dispersión, etc.): cada tipo de análisis—determinista o probabilista—cuenta a su vez con una tarea que permite obtener los resultados del mismo para posteriormente visualizarlos gráficamente.

De esta forma contamos con una tarea específica para cada tipo de análisis. Algunas de ellas se basan en otras comunes, evitando así la redundancia de código en la implementación. Por ejemplo en la tarea del cálculo de la evolución temporal de una variable, es preciso previamente calcular las probabilidades a posteriori de la variable en cada una de sus rodajas temporales, lo cual se lleva a cabo realizando tantas llamadas a la tarea de propagación como número de ciclos definidos en el horizonte temporal.

Cada una de las tareas descritas se ha dividido en dos procesos independientes. En primer lugar, se realiza un pre-procesado de las redes que permite converger en un formato común. El pre-procesado de la red aplica diferentes propiedades temporales a los DIMs, tales como la expansión de la red, la aplicación de descuentos o la definición de las transiciones. Una vez aplicadas estas operaciones los DI y los PMDAs puede ser tratados de la misma forma.

Como consecuencia de este cambio se han tenido que adaptar también algunos algoritmos de más bajo nivel, así como reunir las propiedades de algoritmos que se estaban utilizando para cada tipo de red específica. Un ejemplo de esta labor lo encontramos en

el análisis de coste-efectividad, que como ya hemos dicho contaba con un código específico para DIs y de otro código muy diferente para MPADs. Entraremos en más detalle en la sección 3.3 de este documento.

También ha sido necesario revisar la implementación de los criterios de decisión, como explicaremos en la siguiente sección.

Los cambios llevados a cabo en la arquitectura y el funcionamiento de OpenMarkov son tan profundos que han provocado un salto de la versión 0.1.6 a la 0.2.0. Para ilustrar las características más significativas de OpenMarkov y los cambios introducidos vamos a utilizar como ejemplo el modelo de (Chancellor et al., 1997) para el tratamiento del VIH (3.1).

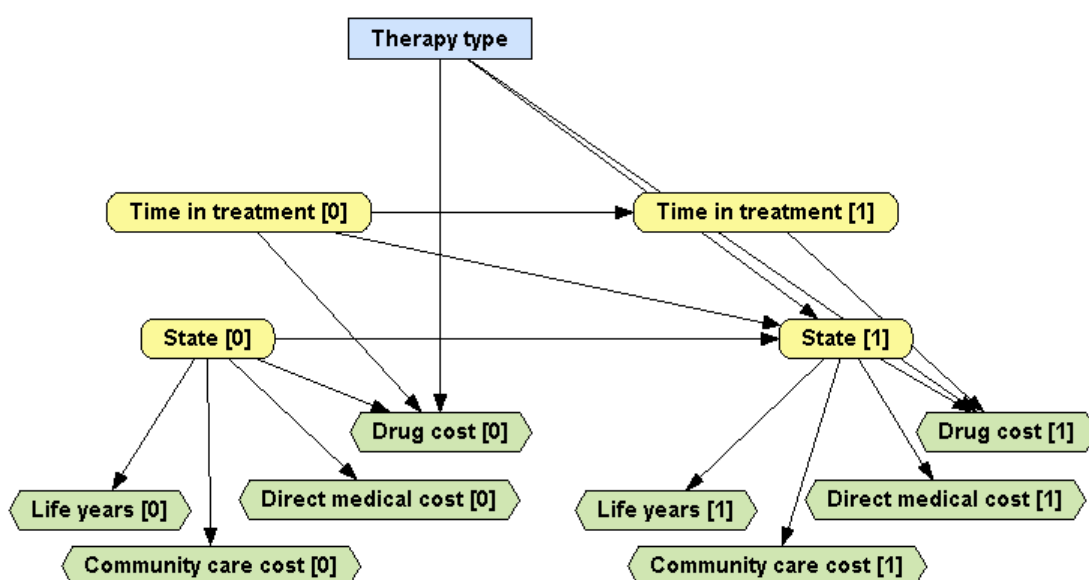


Figura 3.1: Representación del modelo de (Chancellor et al., 1997) mediante un DIM.

La representación gráfica permite observar de forma sencilla las variables del modelo y las relaciones entre ellas. Se parte de un estado inicial, $State [0]$, y se establecen las probabilidades de la transición de un estado a otro. Al condicionar los estados del paciente en el tipo de terapia podemos comparar diferentes intervenciones por su efectividad y su coste.

La variable *Time in treatment* indica cuanto tiempo ha estado el paciente recibiendo la terapia.

Los nodos dibujados en verde representan los costes y utilidades del modelo, que dependerán tanto del estado de salud como de la terapia que se aplique. Estos costes y efectividades se deben imputar al momento preciso del tiempo en el que se produzcan,

tanto para analizar la evolución temporal de los mismos como para poder aplicar las tasas de descuento oportunas, de acuerdo con las teorías económicas básicas.

3.2. Modelos multicriterio

Como se ha podido observar, OpenMarkov trabaja con un único tipo de nodo de utilidad para determinar tanto los costes como las utilidades. El nombre de las variables es determinado por el usuario y, por tanto, no se utiliza para determinar su rol en el análisis de coste-efectividad. Para diferenciar las utilidades dentro del análisis de coste-efectividad se ha implementado durante este trabajo de fin de máster el uso de criterios de decisión.

Se pueden asignar tantos criterios de decisión a la red como el usuario considere necesario (véase la figura 3.2), siempre y cuando cada variable de utilidad tenga un criterio asignado. De esta forma el usuario puede agrupar diferentes costes en función de un criterio o bien puede clasificar los costes manteniendo diferentes criterios.

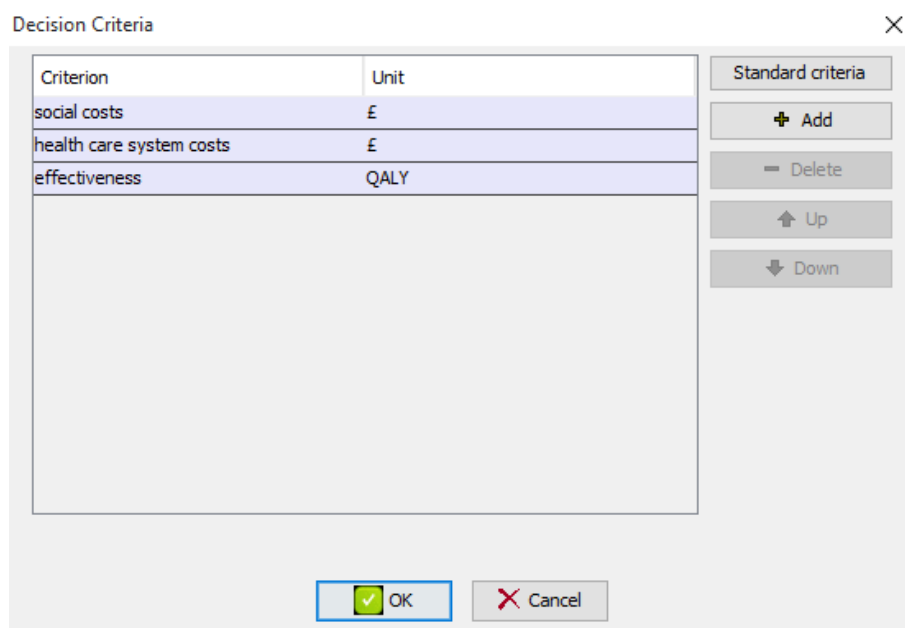


Figura 3.2: Criterios de decisión de la red.

Una vez establecidos los criterios de la red, OpenMarkov permite definir una serie de propiedades útiles para la evaluación del modelo. De hecho, en OpenMarkov se pueden hacer dos tipos de evaluaciones: unicriterio o multi-criterio (coste-efectividad). La evaluación unicriterio permite definir las unidades de conversión, la escala y los descuentos(3.3).

Inference options

Temporal options

Number of cycles: 20

Transitions

Beginning of cycle

Half cycle

End of cycle

Multi criteria selection

Analysis

Unicriterion

Cost Effectiveness

Select unit

Unit: £

Criterion	Scale	Discount	Units
social costs	1.0	3.00 %	per year
health care system costs	1.0	3.00 %	per year
effectiveness	50000.0 £/QALY	3.00 %	per year

OK Cancel

Figura 3.3: Opciones de inferencia de la evaluación unicriterio.

Como puede observarse en la figura 3.4, en la *selección de multicriterio* se han implementado los descuentos que deben sufrir aquellas variables asociadas a un determinado criterio, la aplicación de un escalado o asignación de peso y su asignación a un rol, que puede ser o de coste o de efectividad.

Durante este trabajo de máster hemos implementado el escalado para cada uno de los tipos de potencial de OpenMarkov: tablas, árbol, delta, etc.

Estas opciones permiten identificar inequívocamente las utilidades de coste y de efectividad gracias al *rol* que asigne el usuario. El principal objetivo de la implementación del escalado o ponderación es permitir al usuario realizar diferentes análisis sin la necesidad de modificar su modelo. Por ejemplo, en el caso de la red que estamos tratando en este apartado, podría interesar al usuario realizar un análisis de coste-efectividad desde la perspectiva social, que incluye todos los costes, o desde la perspectiva del sistema de salud, que incluye sólo los costes directos. En este segundo caso bastaría poner la escala de los costes sociales a cero, con lo que se omitirían en el análisis.

También se permite al usuario aplicar descuentos anuales o *por ciclo*, lo cual es útil porque en OpenMarkov el período de un modelo temporal puede expresarse mediante un número y una unidad temporal (por ejemplo, “1 semana” o “6 meses”), mientras que los descuentos suelen expresarse en un porcentaje anual; en economía de la salud, lo más habitual es aplicar un descuento del 3% anual tanto para el coste como para la

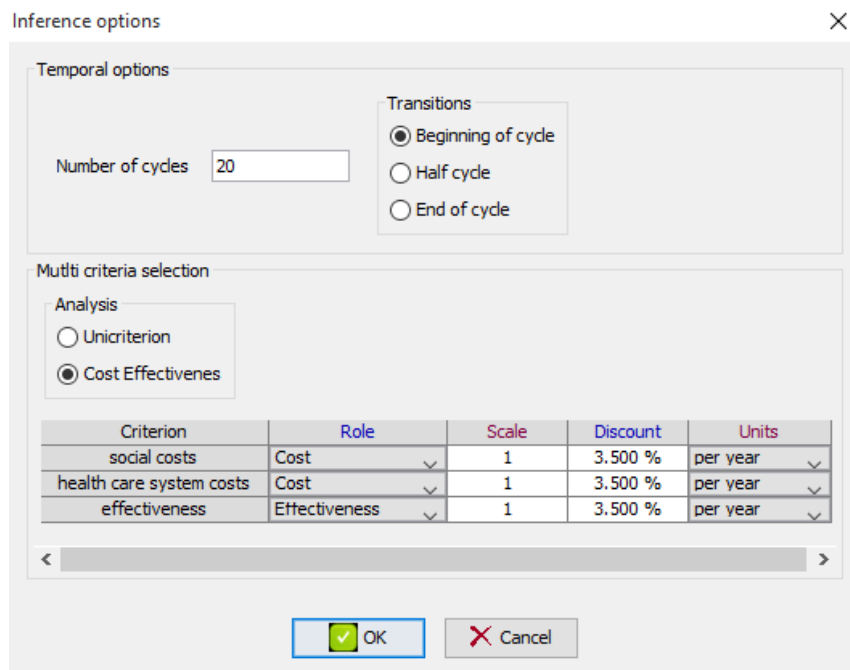


Figura 3.4: Opciones de inferencia de la evaluación multi-criterio.

efectividad.

Una vez definidos los nodos, los enlaces y los criterios, el siguiente paso en la construcción del modelo consiste en definir las probabilidades y utilidades. Como hemos indicado, OpenMarkov permite seleccionar diferentes distribuciones de probabilidad y diferentes opciones para determinar la utilidad de un nodo. En función de las condiciones que afecten al nodo (tipo de nodo, predecesores informativos,...) OpenMarkov filtra las opciones válidas para determinar la probabilidad.

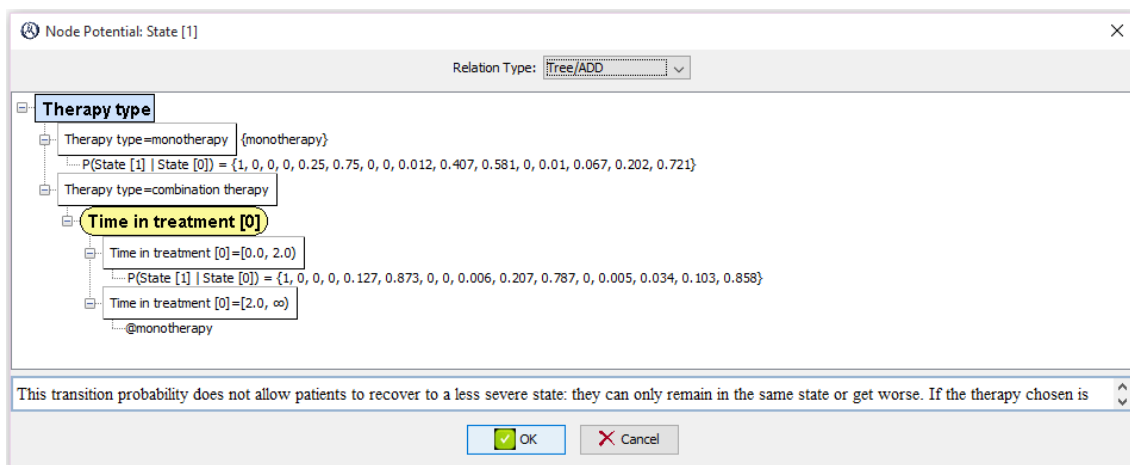


Figura 3.5: Potencial de tipo árbol.

Uno de los tipos de potencial más utilizado en el modelo son los árboles, pues per-

miten ramificar los posibles escenarios dados por los predecesores informativos para determinar la probabilidad condicional o la utilidad de cada suceso. En la figura 3.5 observamos el potencial de tipo árbol de la variable *State* [1].

Otro aspecto importante de los potenciales de tipo árbol es que permiten dividir el rango de una variable numérica en diferentes intervalos. Como se aprecia en la figura 3.5 la probabilidad de $P(State[1] | State[0])$ dependerá tanto de la terapia como del tiempo en tratamiento del paciente. En los dos primeros años las probabilidades de transición de un estado a otro son significativamente diferentes. Esta funcionalidad permite tener en cuenta la evolución temporal de las probabilidades una vez expandida la red en todo su horizonte temporal. Un ejemplo de uso en el modelo de ICB consiste en la aplicación de esta funcionalidad para determinar que los riesgos de rechazo de un implante son significativamente superiores en los primeros años, siendo casi irrelevantes a partir de un determinado lapso de tiempo.

