

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO

Una aplicación a las técnicas de reproducción asistida

Universidad de Granada

Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales

Programa Oficial de Doctorado en Ciencias Económicas y Empresariales (D17.56.1) (RD
1393/2007)



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



*Facultad de Ciencias
Económicas y Empresariales*
Universidad de Granada

12 DE JUNIO DE 2017

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autora: Elisa Torres Hernández
ISBN: 978-84-9163-555-0
URI: <http://hdl.handle.net/10481/48374>



**UNIVERSIDAD
DE GRANADA**



*Facultad de Ciencias
Económicas y Empresariales*
Universidad de Granada

TESIS DOCTORAL

ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO

Directores

Dra. Mercedes Rodríguez Molina

Dr. José Luis Navarro Espigares

Doctoranda: Elisa Hernández Torres

Granada, 2017

Autorización directores

Dedicatoria

A mis padres. A Paco. A Sofía. Sin solución de continuidad

Agradecimientos

Es mucho lo que tengo que agradecer en la elaboración de esta tesis y muchas las personas que, de una forma u otra, han contribuido a su realización. Así a continuación muestro mis agradecimientos

A José Luis Navarro Espigares, por su apoyo en todas las fases de este trabajo, así como en otros proyectos que hemos abordado conjuntamente. Por su confianza. Por sus consejos. Gran profesional y mejor persona. Un maestro para mí.

A Mercedes, por su apoyo y buena disposición para dar forma a los contenidos de este trabajo.

A Nona, por su cariño y sus enseñanzas, de utilidad en todos los aspectos de la vida.

A José Antonio Camacho Ballesta, por su ayuda y por aportarme siempre una visión diferente de las cosas. El contrapunto necesario.

A José Antonio Castilla Alcalá, Ana Clavero Gilavert y todos los profesionales de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Un gran equipo con el que es un auténtico lujo trabajar.

A José Manuel Rodríguez Barrios. Siempre con sus palabras de ánimo y apoyo.

A Paco, por su amor incondicional. Por entender que los costes de oportunidad son inevitables, y haber estado codo con codo hasta la finalización del trabajo.

A Sofía, la alegría de mi vida.

A mis padres. De ellos aprendí que hay muchas direcciones, y que todas son hacia delante.

A mi hermana. Siempre conmigo. Ella me hace las mejores preguntas, y la búsqueda de las respuestas pone a trabajar mi imaginación.

A Noomi. Llegó del frío en el momento justo. Ha hecho fácil lo imposible.

A mis amigos y familia, por su interés en la evolución de este trabajo y sus ánimos en todo momento, haciendo el camino más fácil.

A mis compañeros y compañeras de la Subdirección de Control de Operaciones, especialmente a las dos Ana, que hacen que todos los días sean un buen día.

Índice

1	Introducción a la Economía de la Salud	23
2	Análisis Normativo en Economía de la Salud	33
2.1	Eficiencia y marco normativo	34
2.2	La asistencia sanitaria como bien económico	36
2.3	Marco normativo para el análisis de la asistencia sanitaria.....	42
2.4	Análisis normativo en economía de la salud.....	52
3	Métodos para la Evaluación Económica de Programas Sanitarios	61
3.1	Análisis de costes	62
3.2	Técnicas de evaluación económica	66
3.3	Criterios de decisión en la evaluación económica	67
3.4	Análisis de la incertidumbre.....	76
3.5	Elementos de una (buena) evaluación económica	83
3.6	Experiencias de evaluación económica y política sanitaria	86
3.7	Aspectos controvertidos sobre el ACE/ACU respecto a los cuales todavía está abierto el debate	91
4	Análisis económico de la reproducción asistida	95
4.1	Introducción	95
4.2	Análisis de la demanda: epidemiología de la infertilidad	99
4.3	Análisis de la oferta	101
4.4	Evaluación económica en Reproducción Asistida	131
5	Discusión y Conclusiones.....	166
5.1	Análisis normativo y evaluación económica en el ambito sanitario	166
5.2	Análisis económico de las técnicas de reproducción asistida	167
5.3	Comentarios finales.....	168
	Referencias.....	170
	Anexos.....	191
	Anexo 1: Trabajos originales	192

Anexo 2: Conformidad de los autores.....

Anexo 3: Permiso para reproducir los trabajos originales.....

Anexo 4: Factor de Impacto de las publicaciones.....

Índice de tablas

Tabla 1: Clasificación de factores determinantes del crecimiento del gasto sanitario.....	26
Tabla 2: Tipos de eficiencia	36
Tabla 3: Características distintivas de la evaluación de la asistencia sanitaria.....	61
Tabla 4: Enfoques para el cálculo de costes.....	65
Tabla 5: Estimaciones del umbral para el RCEI de un AVAC en España	74
Tabla 6: Fuentes de incertidumbre y formas de tratamiento	76
Tabla 7: Guías y recomendaciones de evaluación económica por países	87
Tabla 8: Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en España	90
Tabla 9: Distribución de los estados según agente asegurador y alcance de la cobertura	103
Tabla 10: Actividad de TRA según grupo de cobertura (por millón de habitantes).....	104
Tabla 11: Número de clínicas, volumen de actividad (ciclos iniciados) y servicios ofrecidos en ciclos frescos	111
Tabla 12: Tratamientos para estimulación ovárica 2002-2004 (datos expresados en porcentajes)	112
Tabla 13: Número total de transferencias y transferencias electivas por número de embriones	113
Tabla 14: Tasas de embarazo en clínicas públicas y privadas por ciclo, por punción y por transferencia	114
Tabla 15: Embarazos múltiples en clínicas públicas y privadas	115
Tabla 16: Guía SEF. Recomendaciones sobre el número de embriones a transferir	121
Tabla 17: Resultados de tratamientos de reproducción asistida en ciclos frescos con óvulos propios	123
Tabla 18: Resultados de tratamientos de reproducción asistida en ciclos frescos con óvulos de donante	124
Tabla 19: Resultados de tratamientos de reproducción asistida en ciclos tras crío preservación	125
Tabla 20: Análisis de Impacto Presupuestario*	126
Tabla 21: Costes totales en la unidad de reproducción asistida,1998-2003.....	133
Tabla 22: Costes totales y unitarios por proceso (ciclo)	135
Tabla 23: Costes unitarios por parto	136
Tabla 24: Distribución de la actividad clínica	140
Tabla 25: Distribución de la actividad de laboratorio	141

Tabla 26: Costes específicos por proceso de técnica de reproducción asistida (costes unitarios por ciclo).....	142
Tabla 27: Estudios farmacoeconómicos de TRA realizados en España.....	152
Tabla 28: Principales resultados clínicos.....	157
Tabla 29: Costes unitarios y promedio por protocolo de transferencia	158

Índice de ilustraciones

Ilustración 1: Gasto Sanitario como porcentaje del PIB. 2015.....	24
Ilustración 2: Evolución del Gasto Sanitario como porcentaje del PIB. España 1970-2015.....	25
Ilustración 3: Principales elementos en economía de la salud	27
Ilustración 4: Principios normativos básicos de la Economía del Bienestar	43
Ilustración 5: Enfoques de la Economía del Bienestar	46
Ilustración 6: Plano de Coste-efectividad.....	69
Ilustración 7: Plano de Coste-efectividad y umbral de decisión	71
Ilustración 8: Estimación bootstrap del RCEI a partir de la distribución obtenida	79
Ilustración 9: Plano coste-efectividad de los RCEI obtenidos con el bootstrap.....	79
Ilustración 10: Curva de Aceptabilidad de Coste-Efectividad	81
Ilustración 11: Estructura del trabajo empírico	98
Ilustración 12: Número de ciclos iniciados por parto con nacido vivo	105
Ilustración 13: Número promedio de embriones transferidos por ciclo de RA.....	105
Ilustración 14: Nacidos vivos en partos únicos y múltiples (% del total de nacidos de RA).....	106
Ilustración 15: Tasas de implantación en clínicas públicas y privadas. Años 2002-2004.....	114
Ilustración 16: Análisis de sensibilidad sobre el coste total para diferentes porcentajes de cada tipo de parto.....	126
Ilustración 17: Metodología de reparto de costes.....	134
Ilustración 18: Plano de Coste-Efectividad.....	159
Ilustración 19: Curva de Aceptabilidad de Coste-Efectividad	159
Ilustración 20: Comparación de diferentes estudios en términos de efectividad, diferencias en costs y coste-efectividad	160

Abreviaturas y Acrónimos

ACB	Análisis Coste-Beneficio
ACE	Análisis Coste-Efectividad
ACU	Análisis Coste-Utilidad
AIP	Análisis de Impacto Presupuestario
AMC	Análisis de Minimización de Costes
AS	Análisis de Sensibilidad
AVAC	Años de Vida Ajustados por Calidad
CACE	Curva de Aceptabilidad de Coste Efectividad
FIV	Fertilización in vitro
ICSI	Inyección Intracitoplasmática
NHM	Beneficio en salud Neto (NHB por sus siglas en inglés Net Health Benefit)
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NMB	Beneficio Monetario Neto (NMB por sus siglas en inglés Net Monetary Benefit)
RA	Reproducción Asistida
RCEI	Ratio Coste-Efectividad Instrumental
TRA	Técnicas de Reproducción Asistida
VNA	Valo Neto Actual

Resumen

Está ampliamente reconocido como un reto para los sistemas sanitarios de los países desarrollados afrontar la tendencia creciente del gasto sanitario, y abordar las predicciones que indican un mantenimiento de esta senda creciente de los gastos. En la literatura se identifican factores demográficos, cambios en la estructura epidemiológica y la innovación tecnológica como los principales inductores de esta tendencia creciente del gasto. Esta situación de confrontación entre gastos crecientes y mejoras en las prestaciones sanitarias ha movido a los gestores hacia la aplicación de fórmulas de contención del gasto. Una fórmula ampliamente extendida es la consideración de criterios de eficiencia en la toma de decisiones sobre asignación de recursos, implementada mediante las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias. Las evaluaciones económicas de tecnologías sanitarias, comparan dos tecnologías alternativas en términos de su efectividad y sus costes. Considerando estos elementos junto con un criterio de decisión predeterminado (por ejemplo, la disponibilidad social a pagar por una unidad más de resultado) se decidirá si se introduce una tecnología sustituyendo a otra o si por el contrario no merece la pena el cambio. Pero a pesar de la clara intencionalidad de estos estudios de participar en la toma de decisiones, su uso en la práctica se ha constatado bastante reducido. Existen casos de aplicación práctica de estos criterios en los diferentes niveles de gestión (en política sanitaria, en gestión de centros y en gestión clínica, los denominados niveles macro, meso y micro), con experiencia más consolidada en el nivel macro que en los restantes. Considerando que gran parte del gasto sanitario total se decide en la práctica diaria, es intuitivo pensar que la aplicación de los criterios de eficiencia mediante la evidencia aportada por las evaluaciones económicas, redundará en beneficios potencialmente altos en las decisiones a nivel meso y micro en términos de mayor rendimiento de los recursos disponibles.

Justificación

El análisis económico en sanidad puede ser muy diverso, con múltiples objetos de interés y enfoques metodológicos. Esta investigación se centra en el análisis económico de las técnicas de reproducción asistida en un entorno con asistencia sanitaria prestada principalmente por el sector público, y con un enfoque traslacional en el sentido de aplicación de los resultados de la investigación a la realidad asistencial en el marco de la administración sanitaria más cercana al paciente.

Hipótesis y Objetivos

La hipótesis general de esta investigación es que la evaluación económica permite racionalizar la entrada indiscriminada de nuevas prestaciones en la cartera de servicios sanitarios mediante la validación de la eficiencia de las tecnologías sanitarias. En el caso concreto de las técnicas de reproducción asistida, una tecnología sanitaria disruptiva, la evaluación económica ayudará a orientar el desarrollo del sector hacia novedades terapéuticas seguras para los pacientes y que garanticen los mejores resultados de la forma más eficiente, sin generar incrementos en los costes y los recursos globales destinados a estas técnicas.

El objetivo principal de la tesis es avanzar en el análisis económico de la asistencia sanitaria con énfasis en su carácter traslacional, esto es, orientado a la toma de decisiones en la realidad asistencial más cercana.

Los objetivos específicos, abordados en el trabajo empírico de la presente Tesis Doctoral, son los siguientes:

- Analizar la influencia del marco institucional y la accesibilidad a los tratamientos de reproducción asistida sobre la práctica clínica y los resultados asistenciales.
- Analizar la influencia de la titularidad del proveedor de servicios de reproducción asistida sobre la práctica clínica y los resultados asistenciales.
- Analizar el impacto de intervenciones, gubernamentales y de la sociedad científica, orientadas a disminuir los efectos iatrogénicos de los tratamientos de reproducción asistida e incrementar su seguridad.
- Revisión del estado del arte en análisis económico de la reproducción asistida.
- Analizar los costes de la reproducción asistida en el contexto sanitario público, con una perspectiva temporal de forma que se ponga de manifiesto el impacto del avance tecnológico sobre la estructura de costes de estos tratamientos.

- J) Análisis coste-efectividad de dos tratamientos alternativos en reproducción asistida en un hospital público, y determinar cómo influye la evaluación económica en la evolución de prácticas asistenciales que surgen como innovaciones y que se acaban consolidando como tratamientos habituales.

Estructura

Este trabajo se estructura en dos partes: una primera parte en la que se destacan los fundamentos teóricos del análisis económico normativo en sanidad y los principales aspectos metodológicos en evaluación económica de tecnologías sanitarias, y una segunda parte en la que se presentan los principales resultados obtenidos en la investigación.

En la primera parte el capítulo uno introduce la economía de la salud, donde se tratan brevemente los conceptos básicos de la disciplina. En el capítulo dos se apuntan los fundamentos del análisis normativo en sanidad. El capítulo 3 recoge los principales aspectos metodológicos en el análisis normativo y de evaluación de la eficiencia en el ámbito sanitario.

En el segundo bloque el capítulo 4 recoge la parte empírica de este trabajo, relativa a diferentes aspectos del análisis económico de la reproducción asistida, el principal tratamiento médico de la infertilidad. El trabajo presentado en esta se enmarca en una línea de investigación estable con la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

Finalmente, en el capítulo 5 se presentan las conclusiones generales y líneas de desarrollo futuras.

1 Introducción a la Economía de la Salud

La **economía de la salud** consiste en la aplicación de los conceptos y métodos propios del análisis económico a la salud. De manera más formal, se puede definir como la “rama de la economía que estudia la producción y distribución de salud y de atención sanitaria” (Hidalgo Vega et al., 2000). Hereda el desarrollo teórico, así como las herramientas empíricas e instrumental analítico de la ciencia original que es la economía, con las ventajas y posibles inconvenientes que ello supone. Son por tanto la **escasez** y la **eficiencia** las ideas centrales, en el sentido de sacar el mayor provecho de los recursos limitados para satisfacer las necesidades y los deseos de los individuos en una sociedad.

Con el desarrollo de la ciencia económica se han ido delimitando campos de estudio concretos dentro de la ciencia general. Esta especialización obedece al análisis de aspectos diferentes de la realidad y/o la aplicación de técnicas de análisis concretas, pero manteniendo los fundamentos y los principios metodológicos comunes.

La aplicación de los conceptos y métodos propios del análisis económico a la salud se identifica en los años 60 (Weisbrod, 1961), aunque existe consenso en señalar el nacimiento de la economía de la salud con el trabajo de Arrow (Arrow, 1963) sobre incertidumbre y economía del bienestar en la atención sanitaria. Solo 10 años después, en 1973 se celebró en Tokio la primera reunión internacional de la disciplina y actualmente es un área de estudio con relevante desarrollo teórico y metodológico en el ámbito de la economía en general.

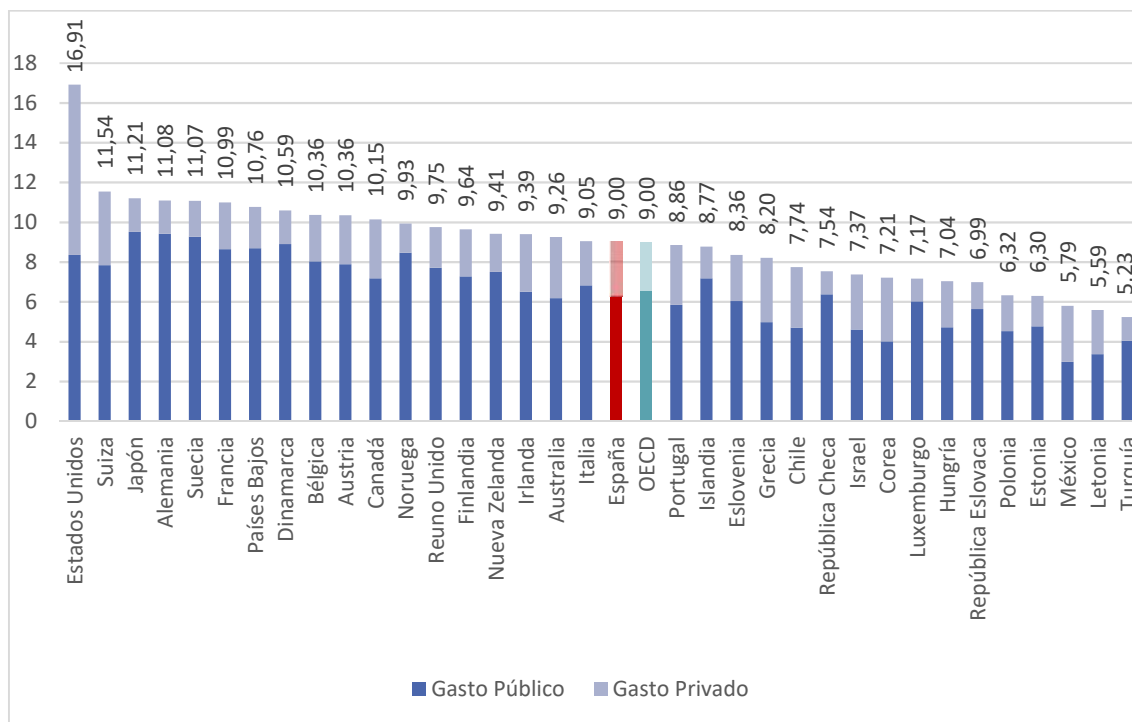
El desarrollo de la economía de la salud ha ido acompañado de la controversia que rodea a la aplicación del estudio económico de la salud, al ser ésta considerada como algo primordial para cualquier individuo y por tanto prioritario sobre cualquier otro objetivo.