Los marcadores en rojo en las esquinas superiores derechas de las celdas indican que la probabilidad reflejada en dicha columna tiene asignada una incertidumbre. Este tema se tratará en mayor detalle en la sección 3.5.

3.3. Análisis: RCEI e intervenciones óptimas

Como se ha indicado en la sección 3.1, en este trabajo hemos adaptado los dos tipos de análisis de coste-efectividad existentes en OpenMarkov. Con la creación de las tareas y la adaptación realizada en los DIMs se permite la extracción de la información de cada análisis tanto para IDs como para PMDAs. Según la implementación llevada a cabo, la parte del análisis original para los IDs proporciona ahora la información acerca de las particiones de coste-efectividad (CEPs) Arias & Díez (2015), mientras que el análisis originalmente diseñado para PMDAs proporciona información acerca de las intervenciones óptimas y la RCEI.

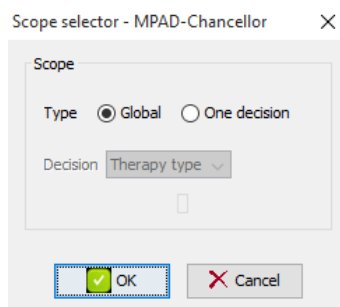
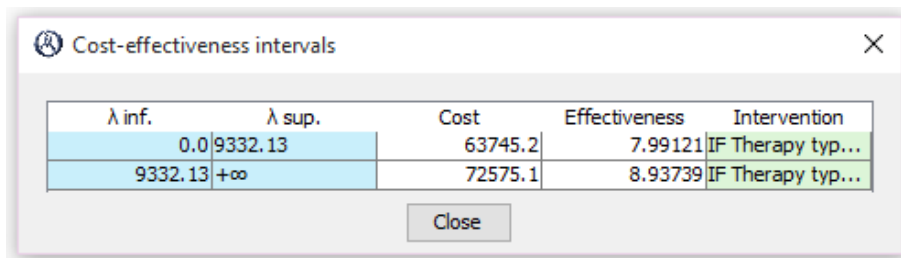


Figura 3.6: Diálogo de selección de escenario.

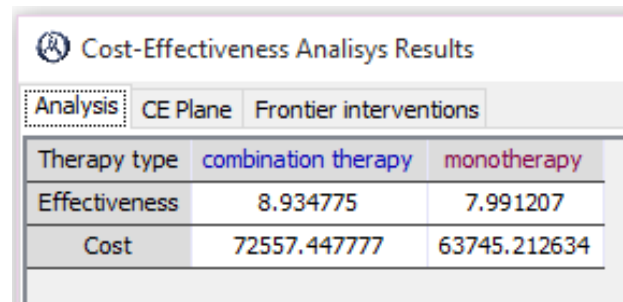
El análisis de la red puede realizarse de forma global o bien condicionado en una decisión. Para seleccionar el tipo de análisis se ha implementado el diálogo que se muestra en la figura 3.6, el cual permite realizar el análisis de coste-efectividad para una decisión en un escenario específico, dado por los predecesores informativos de esa decisión.

Si el tipo de análisis seleccionado es el global, obtendremos una tabla con los intervalos de coste-efectividad resultantes del análisis. Para cada intervalo podremos visualizar la intervención asociada, en forma de árbol. Un ejemplo de la tabla de intervalos y de una intervención pueden observarse en la figura 3.7. Los resultados obtenidos permiten estudiar las intervenciones óptimas en función de los intervalos de disposición a pagar, λ , de esta forma dado un valor de λ podemos ver qué intervención debería llevarse a cabo.



λ inf.	λ sup.	Cost	Effectiveness	Intervention
0.0	9332.13	63745.2	7.99121	IF Therapy typ...
9332.13	$+\infty$	72575.1	8.93739	IF Therapy typ...

Figura 3.7: Intervalos de coste-efectividad e intervenciones asociadas.



Therapy type	combination therapy	monotherapy
Effectiveness	8.934775	7.991207
Cost	72557.447777	63745.212634

Figura 3.8: Análisis de coste-efectividad condicionado en *Therapy type*.

Si lo que se realiza es un análisis de coste-efectividad condicionado en una decisión, lo que obtendremos será, para la intervención óptima condicionada en esa decisión, la RCEI y la representación gráfica del análisis llevado a cabo. Con esta información podremos comparar las diferentes políticas para esa decisión. En la figura 3.8 podemos observar el análisis de coste-efectividad del modelo para el VIH condicionado en el tipo de terapia. También podremos visualizar los resultados en el plano de coste-efectividad o bien estudiar las intervenciones fronterizas y la RCEI entre ellas. Por tanto se dispone

de tres representaciones gráficas diferentes para estudiar la información obtenida del análisis de coste-efectividad.

3.4. Evolución temporal de las variables

Otra de las funcionalidades implementadas en OpenMarkov es la concerniente a la evolución temporal de las variables. Gracias a esta funcionalidad podemos observar cómo varía una variable de probabilidad o de utilidad a lo largo del tiempo, hasta el horizonte temporal estipulado. En los PMDAs este análisis únicamente funcionaba si el usuario imponía una política a cada decisión del modelo. Con los cambios implementados durante este trabajo se permite realizar el análisis sin imponer estas políticas.

Para realizar este tipo de análisis se utiliza el mismo diálogo de selección de escenario que en la figura 3.6. Como en el ACE, este diálogo permite realizar dos tipos de análisis: global y para una decisión. En el análisis global, OpenMarkov resuelve la red y calcula las políticas óptimas, las cuales se asignan a los nodos de decisión correspondientes. Esto permite obtener la evolución temporal de una variable de acuerdo a la estrategia calculada.

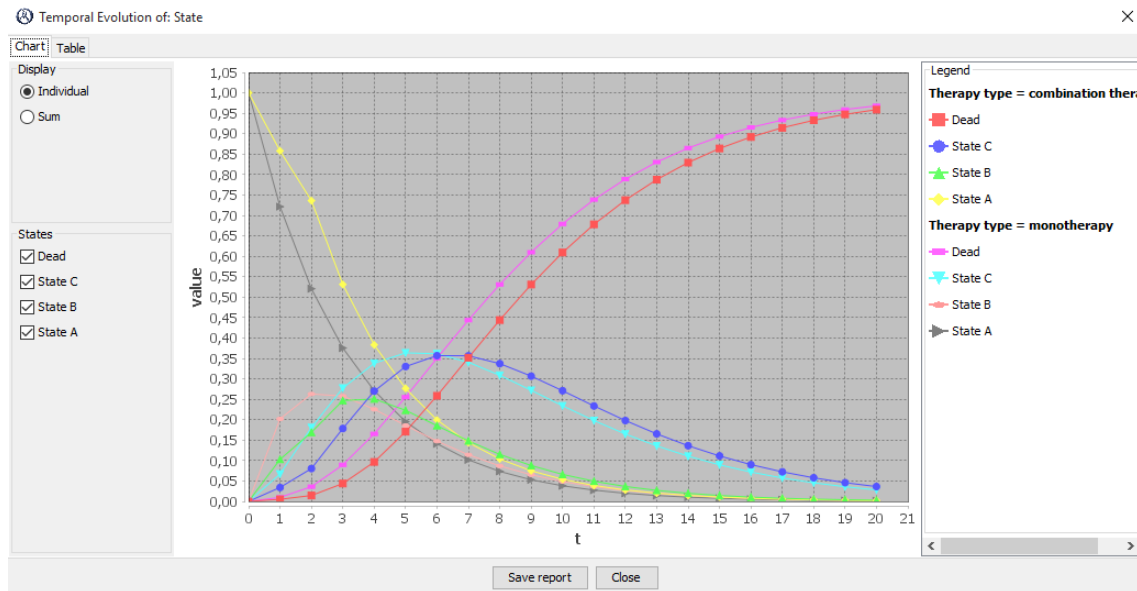


Figura 3.9: Evolución temporal de la variable *State*.

En el caso de condicionar los resultados en una decisión, podremos obtener la evolución temporal de la variable de interés para cada posible estado de la decisión. De esta forma podemos comparar los resultados que se obtendrían para esa variable según la decisión que se tomase. Un ejemplo de evolución temporal lo encontramos en la figura

3.9. Como podemos observar las probabilidades de transición de un estadio a otro de la enfermedad variarán en función de la terapia que decida llevarse a cabo.

Este tipo de representaciones gráficas permiten rápidamente identificar tendencias y propiedades de las variables que de otra forma sería complicado examinar. En el caso de la evolución temporal de la variable *State* podemos observar que inicialmente todos los pacientes parten del *State A*, que corresponde al primer estadio de la enfermedad. La probabilidad de mantenerse en ese primer estado de la enfermedad decrece rápidamente, de modo que transcurridos 15 años la probabilidad de llegar al estado *Dead* es del 90% en el caso de que se aplicase monoterapia y de 86% en el caso de aplicar la terapia combinada. Aunque el gráfico muestra los valores exactos al posicionar el cursor encima de un punto, también permite al usuario cambiar de pestaña para visualizar los resultados en una tabla.

En la implementación de la evolución temporal inicialmente permitíamos al usuario obtener la evolución condicionada en más de una variable de decisión. Sin embargo, al integrar los DIs y los PMDAs en los DIMs decidimos restringir el análisis a una sola decisión debido a la dificultad que supone analizar gráficamente la combinatoria de los estados de las diferentes decisiones desde la interfaz de OpenMarkov. También hemos implementado un filtro de estados que permite visualizar gráficamente únicamente los estados seleccionados y el modo *suma*, que suma las probabilidades de los estados seleccionados. De esta forma, si quisiésemos saber la probabilidad de supervivencia a lo largo del tiempo, podríamos cambiar al modo de visualización *Suma* y seleccionar los estados *A*, *B* y *C*, como se muestra en la figura 3.10.

Como hemos indicado, también podemos analizar la evolución temporal de los nodos de utilidad. En este caso podremos visualizar la evolución en términos instantáneos (el valor de la utilidad en cada ciclo) o bien los valores acumulados hasta el periodo indicado. En la figura 3.11 podemos observar un ejemplo de la evolución temporal acumulada del coste de los medicamentos necesarios para tratar el VIH en función de la terapia aplicada.

La evolución temporal de una variable es una herramienta muy útil para explicar el “razonamiento” del modelo de Markov y para depurarlo mientras se está construyendo.

3.5. Análisis de sensibilidad

Al construir un modelo, existen parámetros cuya incertidumbre es muy baja y otros cuya incertidumbre es más elevada. Por ello es necesario determinar si la variación de los parámetros dentro de esos márgenes podría modificar las conclusiones del modelo. La

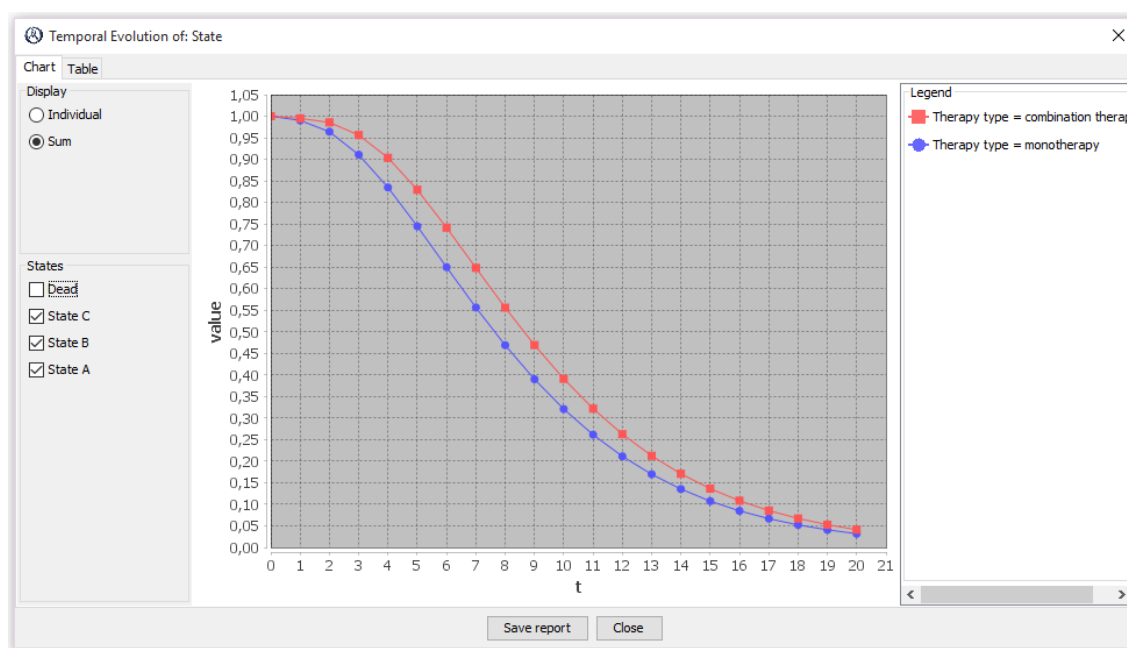


Figura 3.10: Evolución temporal de la variable *State* combinando los estados *State A*, *State B* y *State C*.

guía de evaluación tecnológica del NICE (NICE, 2009) requiere que se realicen análisis de sensibilidad probabilista. Claxton et al. (2005) argumentan la necesidad de los análisis de sensibilidad para todos aquellos estudios que impliquen la toma de decisiones.

Para poder realizar un análisis de sensibilidad es necesario en primer lugar especificar la incertidumbre. En OpenMarkov esta tarea se realiza añadiendo a los parámetros probabilidades de segundo orden, que indiquen la posible variación de sus valores. Para ilustrar el proceso utilizaremos la red de la figura 3.12.

En esta red se ha especificado la incertidumbre para varios parámetros de interés. En la figura 3.13 se muestra el potencial de la variable *Health state* con las incertidumbres que se han añadido así como el diálogo de introducción de incertidumbre para el caso *Disease=present*, *Therapy=yes*. Como podemos observar, OpenMarkov permite asignar diferentes distribuciones de incertidumbre a las variables. En el caso de $U(\text{Health State} | \text{Disease} = 'present', \text{Therapy} = 'yes')$ se ha indicado que la distribución de probabilidad se corresponde con una distribución triangular con mínimo de 7,5, un máximo de 8,5 y una moda de 8,0.

Si el usuario desea realizar un análisis de sensibilidad determinista, deberá asignar un nombre a cada parámetro para poder analizarlas gráficamente ya que, en otro caso, no podría identificar correctamente la incertidumbre añadida. Aunque la inserción de incertidumbre en OpenMarkov se diseñó principalmente para el análisis de sensibi-

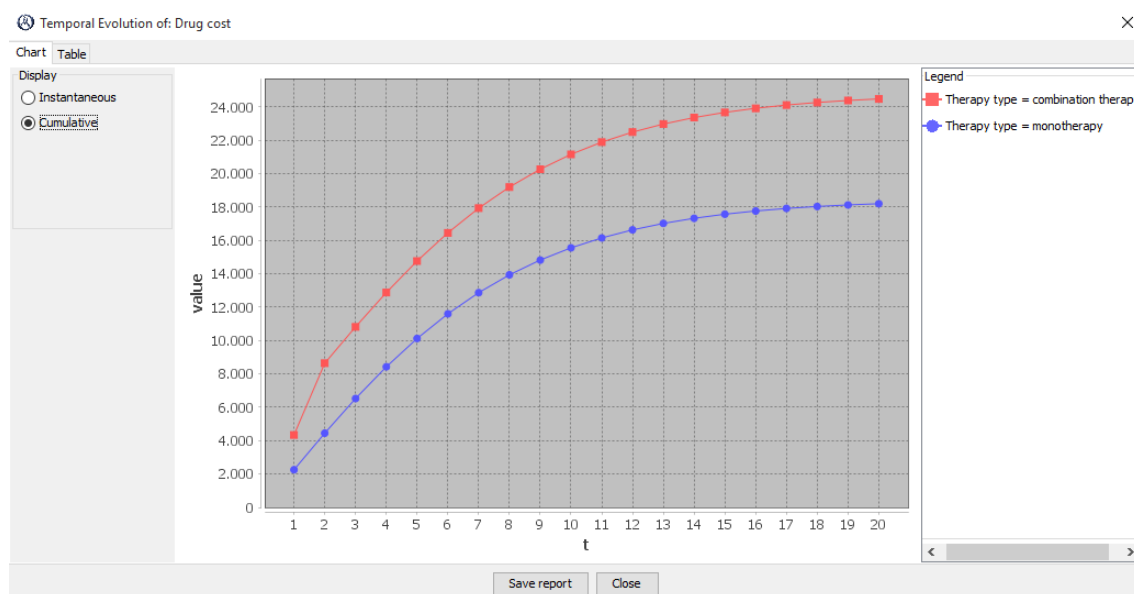


Figura 3.11: Evolución temporal del nodo *Drug cost*.

alidad probabilista, también permite realizar análisis de sensibilidad deterministas como explicamos a continuación.

3.5.1. Análisis de sensibilidad determinista

El análisis de sensibilidad determinista fue realizado en su mayor parte en el proyecto de fin de carrera del alumno D. Guillermo Obispo. El trabajo de este alumno permitía realizar diversos tipos de análisis de sensibilidad determinista sobre diagramas de influencia con incertidumbre. Mi aportación al mismo ha consistido básicamente en la corrección de diversos errores de implementación y de concepto así como en la adaptación de las tareas necesarias para ejecutar estos análisis en los DIMs.

El análisis de sensibilidad determinista empieza ofreciendo al usuario un menú para determinar el rango de variación de cada parámetro y el número de puntos que se van a evaluar por cada intervalo.

La figura 3.14 muestra, como ejemplo, las opciones para el diagrama de tornado. Los análisis *Plot (one-way analysis)* y *Map (two-way analysis)* piden también al usuario que seleccione uno o dos parámetros respectivamente y que indique si el ámbito del análisis debe ser global o condicionado en una decisión.

Los análisis de tornado y de araña permiten observar la sensibilidad del modelo a los parámetros con incertidumbre. En ellos se muestra la variabilidad de la utilidad global con respecto a su valor de referencia para cada parámetro. El análisis *Plot* permite

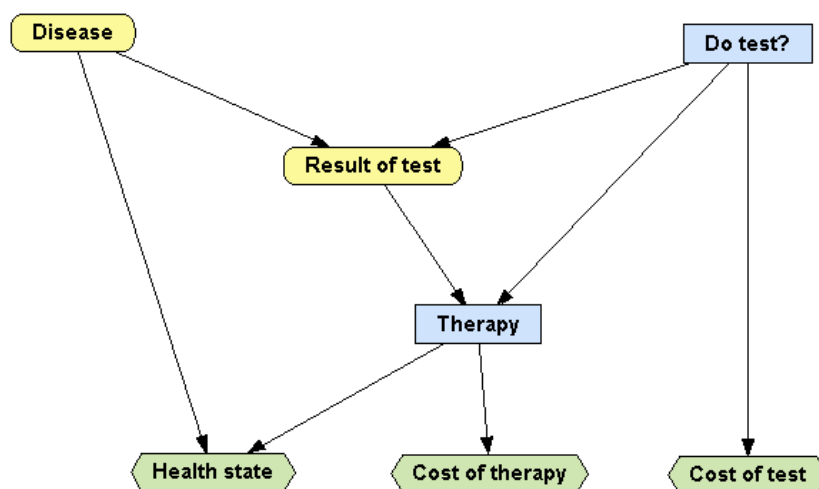


Figura 3.12: Diagrama de influencia para el análisis de coste-efectividad Arias & Díez (2014).

mostrar la misma información para un único parámetro, sin embargo si se selecciona el condicionamiento en una decisión, podremos observar la sensibilidad del modelo al parámetro seleccionado para los diferentes estados que pueda tomar la decisión.

Por último, la representación *Map* enfrenta la variabilidad de dos parámetros para determinar la utilidad esperada en un plano de dos dimensiones. Para esta representación se utiliza una escala de color que representa la variabilidad de la utilidad. Si condicionamos el resultado en una decisión obtendremos una representación en la que se enfrentan los dos parámetros y se determina que estado de la decisión ofrece una mayor utilidad esperada dada la variabilidad de los dos parámetros.

3.5.2. Análisis de sensibilidad probabilista

El análisis de sensibilidad probabilista realiza un número de ejecuciones determinado por el usuario asignando, en cada una de ellas, un valor aleatorio a cada parámetro en función de la distribución de probabilidad de la incertidumbre. OpenMarkov permite realizar este análisis beneficiándose de la paralelización computacional. Actualmente se permite al usuario realizar un análisis de sensibilidad probabilista para obtener tres tipos de gráficas útiles para el análisis de coste-efectividad: gráfico de dispersión (o plano de coste-efectividad); curva de aceptabilidad y valor esperado con información perfecta. También se ofrece los resultados del análisis de coste-efectividad así como las intervenciones fronterizas y la RCEI entre intervenciones.

En la figura 3.15 se pueden observar los resultados del análisis de sensibilidad pro-

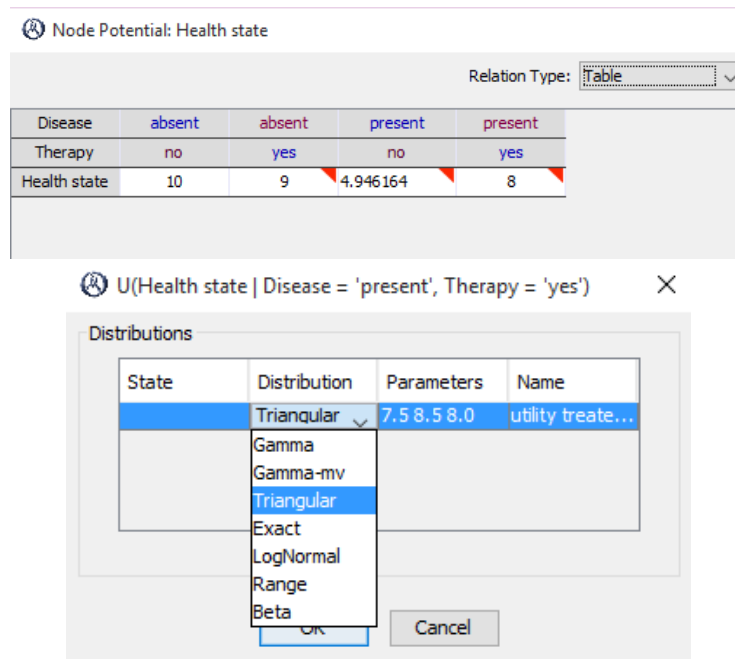


Figura 3.13: Variable *Health State* y sus incertidumbres.

babilista realizados sobre la red del VIH.

El gráfico de dispersión o plano de coste-efectividad permite obtener las nubes de puntos en un plano bidimensional en el que el eje de abscisas representa la efectividad y el eje de ordenadas el coste. De esta forma tendremos una nube de puntos por cada combinación de estados de las decisiones en la que hayamos condicionado el análisis. En el modelo del VIH sólo tendremos una decisión con dos posibles estados, por lo que solo se representan dos nubes de puntos, una para *combination therapy* y otra para *monotherapy*.

La curva de aceptabilidad muestra la probabilidad de que una estrategia concreta sea coste-efectiva. Para ello se representa la probabilidad de coste-efectividad enfrentada a la disposición a pagar, λ .

El valor esperado de información perfecta (en inglés, Expected Value of Perfect Information, EVPI) representa la disposición a pagar por la obtención de información perfecta, es decir, cuánto estaríamos dispuestos a pagar por disponer de información perfecta en nuestro modelo dada la incertidumbre.

Con estas representaciones gráficas y los resultados del análisis podremos establecer los niveles de confianza para los cuales una estrategia es coste-efectiva.

En un futuro próximo se pretende permitir al usuario realizar también análisis de sensibilidad probabilista sobre modelos con un único criterio, como se indicará en el apartado 5.2.

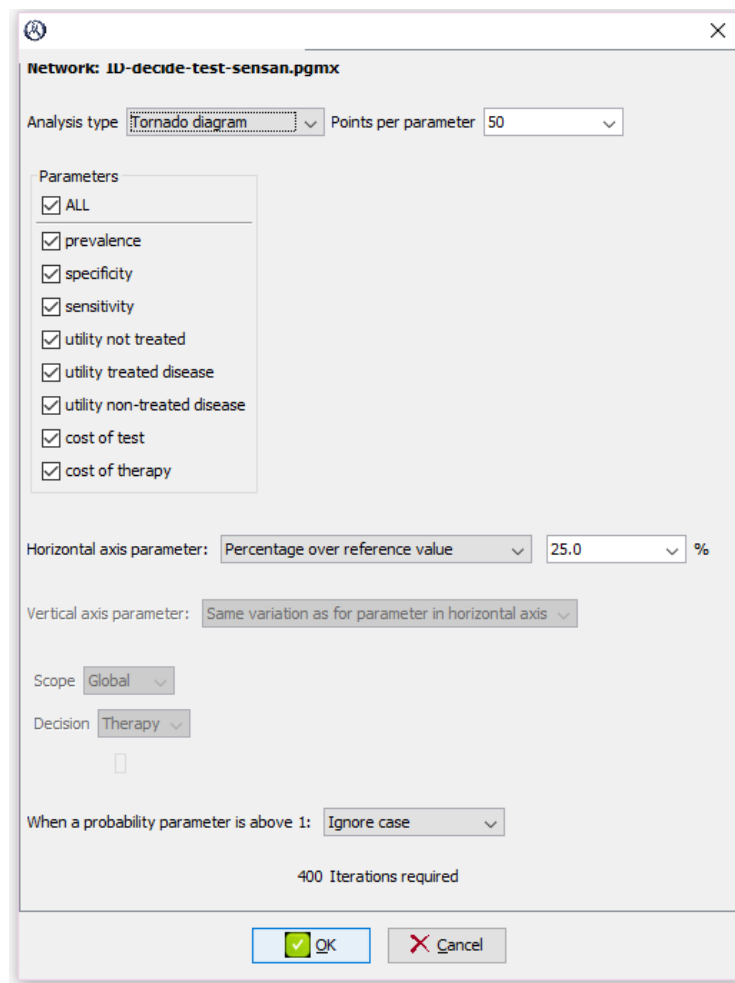


Figura 3.14: Análisis de sensibilidad con OpenMarkov.

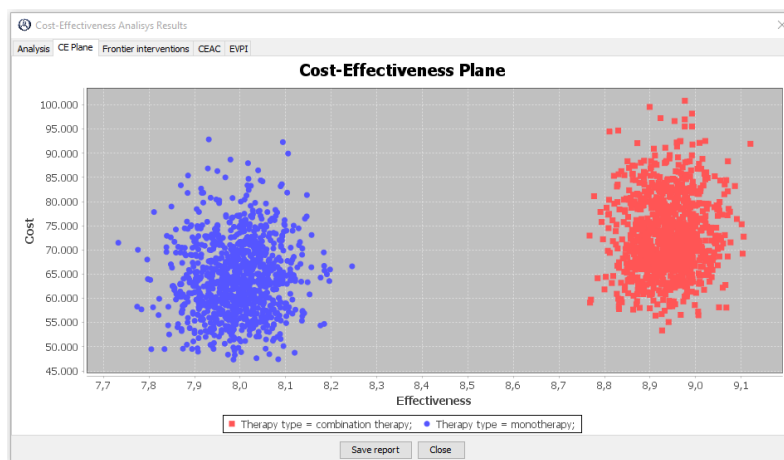


Figura 3.15: Análisis de sensibilidad probabilista de coste-efectividad.

Capítulo 4

Coste-efectividad del ICB

4.1. Construcción del modelo de Markov

La construcción del modelo se basa en los trabajos de Bond et al. (2007) y Summerfield et al. (2010). Queremos dar las gracias al profesor Quentin Summerfield por haber compartido con nosotros el archivo Excel que utilizó en su estudio, lo cual nos ha permitido conocer y analizar muchos detalles que no figuran en el artículo publicado. Aunque algunos de los valores para los parámetros de nuestro modelo se han extraído de las mismas referencias utilizadas en estos trabajos, otros valores los hemos tomado de publicaciones más recientes y de nuestras propias fuentes, como explicamos en este capítulo. La lógica de nuestro modelo es similar a la lógica de estos estudios, pero hemos incluido nuevas variables para las dos perspectivas del análisis (la del sistema sanitario español y la social) así como para representar posibles eventos que no se tuvieron en cuenta en estos estudios o que son específicos de nuestro país.

En el modelo desarrollado se han tenido en cuenta dos posibles perspectivas que influirán en el análisis del ICB: la perspectiva del sistema sanitario español y la perspectiva social. En primer lugar la perspectiva del sistema sanitario de salud alberga todos aquellos costes derivados de la implantación y que son asumidos por el sistema de salud. Estos costes se han reflejado en el modelo de la figura 4.1 mediante la utilización del prefijo *CS* (*Costes del Sistema*) en las variables de utilidad que asumen dicho criterio. La perspectiva social añade a los costes descritos anteriormente aquellas inversiones realizadas por la familia del paciente, marcadas con el prefijo *CF* (*Costes Familiares*) en el modelo, ejemplos de estos desembolsos son la compra de consumibles y de repuestos entre otros. Es importante recalcar que, en este modelo, la efectividad esperada no dependerá de la perspectiva analizada, por tanto es lógico asumir que, a medida que

alejamos del foco de la perspectiva del sistema de salud, la razón de coste-efectividad irá aumentando (será por tanto menos coste-efectiva). De esta forma, en función de la perspectiva que se desee analizar, obtendremos diferentes RCEI para cada intervención. El modelo creado para este fin puede observarse en la figura 4.1.