El sector sanitario resulta de especial interés desde el punto de vista del análisis económico por diferentes razones. El gasto sanitario, tanto su peso relativo en el global de la economía como su ritmo de crecimiento, es una preocupación presente en los países de la OCDE desde los años setenta. Más recientemente esta preocupación se ha redefinido hacia un concepto más global: la sostenibilidad de los actuales sistemas sanitarios públicos tal como los conocemos en la actualidad.

En las economías actuales el sector sanitario supone participaciones en torno al 10% del PIB (Ilustración 1) y con una elevada participación pública en la financiación y prestación de servicios de asistencia sanitaria, lo que acentúa la importancia de cómo conseguir una asignación óptima de los recursos escasos. La creciente participación del gasto sanitario público dentro del gasto

público total implica necesariamente el desplazamiento de otras áreas de gasto que también generan bienestar, como educación, vivienda o infraestructuras. Por lo tanto, el coste de oportunidad que supone el gasto sanitario debe ser considerado (OECD/EU, 2016).

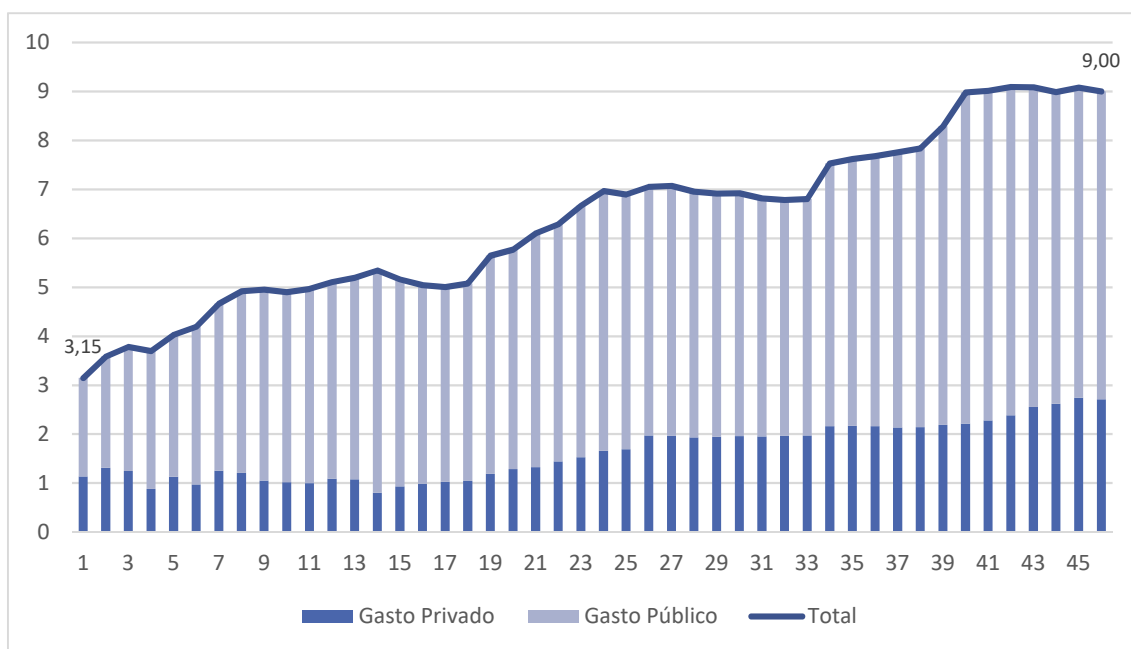
Ilustración 1: Gasto Sanitario como porcentaje del PIB. 2015



Fuente: OCDE Health Statistics. http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT.

Además, la tendencia del gasto sanitario es siempre creciente, con ritmos superiores al del global de la economía (Ilustración 2). Incluso teniendo en cuenta la crisis económica, el crecimiento medio anual del gasto sanitario per cápita en la Unión Europea entre 2005 y 2015 ha sido mayor que la tasa de crecimiento del PIB per cápita. Por tanto, con pocas excepciones, la proporción del PIB asignada a la salud ha aumentado en los países de la UE (OECD/EU, 2016).

Ilustración 2: Evolución del Gasto Sanitario como porcentaje del PIB. España 1970-2015



Fuente: OCDE Health Statistics. http://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT.

El conjunto de investigaciones realizadas a lo largo de los años identifica como motivos para el incremento del gasto sanitario la continua aparición de tecnologías cada vez más costosas, el incremento en la intensidad de la utilización de la asistencia sanitaria por parte de la población como consecuencia del incremento en el nivel de vida, el diferencial de precios sanitarios respecto a la media, el alcance de la cobertura sanitaria o la estructura demográfica de la población (Tabla 1). Dependiendo de cuál sea el periodo de análisis, el factor precios y la prestación real media son los principales impulsores del gasto. La demografía resulta sistemáticamente el factor menos importante (Begiristain Aranzasti et al., 2006; Hidalgo Vega, 2010; López Casasnovas, 2007; López Casasnovas y Mosterín, 2006; Newhouse, 1992; OECD, 2006; Urbanos Garrido, 2006).

La tecnología ha influido en la forma en que la atención sanitaria se presta de muchas maneras: mediante la ampliación del número de condiciones tratables y tipos de pacientes, sustituyendo o mejorando las intervenciones existentes o intensificando el nivel de tratamiento para determinadas condiciones, entre otras. Dependiendo del enfoque utilizado, los intentos de estimar el impacto directo de la tecnología de salud en el gasto varían de un quinto a un 70% (Chernew y Newhouse, 2012). Dadas las diferencias entre los diferentes sistemas sanitarios no se puede aplicar una sola cifra a todos.

Tabla 1: Clasificación de factores determinantes del crecimiento del gasto sanitario

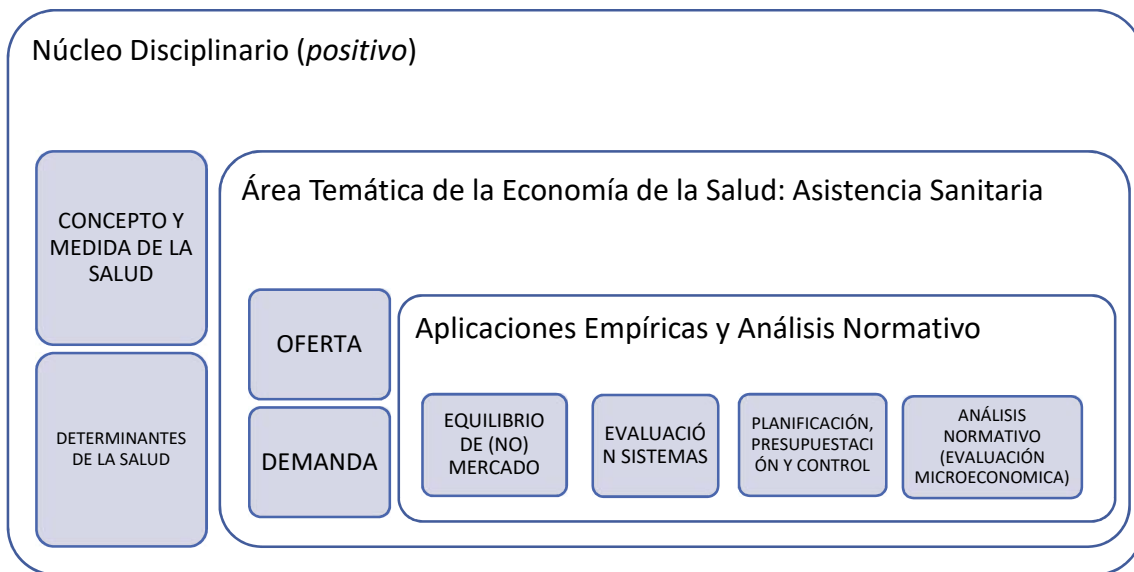
	Factores Demográficos	Factores Salud	Factores económicos y sociales	Factores de política pública
Factores Demanda	<ul style="list-style-type: none"> Tamaño y estructura de la población 	<ul style="list-style-type: none"> Estado de salud de la población Costes mortalidad 	<ul style="list-style-type: none"> Renta nacional e individual Elasticidad-renta de la demanda de asistencia sanitaria Determinantes sociales de la salud 	<ul style="list-style-type: none"> Promoción de la salud Políticas de prevención
Factores Oferta	-	-	<ul style="list-style-type: none"> Avance tecnológico Precios relativos Recursos humanos y de capital 	<ul style="list-style-type: none"> Porcentaje de gasto público sobre el gasto sanitario total Esquemas de cobertura Regulación de los mercados de asistencia sanitaria y farmacéuticos

Fuente: (Przywara, 2010)

La evaluación económica trata de adecuar la necesaria incorporación de novedades terapéuticas, generalmente más efectivas y, por tanto, con un valor añadido, con el mayor esfuerzo presupuestario que suponen habitualmente para el sistema sanitario.

La economía de la salud, al igual que la propia economía tiene un amplio campo de estudio, por lo que resulta conveniente delimitarlo. Para ello seguiremos el esquema clásico de Williams (Williams, 1987), con los principales campos de la economía de la salud, que ha servido de guía en textos sobre esta disciplina (Culyer y Newhouse, 2000). Dicho esquema describe desde la base del conocimiento positivo hasta el análisis normativo y las principales aplicaciones empíricas (Ilustración 3). Empezaremos abordando los temas centrales de la disciplina, a continuación las principales características del análisis de la oferta y la demanda, con especial énfasis en los elementos diferenciadores respecto de otros bienes y servicios, y finalmente algunas de las principales aplicaciones empíricas.

Ilustración 3: Principales elementos en economía de la salud



Fuente: Adaptado de (Williams, 1987)

Definición de salud

El aspecto clave en la delimitación del objeto de estudio de la Economía de la Salud está en el concepto de salud que utilizemos.

La definición de salud generalmente aceptada señala que "*La salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades*". La cita procede del Preámbulo de la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, que fue adoptada por la Conferencia Sanitaria Internacional, celebrada en Nueva York del 19 de junio al 22 de julio de 1946, firmada el 22 de julio de 1946 por los representantes de 61 Estados (Official Records of the World Health Organization, Nº 2), y entró en vigor el 7 de abril de 1948 (Organización Mundial de la Salud, 1948). La definición no ha sido modificada desde entonces¹. Esta definición amplia de salud no facilita la aplicación del análisis económico (Culyer y Newhouse, 2000). A nivel operativo se suele aplicar una definición más delimitada, centrada en las funciones física y mental, más allá de una definición estrictamente fisiológica pero más concreta que la definición de la OMS.

La salud es un estado de la persona, algo que no puede adquirirse en el mercado ni fuera de él (por ejemplo, proporcionado por el sector público). Como bien económico la "salud" tiene valor de uso, pero no posee valor de cambio, es decir, para las es de gran valor, pero no se puede

¹ <http://www.who.int/suggestions/faq/es/>. Consultado el 12/04/2017.

intercambiar salud. Sí se puede intercambiar y adquirir atención y cuidados sanitarios para mantener y mejorar el estado de salud (Gisbert i Gelonch, 2002; McGuire et al., 1988). Ya Arrow aclaraba al principio de su trabajo seminal que el objeto de estudio del mismo era la asistencia sanitaria, y no la salud en sí misma. La asistencia sanitaria sí tiene una demanda, una oferta y existe un mercado, siendo por tanto de aplicación las herramientas del análisis económico. No obstante, la asistencia sanitaria tiene unas características especiales que imponen adaptaciones a la aplicación de esas herramientas.

Por otro lado, podemos caracterizar la salud como una variable “fondo” que, junto a otras características como la educación, constituye parte del capital humano de un individuo. En cambio la asistencia sanitaria es una variable “flujo”, un conjunto de bienes y servicios generados por unas unidades de producción tales como hospitales, centros de salud, etc., que constituyen un input o factor en la producción de salud (Hidalgo Vega et al., 2000).

En general en la literatura se utilizan indistintamente salud, servicios sanitarios y asistencia sanitaria para referirse al análisis económico del bien “asistencia sanitaria” que incluye diversos bienes y servicios cuyo objetivo primario es mejorar o prevenir un deterioro en la salud. El resultado de esa actividad económica se mide en términos de salud, principalmente en términos de cómo varía la salud al recibir asistencia sanitaria. De ahí la importancia de la definición de salud que se escoja: si la salud se define en términos de estar vivo, entonces el grado de éxito será medido por cambios en la esperanza de vida (Navarro Espigares, 1999).

Determinantes de la salud

La asistencia sanitaria es un factor que contribuye a la salud, pero no es el único. En palabras de Arrow *“The causal factors in health are many, and the provision of medical care is only one”* (Arrow, 1963).

Se denominan determinantes de la salud al conjunto de factores tanto personales como sociales, económicos y ambientales que determinan el estado de salud de los individuos o de las poblaciones. Se suelen dividir a estos determinantes de la salud en diferentes grupos:

- Factores relacionados con los aspectos genéticos y biológicos de la población.
- Factores relacionados con los estilos de vida
- Factores ambientales
- Factores relacionados con la atención sanitaria

En el ámbito de la economía se ha desarrollado una amplia literatura sobre funciones de producción de salud, donde se contempla la salud como el resultado de un proceso de

producción que incluye como “inputs de salud” diferentes factores relacionados con los determinantes antes mencionados (como el cuidado médico, variables de comportamiento, factores ambientales, educación, ...).

En este marco diferentes estudios señalan una limitada contribución marginal de la asistencia sanitaria a la salud, sobre todo en países desarrollados (Fuchs, 1982; McKeown, 1972) y muy reducida si se relaciona con el elevado volumen de recursos que absorbe en comparación con otros determinantes de la salud (Dever, 1976).

Demanda de atención sanitaria

El supuesto básico en que se fundamenta la teoría de la demanda es que el individuo es capaz de hacer elecciones racionales entre alternativas de bienes y servicios para maximizar su utilidad. Estas elecciones llevan al consumidor a demandar cantidades de bienes y servicios hasta el punto en que el valor marginal que obtiene de los mismos se iguala a su precio.

Existe considerable consenso en señalar una serie de características del bien “asistencia sanitaria” que la diferencian de otros bienes y determinan que el paradigma de la elección racional del consumidor que maximiza su utilidad no resulta apropiado en el contexto del mercado sanitario.

Esta peculiaridad ha generado abundante debate y si bien se reconoce la existencia de fallos de mercado no hay tal grado de acuerdo sobre cómo abordar el análisis económico normativo que identifique la mejor forma de distribución de recursos en el ámbito sanitario.

Oferta de atención sanitaria

En economía "producción" significa combinar una serie de elementos, los factores de producción, según define la **función de producción**, para obtener unos bienes y servicios finales, que son el producto. Los factores disponibles para un cierto proceso productivo son normalmente numerosos, aunque escasos, es decir su disponibilidad es limitada.

Desde la perspectiva de la oferta la economía analiza los costes de producir asistencia sanitaria: comparación de costes entre diferentes alternativas para la prestación de un servicio, posibilidades de sustitución entre factores de producción y costes unitarios de estos factores.

La oferta de asistencia sanitaria está influida por la organización institucional del sistema, con importantes barreras de entrada al ejercicio de la profesión médica (Arrow, 1963) destinadas principalmente a mantener unas garantías en la prestación de servicios sanitarios pero que se traduce en un monopolio explícito.

Equilibrio de (no) mercado

Derivado de las características de la oferta y la demanda, en el ámbito sanitario es muy frecuente la intervención del sector público y las situaciones de provisión de servicios mediante formas organizativas diferentes al mercado, y por tanto sin capacidad informativa a través de los precios. Numerosas investigaciones se han dedicado al análisis de cómo se equilibran la oferta y la demanda en estas situaciones. Se han desarrollado otros tipos de mecanismos tanto por parte de los proveedores como de los consumidores. Mecanismos basados en el proveedor señalan que es el especialista quien, según su valoración del estado de salud del paciente, decidirá sobre la asignación de recursos estableciendo ciertos criterios de acceso a los tratamientos. Las teorías orientadas al consumidor por su parte se basan en el papel del tiempo que un paciente tiene que esperar para recibir un tratamiento, siendo la manifestación más generalizada las listas de espera.

Evaluación de sistema

Con el objetivo de identificar las ventajas e inconvenientes de diferentes soluciones para la distribución de recursos sanitarios, se realizan evaluaciones que implican comparaciones a lo largo del tiempo, así como comparaciones entre regiones, considerando alguna situación ideal de eficiencia en la asignación de recursos y considerando también principios generales de equidad (Williams, 1987).

Existen numerosos trabajos centrados en los gastos sanitarios, agregados (gasto total de un país) pero también en relación al producto interior bruto total de un país o en relación a la población (gasto sanitario *per capita*) que, analizados conjuntamente con indicadores agregados de salud como la mortalidad, permiten aproximar una primera impresión sobre la eficiencia en los recursos destinados a asistencia sanitaria.

Planificación, presupuestación y control

Existen numerosas investigaciones, en el ámbito más de la gestión, sobre sistemas de planificación y presupuestación que incentiven la búsqueda e implementación de los tratamientos más eficientes para un problema de salud concreto. Es decir, de promover el interés por parte de aquéllos que toman la decisión final sobre consumo de hacerlo de forma eficiente no solo a nivel individual sino también a nivel de sistema sanitario.

Algunas fórmulas proponen la asignación de un presupuesto a los clínicos de forma que tengan la capacidad de reinvertir los “ahorros” derivados de prácticas eficientes en áreas de su

elección, de forma que obtengan un beneficio profesional inmediato de la gestión eficiente de los recursos que tienen asignados.

Evaluación microeconómica

La evaluación microeconómica a nivel de tratamiento relaciona los recursos destinados a un tratamiento determinado con los resultados, en términos de salud, obtenidos de ese tratamiento. Se trata del análisis normativo de lo que consideramos la mejor o peor forma de hacer las cosas, donde la aplicación de las herramientas de la Economía del Bienestar y su manifestación práctica, el análisis coste-beneficio tiene un papel relevante. Con todo lo expuesto anteriormente, que convierte al bien “asistencia sanitaria” en un bien con un tratamiento económico muy diferenciado, la aplicación de las herramientas de la economía del bienestar también ha de realizarse con matices respecto a la norma neoclásica.

Este análisis normativo representa el grueso de las aportaciones empíricas en economía de la salud, y el área en el que la disciplina se convierte en interdisciplinar en estrecha colaboración con profesionales sanitarios, epidemiólogos, gestores, etc. en la medida en que este tipo de trabajo de evaluación requiere de diversos enfoques profesionales.

El resto del trabajo de esta tesis se desarrolla desde la perspectiva del análisis microeconómico de la asistencia sanitaria. No obstante, resulta conveniente incluir en esta introducción algunos comentarios sobre los principales retos y preocupaciones actuales para los sistemas sanitarios y que requieren de actuaciones en un futuro próximo (OECD, 2017):

- Desigualdades en el acceso a servicios sanitarios así como en resultados en salud. Es necesario abordar los determinantes sociales y económicos de la desigualdad.
- Factores medioambientales
- Enfermedades crónicas y multimorbididades
- Nuevas necesidades, fundamentalmente relacionadas con el envejecimiento de la población
- Nuevas tecnologías en general más efectivas
- Nuevas amenazas para la salud, como la resistencia antimicrobiana

Con presupuestos cada vez más ajustados es necesario mejorar la eficiencia en la prestación de asistencia sanitaria de calidad y eliminar las intervenciones no efectivas, de forma que la inversión en asistencia sanitaria realmente se refleje en los resultados en los pacientes. Es fundamental medir el desempeño de los sistemas sanitarios según lo que aportan a las personas, y de esa forma maximizar los resultados.

Todos estos retos requieren mayor implicación de los pacientes en el proceso asistencial y mayor gobernanza del sistema sanitario, avanzando hacia un sistema sanitario más centrado en el paciente.

2 Análisis Normativo en Economía de la Salud

En el permanente debate sobre la separación entre lo positivo y lo normativo, con carácter general lo que actualmente se admite es que, si bien las aportaciones teóricas deben mantenerse dentro del ámbito de lo positivo, la economía inevitablemente incorpora el análisis normativo, donde a partir del análisis de los hechos económicos y aplicando un enfoque teleológico (orientado hacia unos objetivos o fines) se realizan recomendaciones operativas, siempre expresando los valores o preferencias adoptados. La Economía del Bienestar y sus derivaciones más recientes en el campo de la evaluación de proyectos, refuerzan la idea de que la ciencia económica no puede dejar fuera de su campo de acción los problemas y decisiones de política económica (Cuadrado Roura et al., 2006).

La economía normativa trata de ordenar, de mejor a peor desde una perspectiva económica, las distribuciones de recursos y las políticas que las generan. La ordenación de las políticas requiere de un análisis positivo que describa correctamente los efectos que las políticas tendrán en la distribución de recursos y los criterios éticos en relación a lo que constituye la “mejor” distribución de recursos. La cuestión normativa surge en la identificación de cuál es la mejor distribución de recursos (óptimo), cuya respuesta depende del objetivo que buscamos. Si el objetivo perseguido con la redistribución es la eficiencia, según la teoría económica ésta se alcanza mediante una solución procedente del equilibrio general competitivo del mercado bajo determinadas condiciones (Arrow y Debreu, 1954). Así, gran parte del análisis normativo en el sector sanitario se ha realizado en el marco de la tradición neoclásica y concretamente de la economía del bienestar Paretiana. Pero los supuestos convencionales de la economía del bienestar son deficientes en el sector sanitario por diferentes motivos, las características de la sanidad como un bien económico que causan fallo de mercado también implican que algunos de los métodos de la economía neoclásica, positivos y normativos fallen creando un espacio para acuerdos institucionales diferentes al mercado y para el análisis económico normativo que ayude a ordenar las políticas según unos criterios establecidos (Culyer, 1989a; Evans, 1984; Rice, 1992). Así se ha producido una división creciente sobre el marco normativo más apropiado en el sector sanitario. En el centro del debate se encuentra la cuestión de la relevancia y realismo de los supuestos que subyacen la teoría del bienestar neoclásica. Mientras la economía del bienestar paretiana ha demostrado capacidad para explicar la naturaleza de los fallos de mercado en el sector sanitario, no ha sido así para alcanzar consenso sobre el análisis económico normativo de políticas alternativas que den respuesta a estos fallos. El sector sanitario ofrece un ámbito para enfoques alternativos a la economía del bienestar para la evaluación de distribuciones de recursos, que han ganado gran presencia en los últimos años.

Este capítulo ofrece una visión general del análisis normativo en el sector de la salud identificando las cuestiones clave y la relación entre los enfoques alternativos, buscando tanto los puntos de entendimiento compartido como los puntos de debate.

Dado que entre los objetivos de la economía del bienestar está maximizar la eficiencia de los recursos, a continuación, en primer lugar, se define la eficiencia para el análisis económico. A continuación, se presentan los principales enfoques bajo los que se ha desarrollado la Economía del Bienestar.

2.1 Eficiencia y marco normativo

La “eficiencia económica” es, junto a la equidad, uno de los principales objetivos teóricos de los sectores públicos modernos. En su aplicación práctica, el principal interés del análisis económico normativo está en el análisis de la eficiencia de diferentes métodos de asignación de recursos a para alcanzar unos objetivos concretos. Si bien la eficiencia es un concepto técnico y no ambiguo, es su aplicación práctica lo que lo sitúa en el centro del debate normativo.

El término eficiencia en economía implica que se esté obteniendo el máximo beneficio de los recursos empleados (Navarro Espigares, 1999). Un sistema económico es eficiente si no desperdicia recursos, haciendo máximo el bienestar de los individuos. Dicho de otro modo, llamamos eficiente a un sistema económico en el que no es posible reasignar los recursos existentes de tal forma que algún (o algunos) individuo(s) mejore(n) sin que otro (u otros) empeore(n) (Albi y Zubiri, 2009).

La **eficiencia** del gasto se puede evaluar a diferentes niveles, pudiendo identificar dos enfoques alternativos: eficiencia productiva y eficiencia distributiva.

La **eficiencia productiva** se centra en el análisis de si los factores productivos se están utilizando de la mejor forma posible (**eficiencia técnica**) o alternativamente, si está utilizando la mejor combinación posible de éstos para obtener el máximo resultado (**eficiencia asignativa**).

- La eficiencia técnica se alcanza cuando la producción se organiza de forma que se minimizan los inputs necesarios para producir un producto determinado. Es un concepto físico, basado en la función de producción. Coincide con estar en una isocuanta, existiendo muchas combinaciones eficientes de inputs para una función de producción dada.

- La eficiencia asignativa² se alcanza cuando se minimiza el coste de producción de un determinado bien. Se determina tanto por la función de producción como por los precios de los inputs. Coincide con la tangente de la isocuanta y la línea de isocoste, por lo que, bajo supuestos de convexidad³ estándar normalmente hay solo una combinación de inputs coste-efectiva.

El análisis de la eficiencia técnica y asignativa se basa en comparar el modo en que se está desarrollando una actividad (outputs e inputs) con el mejor modo posible (técnica o asignativamente) según la función de producción existente. Para ello se utilizan técnicas econométricas y los métodos basados en la programación lineal (el más extendido el Análisis Envolverte de Datos, AED).

La **eficiencia distributiva** (*allocative efficiency*) es un concepto de eficiencia más amplio que integra las perspectivas de oferta y demanda. Se alcanza cuando los beneficios sociales que reporta un gasto son mayores que su coste, esto es, cuando los recursos se producen y se distribuyen de forma que: a) se produce el nivel “óptimo” de cada producto y b) los outputs se distribuyen según el “valor” que los consumidores les confieren. La evaluación de la eficiencia distributiva requiere contabilizar los beneficios y costes de la producción. Para ello se han desarrollado un conjunto de técnicas recogidas bajo lo que se conoce como “Evaluación Económica”.

La relación entre estos conceptos de eficiencia es jerárquica, siguiendo el orden en el que se han expuesto: la eficiencia técnica es necesaria para la asignativa y ambas a su vez lo son para la eficiencia distributiva (Culyer y Newhouse, 2000).

² Algunos autores, sobre todo en la literatura anglosajona se refieren a esta eficiencia como “coste-efectividad” (Culyer, 1989a; Hurley, 2000).

³ Un conjunto convexo, es aquél donde es posible unir la distancia entre un punto y otro en línea recta, sin salirse del mismo.

Tabla 2: Tipos de eficiencia

TIPO DE EFICIENCIA		PERSPECTIVA	OBJETO	INSTRUMENTOS	ANÁLISIS
EFICIENCIA PRODUCTIVA	TÉCNICA	Oferta	Minimización de inputs para un resultado dado	Concepto físico (unidades). Isocuanta.	Econometría
	ASIGNATIVA	Oferta	Maximización de resultados para un conjunto de inputs	Función de producción y costes. Isocoste.	AED
EFICIENCIA DISTRIBUTIVA		Oferta Demanda	“Optimización” de resultados y su distribución según el “valor” que los consumidores dan a un resultado	Definición de “óptimo” Estimación de “valor”	Evaluación Económica

La diferencia fundamental de la eficiencia distributiva respecto a la eficiencia productiva es que, mientras la segunda se ocupa de cómo debe realizarse un gasto, la eficiencia distributiva se ocupa de si ese gasto debe o no realizarse. En el análisis económico normativo el interés se centra en la eficiencia distributiva, si bien al tratarse de conceptos jerárquicos en ocasiones se implica a la eficiencia productiva para la definición del producto que se esté analizando.

2.2 La asistencia sanitaria como bien económico

Existe alto grado de consenso en cuanto a que la asistencia sanitaria es un bien diferente de los demás. Efectivamente aglutina diversos fallos de mercado que lo alejan del paradigma neoclásico y condicionan la formulación de políticas públicas en el sector sanitario. Principalmente las características del bien “asistencia sanitaria” que la diferencian de otros bienes son las siguientes (Hurley, 2000): (1) la demanda de asistencia sanitaria es una demanda derivada (de salud); (2) presencia de externalidades; (3) existencia de asimetría de información entre proveedores de asistencia sanitaria y pacientes; y (4) existencia de incertidumbre respecto a la necesidad y a la efectividad de la asistencia sanitaria. Estas características se encuentran en otros bienes, pero es la presencia simultánea en la asistencia sanitaria lo que convierte a este bien en un reto para el análisis económico. La combinación de los anteriores elementos y la importancia relativa de cada uno en cada caso determinará la distancia real que tiene el bien asistencia sanitaria respecto del estándar neoclásico.

A continuación, se describen los principales rasgos de las características mencionadas:

- Demanda derivada

La demanda de asistencia sanitaria no surge por sí misma, sino que lo hace a partir de la demanda de otro bien fundamental, que es la salud. Es por tanto una **demanda derivada**, cuyo análisis debe incorporar la demanda de aquellos otros inputs de la función de producción de salud, que de alguna forma pueden considerarse sustitutivos de la asistencia sanitaria (Grossman, 1972). Además la asistencia sanitaria solo genera utilidad en una situación de enfermedad, se trata por tanto de una demanda que no está relacionada con la disponibilidad a pagar, sino con la **necesidad** de consumir ese bien (Williams, 1987). En la práctica, la sanidad en sí misma representa un “mal”: en general es algo que no se quiere consumir e incluso sus efectos directos inmediatos pueden disminuir la utilidad (en ocasiones los tratamientos médicos son dolorosos y molestos). Pero en presencia de enfermedad se convierte en un “bien” con beneficios para nuestra salud que superan las incomodidades que supone en el corto plazo (Hurley, 2000; McGuire et al., 1988). Esta característica tiene implicaciones en el análisis normativo del consumo de asistencia sanitaria, ya que ésta interviene en la función de utilidad de un individuo de forma directa, como otros bienes de consumo e indirecta, a través de su impacto sobre la salud. Representado formalmente podemos expresar lo siguiente (Evans, 1984):

Ecuación 1: Función de Utilidad del consumo de asistencia sanitaria

$$U = U(X, A, S(A, Z))$$

donde:

- U es la utilidad del individuo
- X es el consumo de bienes y servicios en general
- A es el consumo de asistencia sanitaria
- S es el estado de salud
- Z representa los determinantes de la salud diferentes de la asistencia sanitaria

A partir de esa función el efecto directo de la asistencia sobre el bienestar vendrá dado por $\partial U/\partial A$, al igual que otros bienes de consumo normales. Con frecuencia es de signo negativo, lo que refleja las incomodidades asociadas a las intervenciones sanitarias, y su impacto real es escaso. Por otra parte, la asistencia sanitaria tiene un efecto sobre la salud que a su vez tiene un efecto sobre el bienestar, generando así un efecto indirecto de la asistencia sanitaria sanitaria sobre el bienestar. Ese efecto vendrá por tanto dado por dos componentes mediante la

expresión $(\partial U/\partial S)$ $(\partial S/\partial A)$. El primer componente es la contribución marginal de la salud sobre el bienestar, de carácter subjetivo y particular de cada individuo. El segundo efecto representa la productividad marginal de la asistencia sanitaria en la producción de salud, de carácter técnico y medible. Este efecto indirecto en general será de signo positivo, ya que con el consumo de asistencia sanitaria mejora la salud y por tanto el bienestar.

Este efecto indirecto de carácter técnico proporciona un fundamento para emitir juicios normativos por parte de un tercero sobre el consumo de asistencia sanitaria de un individuo, que no es posible en otros bienes donde el bienestar solo depende de valoraciones subjetivas de cada individuo. Esto es, si una determinada intervención sanitaria se ha demostrado inefectiva en mejorar la salud, un tercero puede afirmar que no mejorará el bienestar del individuo que la ha consumido. Dado que los efectos sobre el bienestar de consumir asistencia sanitaria dependen en parte de una función de producción, esto permite la aplicación de conceptos de eficiencia para valorar decisiones de consumo.

La demanda derivada y la pertinencia de los conceptos de eficiencia de la oferta en la evaluación del consumo de servicios de salud sirven de base para un concepto de necesidad en el sector de la salud de gran utilidad analítica. Ya que una condición necesaria (aunque quizá no suficiente) para que exista una necesidad de un bien o servicio es que el bien o servicio sea eficaz para alcanzar un objetivo deseado, la relación de efectividad técnica puede servir para operacionalizar el concepto de necesidad en el cuidado de la salud: una necesidad sólo puede existir cuando existe un servicio efectivo para mejorar la salud. Debido a que esta relación puede establecerse de forma objetiva, la necesidad sirve de base para el análisis normativo en el sector de la salud (Hurley, 2000).

Así, en el análisis normativo en economía de la salud se distingue entre necesidad y demanda. La necesidad depende de la capacidad de beneficiarse de la atención sanitaria; la demanda depende de las preferencias respaldadas por la capacidad de pago.

- Externalidades

El debate sobre la presencia de externalidades asociadas con la prestación de servicios sanitarios surge en los años 60 alrededor del elevado gasto público en el Sistema Nacional de Salud británico y la eficiencia del mismo. Se plantea el problema de quién se beneficia de los servicios sanitarios y, por lo tanto, quién debe financiarlos (Hurley, 2000).

Las externalidades más evidentes son las asociadas a tratamientos de enfermedades transmisibles, con una relación directa entre la intervención sobre un individuo (higiene, agua

desinfectada, inmunización y/o tratamiento de enfermedades transmisibles, etc.) y el beneficio en términos de salud para otros individuos (evitar contagios, disminución de ratios de enfermedad, etc.). Estos servicios, si bien tienen un beneficio privado perfectamente delimitado, se aproximan al concepto de bien público a medida que la cobertura de inmunización de la población aumenta. Efectivamente si prácticamente la totalidad de la población está inmunizada, una persona que no se ha inmunizado estará igual de protegida que las que sí lo han hecho.

Algunos autores identifican una fuente de externalidad procedente de la interdependencia de utilidades entre individuos. Se plantea que la función de utilidad de un individuo considera el consumo de asistencia sanitaria por parte de otros, con una preocupación especial por las desigualdades en el acceso a estos servicios. En general la interdependencia se relaciona con el nivel absoluto de consumo de atención sanitaria por otros (Pauly, 1970) o los niveles relativos de consumo, con una preocupación particular por el grado de desigualdad en el consumo de atención médica (Lindsay, 1969). También la preocupación por el estado de salud de los demás, y no el consumo de asistencia sanitaria, es fuente de externalidades. Dado que la atención sanitaria es un determinante de la salud, el más importante en presencia de enfermedad, garantizar el acceso a los servicios de atención de la salud es una respuesta política a la externalidad (Culyer y Simpson, 1980; Evans et al., 1980).

Otra forma de externalidad asociada a determinados servicios sanitarios es la "demanda opcional" formulada por Weisbrod en 1964. La externalidad se deriva de la disponibilidad de servicios, como los hospitales o los servicios de emergencias, cuya utilización para un individuo es incierta y que en caso de utilizarlo tendría un alto coste. Por ejemplo, en un mercado en el que el consumidor paga exclusivamente por la asistencia sanitaria que recibe, el propietario de un hospital no obtendría ningún pago por el beneficio de la opción para el consumidor, por lo que podría cerrar o reducir su tamaño por la falta de ingresos, puesto que a pesar de que está dando beneficios considerables, estos no conllevan ninguna prestación (Navarro Espigares, 1999).

La existencia de rendimientos sociales derivados de la inversión en salud y la conveniencia de dotar a la población de un buen nivel de salud determina que en muchos países la financiación y provisión de la atención sanitaria esté en manos del Estado, pues el mecanismo de mercado no garantiza unos precios y unas cantidades adecuadas para la suficiente atención de las necesidades sanitarias. Esta situación nos acerca al concepto de "salud" como un bien "preferente" o necesario para la sociedad (*merit goods* o bienes tutelares). Se trata de bienes

cuyo consumo se considera socialmente deseable y se suministran públicamente en cantidades que exceden los estándares de consumo elegidos voluntariamente por los individuos en el mercado. Las valoraciones individuales se sustituyen por valoraciones de una tercera parte: el sector público sustituye al mercado al ser necesario corregir errores de percepción y preferencias mal informadas por parte de los individuos.

- Asimetría de información

La asimetría informativa ocurre cuando una parte en una transacción tiene más información pertinente a la transacción que la otra parte, lo que puede permitir a la parte mejor informada aprovecharse de la parte menos informada. Las asimetrías de información son inherentes a la prestación de asistencia sanitaria. La principal asimetría informacional en el sector sanitario es la que existe entre un proveedor y un paciente. Información es precisamente lo que el paciente busca del médico (proveedor), y puede ser información diagnóstica sobre un estado de salud o información sobre el tratamiento médico a seguir en función de un diagnóstico. Esta asimetría es fundamental porque la mayoría de recursos se asignan según las decisiones del proveedor tomadas en el encuentro con el paciente.

La asimetría informativa confiere una ventaja al proveedor que puede manipular la cantidad, calidad y/o precio de los servicios sanitarios consumidos por el paciente en función de sus propios intereses y de una manera que no es fácilmente detectada por los consumidores.