El modelo construido permite analizar tres posibles intervenciones: la implantación de dos dispositivos en la misma operación quirúrgica (ICB simultáneo), la implantación de dos dispositivos en diferentes momentos (ICB secuencial) y la implantación de un sólo dispositivo (ICU). Dado que el ICU ha demostrado ser coste-efectivo (Cheng et al., 2000; Barton et al., 2006; Bond et al., 2007), únicamente vamos a necesitar calcular la RCEI del ICB simultáneo y secuencial frente al ICU.

En nuestro modelo, la única diferencia entre el ICB simultáneo y el ICB secuencial radica en la cuantía de algunos costes pues el simultáneo permite reducir costes al requerir una única operación quirúrgica. Hemos tenido en cuenta que los costes generados no son exactamente el doble que en el caso del ICB secuencial ya que, aunque en el caso del ICB simultáneo el paciente solo se somete a una operación, la duración y complejidad de la misma es superior a la implantación de un único implante.

Dentro de las variables del modelo, la más importante es *Implants used* que representa el número de implantes en cada momento. Esta variable permite calcular la efectividad, los costes y las probabilidades de algunos eventos, como las complicaciones o las averías. El valor de esta variable puede cambiar por tres motivos: si se produce la explantación definitiva de alguno de los dispositivos por una complicación grave, si el paciente muere (ya sea por muerte natural o en quirófano) o si el paciente decide voluntariamente no utilizar alguno de los dispositivos. Esta última situación aparece en los modelos de Bond y Summerfield con una probabilidad mayor que cero. Sin embargo, en la práctica sólo se produce en adolescentes y adultos en los primeros años desde la implantación. En el caso de los niños este suceso es casi imposible, especialmente en la implantación simultánea como nos han confirmado varios expertos consultados (Drs. Paul Govaerts, Joseph Chen, etc.). Por eso en nuestro modelo hemos supuesto que dicha probabilidad es cero.

Para el tratamiento estadístico de la muerte natural se han tenido que incluir seis nodos en el modelo sin expandir 4.2. La tasa de mortalidad depende de dos factores principalmente: la edad y el sexo. Para definir la edad hace falta en primer lugar indicar la edad de partida a tener en cuenta en el modelo, es decir, añadir una evidencia a la variable numérica representada en *Age [0]*. Posteriormente hace falta indicar la evolución de la variable, para lo cual se introduce la variable *Age [1]*, cuyo valor numérico se

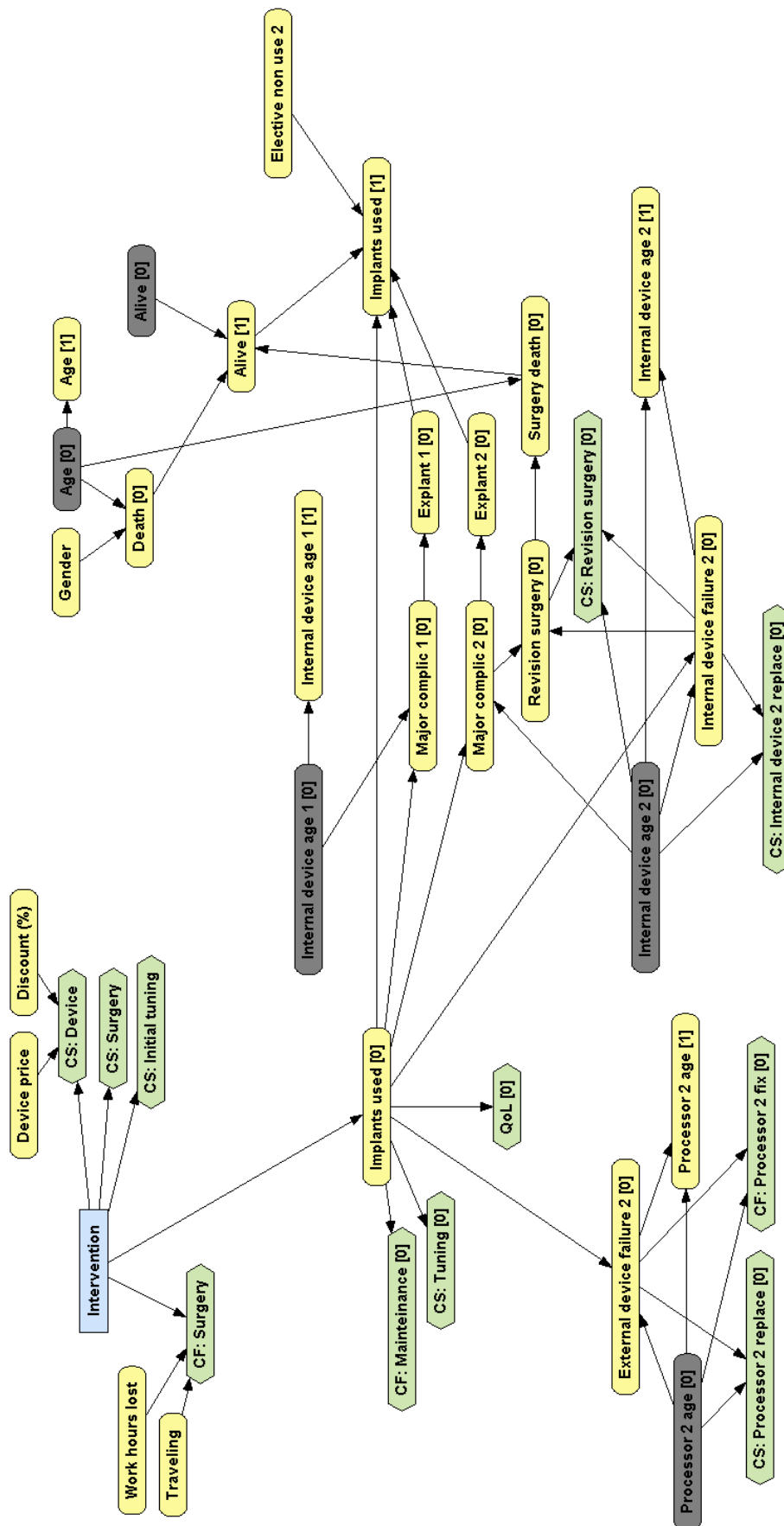


Figura 4.1: Modelo de coste-efectividad del ICB.

incrementa en una unidad en cada ciclo. Así, si la edad de entrada en el modelo (ciclo cero) es de cinco años, en el siguiente periodo la variable tomará el valor de seis años. Los valores de la variable *Gender*, que definen la probabilidad de que el paciente sea hombre o mujer, se han extraído de la base de datos del INE (Instituto Nacional de Estadística) ¹, seleccionando los datos de hombres y mujeres de cualquier edad a 1 de enero de 2015. Las tasas de mortalidad para la variable *Death* han sido extraídas de las estadísticas demográficas del 2013, realizadas también por el INE ², seleccionando todas las edades ofrecidas para ambos sexos e ignorando el estado civil. Estos datos se han consultado por última vez el 1 de septiembre de 2015. La tasa de mortalidad representará por tanto la probabilidad de morir durante un ciclo. Para poder conocer si el paciente ha muerto en alguno de los periodos anteriores se introduce la variable *Alive*, cuyo valor inicial es *yes* pero pasa a *no* cuando *Death* toma el valor *yes*.

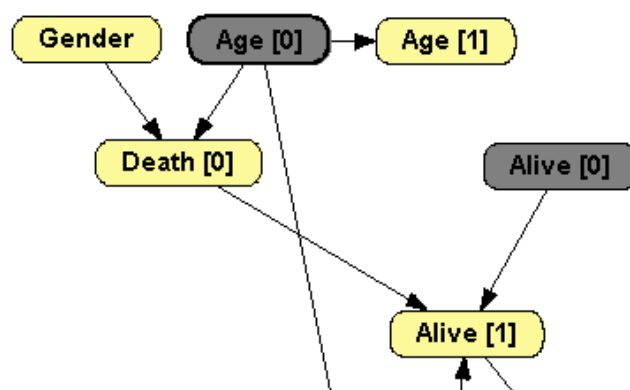


Figura 4.2: Tratamiento de la muerte natural.

Una vez implantado el dispositivo, únicamente será necesario que el paciente entre en quirófano si se produce una complicación grave o se debe sustituir el componente interno. El único riesgo asociado a esta intervención es el derivado del uso de anestesia; por ello se ha estimado que la tasa de mortalidad peri-operatoria para niños es menor que 1/10.000 (Gonzalez et al., 2012) y en adultos menor que 20/10.000 (Braz et al., 2009).

La medida de calidad de vida del paciente se establece en el nodo *QoL*. En cada periodo se imputará la efectividad correspondiente en función del número de implantes que esté utilizando el paciente. Como hemos indicado previamente, esta medida se ha extraído del estudio realizado en Artaso & Díez (2015). Según este estudio, la calidad

¹ <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9663>.

² <http://www.ine.es/jaxi/tabla.do?path=/t20/e301/defun/a2013/10/&file=18001.px&type=pcaxis&L=0>.

de vida de un paciente con sordera dependerá de si no utiliza ningún implante coclear (0,6), utiliza únicamente uno (0,75) o bien utiliza los dos implantes (0,85).

En cuanto a los costes incluidos en el modelo, podemos diferenciar tres tipos: inversión inicial (coste atemporal), costes periódicos y costes derivados de sucesos aleatorios.

Dentro de la inversión inicial tenemos que tener en cuenta el coste del dispositivo o dispositivos que se implanten, el de la cirugía y los costes indirectos que debe afrontar la familia debido a la operación, representados por el número de horas de trabajo perdidas y los gastos de desplazamiento. En la fecha en la que se escribe este trabajo, en España no se realizan descuentos por la compra de dispositivos para el ICB—al menos en la sanidad pública—, mientras que en otros países, como Inglaterra, el fabricante suele realizar un descuento por el segundo dispositivo. Por este motivo se ha incluido la variable *Discount*, con el fin de poder adaptar en el futuro este modelo a otros países e incluso al ICB para adultos en España.

Los costes periódicos asociados al implante coclear vienen dados por los costes de mantenimiento en los que incurre la familia (compra de baterías, cables y repuestos no cubiertos por el sistema de salud) y por los costes de programación del implante para ajustarlo a cada paciente.

Por último, en el modelo encontramos determinados costes asociados a eventos aleatorios. Dentro de éstos podemos diferenciar los derivados de un fallo en el dispositivo externo del implante, los debidos a fallos en el dispositivo interno y, los de la revisión quirúrgica cuando sea necesaria.

Para el fallo en el dispositivo externo se ha utilizado la construcción representada en la figura 4.3. La probabilidad de fallo del dispositivo externo dependerá del número de implantes que tenga el paciente y de la edad del dispositivo; esta dependencia permite tener en cuenta la degradación de los componentes, aunque por falta de datos en este momento hemos supuesto que la probabilidad de fallos no depende de este factor. La edad del dispositivo externo influye también en los costes derivados de un posible fallo. En el caso español el dispositivo externo cuenta con dos años de garantía por parte de los fabricantes, por tanto si el dispositivo se avería en este periodo no se produce ningún coste para el sistema sanitario ni para las familias. Si el dispositivo no se encuentra en garantía, el sistema sanitario cubrirá el reemplazo sólo en caso de que la vida del dispositivo haya superado los siete años; en otro caso el coste del reemplazo o reparación recae en la familia. Esta situación es muy diferente de lo que ocurre en otros países.

Los últimos costes que quedan por tratar son los relativos al fallo interno del dispositivo (figura 4.4). En este caso la sustitución del dispositivo requiere de una de cirugía

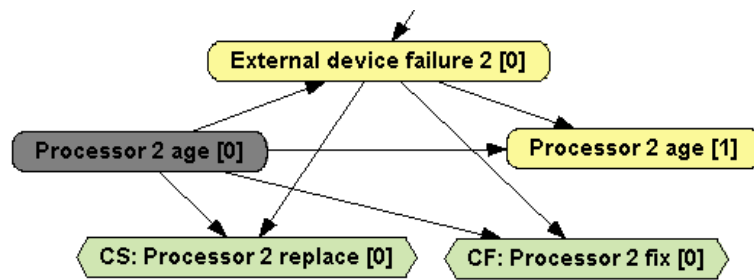


Figura 4.3: Suceso de fallo del dispositivo externo del segundo implante.

para extraer el implante antiguo y reemplazarlo por el nuevo. El dispositivo interno cuenta con un periodo de garantía de diez años, siendo el fabricante quien asumiría el coste del nuevo dispositivo en caso de fallo, pero es el sistema sanitario el que asume el coste de la operación quirúrgica. En caso de haber superado el periodo de garantía el sistema de salud cubre todos los costes.

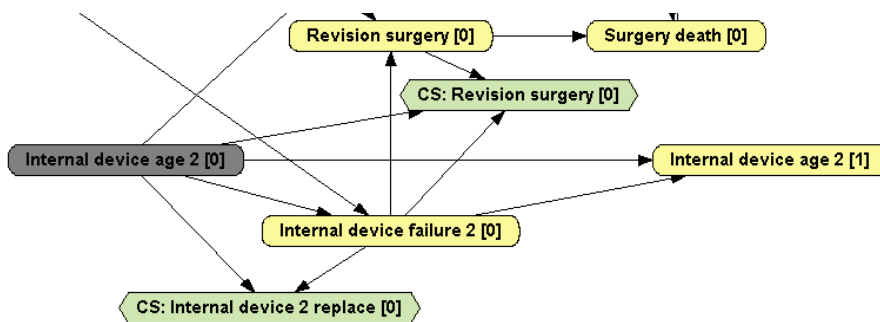


Figura 4.4: Suceso de fallo del dispositivo interno del segundo implante.

De este modo concluye la descripción del modelo.

4.2. Análisis de coste-efectividad

Para realizar el análisis de coste-efectividad se ha utilizado un horizonte temporal de estudio de 100 años, es decir, todas las variables temporales del modelo se expandirán hasta la centésima rodaja. Se ha tenido en cuenta que la esperanza de vida media en España es de 80 años para los hombres y de 85,7 años para las mujeres³ y, por tanto se ha estimado que este horizonte contempla con suficiente precisión los costes y efectividades en los que se puede incurrir a lo largo de la vida de un paciente.