Esta asimetría puede analizarse bajo el esquema teórico de una “relación de agencia”, mediante la cual el consumidor delega en el proveedor sanitario (agente) la toma de decisiones en cuanto a su demanda sanitaria. El médico se convierte así en oferente y demandante de asistencia sanitaria. Las implicaciones de esto dependerán de si la relación de agencia es completa o incompleta. La relación es completa cuando el médico actúa solamente según los intereses del paciente, y en este caso el modelo de agencia sería similar al modelo de comportamiento del consumidor de la teoría económica. La relación es incompleta cuando las decisiones de los médicos reflejan preferencias propias de los pacientes pero también ajenas a ellos.

Las asimetrías informativas están en la raíz de uno de los debates más destacados de la economía de la salud: la **demanda inducida** por los proveedores. Los proveedores, actuando como agentes para sus pacientes, tienen una gran influencia en decidir los servicios que suministrarán al paciente. Esta influencia viola el supuesto de la teoría económica neoclásica (tanto positiva como normativa) de que los lados de la demanda y la oferta de un mercado son independientes.

En su nivel más general, el incentivo del proveedor se refiere a un fenómeno por el cual un proveedor cambia la curva de demanda de asistencia sanitaria. En la literatura, frecuentemente la inducción se refiere a una situación en la cual un proveedor incumple la relación de agencia a partir de su propio interés financiero recomendando servicios de beneficio cuestionable a un paciente. Las consecuencias de la demanda inducida por el proveedor para el análisis del bienestar en el sector de la salud son dobles. Los análisis normativos sólo son válidos si los análisis positivos que los sustentan son válidos. En la medida en que los modelos económicos positivos no contemplan la demanda inducida cuando de hecho se produzca, las predicciones del modelo subyacente serán falsas, al igual que cualquier análisis normativo que se derive de ellas. Más importante aún, la asimetría de la información y la demanda inducida, alteran el supuesto de la soberanía individual, y transforman la curva de demanda de una construcción puramente positiva de forma que el área bajo la curva de demanda para el cuidado de la salud no representará una medida válida del bienestar del consumidor. Ni la demanda basada en juicios mal informados de los consumidores ni la demanda basada en la influencia del proveedor en presencia de una agencia imperfecta representan con precisión el bienestar asociado con el servicio. En cualquier caso, se socava el significado normativo de la curva de demanda, lo que a su vez socava el análisis tradicional del bienestar (Evans, 1983, 1984; Rice, 1992).

- Incertidumbre

Arrow identificó dos importantes áreas de incertidumbre asociadas con la asistencia sanitaria: la incertidumbre respecto a la necesidad que genera la demanda de asistencia, esto es la incertidumbre respecto a la aparición de enfermedad, y la incertidumbre sobre cómo restablecer el estado de salud y sobre la efectividad de los tratamientos disponibles (Arrow, 1963).

Debido a que la enfermedad en el nivel individual es en gran medida un evento aleatorio, la demanda individual de atención de la salud y el gasto asociado son aleatorios también. Aunque la investigación clínica puede demostrar si, en promedio, un tratamiento es efectivo para una condición dada (es decir, si hay una base científica para ofrecer un tratamiento en un contexto particular), al final, no se puede demostrar si un tratamiento será eficaz para un individuo en particular con una condición particular. Ambos tipos de incertidumbre en el nivel individual, la incertidumbre en la demanda y la incertidumbre en la eficacia del tratamiento, son inherentes.

La falta de capacidad del mercado para crear un sistema competitivo que cubra todos los riesgos posibles, explica las numerosas formas institucionales de no-mercado existentes en el sector sanitario. La respuesta más habitual a esta incertidumbre ha sido el aseguramiento, público y/o

privado, que aporta la posibilidad de cubrir las eventualidades que se puedan producir. La agrupación de riesgos reduce el riesgo porque, a pesar de que un evento es impredecible para cualquier individuo, se puede predecir el número de eventos que ocurren en un gran grupo de individuos. El aseguramiento implica ganancia de bienestar para una persona aversa al riesgo que busca maximizar la utilidad esperada

Dado que el seguro mejora el bienestar de las personas, la cuestión crítica desde una perspectiva de política es la mejor manera de organizar los mercados de seguros para proporcionar dicho seguro. Esto es particularmente difícil porque los mercados de seguros están sujetos a una serie de fallos del mercado, los más importantes derivados de la presencia de economías de escala, selección adversa y riesgo moral.

De manera general, el análisis de cada característica de la atención sanitaria de forma aislada proporciona sólo una orientación limitada en cuanto a las políticas a implementar. Analizar conjuntamente las características de la atención sanitaria y las formas de intercambio (mercados y no mercados), puede conducir a prescripciones políticas muy diferentes de las que se pueden derivar teniendo en cuenta cada una de forma aislada.

2.3 Marco normativo para el análisis de la asistencia sanitaria

La evaluación económica tiene como objetivo último identificar la distribución de recursos que resulten más eficientes de entre las alternativas disponibles, para aportar esa información en los procesos de toma de decisiones de asignación de recursos. Tiene por tanto un fundamento normativo, para el cual se pueden adoptar enfoques alternativos.

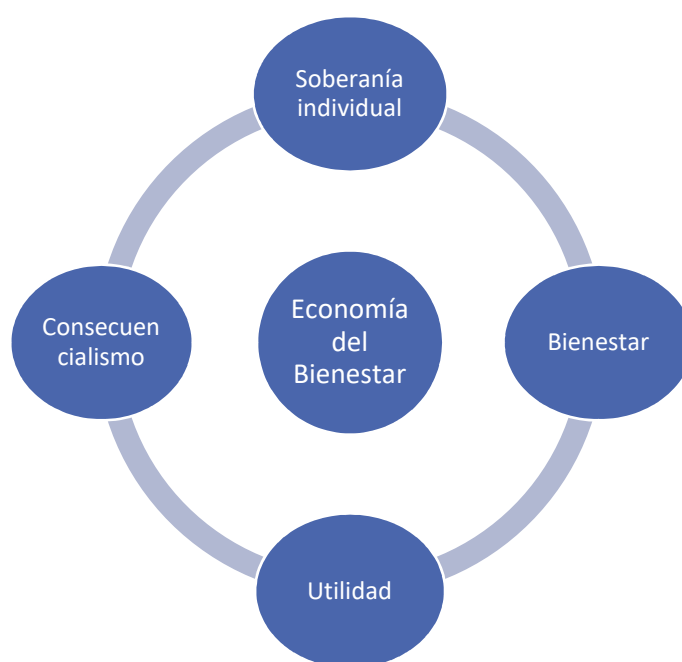
2.3.1 Economía del Bienestar

La **Economía del Bienestar** surge hacia finales del siglo XIX con un enfoque normativo como una forma de sistematizar la teoría de la utilidad, y viene a ofrecer una base para realizar recomendaciones en el ámbito de la política económica (Hicks, 1939). Es la “parte de la Teoría Económica que se ocupa o debería ocuparse de la política económica” (Scitovsky, 1970). De una forma más concreta (Radomysler, 1974) señala que “la tarea de la Economía del Bienestar es el estudio de las causas del bienestar; de cuáles son las necesidades de los individuos y en qué medida se pueden satisfacer; de cuáles necesidades siguen insatisfechas y hasta dónde puede mejorarse esa situación”. El objetivo de la Economía del Bienestar es analizar la eficiencia de las instituciones económicas en su uso de los recursos productivos de una comunidad (Scitovsky, 1941) y **lograr la eficiencia al tomar decisiones respecto a una serie de alternativas**, aceptando que para prescribir la política a seguir no basta con los hechos descritos e interpretados por la economía positiva, sino que es necesario incorporar juicios de valor.

Se separan los análisis de eficiencia y equidad, con un interés casi exclusivo en la primera. La economía del bienestar es el marco normativo predominante para evaluar situaciones como mejores o preferibles a otras (Brouwer et al., 2008).

La economía del bienestar basa su funcionamiento en cuatro supuestos normativos: soberanía del consumidor, bienestar, consecuencialismo y utilidad. El primer elemento, la soberanía del consumidor es esencialmente un supuesto de comportamiento, mientras que los otros tres son supuestos normativos en relación a quién es el mejor juez del bienestar y la información relevante para juzgar la bondad de una distribución de recursos (Hurley, 2000).

Ilustración 4: Principios normativos básicos de la Economía del Bienestar



El utilitarismo es la base tradicional de la economía del bienestar. El término utilitarismo deriva del uso del concepto de útil o utilidad por una corriente de pensamiento, aplicándolo a las realidades materiales, con el objeto de sacar el mejor provecho de ellas. La síntesis del concepto de utilitarismo es reductible a una valoración cuantificable, racional e individual del placer y felicidad que un individuo obtiene de las diferentes acciones que realiza. El principio de **utilidad** señala que los individuos maximizan su bienestar de forma racional, ordenando sus opciones y eligiendo la preferida para ellos de acuerdo con una noción de consistencia⁴. El concepto de utilidad en economía se ha presentado principalmente en dos formas: como satisfacción de preferencias o como “bienestar hedónico”.

⁴ La consistencia permite hacer conclusiones a partir del comportamiento observado

- Satisfacción de las preferencias: Los individuos ordenan sus preferencias de acuerdo a lo que les proporciona más bienestar (desde un enfoque económico).
- Bienestar hedónico: Estado de bienestar deseado o agradable, felicidad o hasta placer (en el campo más filosófico).

En la práctica entendemos por utilidad la satisfacción de preferencias. En la teoría clásica ésta es un número que representa la ordenación de preferencias individuales. En economía del bienestar un movimiento individual a un estado preferido respecto de otro es equivalente a decir que ese individuo tiene un mayor nivel de utilidad en ese nuevo estado que en el anterior (Brouwer et al., 2008). La fente de utilidad en economía del bienestar es el consumo de bienes y servicios (Culyer, 1989a), aunque autores menos restrictivos admiten que, aunque esta es la fuente principal se puede obtener utilidad de otras fuentes (Becker, 1968, 1993, Culyer, 1971a, 1971b; Hochman y Rodgers, 1969). Así el concepto de utilitarismo que se utiliza en la actualidad es más articulado, fundamentalmente, porque tiene en cuenta el nivel social, con todos los problemas que plantean los intercambios de mercado, la producción, la justicia distributiva, la eficiencia, etc. Este término se puede denominar “neo-utilitarismo” y conserva elementos del utilitarismo tradicional: búsqueda de la felicidad, cálculo del placer, etc pero con una visión menos restrictiva en cuanto al origen de la utilidad.

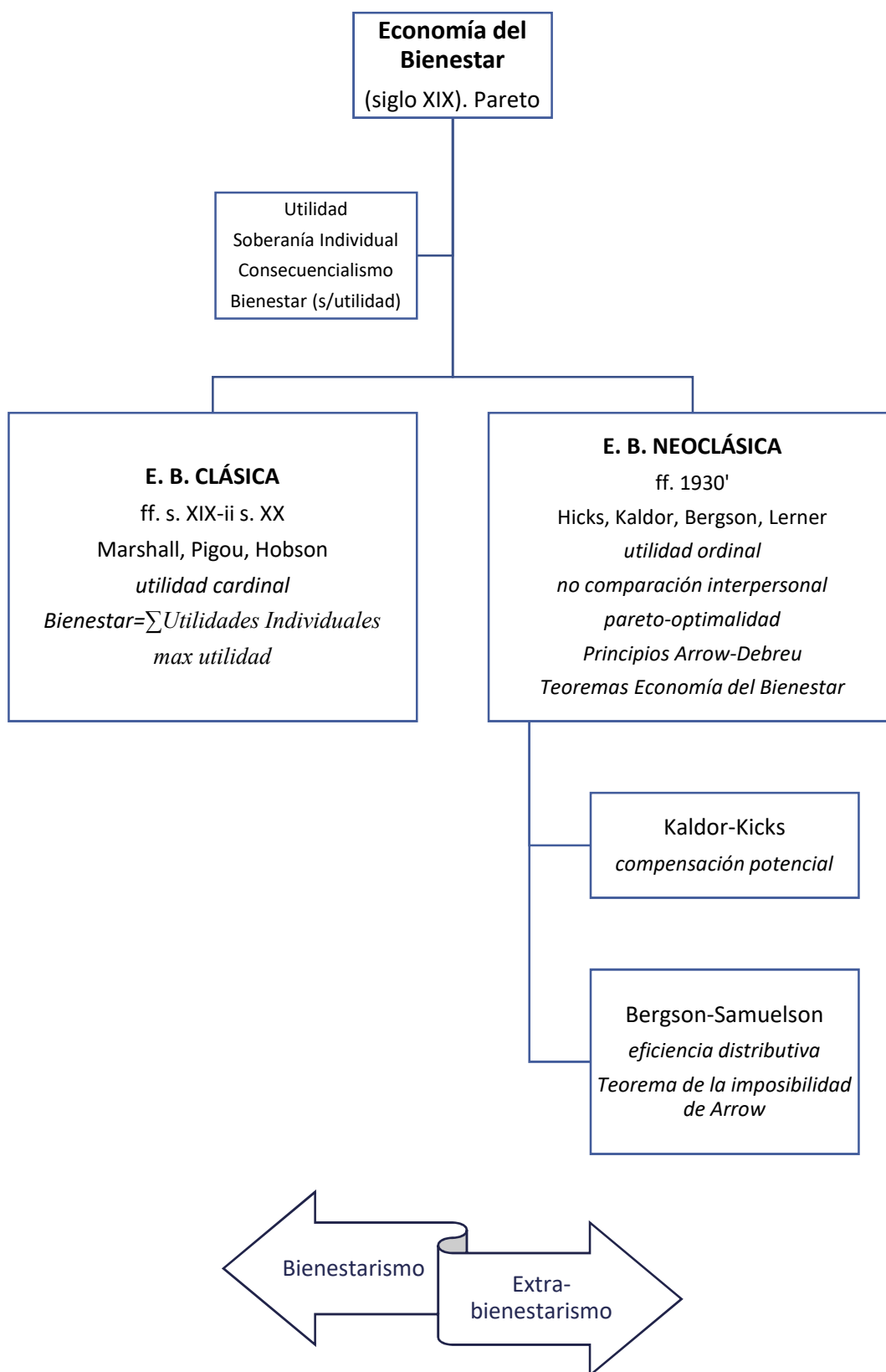
La **soberanía individual** sostiene que los individuos son los mejores jueces de su propio bienestar, y cualquier evaluación del bienestar individual debería estar basado en el propio juicio personal. Rechaza el paternalismo, la noción de que un tercero pueda saber mejor que el propio individuo lo que es mejor para él.

El **Consecuencialismo** indica que cualquier acción debe juzgarse únicamente en términos de sus resultados, consecuencias o efectos. El resultado es lo que importa, no el proceso. También es posible un uso más inclusivo de este principio (Brouwer et al., 2008). Algunos autores consideran que los propios procesos y procedimientos pueden tener la característica de agrandar o desagradar en sí mismos, y por tanto ser susceptibles de generar utilidad. Además en ocasiones los procesos pueden ser consecuencias en sí mismos.

El **bienestar** indica que la bondad de cualquier situación (por ejemplo, una distribución de recursos) debe juzgarse únicamente en base a los niveles de utilidad obtenidos por los individuos en esa situación (Hurley, 1998). Este principio indica que se juzga la bondad de los estados de las cosas solo según la información de utilidad (Sen, 1986) e implica la exclusión de cualquier aspecto diferente a la utilidad. Si hay un principio que caracteriza a la economía del bienestar y solo a ella, es este principio (Brouwer et al., 2008).

A partir de estos cuatro principios básicos, se pueden diferenciar dos corrientes de la economía del bienestar según las interpretaciones que se hacen de ellos y las implicaciones para el análisis: la economía del bienestar clásica y la neoclásica con diferentes desarrollos (Ilustración 5).

Ilustración 5: Enfoques de la Economía del Bienestar



En la **economía del bienestar clásica** la utilidad que un individuo obtiene del consumo de los bienes y servicios se mide según su disponibilidad a pagar en unidades monetarias por cada uno de esos bienes y servicios, con la única condición de que la relación entre la intensidad del deseo que experimenta por cada una de ellas sea igual a la magnitud de la satisfacción que le proporcionará poseerlas (Pigou, 1932). Esta consideración cardinal de la utilidad tiene importantes implicaciones para la valoración del bienestar social, ya que permite agregar utilidades individuales, de forma que el bienestar social es la suma de las utilidades individuales de los individuos que componen la sociedad, independientemente de la forma en cómo éstas se distribuyen entre los distintos miembros de la sociedad. La Economía del bienestar clásica, centrada en cuestiones de eficiencia por encima de cuestiones distributivas, adopta la distribución del mercado como el estándar de referencia en el análisis económico normativo.

La **economía del bienestar neoclásica** surge a finales de los años 30. La “nueva economía del bienestar” considera la utilidad como una medida ordinal, y las comparaciones interpersonales se vuelven imposibles, no científicas y no representativas. Esto implica serias limitaciones metodológicas para el cálculo del bienestar social, ya que no es posible comparar ni agregar utilidades entre individuos. El óptimo social, según este enfoque, se basa en el concepto de Pareto-óptimo y se da cuando no puede hacerse ninguna reasignación de recursos sin reducir la utilidad de al menos un individuo.

La “Pareto optimalidad” está compuesta por la “mejora de Pareto” y la “eficiencia de Pareto”. La mejora de Pareto implica que una reasignación de recursos incrementa la utilidad de todos los individuos de la economía. En la práctica se adopta una formulación más laxa, establece que algunos individuos ganan. Si hay ganadores y perdedores, entonces no es posible ordenar la redistribución de recursos según una “mejora de Pareto”. Se llega así a una situación en la que los estados no son comparables, y que tiene su raíz en el problema de las comparaciones interpersonales, al no ser la utilidad comparable entre individuos. El concepto de “eficiencia de Pareto” indica que una redistribución de recursos es eficiente si al menos un individuo gana y ninguno pierde. Se mantiene aquí el problema de las comparaciones interpersonales.

La optimalidad de Pareto presenta algunas limitaciones. Es compatible con gran número de distribuciones, algunas de las cuales pueden no ser equitativas. Tiene una sola dimensión, la eficiencia, y es indiferente a la distribución entre individuos. Además es inconcluyente en redistribuciones donde hay ganadores y perdedores, debido a la no comparación interpersonal de utilidades.

Dado que casi todas las actuaciones implican que alguien empeore, la aplicación estricta del criterio de Pareto lleva a una parálisis en la toma de decisiones. En un esfuerzo por superar esta limitación, se formula el criterio de “mejora potencial de Pareto” y la “variación compensatoria” (VC) (Hicks, 1939; Kaldor, 1939). Una política produce una mejora potencial de Pareto si el beneficio para los ganadores es suficiente para permitir (hipotéticamente) compensar a los perdedores, haciendo que los perdedores no empeoren respecto a su situación antes de la política mientras los ganadores mantienen su mejora. La VC es la cantidad máxima de renta que se podría retirar a un individuo para dejarlo al menos igual en términos de utilidad que antes de la redistribución. Este criterio de Kaldor-Hicks, que se remonta a las raíces utilitaristas de la economía del bienestar donde el objetivo es maximizar la utilidad, inicialmente se aceptó como solución al problema de la comparación interpersonal y ha servido de soporte para la mayoría del análisis aplicado en economía del bienestar. Pueden darse muchas situaciones óptimas entre las que es imposible elegir.

A partir de los principios de Arrow-Debreu (Arrow y Debreu, 1954) y el concepto de Pareto-Óptimo, se formalizan los denominados “teoremas de la economía del bienestar”:

Primer teorema de la Economía del Bienestar

La distribución de recursos generada por un mercado perfectamente competitivo es Pareto-óptima (alcanza los tres niveles de eficiencia).

Segundo teorema de la Economía del Bienestar

Es el corolario del primer teorema. Establece que cualquier distribución Pareto-óptima se puede alcanzar (y mantener) mediante una economía perfectamente competitiva.

Estos teoremas proporcionan la razón fundamental de la economía del bienestar para tomar la distribución del mercado como un estándar. Desde el punto de vista de la eficiencia, la única razón fundamental para que el mercado no llegue a un acuerdo es el fallo de mercado causado por la violación de uno o más supuestos del modelo.

Estos teoremas dan lugar a la definición de Pareto-eficiencia, y a situaciones de equilibrio bajo relativamente pocos supuestos con la aparentemente inocua norma de que el decisor simplemente mueve recursos hasta que ningún individuo puede mejorar sin que otro empeore (McGuire 2001).

A esta corriente se le atribuyen dos deficiencias. En primer lugar, la forma en que establece las comparaciones interpersonales implica que todos los individuos tienen la misma utilidad

marginal del dinero: el valor de 1 unidad monetaria es exactamente el mismo para todos los individuos, independientemente de su renta inicial. Además aunque es poco probable, es posible que el criterio de Kaldor-Hicks de lugar a un aumento del bienestar a partir de una redistribución, y que una vez en esa situación la vuelta a la situación inicial también incremente el bienestar. Se añade aquí el criterio de reversión de Scitovsky según el cual una redistribución es una mejora de Pareto si y solo si la vuelta a la situación original no queda respaldada por el criterio de Kaldor-Hicks (Scitovsky, 1941)

Por su parte la corriente de Bergson-Samuelson (Bergson, 1938; Samuelson, 1947) admite comparaciones interpersonales y propone una función de Bienestar Social similar a las funciones de utilidad individual, construyendo a partir de éstas, unas curvas de indiferencia sociales similares a las curvas de indiferencia del consumo, empleando en vez de bienes y servicios las curvas de indiferencia individuales. Una función de bienestar social (FBS) muestra las diversas combinaciones de utilidades individuales que le dan a la sociedad el mismo nivel de satisfacción o de bienestar. La FBS permite elegir la distribución de bienestar sobre una frontera de bienestar, siempre que una elección normativa se haya hecho en relación con lo que se considera bienestar. Con las FBS se pretende agregar preferencias individuales y abordar de forma explícita la distribución de recursos entre individuos. Las FBS tienen la capacidad de abarcar información más allá de la utilidad, pero en general tienden a especificarse de forma neutral hacia características de no utilidad de las preferencias sociales y se derivan explícitamente en exclusiva de los niveles de utilidad. Una redistribución de recursos será beneficiosa si el bienestar social, definido a partir de los niveles de utilidad de los individuos, aumenta. La ponderación explícita de las utilidades individuales supera el requisito de compensación potencial: esencialmente los decisores revelan sus *trade-offs* bajo el enfoque de bienestar social. En otras palabras, la comparación entre individuos en relación a la distribución de recursos tiene que realizarse.

Por tanto, el principal criterio para la evaluación del bienestar es una función que se define únicamente a partir de utilidades y que adopta, al menos implícitamente alguna forma de comparación interpersonal entre las utilidades de los individuos. En otras palabras, el decisor tiene que hacer juicios de valor sobre que utilidades cuentan más que otras.

En relación con esta corriente el **“teorema de la imposibilidad de Arrow”** (Arrow, 1950, 1951) señala que, bajo un conjunto de supuestos⁵, es imposible agregar preferencias individuales de

⁵ Supuestos: 1. Dominio no restringido; 2. No dictador; 3. Eficiencia de Pareto; 4. Independencia de alternativas relevantes

forma coherente. Concluye que solo si se aceptan las comparaciones interpersonales y se obliga a la convexidad, la FBS de Bergson-Samuelson es un criterio válido para aceptar o rechazar el comportamiento de una redistribución.

Tras el análisis comparado de los elementos de las diferentes corrientes, se aprecia que es en la distinta conceptualización de la utilidad (cardinal u ordinal) y la consiguiente posibilidad de que las utilidades individuales puedan compararse y agregarse y, finalmente, que pueda haber solo uno o múltiples óptimos, donde radica, en última instancia, el debate entre las dos corrientes o enfoques de la Teoría del Bienestar. No obstante, todas las variantes de la economía del bienestar tienen en común la no consideración de cuestiones diferentes a la utilidad para la toma de decisiones sobre la mejor distribución de recursos para una sociedad.

Más recientemente ha surgido el bienestarismo o “ética del bienestar”, que da cuerpo a una ideología política-económica de origen filosófico. Hablamos de **bienestarismo** no como sinónimo de la economía del bienestar, sino como una parte (importante) de ella (Brouwer et al., 2008). Estrictamente hablando el bienestarismo se refiere al principio de la economía del bienestar al que denominamos “bienestar”, y que es el principio que confina el espacio evaluativo a la utilidad individual (Sen, 1993). Tomados juntos los cuatro principios normativos de la economía del bienestar, requieren que cualquier intervención política se evalúe exclusivamente en términos de las utilidades resultantes obtenidas por los individuos, tal como las valoran los propios individuos por sí mismos (Hurley, 1998). Culyer caracteriza el bienestarismo señalando que *el bienestar social es función únicamente del bienestar (o utilidad) individual y las valoraciones acerca de la superioridad de un estado (definido en referencia a esas utilidades) sobre otro es independiente o se hace independientemente de los aspectos de no utilidad de cada estado* (Culyer, 1989a).

2.3.2 Críticas a la Economía del Bienestar y marco alternativo: “extra-bienestar”

El modelo de la economía del bienestar neoclásica requiere un mercado puro con propiedad privada y unas características muy concretas, que en la práctica limitan la capacidad distributiva del mercado a bienes con unas condiciones determinadas.

Algunas críticas a la economía del bienestar rechazan sus bases filosóficas. Por ejemplo, en asistencia sanitaria se rechaza la proposición ética de que el valor del servicio prestado a un individuo sea correctamente representado por la disponibilidad a pagar por el servicio (Williams, 1981). La asistencia sanitaria es una necesidad y su valor no debe estar relacionado con los recursos económicos de las personas. Otras críticas de la economía del bienestar no invalidan sus fundamentos, sino que consideran que algunos supuestos no se mantienen (Rice, 2002),

como por ejemplo, el supuesto de soberanía individual. En ambas situaciones las medidas como la disponibilidad a pagar estimadas como el área bajo la curva de demanda, pierden relevancia normativa (Evans, 1984; Rice, 1992, 2002).

A partir de las diferentes críticas surgen teorías alternativas a la economía del bienestar como una escapatoria, al menos en parte, a las limitaciones de la teoría bienestarista estándar que limita el espacio evaluativo a las utilidades (Brouwer et al., 2008).

Se puede señalar el trabajo de Amartya Sen (Sen, 1977) y su crítica del utilitarismo pasado en las “capacidades” como el nacimiento del extra-bienestarismo, a partir de la cual otros autores han contribuido de forma importante a su desarrollo (Culyer, 1989b, 1989a).

El **enfoque extra-bienestarista** relaja la restricción de información de la Economía del Bienestar de forma que permite que otros aspectos además de la utilidad se incluyan en la valoración del bienestar. Mientras en la Economía del Bienestar la base del bienestar es únicamente la utilidad obtenida de los bienes y servicios, este enfoque encuentra una parte de fuentes de bienestar adicionales en las características de los individuos diferentes de los bienes (estar contento, ausencia de dolor, libertad de elección, movilidad física, ...). El extra-bienestarismo trasciende el bienestar tradicional: no excluye el bienestar individual de la valoración del estado de la sociedad, sino que lo complementa con otros aspectos de los individuos (incluyendo incluso la calidad de las relaciones entre individuos, grupos y clases sociales) (Culyer, 1989a). Así se abre el espacio evaluativo a otros elementos adicionales a la utilidad. Se encuentran antecedentes a esta “apertura” de las condiciones de la economía del bienestar, aunque sin mucho impacto en las propuestas finales formales (Bergson, 1938; Culyer 1971c).

Una de las argumentaciones de los autores extra-bienestaristas es que es preferible ajustar el esquema de la economía del bienestar de forma que admita incorporar estas consideraciones de forma completa más que dejarlas como una excepción a la teoría tradicional, no ajustando en esa teoría pero necesaria para evitar la incapacidad de explicar por qué se producen algunos fenómenos frecuentes o no tener un marco normativo consistente para algunas cuestiones que son de importancia normativa evidente (Culyer, 1989a).

En esta línea extra-bienestarista surge el **enfoque del decisor** (*decision-making approach*) (Culyer, 2008; Sugden y Williams, 1978; Williams, 1972). Mientras en la economía del bienestar, el bienestar social es función exclusivamente de las utilidades de los individuos obtenidas a partir de los bienes y servicios, el enfoque del decisor propone que los gobiernos, así como otros decisores, puedan tener objetivos diferentes a alcanzar mejoras Paretianas. Esto supone introducir sus propios valores sobre el consumo de los individuos (bienes preferentes). En este

contexto, es el decisor quien decide qué criterios y con qué proporciones se tienen en cuenta entidades en la toma de decisiones.

Si bien se identifican puntos en común, cuatro son las diferencias fundamentales del extra-bienestarismo respecto al bienestarismo (Brouwer et al., 2008):

- Admite fuentes de bienestar diferentes a las utilidades
- Admite fuentes de valoración diferentes de los propios individuos
- Permite la ponderación de outcomes
- Permite comparaciones interpersonales

El extra-bienestarismo por tanto acepta la teoría económica del bienestar, es en los aspectos operativos relacionados con las definiciones de “óptimo” y estimación del “valor” (utilidad versus necesidad) consideradas en el cálculo de la eficiencia donde surge la perspectiva extra-bienestarista frente a al enfoque bienestarista.

2.4 Análisis normativo en economía de la salud

Una cuestión central en el análisis normativo en sanidad es la definición de eficiencia y fundamentalmente qué es lo que vamos a medir para evaluar la mejora del bienestar que genera una intervención sanitaria.

En economía del bienestar aplicada, la utilidad (beneficio) normalmente se mide en unidades monetarias, y viene dada por el área bajo la curva de demanda.

La economía del bienestar aporta el fundamento conceptual para la evaluación de programas y servicios mediante la medición de costes y beneficios en unidades monetarias, calculando el beneficio neto de una actuación (beneficios menos costes) para así, según las preferencias establecidas, ordenar la eficiencia distributiva de los programas y servicios sobre la base del beneficio neto obtenido. El análisis coste-beneficio (ACB), supone la principal expresión de la economía del bienestar aplicada (Albi et al., 2000).

La base teórica del análisis coste-beneficio (ACB) encaja en la noción de mejora potencial de Pareto y el criterio de Kaldor-Hicks, esto es, se basa en el criterio de optimalidad de Pareto. La utilidad individual es lo que se maximiza, y para superar el problema de la comparación interpersonal se propone la valoración de las utilidades según la disponibilidad a pagar. De esta forma las distribuciones de recursos alternativas se valoran en unidades monetarias. El ACB no se preocupa de cuestiones distributivas ni de equidad, y no requiere la existencia de “compensación” que en general no se paga.

El ACB es la técnica más completa para valorar la relación entre los recursos empleados (costes), los objetivos perseguidos y los resultados alcanzados (beneficios). Con este tipo de análisis se pueden comparar proyectos diferentes o estudiar formas alternativas de alcanzar objetivos. Un ACB ha de comenzar con la evaluación de las corrientes temporales de beneficios y costes sociales que se asocian con cada una de las alternativas que se estudian como medios para alcanzar objetivos explícitos. Dado que ambas corrientes de costes y beneficios se producen a lo largo del tiempo, se han de reducir a un valor actual por medio de un tipo de descuento. Finalmente se necesita usar una regla de decisión para elegir la alternativa más eficiente, teniendo en cuenta el riesgo y la incertidumbre que acompaña a las alternativas y los efectos distributivos de estas.

El ACB tiene como finalidad valorar los beneficios y los costes de un cambio, para que se pueda decidir si la sociedad lo acepta, prefiere otro o no quiere ninguno. Esta decisión debe basarse en las **preferencias** de los individuos que componen la sociedad, lo cual es sumamente complejo dada la diversidad de esas preferencias y el número de agentes en juego. Desde el punto de vista exclusivo de la eficiencia, el criterio de Pareto es de utilidad para las decisiones sobre asignación de recursos, ya que permite elegir entre situaciones alternativas y asumir un principio de unanimidad: si nadie pierde y alguien gana en una reasignación de recursos, se aceptará esa reasignación.

En el ACB la condición para aceptar el proyecto se expresa mediante el Valor Neto Actual (VNA) de los beneficios de ese proyecto sobre los costes que genera (Ecuación 1), indicando que una intervención será aceptable si ese valor es superior a cero:

Ecuación 2: Valor Neto Actual.

$$V = \sum_{t=0}^T \frac{B_t - C_t}{(1+r)^t} > 0$$

Siendo r la tasa social de descuento.

Esta condición es la principal regla de decisión de del ACB, por la que para proyectos de tamaño fijo y dentro de un presupuesto variable sin racionamiento de recursos cualquier proyecto público cuyo valor neto presente sea superior a cero es potencialmente beneficioso o en proyectos mutuamente exclusivos o con un presupuesto fijo, se debe emprender el proyecto con mayor VNA.

En el ACB tanto los beneficios como los costes deben valorarse desde el punto de vista social, considerando los cambios de bienestar social que se originan por las modificaciones que un

proyecto público trae consigo. El concepto de *Excedente*⁶ se utiliza para esto: las variaciones de excedentes representan valoraciones adecuadas de los beneficios y costes de un programa.

El ACB es especialmente adecuado para la evaluación de proyectos de inversión, y se puede aplicar de forma general en diversas áreas del sector público, incluso del gasto social, como en educación o sanidad. Por tanto, ha tenido una perspectiva social en la que se han ponderado costes y beneficios sociales. Estos estudios se han utilizado cuando las decisiones individuales por sí mismas no llevan a una distribución de recursos óptima (fallo de mercado) (Sloan, 1995).

No obstante, las dificultades de la aplicación práctica del ACB son serias. Los beneficios y costes han de considerarse desde el punto de vista de la sociedad, aunque no generen flujos financieros. Hay que tener en cuenta las variaciones en los excedentes de los consumidores y productores que son beneficios y costes no financieros, o la existencia de efectos externos y calcular “precios sombra” que reflejen en el margen la valoración social de los costes y beneficios. También hay que elegir una tasa social de descuento para poder comparar en el momento presente los flujos de costes y beneficios que se producen a lo largo del tiempo.

La principal limitación del ACB surge en su aplicación para la evaluación de bienes de no mercado, frecuentes en el sector sanitario. Adicionalmente, y de forma específica en el sector sanitario, surge el problema de la valoración monetaria de la salud.

La **valoración monetaria de los resultados en el ámbito sanitario** puede hacerse mediante tres abordajes: el capital humano, las preferencias reveladas y las preferencias formuladas de la disposición a pagar o valoración contingente (Drummond et al., 2001). El enfoque del capital humano da una opción para valorar monetariamente resultados en salud. Para el caso de no existencia de mercado, se ofrecen las alternativas de las preferencias reveladas y la valoración contingente.

La primera aproximación al intento de medir los resultados de los programas sanitarios en unidades monetarias procede del enfoque del **capital humano**. Este enfoque centra su interés en las ganancias de productividad, medidas en términos de incremento de ingresos, que se derivan de la puesta en funcionamiento de un programa o tratamiento sanitario. La aplicación de una tecnología sanitaria que mejora la salud de los individuos permite reducir el tiempo de trabajo que éstos pierden como consecuencia de las restricciones que supone el problema de

⁶ El excedente del consumidor (o del productor) puede definirse como la diferencia entre el precio que el consumidor estaría dispuesto a pagar antes de quedarse sin un bien y el precio que realmente paga, o de otra manera, la diferencia para el consumidor entre su evaluación marginal, expresada en dinero, de la utilidad que reporta una unidad de un bien según su “disposición a pagar” y el precio que paga de hecho por esa unidad.

salud al que la tecnología se orienta. La denominación de este enfoque proviene del hecho de considerar el seguimiento de un programa sanitario como una inversión en capital humano⁷. El rendimiento de esta inversión sería el aumento del tiempo que el individuo goza de buena salud y que, por tanto, puede emplear en una actividad productiva. Lo que hace el enfoque del capital humano es valorar ese rendimiento, este tiempo ganado con buena salud, atendiendo a los ingresos monetarios que el individuo puede percibir de ocupar dicho tiempo en la producción. El uso exclusivo de este método para valorar monetariamente los resultados de los programas no es adecuado, porque se limita a considerar sólo un aspecto parcial de los beneficios que se derivan de la asistencia sanitaria y la mejora de la salud. El enfoque del capital humano no imputa valor alguno a las mejoras de salud que no tienen una incidencia directa sobre el tiempo hábil para trabajar, pese a que dichas mejoras son sin duda valoradas por los pacientes. Además, al centrarse en la valoración del tiempo que se pierde o que se gana y que es susceptible de ser dedicado al trabajo, el enfoque del capital humano limita su campo de visión a aquellos individuos que integran la fuerza de trabajo. En los casos en los que, como consecuencia de un programa sanitario, se incrementa el tiempo que goza de buena salud una persona ajena al mercado laboral (desempleado, un jubilado, un ama de casa o un niño sin edad legal para trabajar) este método propone la utilización de salarios estimados para algunos de estos grupos de individuos (basándose en el argumento del coste de oportunidad o en el enfoque del coste de reemplazo). También, existen múltiples obstáculos desde el punto de vista metodológico derivados de la existencia de imperfecciones en el mercado de trabajo que ponen en duda el supuesto teórico sobre el que se asienta este método que no es otro que la igualdad entre el salario de un trabajador y su productividad marginal.