³ http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout

Una de las medidas que pueden utilizarse para medir el valor temporal del dinero es el Índice de Precios de Consumo (IPC). Dada la situación económica actual este indicador es bastante inestable pues los precios de la bolsa de productos que se tiene en cuenta han sufrido grandes variaciones. Si nos remontamos a periodos previos a la crisis económica el IPC sufría una subida en torno al 3,5 % anual (se han tenido en cuenta los resultados del periodo 2000-2006 dados por el INE⁴). En los dos últimos años la variación del IPC no sólo ha sido negativa sino que se ha situado en valores de en torno al -0,3 % anual. Considerando esta situación como anómala hemos decidido utilizar una tasa de descuento del 3 % anual, tasa utilizada en el año 2007 por Pedraza-Gómez et al. (2007) y en 2014 por Chen et al. (2014).

Los costes asociados a la intervención unilateral no pueden entenderse como costes absolutos ya que el análisis que se está llevando a cabo sólo tiene en cuenta los costes de forma relativa tomando la intervención del ICU como base de estudio (para enfrentarla a las modalidades de ICB). En algunos casos sólo se han podido obtener los valores de los parámetros absolutos y, por este motivo, se ha decidido que la intervención base no presente costes y efectividades nulos. Esta decisión se fundamenta en el principio de reproducibilidad y transparencia ya que el modelo y la parametrización del mismo (así como algunas de las fuentes más relevantes) se pondrán a disposición pública. De esta forma cualquier investigador podrá contrastar los valores utilizados en el modelo con las respectivas fuentes originales. Un ejemplo de esta situación lo observaremos para el caso de las efectividades, de las que se han tomado los valores absolutos presentados en Artaso & Díez (2015).

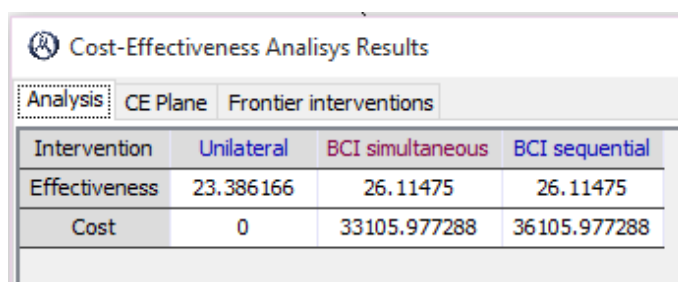
A continuación mostramos los resultados obtenidos tanto desde la perspectiva del sistema sanitario como desde la perspectiva social. Como se indicó previamente el cambio de perspectiva únicamente influirá en los costes que se deberán tener en cuenta para el análisis, por tanto la efectividad obtenida no variará.

4.2.1. Perspectiva del sistema sanitario

El análisis de coste-efectividad desde la perspectiva del sistema sanitario puede observarse en la figura 4.5. Tal y como hemos indicado anteriormente, la diferencia entre el ICB secuencial y simultáneo radica sólo en los costes, siendo los de la implantación simultánea relativamente menores (ya que se ahorran algunos gastos).

Se puede comprobar que el incremento en efectividad de las intervenciones bilaterales frente a la unilateral es de aproximadamente 12,8 %. Si observamos las intervenciones

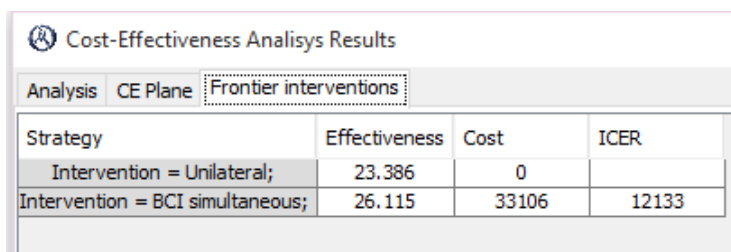
⁴ <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=10028>



Intervention	Unilateral	BCI simultaneous	BCI sequential
Effectiveness	23.386166	26.11475	26.11475
Cost	0	33105.977288	36105.977288

Figura 4.5: Resultados del análisis de coste-efectividad, perspectiva del sistema sanitario.

fronterizas presentadas en la figura 4.6, podemos ver como la estrategia solo va a tener en cuenta el ICU y el ICB simultáneo ya que el ICB secuencial es dominado por este último. Esta situación se debe a que, ante la misma efectividad, el ICB secuencial presenta un coste más elevado.



Strategy	Effectiveness	Cost	ICER
Intervention = Unilateral;	23.386	0	
Intervention = BCI simultaneous;	26.115	33106	12133

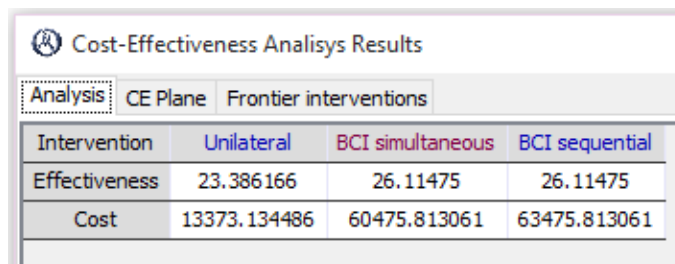
Figura 4.6: Intervenciones fronterizas, perspectiva del sistema sanitario.

El verdadero dato de interés en este primer análisis radica en la RCEI obtenida, de 12.133 €/AVAC, un valor considerablemente inferior al obtenido en otros estudios, e inferior también al umbral de disposición a pagar del sistema sanitario español, que se ha estimado entre 30.000 y 35.000 €/AVAC (Sacristán et al., 2002).

4.2.2. Perspectiva social

Para la perspectiva social incluimos el resto de costes indirectos representados en el modelo. Los resultados se muestran en la figura 4.7. Si los comparamos con los obtenidos desde la perspectiva del sistema sanitario, podemos observar cómo los costes asociados a cada una de las terapias se han incrementado considerablemente. Esto es debido a que en España los usuarios y sus familias asumen muchos costes que en otros países están cubiertos por la sanidad pública. En base a los resultados obtenidos, podemos afirmar que los costes indirectos son casi tan importantes como los costes directos del sistema sanitario de salud, llegando a presentar una participación de aproximadamente el 29,71 % de los costes incrementales totales en el caso del ICB simultáneo y del 33,92 %

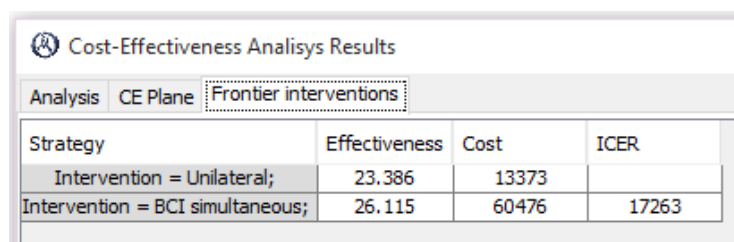
en el caso del ICB secuencial (descontando los costes del ICU de este segundo análisis).



Intervention	Unilateral	BCI simultaneous	BCI sequential
Effectiveness	23.386166	26.11475	26.11475
Cost	13373.134486	60475.813061	63475.813061

Figura 4.7: Resultados del análisis de coste-efectividad, perspectiva social.

En la figura 4.8 se muestran las intervenciones fronterizas obtenidas desde la perspectiva social. Como era de esperar, el ICB simultáneo sigue dominando al secuencial. Por tanto la RCEI obtenida se refiere al diferencial entre el ICU y el ICB. Si comparamos los resultados obtenidos desde la perspectiva social con los de la perspectiva del sistema sanitario podemos observar cómo la RCEI ha aumentado considerablemente, haciendo que el ICB sea menos coste efectivo. A pesar de este incremento y recordando que el umbral de disposición a pagar utilizado actualmente en España es de entre 30.000 y 35.000 €/AVAC, la intervención sería coste-efectiva aun si el estado financiase todos aquellos costes que actualmente cubren las familias.



Strategy	Effectiveness	Cost	ICER
Intervention = Unilateral;	23.386	13373	
Intervention = BCI simultaneous;	26.115	60476	17263

Figura 4.8: Intervenciones fronterizas, perspectiva social.

4.3. Análisis de sensibilidad

A pesar de que los resultados obtenidos parecen indicar que el ICB simultáneo es una intervención claramente coste-efectiva (incluso el ICB secuencial sería coste-efectivo), es conveniente realizar un análisis de sensibilidad para confirmarlo con certeza.

Para poder realizar un análisis de sensibilidad probabilista debemos, en primer lugar, identificar los parámetros más relevantes de nuestro modelo. Como pudimos observar en la sección 2.3, en la que describíamos los principales estudios previos de coste-efectividad del ICB, los resultados obtenidos variaban en gran medida debido al valor del incremento

en la calidad de vida utilizado. Debido a este motivo se ha decidido modelizar la incertidumbre de dicha variable. Todos los costes también formarán parte de los parámetros de interés en el análisis de sensibilidad. A continuación se reflejan las variables de interés de nuestro modelo así como las distribuciones de probabilidad de segundo orden que se han indicado para realizar el análisis de sensibilidad.

En el campo de la economía de la salud una práctica habitual consiste en la utilización de una distribución gamma para definir la variabilidad de los costes (Briggs et al., 2006). Por tanto, y salvo para casos particulares, se ha utilizado como distribución de segundo orden para los costes una gamma,

$$\Gamma(\mu, \sigma) = \Gamma(\mu, \mu/5) \quad (4.1)$$

La desviación estándar $\sigma = \mu/5$ es la misma que en los estudios de Bond et al. (2007) y Summerfield et al. (2010). En estos estudios se indica que, para costes médicos asociados al implante coclear, este valor de desviación típica representa de forma aceptable la variabilidad de los costes.

La variabilidad de las probabilidades se ha representado mediante distribuciones beta, $B(\alpha, \beta)$, donde el parámetro α representa el valor esperado de la probabilidad de primer orden si el tamaño de la muestra equivalente fuese de $\alpha + \beta = 100$. Por último, para describir la variabilidad de la utilidad, se han usado distribuciones beta definidas en función de los resultados obtenidos en Artaso & Díez (2015). Se ha comprobado que los datos resultantes del estudio realizado se aproximan a una distribución $B(6,377, 2,1)$ para la utilidad del implante coclear unilateral y a una distribución $B(8,534, 1,556)$ para el implante coclear bilateral.

Los análisis de sensibilidad se han realizado mediante la ejecución de 1.000 simulaciones por el método de Monte Carlo. Cada una de ellas ha asignado un valor aleatorio a cada parámetro del modelo en función de su distribución de segundo orden. A continuación mostramos los resultados del análisis de sensibilidad de las dos perspectivas.

4.3.1. Perspectiva del sistema sanitario

En la gráfica de dispersión (4.9) podemos comprobar la intervención secuencial presenta resultados similares en cuanto a efectividad pero ligeramente desplazados hacia arriba en la gráfica debido a su incremento en costes. De hecho pueden distinguirse fácilmente los resultados de cada iteración ejecutada ya que el punto obtenido en una ejecución dada para el ICB secuencial tendrá la misma efectividad pero mayor coste que el simultáneo y, por tanto, se pueden visualizar en la misma vertical de la gráfica.

La única diferencia que introduce la sensibilidad en los costes es que la distancia entre ambos puntos será mayor o menor debido a las variaciones los costes.

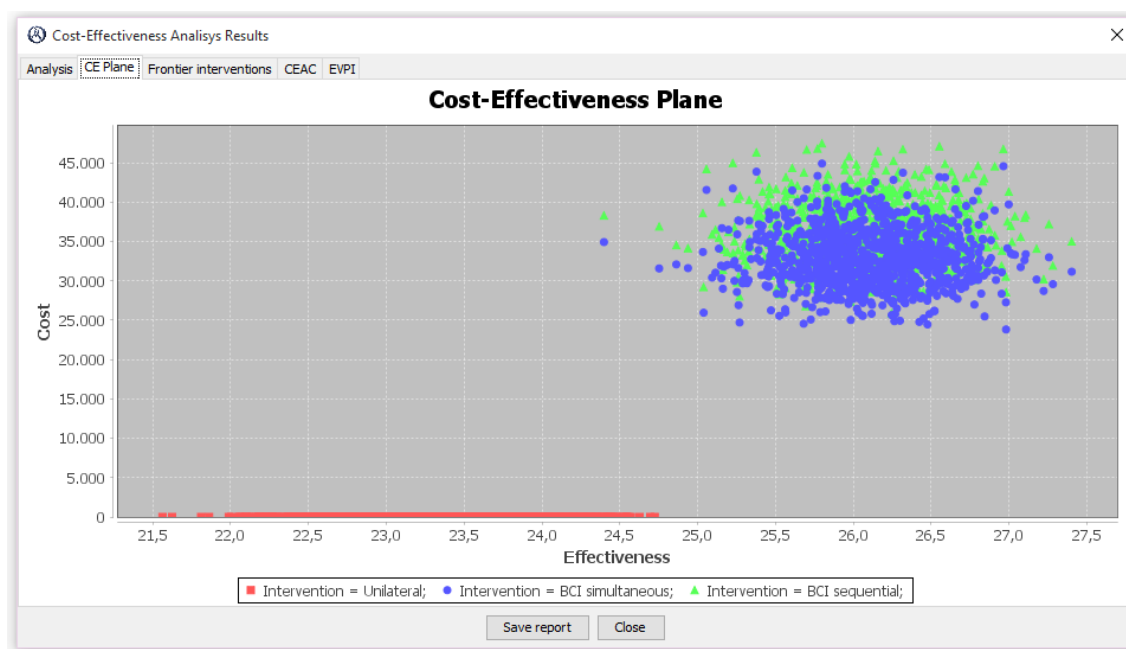


Figura 4.9: Gráfico de dispersión para la perspectiva del sistema sanitario.

Como dijimos en la sección 3.5, la curva de aceptabilidad muestra la probabilidad de que una intervención sea coste-efectiva para cada valor de la disposición a pagar (umbral de coste-efectividad). Como podemos observar en la figura 4.10, para un umbral de 30.000 €/AVAC, la probabilidad de que el ICB simultáneo sea una intervención coste-efectiva será del 98 %. Para 35.000 €/AVAC este valor es del 99.2 % .

Por último se ha calculado el valor esperado de la información perfecta dada la incertidumbre del modelo y la disposición a pagar. Según FIAPAS⁵, cerca de 2.500 niños nacen anualmente con algún grado de sordera, siendo alrededor del 20 % aquellos que sufren sorderas de severas a profundas (generalmente en ambos oídos). Este dato indica que cada año nacen en torno a 400 niños que podrían beneficiarse del ICB. Por tanto, para el estudio del EVPI utilizaremos esta cifra para medir la población anual. Los resultados obtenidos en la figura 4.11 para la perspectiva social indican que, como el umbral de disposición a pagar (30.000 €/AVAC) es superior a la RCEI obtenida (11.976 €/AVAC), se espera que la intervención sea coste-efectiva y es poco probable que cambie la política ante nuevas investigaciones realizadas para reducir la incertidumbre del modelo. El EVPI para 400 pacientes es de tan solo 286.558,48 € (716,39 €/paciente), una cifra muy baja teniendo en cuenta la gran diferencia existente entre el umbral y la

⁵ <http://www.fiapas.es>.