La evaluación económica de programas sanitarios descansa, en la metodología de la ciencia económica, y la economía valora los productos respetando el principio de soberanía del consumidor. En consecuencia, el valor de los productos depende de las preferencias de los consumidores. La cuestión está en cómo saber cuánto valoran los consumidores un producto. La economía no dispone de ningún instrumento para valorar de forma directa el aumento en el bienestar que un bien proporciona a un consumidor, de modo que atiende a un principio objetivo, como es la disposición a pagar de los consumidores en el mercado. El problema surge cuando no existen mercados y precios para algunos productos, como es el caso de un ambiente libre de contaminación o determinados beneficios derivados de las tecnologías sanitarias (la prolongación de la vida, una existencia con menos dolor). Para estos supuestos, se utilizan dos tipos de métodos que tratan de medir el valor que las personas asignan a estos “bienes”. Un

⁷ la otra modalidad de inversión en capital humano típicamente considerada es la educación

primer grupo de métodos se basa en la revelación implícita de las preferencias, el otro enfoque es el de la valoración contingente y se basa en las encuestas. La **revelación implícita de preferencias** se basa en el supuesto de que las personas, al tomar cierto tipo de decisiones, manifiestan el valor que asignan a productos para los que no existen precios. En el caso de la vida humana, el método más utilizado ha sido el del análisis de los salarios. Las diferencias salariales reflejan, entre otros factores, el distinto nivel de riesgo de accidente, mortal o no, que conlleva el puesto de trabajo. Mediante técnicas estadísticas se puede intentar aislar el efecto del riesgo de accidente sobre el salario para así estimar la disposición a pagar de la sociedad por salvar una vida. Esto permitiría tomar decisiones eficientes, comparando el coste de un programa que reduce el número de muertes con su beneficio expresado en términos monetarios. Si, por ejemplo, se estima que por término medio la gente exige 100 € más al año, para aceptar un trabajo cuyo riesgo de accidente mortal es un 1 ‰ mayor que el de la mejor alternativa, el valor monetario de una vida se estima en 100.000 €. Este método presenta importantes limitaciones. En primer lugar, las imperfecciones del mercado de trabajo y sus rigideces institucionales pueden dar lugar a que las diferencias salariales no reflejen adecuadamente las distintas características asociadas a un puesto de trabajo, entre las que se encuentra el riesgo de accidente. La correcta información de los individuos al tomar sus decisiones de aceptar un trabajo por un determinado salario y las condiciones de negociar con la empresa un salario que le compense por el aumento de riesgo, son determinantes para dar credibilidad a este método. En segundo lugar, resulta bastante complejo aislar el efecto que tienen los diversos elementos que influyen en las decisiones de los individuos. En tercer lugar, las estimaciones realizadas arrojan resultados muy dispares que parecen depender en gran medida del contexto laboral específico en que se efectúan.

Por su parte, el método de la **valoración contingente** trata de obtener la disposición a pagar o la disposición a aceptar una compensación mediante encuestas que pretenden reproducir un cierto mercado hipotético o contingente donde el encuestador representa la oferta, el entrevistado la demanda y su disposición a pagar el precio de mercado. El método de la valoración contingente proporciona, por tanto, una información similar a la que suministra el mercado. Una de las ventajas de la valoración contingente frente a, por ejemplo, el enfoque del capital humano consiste en que el primero mide el principal resultado de los programas sanitarios, es decir, la mejora en la salud y no únicamente el efecto de este resultado sobre las ganancias de productividad, como hace el segundo. Como consecuencia de ello, la magnitud de los beneficios no depende de la situación del sujeto respecto del mercado de trabajo. Adicionalmente, los estudios de valoración contingente pueden diseñarse de modo que se capte

un espectro mayor de efectos de los programas sanitarios que incluya los beneficios o costes que recaen sobre individuos distintos del propio paciente (externalidades). Pero también tiene inconvenientes, principalmente de índole práctica o técnica relacionados con el diseño del estudio: elección de la población relevante, modalidad de pregunta y/o medio de pago elegido, problemas de agregación etcétera.

No obstante los métodos desarrollados para la valoración económica de la salud, el rechazo a estos planteamientos es alto y se han buscado alternativas para el análisis normativo en el ámbito sanitario ajenas a este condicionante y por tanto al marco de la teoría económica del bienestar. La técnica más consolidada procede del análisis de sistemas y el análisis de decisiones, y se centra en la eficiencia económica (coste-efectividad). Se trata del denominado **análisis coste-efectividad** (ACE), donde, como en el ACB los costes se evalúan en unidades monetarias, pero los resultados se valoran en unidades físicas, o naturales, propias de lo que se está evaluando (en sanidad pueden ser vidas salvadas, reducción de colesterol, ...). La diferencia de unidades de medida entre costes y beneficios imposibilita el uso del VNA, por lo que el resultado se resume en un "ratio coste-efectividad incremental", que representa el coste adicional por unidad de resultado adicional obtenida. En el análisis coste-efectividad, con la medición de los efectos en unidades naturales, los responsables de la toma de decisiones, en general no economistas con formación clínica, comprenden de forma más intuitiva los resultados. Además, su interpretación se ajusta estrechamente al entendimiento común de la eficiencia, que consiste en aprovechar al máximo los recursos utilizados. Aunque se reconoció casi desde el principio que el ACE no podía abordar cuestiones de eficiencia distributiva, en general el establecimiento de la salud como objetivo no ha sido discutido por la mayoría de quienes tomaban decisiones de gasto. Pero detrás de sus ventajas operativas, el ACE también tiene también desventajas importantes en su función de ayuda a la toma de decisiones de distribución de recursos. Debido a que diferentes programas pueden generar diferentes efectos en la salud, la medición de las consecuencias en unidades naturales limita las comparaciones entre programas. Sólo se pueden comparar los programas que generan resultados idénticos. No es posible, por ejemplo, comparar la eficiencia de la asignación de recursos a un programa de tratamiento de úlceras, donde el resultado es "curado de úlceras" con un programa de cirugía de bypass coronario o pulmonar, cuyo resultado es años de vida ganados. Además, muchos programas generan efectos múltiples, intencionados y no deseados, positivos y negativos. Debido a que cada efecto se mide en unidades naturales diferentes, se debe seleccionar un resultado primario para el análisis, limitando la capacidad de considerar todos los efectos simultáneamente.

La búsqueda de la mejor forma de evaluar los resultados de una intervención sanitaria ha generado gran desarrollo metodológico, donde se mantiene vivo el debate sobre qué resultados incluir, cómo deben ser medidos, valorados y agregados, y la naturaleza de la función de bienestar social. Dentro del enfoque extra-bienestarista se han desarrollado métodos para valorar la vida utilizando medidas subjetivas de salud no paretianas que reflejan la cantidad y calidad de años de vida ganados.

Surge así la medida de “año de vida ajustado por calidad” (AVAC⁸) con el objeto de superar algunas de estas deficiencias capturando los efectos de una intervención de atención médica tanto en la cantidad como en la calidad de vida. El origen del AVAC se identifica en Klarman et al. (1968) en su evaluación económica de la diálisis renal, pero los trabajos formales sobre el desarrollo de los AVAC como medida de resultado se produce en los años setenta de forma independiente por diferentes investigadores (Rosser y Kind, 1978; Torrance et al., 1972)

Los AVAC asociados con un perfil de salud pueden definirse como:

Ecuación 3: Cálculo de Años de Vida Ajustados por Calidad

$$AVAC = \sum W_h * t_h$$

Donde W indica diferentes estados de salud, h es un peso de calidad asociado a cada estado de salud (normalmente establecido para que la muerte sea igual a 0 y la salud perfecta es igual a 1), y t es la duración de tiempo en cada estado de salud. Por lo tanto, el AVAC representa el número de años en plena salud que es equivalente a un perfil de salud real.

Supongamos que un individuo de 50 años de edad se somete a una intervención sanitaria, después de la cual tiene una esperanza de vida total de 20 años, donde los primeros 8 años son con una capacidad para funcionar normalmente, pero con dolor crónico. Los siguientes 9 años en silla de ruedas y con dolor crónico y persistente y, los últimos 3 años imposibilitado en una cama y con dolor crónico y persistente. Suponiendo que los pesos de calidad asociados con cada estado de salud son 0,8, 0,6 y 0,3 respectivamente, entonces los AVAC asociados con este perfil de salud de 20 años son $0,8 * 8 + 0,6 * 9 + 0,3 * 3 = 12,7$. Esto es, con la intervención se ganan 20 años de vida, que equivalen a 12,7 años en buena salud.

Debido a que los AVAC son una medida de salud general que capta los cambios tanto en la calidad como en la cantidad de vida, puede servir como medida de resultado para una amplia gama de intervenciones de salud (cualquier intervención sanitaria puede estar vinculada a un

⁸ Con mucha frecuencia, incluso en la literatura en español, se hace referencia a esta medida como QALY por sus siglas en inglés Quality Adjusted Life Years

resultado final de salud), lo que permite la comparación directa entre diferentes programas e intervenciones de salud.

Las ponderaciones utilizadas para valorar los diferentes estados de salud son realmente preferencias por un estado de salud, y se valoran individualmente. Se distinguen dos métodos de estimación de preferencias: métodos psicométricos y métodos basados en la teoría de la utilidad. Los pesos estimados psicométricamente se derivan en el contexto de la certeza. Se les pide a los individuos que califiquen cómo valorarían estar en un estado de salud particular en una escala con valores concretos para la muerte y la salud perfecta. Por su parte los enfoques basados en la utilidad usan ejercicios basados en la elección en un contexto de incertidumbre para obtener las utilidades de von Neumann-Morgenstern (vNM) asociadas con cada estado de salud. Debido a que los pesos basados psicométricamente no están ligados de ninguna manera a la utilidad, los AVAC obtenidos por esta vía son por definición extra-bienestaristas. Los AVAC contruidos usando pesos de utilidad, sin embargo, han sido interpretados como medidas basadas en las preferencias de la salud subjetiva (o calidad de vida relacionada con la salud) o como utilidades mismas, dependiendo de los supuestos que se hacen respecto a la naturaleza de las funciones de utilidad de los individuos. Es decir, aunque las ponderaciones son utilidades basadas en las preferencias, los AVAC en sí son una puntuación de utilidad que representaría con precisión las preferencias sobre los estados de salud sólo bajo suposiciones bastante restrictivas con respecto a la función de utilidad. Por lo tanto, los AVAC basados en la utilidad se usan como medidas de la salud bajo el enfoque extra-bienestarista y como medidas de utilidad dentro de la tradición bienestarista. Debido a que se basan en las preferencias derivadas de la incertidumbre de las compensaciones (aunque sean hipotéticas) y pueden derivarse rigurosamente de los axiomas del comportamiento racional, ha tendido a favorecerse el uso de AVAC contruidos con pesos de utilidad.

Pero los AVAC son una medida subjetiva de la salud y la razón para su uso en el análisis económico normativo emana directamente desde una perspectiva extra-bienestarista. Como Culyer ha argumentado, aunque utiliza la teoría de la utilidad para informar a su construcción (que él ve como una fortaleza), para los extra-bienestaristas un AVAC no está destinado a ser una puntuación de utilidad en sí misma (Culyer, 1989a).

En definitiva, tanto el ACB como el ACE/ACU son métodos formales de comparación de beneficios y costes de una intervención médica con la finalidad de determinar si ésta debe o no realizarse. Aunque no se desarrolló en contraposición al ACB, el ACE y ACU tuvieron una gran acogida en la corriente extra-bienestarista del análisis económico en sanidad, con una

metodología que da respuesta a la vez a la dificultad de la valoración monetaria de la salud y al fundamento normativo de considerar la salud como la variable principal a tener en cuenta en la valoración de resultados en el ámbito de la asistencia sanitaria. El ACE y ACU proceden del análisis de decisiones, con un enfoque a la búsqueda de la mejor forma de alcanzar un objetivo definido por los decisores, alimentando también el desarrollo del enfoque del decisor dentro de la corriente extra-bienestarista (Hurley, 2000).

3 Métodos para la Evaluación Económica de Programas Sanitarios

La evaluación económica busca identificar y hacer explícitos un conjunto de criterios útiles para decidir entre los diferentes usos a dar a los escasos recursos.

La **evaluación económica** se define como “el análisis comparativo de las acciones alternativas en términos de sus costes y consecuencias” (Drummond et al., 2001). Siguiendo el esquema de Drummond (Drummond et al., 2001), se distinguen diferentes tipos de evaluación económica respondiendo a dos preguntas: (1) ¿Se compara entre dos o más alternativas? y (2) ¿se examinan tanto los costes como las consecuencias de las alternativas? En la tabla siguiente se resumen seis situaciones diferentes según las respuestas a las preguntas planteadas.

Tabla 3: Características distintivas de la evaluación de la asistencia sanitaria

		¿Se evalúan costes y consecuencias?		
		No		Sí
¿Se comparan dos o más alternativas?		Examina consecuencias	Examina costes	Examina costes y consecuencias
	No	<i>Evaluación parcial</i>		<i>Evaluación parcial</i>
		1A Descripción de resultados	1B Descripción de costes <i>Estudios de coste de la enfermedad</i>	2 Descripción de coste-resultado <i>Análisis coste-consecuencia</i>
	Sí	<i>Evaluación parcial</i>		<i>Evaluación completa</i>
		3A Evaluación de eficacia o efectividad <i>Ensayo Clínico</i>	3B Análisis de costes <i>Análisis de Impacto presupuestario</i>	4 Evaluación Económica <i>ACE/AMC; ACU; ACB</i>

Fuente: (Drummond et al., 2001)

Si no se compara entre diferentes alternativas, es decir, se evalúa una única intervención, se trata de un estudio descriptivo de una intervención que puede ser acerca de los resultados (celda 1A), de los costes (celda 1B) o de ambas cosas conjuntamente (celda 2).

Si se realiza una comparación entre alternativas, ésta puede alcanzar los resultados en salud de las mismas (celda 3A), los costes (celda 3B) o tanto los costes como las consecuencias de las alternativas evaluadas (celda 4).

Solamente la celda 4 responde afirmativamente a las dos preguntas, y se dice que es una “evaluación económica completa”, mientras en el resto de situaciones se dice que son una “evaluación parcial”. Estas evaluaciones parciales suelen representar etapas intermedias para

comprender los costes y resultados de los servicios o programas sanitarios, realizadas como paso previo a la realización de una evaluación económica completa, que denominamos simplemente “evaluación económica”.

El principal elemento diferenciador de la evaluación económica respecto a otros tipos de análisis es que tiene en cuenta tanto los costes como la efectividad de las intervenciones sanitarias evaluadas. Las evaluaciones económicas por tanto recogen los dos rasgos característicos del análisis económico: primero que tiene que ver tanto con los costes como con las consecuencias de las actividades y segundo, que tiene que ver con la elección, necesaria por la escasez de recursos respecto a los ilimitados usos alternativos.

A continuación, se especifica con mayor detalle las técnicas de análisis económico más frecuentemente utilizadas en el sector sanitario: el análisis de costes y la evaluación económica.

3.1 Análisis de costes

El **análisis de costes** consiste en la identificación y cuantificación de los costes asociados a una intervención sanitaria. Se trata de una tarea técnica e instrumental, que normalmente supone un paso intermedio en evaluaciones más complejas (Durán Heras, 2002).

El coste de un recurso resulta de la combinación de la cantidad total de recurso consumido y el valor monetario unitario de dicho recurso. Habitualmente se proponen 3 pasos sucesivos para determinar los costes de las intervenciones: identificación, cuantificación y valoración.

La clasificación más frecuente para la identificación de los costes de una intervención sanitaria es una taxonomía fundamentada en 2 elementos: la dirección de los costes respecto a la intervención sanitaria (directos e indirectos) y el ámbito donde éstos ocurren (sanitario o no sanitario) (Prieto et al., 2004).

Los costes directos son aquellos directamente relacionados con la intervención concreta evaluada. Se diferencia entre costes directos sanitarios, que incluyen los costes de hospitalización, tratamiento, honorarios profesionales, pruebas de laboratorio, rehabilitación y equipo médico, entre otros, y costes directos no sanitarios que son consecuencia directa de recibir asistencia sanitaria, pero no implican el consumo de servicios sanitarios. Estos gastos (p. ej., comida, transporte, alojamiento, cuidado familiar) pueden llegar a suponer un fuerte impacto para el paciente y su entorno.

Los costes indirectos son aquéllos producidos por la morbilidad (situación de enfermedad) o la mortalidad prematuras asociadas a una enfermedad. Normalmente se producen fuera del ámbito sanitario, e incluyen los costes relacionados con la reducción de la productividad debida

al absentismo laboral y al coste de oportunidad del tiempo invertido en el tratamiento (reducción de la capacidad de generar ingresos o necesidad de cambiar de trabajo).

Abundante literatura en evaluación económica incorpora un tercer tipo de coste, los costes intangibles, que se refieren a elementos como el dolor y el sufrimiento asociados al tratamiento. Aunque existen métodos para su evaluación (por ejemplo la disponibilidad a pagar) la dificultad de medir y valorar estos costes suelen dejarlos fuera de los estudios de evaluación económica (Soto Álvarez, 2012).

El principal determinante de los costes a considerar en un estudio de evaluación económica es la **perspectiva del estudio**, esto es el punto de vista desde el que se lleva a cabo la evaluación, que depende del agente social que utilizará los resultados del estudio para tomar una decisión. Las perspectivas más frecuentemente utilizadas son la del sistema sanitario (como organización, por ejemplo, el Sistema Nacional de Salud), la del paciente y la de la sociedad en su conjunto. Cada perspectiva puede tener diferentes necesidades de información, así como diferentes criterios para la valoración de costes (Soto Álvarez, 2012). Por ello es muy importante definir la perspectiva de análisis desde el principio, ya que un elemento puede ser un coste desde una perspectiva, pero no desde otra diferente. Un caso muy frecuente es el del coste de desplazamiento de un paciente, que puede ser un coste para el paciente, pero no para el sistema sanitario. En caso de duda sobre la perspectiva de análisis se recomienda adoptar el punto de vista de la sociedad, que es el más amplio y siempre resulta relevante (Drummond et al., 2001).