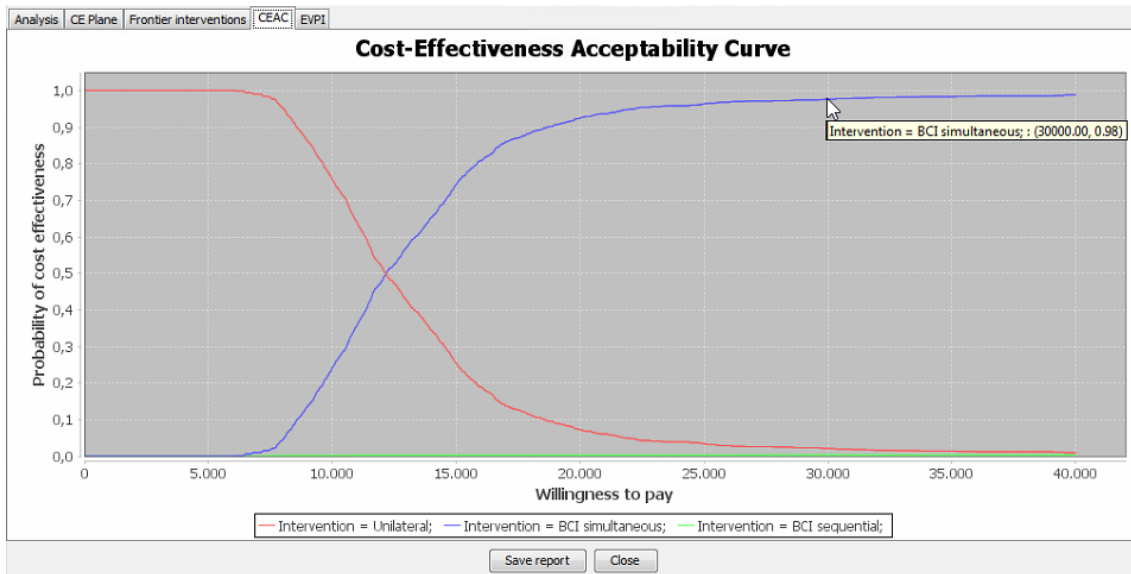


Figura 4.10: Curva de aceptabilidad - Perspectiva del sistema sanitario.

RCEI. Por tanto la evidencia actual se puede entender como suficiente para apoyar la estrategia óptima resultante.

4.3.2. Perspectiva social

En este caso podemos apreciar que la diferencia relativa entre los costes del ICB simultáneo y del ICB secuencial frente a los costes del ICU se ha reducido. Al existir una distancia en costes mayor entre el ICU y las intervenciones bilaterales, la distancia relativa entre el ICB simultáneo y el secuencial ha disminuido.

La primera diferencia significativa entre los dos análisis de sensibilidad llevados a cabo puede observarse en la figura 4.13. Podemos apreciar que, para el análisis desde la perspectiva social, el implante coclear bilateral simultáneo sólo es coste-efectivo con una probabilidad del 94 % en contraste al 98 % obtenido desde la perspectiva del sistema sanitario.

En la figura 4.14 podemos observar como la curva del EVPI se ha desplazado hacia la derecha debido al decremento en la diferencia entre la DAP y la RCEI. En este caso el EVPI para 400 pacientes y el umbral de disposición a pagar establecido es de 1.875.600 € (4.689 €/paciente) lo que conlleva un incremento considerable con respecto a los resultados obtenidos en el análisis de la perspectiva del sistema sanitario. A pesar de estos datos, el umbral de disposición a pagar sigue estando muy por encima de la RCEI, lo que indica que es poco probable que cambie la decisión si se realizan estudios adicionales que reduzcan la incertidumbre.

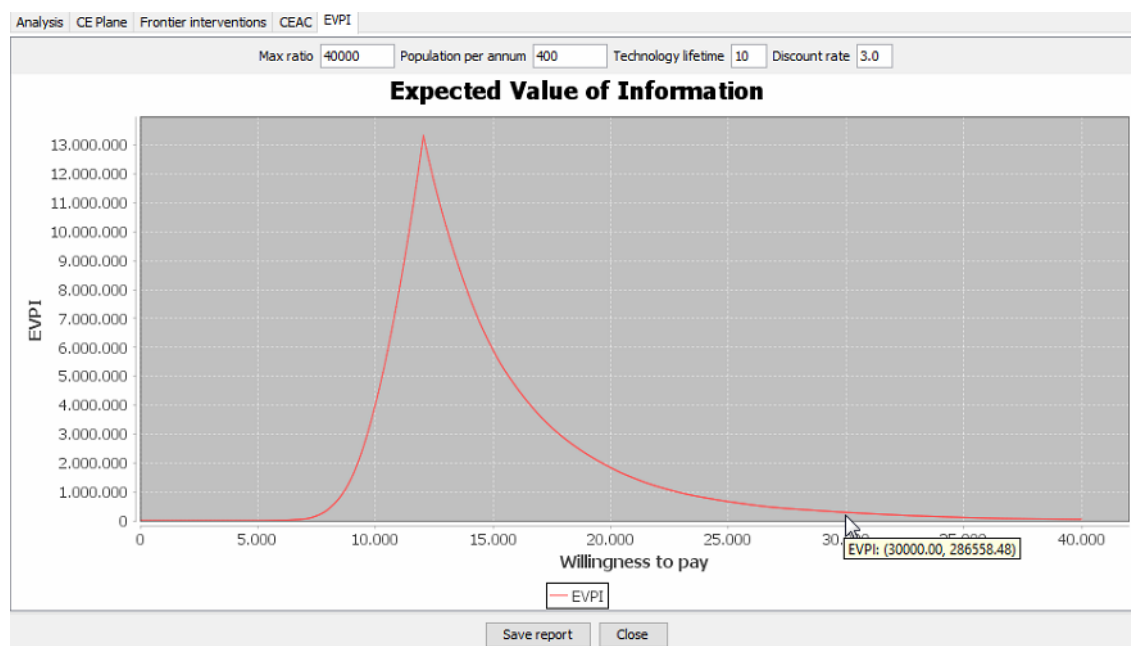


Figura 4.11: Valor esperado de información perfecta - Perspectiva del sistema sanitario.

4.4. **Discusión**

Aunque hemos intentado que nuestro modelo refleje lo más fielmente posible la realidad, siempre es necesario aplicar algunas hipótesis. En esta sección discutimos en que medida las hipótesis de nuestro estudio condicionan la validez de los resultados.

Una limitación de todos los modelos de Markov, incluido el nuestro, es la hipótesis de que los eventos sólo pueden ocurrir en un momento dado de cada ciclo, ya sea al principio, en medio o al final. En el caso del implante coclear el impacto de esta aproximación no es relevante, pues de hecho no todos los niños reciben el implante en el mismo momento. Además, al haber utilizado un DIM hemos podido incluir varias variables de azar en cada ciclo y por tanto el modelo permite que diferentes eventos ocurran en el mismo ciclo. Por otro lado, teniendo en cuenta que la esperanza de vida de los niños que nacen actualmente es de más 80 años, el período de un año utilizado en nuestro modelo parece ser suficientemente corto como para permitir calcular de forma muy aproximada la efectividad y los costes.

Otra limitación del modelo es sólo es se ha construido para niños de un año de edad. Para niños mayores de dos o tres años no resultaría válido, pues a partir de esa edad los niños que no han adquirido el lenguaje siempre tendrán una limitación. Por eso en todos los estudios relativos a la audición se distingue entre sordera prelocutiva y sordera postlocutiva. Por tanto, la efectividad del ICB depende de no sólo de la edad actual

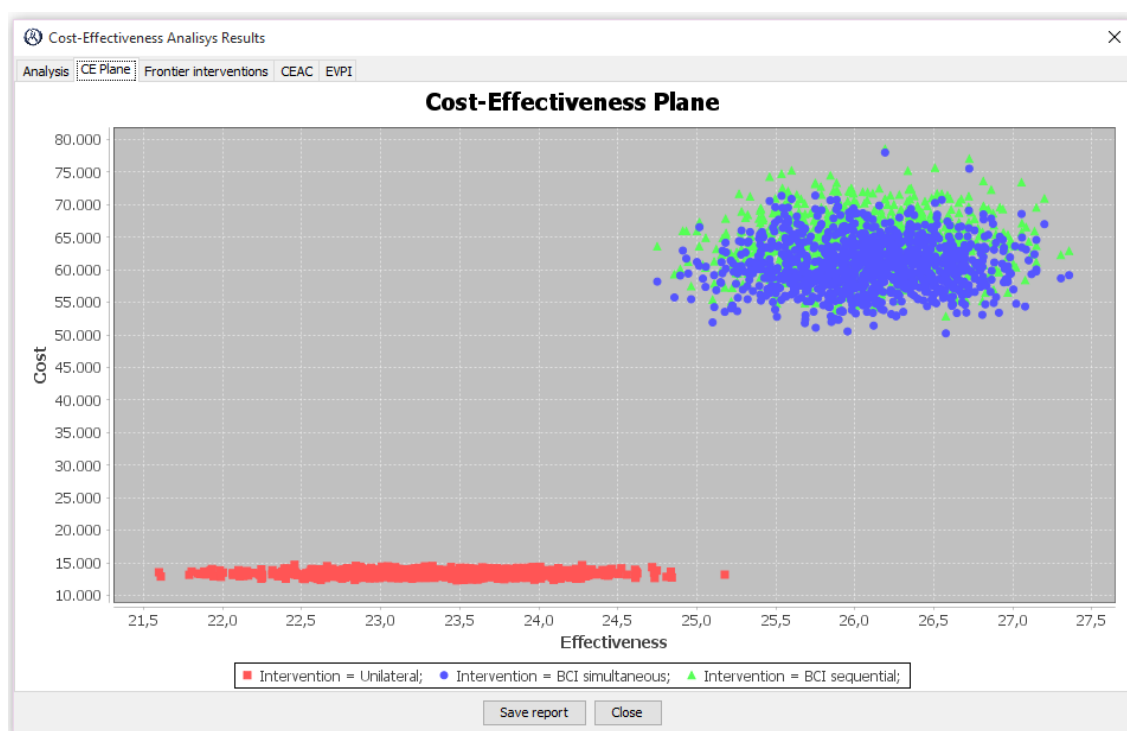


Figura 4.12: Plano de coste-efectividad - Perspectiva social.

del niño, sino también de cuándo apareció la sordera, cuándo fue diagnosticada y, en su caso, cuándo se realizó el primer implante. Ésta es una limitación común a todos los modelos del implante, incluso para el caso unilateral. Para paliarla sería necesario disponer de datos que indicaran con la mayor exactitud posible la ganancia en calidad de vida en función de todos esos factores, unos datos sumamente difíciles de obtener.

Por otro lado, en este trabajo no hemos tenido en cuenta que algunos casos la cirugía de implantación no puede culminarse con éxito. El número de casos registrados por los fabricantes es muy reducido tanto para el ICU como para el ICB, y va disminuyendo a medida que los cirujanos cuentan con mayor experiencia y con mejores técnicas diagnósticas (por ejemplo, en la actualidad se realiza una resonancia magnética a los niños antes de la cirugía para comprobar si la cóclea se encuentra en buen estado). Debido a la baja probabilidad y a que este dato sería el mismo para el ICU que para el ICB (siendo por tanto nula la diferencia entre ambas intervenciones) en el modelo hemos supuesto que la probabilidad de éxito de la cirugía es del 100 %.

El estudio de Artaso & Díez (2015) utilizó cuatro metodologías que permiten medir la calidad de vida incremental, escala analógica visual (Visual Analogue Scale, VAS) y tres variantes del compromiso temporal (Time-Trade-Off, TTO) (4.1). Con la intención de tomar una actitud conservadora hemos decidido utilizar el valor incremental más



Figura 4.13: Curva de aceptabilidad - Perspectiva social.

bajo, correspondiente al compromiso temporal renunciando a tiempo.

Método	AVACs
VAS	0.25
TTO (giving up time)	0.1
TTO (equivalence)	0.15
TTO (giving up QoL)	0.23

Tabla 4.1: Incremento en calidad de vida del ICB con respecto al ICU (Artaso & Díez, 2015).

Nuestro estudio utiliza la misma medida incremental de calidad de vida independientemente de la edad del paciente, es decir, que un paciente en su niñez obtiene el mismo beneficio del ICB que uno anciano, lo cual podría suponer una sobreestimación de la efectividad. Los descuentos aplicados permiten paliar este efecto siempre y cuando se considere una única edad de entrada (en nuestro caso de un año). Esta hipótesis es asumida por todos los estudios de coste-efectividad realizados. Sin embargo, podría ser interesante definir una aproximación matemática que describa cómo debería evolucionar este parámetro.

Por otro lado, el modelo supone que un fallo en el dispositivo interno no puede dar lugar a una explantación permanente, la cual conllevaría la pérdida de ese implante. Se asume que este evento únicamente ocurrirá por problemas electromecánicos del propio

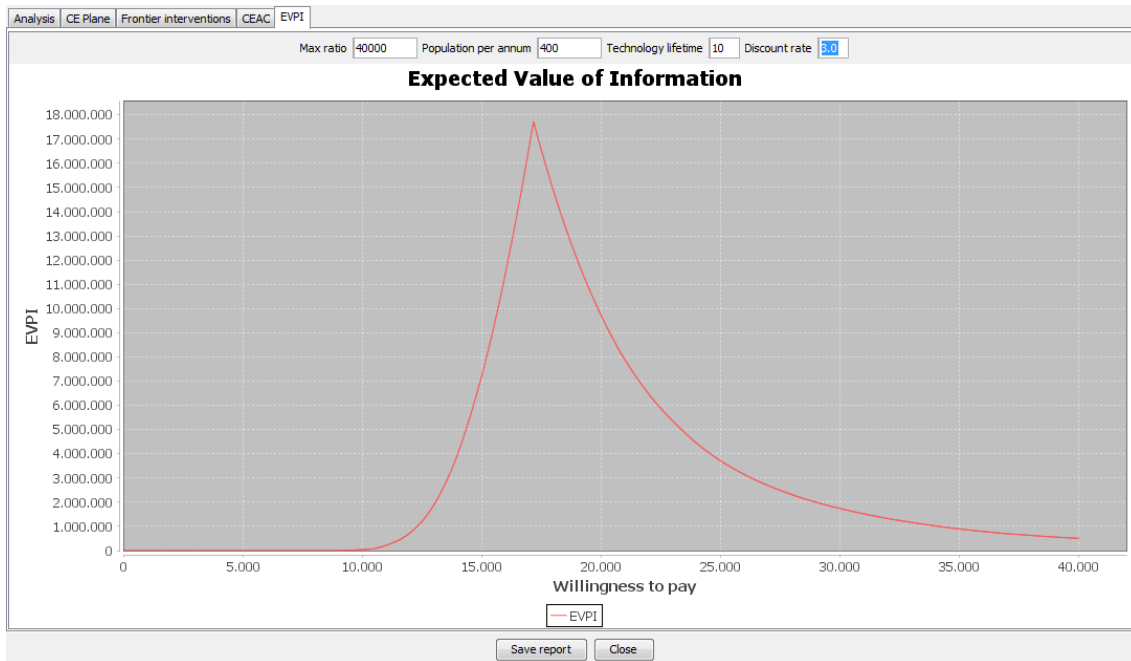


Figura 4.14: Valor esperado de información perfecta - Perspectiva social.

dispositivo, es decir, nunca estarán asociados a una complicación clínica.