Una vez identificados los costes relevantes para la perspectiva de análisis seleccionada, se cuantifica el consumo de cada recurso individual. La medición de las cantidades de uso de recursos suele depender del contexto de la evaluación económica. Por ejemplo, si se trata de un análisis realizado en el marco de un ensayo clínico se recogerán los datos en los impresos de declaración de casos. Si se realiza de forma separada a la intervención, las cantidades se pueden estimar revisando los historiales de actividad, consultando los registros administrativos de los centros asistenciales o en base a protocolos o guías asistenciales donde se indican los pasos a seguir ante un determinado problema de salud.

En cuanto a la valoración, el precio teórico adecuado de un recurso es su coste de oportunidad (esto es, el valor de los beneficios a que se renuncia como consecuencia de no estar disponible dicho recurso para su mejor utilización alternativa), pero en la mayoría de los casos se aceptan los precios de mercado de los elementos consumidos. Cuando los precios de mercado no se consideren adecuados para representar los costes de oportunidad se utilizan aproximaciones de dichos precios. El ejemplo más frecuente lo encontramos en el caso de los costes indirectos. El

tiempo consumido por el paciente y sus familiares para recibir la asistencia sanitaria no tiene un precio en el mercado, de forma que, atendiendo al criterio del coste de oportunidad, se podría valorar por el salario medio de un individuo de sus mismas características (método del capital humano comentado en el capítulo 2.)

El análisis de los costes es un área en la que existen pocos elementos de controversia metodológica respecto a su cálculo. Hay consenso en cuanto a que es el coste de oportunidad y no el coste contable o financiero el relevante en las evaluaciones económicas. No obstante algunos puntos de discusión son los siguientes:

- Enfoque para la estimación del coste de oportunidad debido a la no representatividad de los precios ante la ausencia de mercado. La consideración de las pérdidas de productividad como un coste de una intervención sanitaria implica consideración de la renta de las personas.
- Alcance temporal de los costes a incluir (toda la vida o solo el tratamiento en evaluación). En general se aconseja considerar los costes asociados a una intervención sanitaria a lo largo de todo el tiempo en el que se extienden sus efectos. Esto es muy importante en intervenciones que requieren tratamientos futuros, con las reintervenciones o con los efectos adversos.
- Cuando los costes se producen en un período superior a un año, resulta necesario convertirlos en unidades equivalentes a los valores monetarios del año que se elige como año base (actualización de los costes). La actualización de costes futuros mediante el empleo de una tasa de descuento (cálculo del valor actual) atribuye menos valor (descuenta) a los costes futuros en base a la preferencia temporal de los individuos por retrasar los costes hacia el futuro en lugar de soportarlos hoy (Drummond et al., 2001). El debate se encuentra en la elección de la tasa de descuento apropiada en cada caso.

Una clasificación de los enfoques para estimar los costes de la enfermedad es la que diferencia entre métodos basados en la incidencia o en la prevalencia (Hartunian et al., 1981). El método basado en la incidencia estima los costes de por vida de deterioros incidentes de la salud, esto es, de primera aparición, en la población para un año dado. Para cada caso incidente, los costes totales (descontados) atribuibles a ese deterioro se estiman independientemente de si esos costes ocurren durante el año incidente o en los años sucesivos. Por su parte, el método basado en la prevalencia estima los costes atribuibles a toda la población con una específica enfermedad durante un año concreto, independientemente de cuánto tiempo llevan con la enfermedad (Mauskopf, 1998) (Tabla 4). Las estimaciones basadas en la incidencia son útiles para asignar un

presupuesto fijo entre intervenciones alternativas, mientras que las estimaciones basadas en la prevalencia son útiles para la planificación presupuestaria y para entender el impacto sobre la salud de la población. Los métodos de incidencia permiten la comparación entre los resultados de diferentes tipos de intervenciones, lo que posibilita aplicar criterios comunes de decisión. Los métodos de prevalencia permiten analizar cómo afecta una nueva tecnología al equilibrio presupuestario.

Tabla 4: Enfoques para el cálculo de costes

METODO	POBLACIÓN DE ESTUDIO	INTERVALO DE TIEMPO	EJEMPLO DE MEDIDA DE RESULTADO	VALOR PARA EL DECISOR
INCIDENCIA	Cohorte incidente de 1 año o individuos representativos	Duración de la enfermedad	Costes de por vida incrementales Años de vida incrementales Coste por año de vida ganado	Decisiones de asignación presupuestaria entre diferentes tratamientos
PREVALENCIA	Todas las personas con la enfermedad en un período	Un año	Cambio anual en los costes sanitarios Cambio anual en morbilidad/mortalidad	Planificación presupuestaria Alcanzar resultados en salud objetivo

Los tipos de estudios sobre costes de intervenciones sanitarias más comunes en la literatura de economía de la salud son las evaluaciones basadas en la minimización de costes, los estudios del coste de la enfermedad y los análisis de impacto presupuestario. Los dos primeros son estudios con enfoque de incidencia, mientras que el último responde a un enfoque de prevalencia.

En los **estudios de minimización de costes** se comparan dos o más alternativas de intervención sanitaria para las que se conoce su efectividad y se asume que es idéntica. Si no hay diferencias en los resultados en salud de las intervenciones, entonces el objeto de la evaluación es identificar cuál de las alternativas produce ese resultado con el coste más bajo (minimización de costes).

Los **estudios del coste de la enfermedad** (también denominados impacto, carga o efecto de la enfermedad) son análisis descriptivos con una perspectiva poblacional, cuyo objetivo es identificar y cuantificar la repercusión económica asociada a una determinada enfermedad o un factor de riesgo sobre el bienestar de los individuos y de la sociedad durante un período de tiempo. En general los estudios de coste de la enfermedad consideran costes directos sanitarios, indirectos e intangibles independientemente del sector que los soporte (Casado Gómez, 2001).

El **análisis de impacto presupuestario** se define como una estimación cuantitativa de la alteración prevista en el gasto sanitario asociado a la atención de una patología o grupo de

pacientes concretos con la introducción de una nueva intervención sanitaria para dicha patología/grupo de pacientes (Brosa Riestra et al., 2005), y su objetivo es informar sobre la factibilidad financiera de la incorporación de una determinada intervención. En los últimos años estos estudios han ganado presencia en los análisis económicos en sanidad ya que, además de la eficiencia de una intervención es imprescindible conocer si es posible abordarla para unas condiciones poblacionales y presupuestarias determinadas.

3.2 Técnicas de evaluación económica

Se pueden diferenciar diferentes tipos de evaluaciones económicas según la unidad de medida de efectividad considerada.

El **análisis coste-efectividad** (ACE) es una forma de evaluación económica completa en la que los resultados se evalúan en unidades físicas o naturales, que pueden ser resultados específicos de carácter clínico relacionados directamente con la intervención (como milímetros de mercurio de presión arterial), resultados genéricos (casos detectados en un programa de cribado) o medidas de resultado final tales como muertes evitadas o años de vida ganados.

El **análisis coste-utilidad** (ACU) es también un método de evaluación económica completa donde la efectividad asociada a una intervención se mide de una forma específica: años de vida ajustados por calidad (AVAC).

Algunos autores no distinguen entre el ACU y el ACE, y tratan el ACU como un caso particular del ACE (Gold et al., 1996). Aunque es cierto que en lo técnico ambos métodos son similares, puede ser recomendable considerarlos de forma diferenciada por varios motivos. En el ACE los resultados de una intervención son específicos por programa y no están valorados. Por su parte, los resultados en el ACU (AVAC) son generales y no específicos por programa y llevan incorporado el concepto de valor (Drummond et al., 2001). Una implicación inmediata de esta diferente medida de efectividad es que los estudios que usan medidas específicas solo son comparables con estudios similares, con las mismas unidades de resultado, en cambio los ACU son potencialmente comparables con otros programas, no necesariamente sobre la misma problemática.

Teniendo en cuenta la diferencia en la medida de resultado, se recomienda el uso del ACU frente al ACE en las siguientes situaciones:

- Cuando la calidad de vida y no la mortalidad es el resultado importante. Esto sucede en muchas intervenciones dirigidas a paliar el dolor o la movilidad de las personas.

- Cuando son importantes tanto la calidad de vida como la mortalidad, el uso de una medida de resultado que combine ambos efectos simplifica la comparación de resultados.
- Cuando se quiere comparar intervenciones que tienen diferentes medidas clínicas. Por ejemplo, un tratamiento para el dolor en artritis reumatoide y un tratamiento de rehabilitación a pacientes tras sustitución de cadera. Este es un caso muy frecuente para la perspectiva de la autoridad sanitaria, en el que para asignar los presupuestos disponibles debe evaluar entre programas con impacto en diferentes aspectos.

El **análisis coste beneficio (ACB)** requiere que los resultados de las intervenciones sanitarias se valoren en unidades monetarias, a través de las técnicas específicas vistas en el capítulo anterior. Esto permite la comparación entre programas en unidades de medición computables, como son las unidades monetarias. En un ACB se busca identificar si los beneficios de un programa exceden sus costes: el beneficio social neto positivo indica que dicho programa merece la pena.

3.3 Criterios de decisión en la evaluación económica

La realización de una evaluación económica está motivada por la necesidad de tomar una decisión sobre el uso de unos determinados recursos. Esa decisión puede consistir en aceptar o rechazar una intervención, elegir entre dos programas alternativos o excluyentes o bien priorizar una serie de intervenciones para asignar un presupuesto limitado.

En el ACB se puede determinar el beneficio neto de un proyecto, a través del cálculo del Valor Neto Actual (VNA), al que se hizo referencia en el capítulo 2.

En los ACE/ACU, a diferencia del ACB donde costes y beneficios se miden en unidades monetarias, los costes y los resultados de las alternativas se miden y valoran en diferentes unidades, lo que imposibilita aplicar la metodología del valor actual neto.

En estos análisis se ha adoptado como índice de decisión aplicable la denominada **“ratio coste-efectividad incremental” (RCEI)**, calculada como el cociente entre el incremento en costes que supone una intervención y la ganancia en efectividad que proporciona, en ambos casos respecto del programa utilizado como término de comparación (Ecuación 4).

Ecuación 4: Ratio Coste-Efectividad Incremental

$$R = \frac{C_1 - C_0}{I_1 - I_0} = \frac{C_1 - C_0}{I_1 - I_0} = \frac{C_1 - C_0}{I_1 - I_0} = \frac{C_1 - C_0}{I_1 - I_0}$$

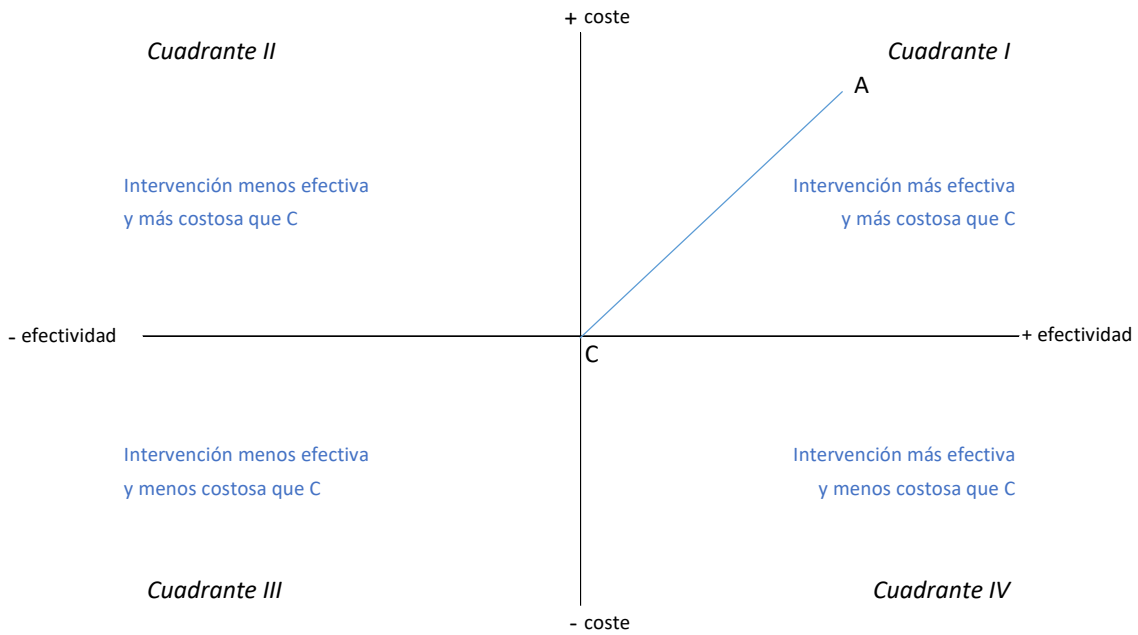
donde la medida de la efectividad estaría expresada en unidades naturales o en AVAC según se trate de un ACE o un ACU.

El RCEI representa por tanto el coste marginal de obtener una unidad adicional de efectividad utilizando una determinada intervención en comparación con otra de comparación.

Las ratios coste-efectividad incrementales pueden representarse gráficamente sobre un plano cuyos ejes de abscisas y ordenadas miden, respectivamente, los beneficios y los costes incrementales de los programas respecto del término de comparación, que se sitúa en el origen de coordenadas. El resultado es el **plano coste-efectividad** donde se representa el análisis incremental que implica la evaluación económica y las diferentes situaciones a que puede dar lugar (Ilustración 5). Al dibujar la diferencia de efectividad en el eje horizontal, la pendiente de la recta que une cualquier punto del plano con el origen es el $RCEI = \Delta C / \Delta E$, que es la variable de interés en los estudios de evaluación económica (Briggs et al., 2006). Nos encontramos con cuatro situaciones posibles respecto a los costes y efectividad incrementales de los tratamientos:

- a) Es posible que la nueva tecnología proporcione una ganancia en efectividad y unos costes superiores respecto a la tecnología de comparación. Esta posibilidad es la que aparece con más frecuencia en los estudios de evaluación económica y está representada por los puntos situados en el cuadrante I.
- b) También es posible que la nueva tecnología evaluada sea menos efectiva y de mayor coste que la tecnología de comparación. Este resultado se identificaría en el gráfico con los puntos del cuadrante II.
- c) Otro resultado puede ser que la tecnología evaluada suponga menor efectividad y menores costes que la de referencia, lo que nos sitúa en el cuadrante III.
- d) Finalmente, la nueva tecnología puede resultar más efectiva que la alternativa de comparación y también que implique menos costes, situándonos en el cuadrante IV.

Ilustración 6: Plano de Coste-efectividad



Los casos representados por los cuadrantes II y IV implican un criterio directo de decisión respecto a la tecnología evaluada. Si la tecnología evaluada es a la vez más efectiva y menos costosa que la alternativa de comparación (cuadrante II), se recomienda su aceptación de forma inmediata. Si, por el contrario, el análisis concluye que la nueva tecnología supone costes adicionales y proporciona menos beneficios (cuadrante IV) su adopción carece de sentido, por lo se rechaza manteniéndose la tecnología de comparación. En ambos casos se dice que existe **dominancia**: en el primer caso, la tecnología nueva domina y en el segundo caso es dominada. En estas situaciones el cálculo del RCEI carece de sentido, y el análisis incremental de costes y resultados es suficiente para determinar el resultado de la comparación.

Los otros dos casos en los cuadrantes I y III en cambio no son concluyentes por sí mismos. Concretamente el caso en el cuadrante I donde la nueva tecnología supone un incremento tanto en costes como en efectividad respecto a la tecnología de comparación es la más frecuente en los estudios de evaluación económica. Efectivamente cuando se quiere introducir una novedad tecnológica es porque se espera una mejora respecto a lo disponible en ese momento, y ello con frecuencia implica también un mayor coste. En este caso el significado del RCEI es fundamental, ya que expresa el coste adicional de obtener una unidad más de resultado (medida de efectividad o AVAC) con la tecnología nueva respecto a la comparada, esto es, el coste marginal de una unidad adicional de resultado. Gráficamente el RCEI se puede interpretar como la pendiente del segmento que une el punto en el que se sitúa en el plano con el origen. Así cuanto

mayor es el RCEI, mayor es la pendiente y menos coste-efectiva será la nueva tecnología respecto a la alternativa de comparación. Lo expuesto para el cuadrante I es igualmente válido para el cuadrante III, con sólo invertir la posición de la tecnología evaluada y la de control, es decir, cambiando el origen de coordenadas desde el programa de referencia al programa objeto de evaluación.

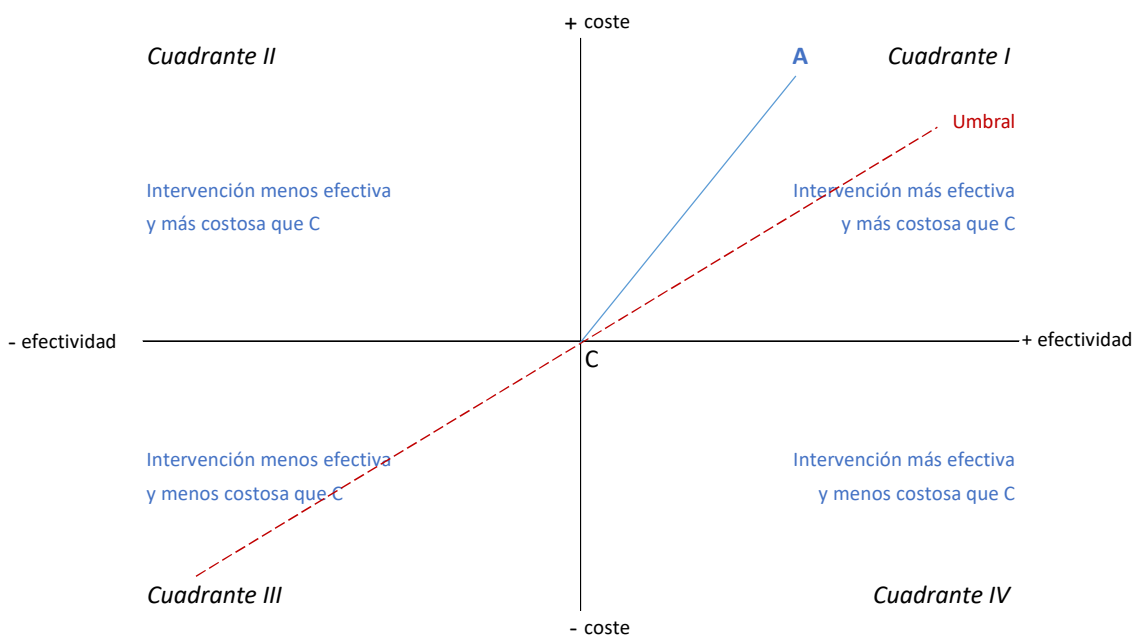
No obstante, el número en que se sintetiza el RCEI no motiva por sí solo una decisión sobre una tecnología, sino que es necesario relativizar ese valor respecto a un valor máximo aceptable a pagar por la la unidad adicional de beneficio que está consiguiendo. Para ello se requiere conocer cuánto está dispuesta la sociedad a invertir por unidad de efectividad ganada. En el ACB, la propia metodología conlleva la asignación de un valor monetario a los resultados que permite su comparación directa con los costes, de modo que los criterios de decisión expuestos antes nos informan acerca de si el programa evaluado debe realizarse. Por el contrario, en el ACE/ACU, el resultado final del análisis es un indicador de los recursos adicionales que hay que gastar para obtener una unidad añadida de efectividad, y no existe un modo inmediato de determinar si tal aumento en los costes se ve compensado por el beneficio que se obtiene, siendo necesario recurrir a un criterio adicional sobre la aceptabilidad de esos costes adicionales.