En cuanto a la tasa de descuento aplicada al coste y a la efectividad, tras su estudio por medio del indicador del IPC, hemos decidido utilizar el valor empleado en Pedraza-Gómez et al. (2007). El contraste de este valor con las cifras obtenidas del análisis de la evolución del IPC en los últimos años nos lleva a plantear esta medida como aceptable. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el IPC no refleja todas las dimensiones del valor temporal del dinero, ya que no tiene en cuenta las preferencias subjetivas. También se ha tenido en cuenta que, en la situación actual, el sistema económico español fomenta el ahorro más que la inversión, y por ello si se tuviesen en cuenta las preferencias subjetivas a la hora de determinar el valor temporal del dinero el valor obtenido para la tasa de descuento sería aún menor que el que hemos escogido utilizado. Como se aplicará el mismo descuento a los valores económicos y a la utilidad, conforme se reducen las tasas de descuento utilizadas se obtienen valores de RCEI más bajos (el ICB es más coste-efectivo). Por tanto la tasa de descuento seleccionada pretende ofrecer una visión “pesimista” de la realidad que permita limitar la incertidumbre en caso de demostrarse como una intervención coste-efectiva.

En España los costes asociados a la programación del implante son asumidos en un gran número de ocasiones por los fabricantes. En otros casos los propios centros sanitarios cuentan con personal cualificado que, a parte de otras tareas, se encarga de realizar la programación. Por tanto este valor se ha considerado como nulo debido a

que, en el caso de ser realizado por el fabricante del implante, su coste no repercute en el sistema sanitario y, en el caso de llevarse a cabo en el centro implantador, el coste del personal que realiza la programación es el mismo para el ICB que para el ICU. Podría resultar interesante tener en cuenta la carga laboral adicional del personal del hospital, pero a día de hoy no se hemos estimado este valor.

Como se ha indicado en la descripción del modelo, hemos considerado que la probabilidad de que un niño con ICB voluntariamente decida no utilizar el segundo implante es prácticamente nula. Actualmente todos los profesionales y fabricantes a los que se ha consultado acerca de este suceso (incluidos prestigiosos especialistas, como los Dres. Paul Govaerts y Joseph Chen) coinciden en que, si el paciente implantado es un niño menor de dos años esta probabilidad es nula o casi nula.

Los informes de fiabilidad facilitados por los fabricantes⁶ y estudios como (Rădulescu et al., 2013) parecen indicar que la tasa de fallo del dispositivo interno es considerablemente menor al valor utilizado en nuestro modelo. Sin embargo y debido al informe de Hildrew & Molony (2013), y a que cada dispositivo de cada fabricante cuenta con tasas de fallo muy diferentes, se ha decidido utilizar las mismas probabilidades que en Summerfield et al. (2010), tomando así una posición conservadora a favor del ICU.

Estudios como Lalwani & Cohen (2011) parecen indicar que el riesgo de sufrir meningitis es ligeramente superior en niños con sordera. También afirma que, por diferentes razones, los implantes cocleares parecen incrementar este riesgo. Los fabricantes indican que, aún teniendo en cuenta este incremento, la probabilidad es muy baja y por tanto desestimable. Además, es posible prevenir la meningitis mediante medicación preventiva. En España es habitual prescribir antibióticos como profilaxis frente a la cirugía. La American Academy of Otolaryngology - Head and Neck Surgery (AAO-HNS) recomienda la vacunación contra la meningitis para posibles pacientes de implantes cocleares⁷. En nuestro país diferentes comunidades autónomas contemplan la vacunación universal obligatoria contra el meningococo C, que puede producir un tipo concreto de meningitis. Por ello y debido a que la probabilidad de meningitis sería la misma para el ICU que para el ICB, se ha decidido que la probabilidad incremental del implante coclear sobre esta enfermedad en el caso español es prácticamente nula.

En cuanto al coste de las reparaciones, el modelo se ha parametrizado de acuerdo a la legalidad vigente en España. Esta normativa indica que un procesador externo que

⁶ www.medel.com/int/reliability-reporting, www.advancedbionics.com/content/dam/ab/Global/en_ce/documents/candidate/AB_Reliability_Report.pdf.

⁷ <http://www.entnet.org/sites/default/files/Cochlear-Implants-and-Meningitis-VaccinationFact-Sheet-update-November-2012.pdf>.

sufra algún fallo y tenga más de siete años de antigüedad debe ser sustituido por un nuevo dispositivo. Sin embargo, en la realidad actual, la mayor parte de las comunidades autónomas no cumplen con esta normativa y retrasan la sustitución del procesador, siendo las familias las que deben asumir el coste de reparación del dispositivo. Por tanto, los costes asumidos realmente por el sistema sanitario son inferiores a los calculados con el modelo.

Para realizar el análisis de sensibilidad de los costes del modelo se han utilizado distribuciones de probabilidad empleadas en otros estudios realizados con anterioridad. Se supone que estas distribuciones siguen representando correctamente la variabilidad de los parámetros. Para determinar la sensibilidad de algunas de las variables probabilísticas se han utilizado distribuciones beta con un tamaño muestral equivalente de 100 observaciones para todos los parámetros, tal como hemos explicado en la sección 4.3. El motivo principal de esta decisión radica en no haber podido obtener los datos en bruto de los estudios originales. Sin embargo, esta aproximación no parece tener un impacto significativo sobre los resultados del análisis de sensibilidad. Debemos señalar, por otro lado, que la mayor parte de los estudios de coste-efectividad del ICB no tienen en cuenta la incertidumbre relativa a las probabilidades de los sucesos, sino sólo la relativa a los costes. A pesar de ello, nuestro modelo ha conseguido demostrar que el ICB es coste-efectivo con una probabilidad cercana del 98 %, mientras que en el estudio de Summerfield et al. (2010) esta probabilidad sólo llegaba al 48 %. Esto hace que los resultados de nuestro estudio sean más creíbles que los de estudios anteriores.

En resumen, considerando que en general hemos tomado decisiones conservadoras al construir nuestro modelo y que los análisis de sensibilidad confirman que las hipótesis aplicadas no afectan significativamente a la RCEI calculada, podemos indicar que las limitaciones de nuestro estudio, discutidas en esta sección, no cuestionan la validez de los resultados obtenidos.

Capítulo 5

Conclusión

5.1. Conclusiones

5.1.1. Análisis de coste-efectividad con OpenMarkov

La herramienta de software libre OpenMarkov, desarrollada por el Centro de Investigación sobre Sistemas Inteligentes de Ayuda a la Decisión (CISIAD) de la UNED, permite representar y analizar modelos de forma sencilla e intuitiva. Las relaciones en el modelo quedan claramente establecidas y la probabilidad de cometer errores en la construcción es baja en comparación con otras herramientas, como las hojas de cálculo o los árboles de decisión (Díez et al., 2015).

La fusión de los diagramas de influencia (DIs) y los procesos de markov con decisiones atemporales (PMDAs) en los diagramas de influencia markovianos (DIMs), a la cual hemos contribuido con este trabajo, permite la utilización de nuevas herramientas de análisis y abre la puerta a diferentes desarrollos futuros. La separación de la inferencia en tareas individuales, que ha sido necesaria para ello, simplifica el código y aumenta su versatilidad, a la vez que la combinación de dichas tareas permite realizar análisis complejos que antes no eran posibles.

Por otro lado, la implementación del análisis multicriterio, que hemos extendido durante este trabajo, permite evaluar un mismo modelo desde diferentes perspectivas (distinguiendo, por ejemplo, la perspectiva del sistema de salud de la perspectiva social, como hemos visto en la sección 3.2), e incluso a abordar problemas multi-objetivo. En concreto, la unicriterización permite convertir los diferentes criterios de la red en uno único para poder aplicar a modelos multicriterio análisis propios del unicriterio.

El desarrollo de los DIMs ha permitido también la integración de los dos tipos de

análisis de coste-efectividad existentes (global y condicionado en una decisión), lo que aumenta las posibilidades de los análisis de coste-efectividad.

La evolución temporal permite observar los cambios que se producen en una variable a lo largo del tiempo. En los PMDAs esta funcionalidad requería que todas las decisiones del modelo tuviesen políticas impuestas. Con los cambios introducidos en los DIMs esta restricción ha desaparecido. Si se condiciona en una decisión D , se busca un escenario con todos los predecesores informativos, incluidas las decisiones anteriores, y se buscan las políticas óptimas para todas las decisiones posteriores a D mediante la resolución del modelo. Si se analiza de forma global se analiza resolviéndolo para todas las decisiones.

El desarrollo de los DIMs también ha provocado la unión de los dos tipos de análisis de sensibilidad (determinista y probabilista). Cada uno de ellos, en combinación con las herramientas de unicriterización o de coste-efectividad, permite un amplio abanico de posibilidades de estudio que al inicio de este trabajo no estaban disponibles en OpenMarkov. De hecho, la mayor parte de las opciones de análisis mencionadas en esta sección no se encuentran en ninguna herramienta. Por tanto, OpenMarkov no es sólo una alternativa gratuita a otros programas comerciales para análisis de coste-efectividad con árboles de decisión y modelos de Markov, sino un programa que ofrece nuevos tipos de modelos y nuevos algoritmos desarrollados por nuestro grupo de investigación.

En la actualidad OpenMarkov se utiliza actualmente en universidades, centros de investigación y empresas de más de 20 países, incluidos el Massachusetts Institute of Technology (MIT) y el Los Alamos National Laboratory. Por ello es importante destacar que, además de haber resuelto un problema médico concreto, en este trabajo hemos realizado aportaciones novedosas a esta herramienta.

5.1.2. Coste-efectividad del ICB

Las RCEIs obtenidas para la perspectiva del sistema nacional de salud han sido de 12.133 €/AVAC para el ICB simultáneo y de 13.232 €/AVAC para el ICB secuencial. Si realizamos el análisis desde la perspectiva social (incluyendo aquellos costes que repercuten en las familias), las RCEIs son de 17.263 €/AVAC para el implante simultáneo y de 18.362 €/AVAC para el secuencial. En los cuatro casos los valores son muy inferiores al umbral de la disposición a pagar del sistema de sanidad español, que se sitúa entre 30.000 y 35.000 €/AVAC.

El análisis de sensibilidad concluye que, para la perspectiva del sistema sanitario la probabilidad de que las intervenciones sean coste-efectivas es de entre el 98% y el 99.2% (dependiendo del umbral de disposición a pagar) para el ICB simultáneo o de en-

tre 97,5 % y 99 % para el ICB secuencial. Para la perspectiva social estos valores son de entre 94 % y 96 % para el ICB simultáneo o de entre 93,7 % y 95,5 % para el secuencial. Desconociendo la aversión al riesgo de los decisores en el caso español, si comparamos esta cifra con el criterio de probabilidad que indica que una intervención debe ser aplicada cuando su probabilidad de ser coste-efectiva es superior al 80 % (Summerfield et al., 2010), podemos determinar que en los cuatro casos el ICB cumple este criterio.

Considerando las limitaciones de nuestro estudio y comprobando que las hipótesis aplicadas no afectan significativamente a la RCEI calculada, se concluye que éstas no cuestionan la validez de los resultados obtenidos. El material utilizado para realizar este estudio así como el del estudio de Artaso & Díez (2015) (incluyendo los datos en bruto de las encuestas) estarán en breve disponibles en la página del CISIAD¹ para que otros investigadores puedan aprovechar o discutir el modelo y los resultados. Esta decisión se ha tomado con el fin de aumentar la transparencia y la reproducibilidad del estudio, que son dos de los principios esenciales del método científico.

El objetivo principal de este estudio era demostrar que el ICB era una intervención coste-efectiva con el fin de que el sistema público de salud español lo cubriera en todas las comunidades autónomas. En julio de 2015, antes de que concluyera este trabajo, el Gobierno español ha aprobado la cobertura para la implantación coclear bilateral tanto para niños como para los adultos², pero pidiendo una “valoración individualizada” de cada caso, lo cual es muy razonable, pero podría utilizarse para negar el ICB en casos en que debería aplicarse. De hecho, muchos expertos en otorrinolaringología y en economía de la salud y muchas autoridades sanitarias siguen dudando que el ICB sea coste-efectivo. Por todo ello los resultados de este estudio pueden servir para convencer a los escépticos y hacer que el ICB se aplique a todos los niños y adultos que puedan beneficiarse de él.

5.2. Trabajo futuro

5.2.1. Futuros desarrollos en OM

En un futuro próximo implementaremos los cambios necesarios para que el usuario pueda realizar análisis de sensibilidad probabilista sobre modelos unicriterio. También tenemos prevista la creación de un nuevo tipo de análisis de sensibilidad que muestre en un gráfico de araña cómo afecta a la RCEI la variabilidad de los parámetros en modelos de coste-efectividad.

¹ <http://www.cisiad.uned.es/>.

² <http://www.boe.es/boe/dias/2015/07/08/pdfs/BOE-A-2015-7629.pdf>.

También se reimplementarán algunos algoritmos de inferencia con el fin de mejorar la eficiencia de los distintos tipos de análisis disponibles en OpenMarkov.

Por motivos didácticos se pretenden implementar cambios en la interfaz gráfica de OpenMarkov que permitan visualizar paso a paso el pre-procesado de las redes que se utiliza en cada tipo de análisis, mostrando en cada uno de ellos el modelo gráfico resultante. En relación con esta línea de trabajo futuro, se creará una interfaz que permita al usuario seleccionar diferentes heurísticas y algoritmos para llevar a cabo las tareas descritas en la sección 3.1.

5.2.2. Ampliación del estudio de coste-efectividad

Como extensión del análisis del ICB realizado en este trabajo, está previsto adaptar el modelo al caso de los adultos, con el fin de demostrar que también para ellos es una intervención coste-efectiva, al menos hasta cierta edad, tal como parecen demostrar los análisis preliminares que ya hemos realizado. Estos resultados apoyarán con criterios objetivos la decisión tomada por el gobierno de ampliar la cobertura sanitaria para esta intervención.

También desearíamos aplicar el modelo desarrollado para el análisis del ICB en otros países. De hecho, durante el congreso de la American Cochlear Alliance celebrado en octubre del año pasado, Donna Sorkin, la directora ejecutiva comentó en la inauguración la necesidad de contar con estudios de coste-efectividad del ICB en Estados Unidos. Cuando el director de este trabajo le comentó el estudio que estábamos llevando a cabo en España, informó al Dr. John Niparko, también presente en el congreso, que es quien más ha investigado el coste-efectividad del IC (unilateral) en ese país, y ambos manifestaron su interés en colaborar con nosotros.

También desearíamos seguir aplicando los métodos de análisis de coste-efectividad desarrollados en este trabajo a otros problemas médicos. En el mes de septiembre nuestro grupo ha recibido varias peticiones de colaboración, lo cual confirma que cada vez es mayor el interés de las autoridades y los profesionales de la sanidad por este tipo de estudios.

Apéndice A: Parámetros del modelo

En este apéndice se detallan los valores de probabilidad y de utilidad utilizados en el modelo así como las fuentes de la información utilizada.

Probabilidades

En este apartado se indica la fuente de los valores de probabilidad utilizados en el modelo. Los nodos de control solo representan la lógica del modelo, por tanto no se describirán en este apéndice.

- *Gender*: Probabilidad frecuentista del sexo de un individuo en España. Fuente: INE
- *Death*: Tasa de mortalidad en España. Fuente INE
- *Elective non use 2*: Probabilidad de que un paciente decida voluntariamente no utilizar el segundo implante. Probabilidad desestimada en nuestro modelo. Fuente: Profesionales del sector.
- *Major complic 1*: Probabilidad de sufrir una complicación grave en el primer implante. Fuente: Bond et al. (2007); Summerfield et al. (2010)
- *Explant 1*: Probabilidad de explantación del primer dispositivo si se produce una complicación grave. Fuente: Wang et al. (2014)
- *Major complic 2*: Probabilidad de sufrir una complicación grave en el segundo implante. Fuente: Bond et al. (2007); Summerfield et al. (2010)
- *Explant 2*: Probabilidad de explantación del segundo dispositivo si se produce una complicación grave. Fuente: Wang et al. (2014)
- *Surgery death*: Probabilidad de morir en un quirófano determinada por el uso de anestesia general. Fuente: Gonzalez et al. (2012); Braz et al. (2009)

- *External device failure 2*: Probabilidad de fallo del dispositivo externo. Fuente: Bond et al. (2007).
- *Internal device failure 2*: Probabilidad de fallo del dispositivo interno. Fuente: Bond et al. (2007).

Costes y efectividad

Se ha realizado una actualización a 2015 de aquellos costes indicados en estudios de años anteriores. La tasa de actualización utilizada corresponde a la obtenida mediante la utilización de la herramienta ofrecida por el INE para el cálculo de la variación del IPC³.

- *CS: Device price*: Representa el precio del dispositivo interno y externo que conforman un implante coclear bilateral. Fuente: GAES⁴.
- *CS: Surgery*: Coste del proceso de cirugía. Fuente: Fabricantes de implantes cocleares.
- *CS: Initial tuning*: Coste de la programación inicial del dispositivo. Coste desestimado en nuestro modelo. Fuente: Manrique et al. (2006).
- *CF: Surgery*: Costes que asume la familia a lo largo del perioperatorio. Este coste actualmente se ha desestimado al no disponer de datos suficientemente fiables. Se mantiene en el modelo para su uso en otros estudios para otros países.
- *CF: Maintenance*: Costes de mantenimiento o seguimiento. Fuente: GAES.
- *CS: Tuning*: Costes de reprogramación o reajuste del dispositivo. Coste desestimado en nuestro modelo. Fuente: Hospital Niño Jesús.
- *CS: Processor 2 replace*: Coste de la sustitución del dispositivo externo del implante. Fuente: Fabricantes de implantes cocleares.
- *CS: Processor 2 fix*: Coste medio de reparación del dispositivo externo. Fuente: Fabricantes de implantes cocleares.
- *CS: Internal device 2 replace*: Coste del dispositivo interno. Fuente: Fabricantes de implantes cocleares.

³ <http://www.ine.es/varipc/index.do>.

⁴ <http://www.gaes.es/>.

- CS: Revision surgery: Coste de la cirugía que se debería de llevar a cabo en caso de complicaciones graves o fallos del dispositivo interno. Fuente: Fabricantes de implantes cocleares.
- QoL: Calidad de vida media asociada a un paciente con sordera sin implantes, con un único implante o con los dos implantes. Fuente: Artaso & Díez (2015)

Bibliografía

- Arias, M. & Díez, F. J. (2014). *Cost-effectiveness analysis with influence diagrams*. Technical Report CISIAD-14-02, UNED, Madrid, Spain.
- Arias, M. & Díez, F. J. (2015). Cost-effectiveness analysis with influence diagrams. *Methods of Information in Medicine*, 54. In press.
- Artaso, M. & Díez, F. J. (2015). *Measurement of the quality of life related with bilateral cochlear implantation in children*. Technical Report CISIAD-15-01, UNED, Madrid, Spain.
- Balkany, T., Hodges, A., Telischi, F., Hoffman, R., Madell, J., Parisier, S., Gantz, B., Tyler, R., Peters, R., & Litovsky, R. (2008). William House Cochlear Implant Study Group: Position statement on bilateral cochlear implantation. *Otology & Neurotology*, 29, 107–108.
- Barton, G. R., Stacey, P. C., Fortnum, H. M., & Summerfield, A. Q. (2006). Hearing-impaired children in the United Kingdom, IV: Cost-effectiveness of pediatric cochlear implantation. *Ear and Hearing*, 27, 575–588.
- Bermejo, I. (2015). *New Types of Probabilistic Graphical Models: Applications to Medicine*. PhD thesis, Dept. Artificial Intelligence, UNED, Madrid, Spain.
- Bess, F. H. (1986). The unilaterally hearing-impaired child: a final comment. *Ear and Hearing*, 7, 52.
- Bichey, B. G. & Miyamoto, R. T. (2008). Outcomes in bilateral cochlear implantation. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 138, 655–661.
- Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., Elston, J., Weiner, G., Taylor, R., Hoyle, M., Liu, Z., Price, A., & Stein, K. (2009). The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment*, 13, 1–330.

- Bond, M., Mealing, S., Anderson, R., et al. (2007). *The effectiveness and cost-effectiveness of cochlear implants for severe to profound deafness in children and adults: a systematic review and economic model*. Technical report, Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), Peninsula Medical School, Universities of Exeter and Plymouth, UK.
- Braz, L. G., Braz, D. G., Santos da Cruz, D., et al. (2009). Mortality in anesthesia: a systematic review. *Clinics*, 64, 999–1006.
- Briggs, A., Claxton, K., & Sculpher, M. (2006). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press.
- Chancellor, J. V., Hill, A. M., Sabin, C. A., Simpson, K. N., & Youle, M. (1997). Modelling the cost effectiveness of lamivudine/zidovudine combination therapy in HIV infection. 12, 54–66.
- Chen, J. M., Amoodi, H., & Mittmann, N. (2014). Cost-utility analysis of bilateral cochlear implantation in adults: A health economic assessment from the perspective of a publicly funded program. *Laryngoscope*, 124, 1452–1458.
- Cheng, A. K., Rubin, H. R., Powe, N. R., Mellon, N. K., Francis, H. W., & Niparko, J. K. (2000). Cost-utility analysis of the cochlear implant in children. *JAMA*, 284, 850–856.
- Chouard, C., Mac Leod, P., Meyer, B., & Pialoux, P. (1977). Surgically implanted electronic apparatus for the rehabilitation of total deafness and deaf-mutism. In *Annales d'oto-laryngologie et de chirurgie cervico faciale: bulletin de la Societe d'oto-laryngologie des hopitaux de Paris*, volume 94 (pp. 353–363).
- Claxton, K., Sculpher, M., McCabe, C., Briggs, A., Akehurst, R., Buxton, M., Brazier, J., & O'Hagan, T. (2005). Probabilistic sensitivity analysis for NICE technology assessment: not an optional extra. *Health Economics*, 14, 339–347.
- Cowell, R. G., Dawid, A. P., Lauritzen, S. L., & Spiegelhalter, D. J. (1999). *Probabilistic Networks and Expert Systems*. New York: Springer-Verlag.
- Davis, H. & Silverman, S. R. (1970). *Hearing and Deafness*. New York: Holt, Rinehart & Winston of Canada Ltd, 3rd edition.

- De Raeve, L. (2007). Education and rehabilitation of deaf children with bilateral cochlear implants: Some practical issues. In *Bilateral Cochlear Implants: Are Two Always Better Than One?* Nottingham, UK.
- Díez, F. J., Yebra, M., Bermejo, I., Palacios-Alonso, M. A., Arias, M., Luque, M., & Pérez-Martín, J. (2015). Markov influence diagrams: a graphical tool for cost-effectiveness analysis. Submitted to *Medical Decision Making*.
- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Torrance, G. W., O'Brien, B. J., & Stoddart, G. L. (2005). *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford, UK: Oxford University Press, third edition.
- Goeree, R., O'Brien, B., Hunt, R., Blackhouse, G., Willan, A., & Watson, J. (1999). Economic evaluation of long term management strategies for erosive oesophagitis. *Pharmacoeconomics*, 16, 679–697.
- Gonzalez, L. P., Pignaton, W., Kusano, P. S., Modolo, N. S. P., Braz, J. R. C., & Braz, L. G. (2012). Anesthesia-related mortality in pediatric patients: a systematic review. *Clinics*, 67, 381–387.
- Härkönen, K., Kivekäs, I., Rautiainen, M., Kotti, V., Sivonen, V., & Vasama, J.-P. (2015). Sequential bilateral cochlear implantation improves working performance, quality of life, and quality of hearing. *Acta Oto-Laryngologica*, 135, 440–446.
- Hildrew, D. M. & Molony, T. B. (2013). Nucleus N5 CI500 series implant recall: hard failure rate at a major cochlear implantation center. *Laryngoscope*, 123, 2829–33.
- Howard, R. A. & Matheson, J. E. (1984). Influence diagrams. In R. A. Howard & J. E. Matheson (Eds.), *Readings on the Principles and Applications of Decision Analysis* (pp. 719–762). Menlo Park, CA: Strategic Decisions Group.
- Lalwani, A. K. & Cohen, N. L. (2011). Longitudinal risk of meningitis after cochlear implantation associated with the use of the positioner. *Otology & Neurotology*, 32, 1082–1085.
- Lauritzen, S. L. & Spiegelhalter, D. J. (1988). Local computations with probabilities on graphical structures and their application to expert systems. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 50, 157–224.

- Lovett, R. E., Kitterick, P. T., Hewitt, C. E., & Summerfield, A. Q. (2010). Bilateral or unilateral cochlear implantation for deaf children: an observational study. *Archives of Disease in Childhood*, 95, 107–112.
- Manrique, M., Ramos, A., Morera, C., Cenjor, C., Lavilla, M., Boleas, M., & Cervera-Paz, F. (2006). Evaluación del implante coclear como técnica de tratamiento de la hipoacusia profunda en pacientes pre y post locutivos. *Acta Otorrinolaringológica Española*, 57, 2–23.
- NICE (2009). *Cochlear Implants for Children and Adults with Severe to Profound Deafness*. London, UK: National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology Appraisal Guidance 166.
- Nielsen, T. D. & Jensen, F. V. (1999). Welldefined decision scenarios. In *Fifteenth99, Morgan Kauffmann* (pp. 502–511).
- Offeciers, E., Morera, C., Müller, J., Huarte, A., Shallop, J., & Cavalle, L. (2005). International consensus on bilateral cochlear implants and bimodal stimulation. *Acta Oto-Laryngologica*, 125, 918.
- Papsin, B. C. & Gordon, K. A. (2008). Bilateral cochlear implants should be the standard for children with bilateral sensorineural deafness. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 16, 69–74.
- Pearl, J. (1982). Reverend Bayes on inference engines: A distributed hierarchical approach. In D. L. Waltz (Ed.), *AAAI* (pp. 133–136). Pittsburgh, PA.
- Pedraza-Gómez, M. J., Llorente, C., & Callejo, D. (2007). *Implante coclear bilateral en niños: efectividad, seguridad y costes. Situación en las comunidades autónomas*. Technical report, Agencia Laín Entralgo, Madrid.
- Peters, B. R. (2006). *Rationale for bilateral cochlear implantation in children and adults*. Cochlear americas white paper.
- Rădulescu, L., Cozma, S., Niemczyk, C., et al. (2013). Multicenter evaluation of Neurelec Digisonic® SP cochlear implant reliability. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 270, 1507–1512.
- Raine, C. H., Craddock, L., & Lutman, M. E. (2010). UK appraisal of clinical and cost-effectiveness of cochlear implantation by the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Cochlear Implants International*, 11, 138.

- Sabes-Figuera, R., McCrone, P., Hurley, M., et al. (2012). Cost-effectiveness of counselling, graded-exercise and usual care for chronic fatigue: evidence from a randomised trial in primary care. *BMC Health Services Research*, 12, 264.
- Sacristán, J. A., Oliva, J., del Llano, J., Prieto, L., & Pinto, J. (2002). ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gaceta Sanitaria*, 16, 334–343.
- Sparreboom, M., Snik, A. F., & Mylanus, E. A. (2012). Sequential bilateral cochlear implantation in children: quality of life. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 138, 134–141.
- Summerfield, A. Q., Barton, G. R., Toner, J., et al. (2006). Self-reported benefits from successive bilateral cochlear implantation in post-lingually deafened adults: randomised controlled trial: Beneficios auto-reportados en la implantación coclear bilateral consecutiva en adultos ensordecidos postlingüísticos: prueba aleatoria controlada. *International Journal of Audiology*, 45, 99–107.
- Summerfield, A. Q., Lovett, R. E., Bellenger, H., & Batten, G. (2010). Estimates of the cost-effectiveness of pediatric bilateral cochlear implantation. *Ear and Hearing*, 31, 611–624.
- Summerfield, A. Q., Marshall, D. H., Barton, G. R., & Bloor, K. E. (2002). A cost-utility scenario analysis of bilateral cochlear implantation. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 128, 1255–1262.
- Summerfield, A. Q., Stacey, P. C., Roberts, K. L., et al. (2003). Economic analysis and cochlear implantation. In J. M. Graham & R. J. Ruben (Eds.), *Advances in Paediatric Otorhinolaryngology. Elsevier International Congress Series*, volume 1254 (pp. 313–319).
- Tatman, J. A. & Shachter, R. D. (1990). Dynamic programming and influence diagrams. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics*, 20, 365–379.
- Wang, J. T., Wang, A. Y., Psarros, C., & Cruz, M. (2014). Rates of revision and device failure in cochlear implant surgery: A 30-year experience. *Laryngoscope*, 124, 2393–2399.