Un enfoque con larga tradición es el que se basa en la ordenación de los programas alternativos en función de su ratio coste-efectividad, y la selección de las alternativas atendiendo a dicha ordenación. Lo que se hace es ordenar todas las posibles alternativas candidatas a recibir recursos en orden creciente sobre la base de su ratio coste-efectividad. El resultado es una **tabla clasificatoria** o **“league table”** en la que se van eligiendo los programas más coste-efectivos hasta agotar el presupuesto disponible. La ratio coste-efectividad del último programa financiado constituiría un índice de la disposición a pagar máxima de la sociedad por una unidad adicional de beneficio sanitario, esto es, el “precio sombra” de una unidad de resultado, la misma para todos los estudios (habitualmente un AVAC). Para que dichas tablas puedan utilizarse en el proceso de asignación de recursos, han de cumplirse algunos supuestos como el de perfecta divisibilidad de los programas o el de rendimientos constantes a escala.

Otra regla de decisión que supone un modo de proceder ligeramente distinto pasa por la definición de un umbral, esto es, un valor máximo de la ratio coste-efectividad más allá del cual no se considera apropiada la aceptación de un programa sanitario o lo que es lo mismo refleja cuánto está dispuesto el sistema a invertir por unidad de efectividad ganada. Gráficamente, ello equivale a dividir el plano coste efectividad en dos secciones (Ilustración 7). La pendiente de la

línea que divide el plano sería el umbral coste-efectividad; las alternativas representadas por puntos a la derecha de dicha línea se considerarían coste-efectivas, mientras que las que cayesen en la sección izquierda del cuadrante no y quedarían rechazadas. Definido el umbral, la toma de decisiones se basa en la regla de asignar recursos a los programas siempre y cuando su RCEI sea igual o inferior a la ratio máxima representada por el umbral.

Ilustración 7: Plano de Coste-efectividad y umbral de decisión



La definición de umbrales es el método más comúnmente utilizado en evaluación económica para tomar decisiones en base a RCEI. La justificación última de seguir el criterio del RCEI en relación a un umbral determinado en la distribución de recursos, es que se seleccionarán sistemáticamente las intervenciones más eficientes y el sistema de salud conseguirá el máximo beneficio posible en salud a partir de unos recursos o presupuesto dado. Las ventajas de definir un umbral explícito son varias:

1. Se mejora la eficiencia en la utilización de recursos del sistema de salud.
2. Todos los pacientes/individuos son tratados con el mismo criterio, y éste es transparente en lo que respecta a la asignación de recursos.
3. Las empresas y proveedores de tecnologías tienen un criterio claro y predecible de qué tipo de innovación demanda y espera de ellos la sociedad.
4. Reduce la discrecionalidad en toma de decisiones

En la aplicación práctica de la evaluación económica la metodología que más ha trascendido como fuente de información para decisiones sobre intervenciones sanitarias es el ACU, siendo la medida de efectividad más comúnmente utilizada y recomendada Años de Vida Ajustados por

Calidad (AVAC). El RCEI que resulta del ACU indica cuál es el coste incremental por unidad de efectividad ganada (AVAC), de una intervención sanitaria frente a su comparador.

La toma de decisiones en base a un valor umbral para el RCEI está sujeta a ciertas objeciones, fundamentalmente relacionadas con el criterio para establecer ese valor. Se ha generado por tanto abundante literatura en torno al establecimiento de un valor umbral por AVAC ganado para la toma de decisiones sobre intervenciones sanitarias.

Se pueden diferenciar dos enfoques para la búsqueda de ese valor: i) la valoración monetaria de la sociedad sobre los beneficios en salud (en adelante, perspectiva de la demanda), y ii) el coste de oportunidad en términos de salud, como resultado de la desinversión que debe producirse para adoptar una nueva tecnología (en adelante, perspectiva de la oferta) (García-Lorenzo et al., 2015; Vallejo-Torres et al., 2014). El enfoque de la demanda, de forma similar a otros ámbitos públicos en los que se utiliza el análisis coste-beneficio para tomar decisiones de inversión (Donaldson, 1998), considera que el umbral debe reflejar el valor de consumo que una sociedad otorga a las ganancias marginales en salud (Baker et al., 2010; Donaldson, 1998). El enfoque de la oferta considera que adoptar una nueva tecnología que impone costes adicionales al sistema de salud puede necesitar el desplazamiento de servicios existentes (desinversión) que conllevará decrementos en salud para las personas que utilizan esos servicios, por lo que el umbral debe representar el coste por AVAC de estos servicios desplazados. Esto permite evaluar si la mejora en salud que se espera obtener del uso de la nueva tecnología es superior a las pérdidas en salud debidas al desplazamiento de los servicios actualmente prestados (Claxton et al., 2013). Dicho de otra forma, desde la perspectiva de la demanda se estima el valor que otorgan los miembros de una sociedad a ganancias en salud expresadas en AVAC y desde la perspectiva de la oferta se estima el coste incremental por AVAC ganado que pueden asumir los organismos que afrontan el gasto dadas sus restricciones presupuestarias.

Por otra parte, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha sugerido que los países en vías de desarrollo valoren las ganancias en salud teniendo en cuenta el Producto Interior Bruto (PIB) del país. Para ello, realizan una categorización que considera altamente coste-efectivas las tecnologías con un coste incremental por unidad de efectividad menor que el PIB per cápita; coste-efectivas aquellas con un coste de entre una a tres veces el PIB per cápita, y no coste-efectivas aquellas con un coste mayor a 3 veces el PIB per cápita (World Health Organization, 2005). En todos estos casos se han realizado críticas centradas en la arbitrariedad de la fijación de dichos límites y la falta de base teórica y científica para su fijación.

No obstante en la práctica en el ámbito internacional, de los países que emplean criterios de coste-efectividad en la toma de decisiones sobre inversión y desinversión en tecnologías sanitarias, entre los que se encuentran Reino Unido, Estados Unidos, Australia, Nueva Zelanda, Canadá, Suecia, Holanda, Finlandia, Noruega y Dinamarca (Cleemput et al., 2008, 2011), únicamente Reino Unido señala explícitamente un rango para definir el umbral según el cual una tecnología es considerada coste-efectiva (National Institute for Clinical, 2013). Otros países como Suecia y Holanda se han recomendado umbrales de 57.000€ (Ryen y Svensson, 2015; Sverige y Socialstyrelsen, 2014) y 80.000€ (Bobinac et al., 2010) respectivamente, pero solo de forma orientativa.

En Reino Unido, con una fuerte implantación de los criterios de coste-efectividad en la toma de decisiones sobre intervenciones sanitarias a través del National Institute for Clinical Excellence (NICE), se ha establecido de forma oficial un umbral para determinar cuando una intervención es coste-efectiva o no. La metodología de trabajo y los criterios bajo los que toman las decisiones se recogen en una guía metodológica (National Institute for Clinical Excellence, 2013) que estipula ese valor del umbral, el cual se determina como el coste de oportunidad del presupuesto fijo del NHS en términos de AVAC si la tecnología es adoptada (*perspectiva de la oferta*) (McCabe et al., 2008; National Institute for Clinica Excellence, 2013). Bajo esta perspectiva, el NICE fija de forma general un rango para este umbral de £20.000 a £30.000 y emite pautas de cómo otro tipo de factores se deberían tomar en cuenta para la toma de decisiones dentro y fuera de este rango. Según estas pautas, las intervenciones con un RCEI por debajo de £20.000 deberían ser aceptadas a menos que existan serias dudas sobre la validez de las estimaciones. Para intervenciones con un RCEI por encima de £20.000, es necesario tener en cuenta otros factores: i) el grado de incertidumbre de las estimaciones, ii) razones que indiquen que el cambio en la calidad de vida relacionada con la salud no ha sido captado adecuadamente y pudiera distorsionar el valor de la ganancia en salud obtenida, iii) la naturaleza innovadora de la tecnología, especialmente cuando proporciona beneficios demostrables y distintivos de manera substancial y que pudieran no ser correctamente captados en el análisis, iv) el cumplimiento del criterio denominado “extensión de la vida al final de la vida”, y v) beneficios no relacionados con la salud pero relativos a objetivos del NHS. Para intervenciones por encima de £30.000, la recomendación de la tecnología estará basada en una evidencia más sólida de los criterios anteriormente mencionados (National Institute for Clinical Excellence, 2013). Adicionalmente el NICE contempla unas situaciones especiales "de final de la vida"⁹ en las que

⁹ Criterios final de la vida: El tratamiento está indicado para pacientes con una esperanza de vida corta, normalmente menos de 24 meses; hay evidencia suficiente para indicar que el tratamiento ofrece una

se admite un umbral superior, que se ha estimado en aproximadamente £49.000 por AVAC ganado (Collins y Latimer, 2013; Stewart, 2016). La justificación de esta ponderación adicional a ganancias de AVAC al final de la vida procede fundamentalmente de argumentos normativos, aunque también hay algunas evidencias empíricas de la mayor valoración social otorgada a estas situaciones (Pinto-Prades et al., 2014). La flexibilidad introducida en la interpretación e implicaciones de los RCEI y los umbrales establecidos refleja la ausencia de una base empírica para dichos umbrales (Rawlins y Culyer, 2004), por lo que el NICE se reserva cierta flexibilidad para su aplicación.

En España, aunque actualmente se estipula que las decisiones de financiación deben de estar presididas por los criterios de evidencia científica de coste-efectividad y por la evaluación económica (Real Decreto-Ley 16/2012), no se ha establecido de forma explícita un umbral que determine si una tecnología es o no coste-efectiva. Los trabajos que han buscado un valor umbral para el RCEI en el contexto español se resumen en la Tabla 5. Destaca la variabilidad de los resultados obtenidos en la literatura, con valores desde 10.000€ hasta 186.000€ por AVAC ganado. En general, y aunque no de forma oficial, desde hace años se asume un valor de aceptabilidad por debajo de los 30.000 euros por AVAC (Ortún Rubio, 2004), que surge de una revisión de la literatura de análisis de coste-efectividad donde se identificó que en la mayoría de los casos en que el RCEI quedaba por debajo de este valor de 30.000€ la tecnología se aceptaba (Sacristán et al., 2002)

Tabla 5: Estimaciones del umbral para el RCEI de un AVAC en España

Artículo	Valor € 2014	Metodología
Sacristán, 2002	~30.000*	Literatura
Pinto-Prades, 2005	~10.000-42.500	Demanda
Puig-Junoy, 2004	~11.000-15.000	Oferta
De Cock, 2008	~30.000-45.000*	Literatura
Pinto-Prades, 2009	~4.500-125.000	Demanda
Donaldson, 2010	~96.000-186.000	Demanda
Abellán-Perpiñán, 2011	~54.000	Demanda
Donaldson, 2011	~20.500-41.000	Demanda
Martín-Fernández, 2014	~13.000-31.000	Demanda

* No actualizados a €2014

Fuente: (García-Lorenzo et al., 2015)

extensión a la vida, normalmente de al menos 3 meses adicionales, en comparación con el tratamiento actual; el tratamiento está autorizado o tiene ya otras indicaciones para poblaciones pequeñas de pacientes (NICE, 2009)

No obstante lo anterior el cálculo de un RCEI y la definición de un valor máximo del RCEI o “precio sombra”, no son suficientes para tomar decisiones de asignación de recursos, por cuanto la disposición a pagar de la sociedad por un AVAC no es independiente del total de recursos disponible y de la inversión que suponga cada programa concreto. Es necesario tener en cuenta el presupuesto total disponible y el volumen relativo que suponga la intervención evaluada en relación con tal presupuesto. Incidiendo en el hecho de que el coste relevante en el análisis económico es el coste de oportunidad, y que éste únicamente puede valorarse considerando las alternativas a las que se renuncia, no es posible afirmar que debe ponerse en práctica cualquier programa sanitario cuya ratio incremental sea inferior al umbral establecido y que dicho programa pueda ser de tal dimensión que su aceptación suponga la supresión de otros programas socialmente útiles (educativos, ambientales, ...), respecto de los cuales no se ha evaluado.

En síntesis, el ACE/ACU son adecuados para el objetivo de distribuir un presupuesto limitado entre diferentes programas que compiten entre sí, maximizando las medidas de efectividad elegidas (unidades clínicas o AVAC). En situaciones de “no dominancia” en que un programa aporte mejores resultados, pero con un coste adicional, el RCEI informa del coste de conseguir una meta concreta, pero no si ese coste debe afrontarse. Es necesario invocar un criterio externo (tablas de clasificación, umbrales) que puede ser más o menos arbitrario. En definitiva, aunque el ACE/ACU eluden la valoración monetaria de los resultados en salud como parte del análisis, la adopción de cualquier decisión de asignación de recursos requiere en última instancia de la asignación de un valor monetario a los resultados de un programa.

En base a lo anterior algunos autores defienden la equivalencia cercana entre el ACU y el ACB (Garber y Phelps, 1992, 1997; Phelps y Mushlin, 1991). El ACB asigna un valor monetario en años de vida obtenidos como parte del análisis mientras que el ACU lo hace al final del análisis, cuando debe decidirse si un determinado coste por AVAC es aceptable. Pero esta similitud enmascara bases filosóficas profundamente diferentes. La base individualista del ACB requiere que se obtenga la cantidad que cada individuo está dispuesto a pagar por una ganancia de salud. Así dos programas que produjeron los mismos beneficios de salud en dos poblaciones que difieren sólo en lo que respecta a su riqueza e ingresos podrían ser juzgados eficientes en el grupo más rico (quienes tendrían mayor capacidad y disponibilidad a pagar) y no eficiente en el grupo más pobre. En cambio el ACU clasifica los programas siguiendo un juicio social en cuanto a la disposición a pagar por un determinado resultado de salud. Los dos programas que sirven a las dos poblaciones distintas en el escenario anterior serían juzgados de manera idéntica en el ACU. El ACE/ACU se basa en una filosofía de toma de decisiones donde hay unos responsables que

revisan los resultados y deciden sobre los valores relativos asignados a programas y fines que compiten entre sí. El fundamento filosófico del ACB en cambio radica en los principios de la economía del bienestar, por los cuales la fuente relevante de los valores son los consumidores individuales.

3.4 Análisis de la incertidumbre

La evaluación económica sintetiza la información de costes y efectividad de las intervenciones sanitarias disponible en un momento determinado con el objetivo de aportar información que ayude en un proceso de toma de decisión. En la práctica, los costes y resultados de una tecnología sanitaria nunca son conocidos con total certeza, lo que introduce un elemento de incertidumbre que resulta necesario incorporar al análisis ya que puede afectar a los resultados de coste-efectividad.

Esta incertidumbre puede tener diferentes orígenes, como se resume en la tabla siguiente (Briggs, 2001):

Tabla 6: Fuentes de incertidumbre y formas de tratamiento

TIPO DE INCERTIDUMBRE	TRATAMIENTO
Metodológica	Caso de referencia/Análisis de sensibilidad
Variabilidad muestral	Análisis estadístico
Generalización/transferibilidad	Análisis de sensibilidad
Paramétrica	Análisis de sensibilidad probabilístico
Estructural	Análisis de sensibilidad

La incertidumbre derivada de cuestiones metodológicas se debe a que en la definición del método de análisis influyen las decisiones tomadas respecto algunos elementos sobre los que permanece debate en cuanto a la metodología más apropiada, bien porque sean de ámbito normativo o bien por haber experimentado avances metodológicos notables en los últimos años. Algunas de estas cuestiones son (Briggs, 2001):

- La introducción de la preferencia temporal en el análisis, en concreto el papel del descuento en costes y resultados en salud y el valor de la tasa de descuento adecuado en cada variable.
- El método de valoración de recursos y resultados en salud en una evaluación o el instrumento utilizado para valorar los resultados en salud.
- Alcance de los costes a incluir: el coste de los recursos sanitarios consumidos, los asociados a enfermedades no relacionadas o el coste asociado a los años de vida ganados con la intervención evaluada.

- La inclusión de los costes de productividad perdida debida a la ausencia del trabajo o las pérdidas de tiempo en actividades generales que podrían no percibir salario pero que sin embargo la sociedad o el individuo valoran.

La falta de consenso y los matices de cada uno de estos aspectos, introduce incertidumbre en la interpretación de una evaluación económica dificultando su comparación, que se puede reducir mediante la utilización de un conjunto concreto de métodos para facilitar la comparación entre estudios (Gold et al., 1996). El denominado “**caso de referencia**” consiste en la aplicación de un conjunto de métodos estándar en las evaluaciones económicas, que asegura homogeneidad en cuanto a un conjunto de elementos que afectan a los resultados del análisis. Este “caso de referencia” se realizaría independientemente de la aplicación de los métodos que los analistas consideren más apropiados en cada caso. El uso de un “caso de referencia” tiene un gran potencial en evaluación económica, donde los resultados de un estudio tienen sentido en comparación con los obtenidos en otros estudios.

El **análisis de sensibilidad** (AS) puede definirse como una técnica de evaluación de la incertidumbre, que se utiliza para comprobar el grado de estabilidad de los resultados de un análisis y hasta qué punto pueden verse éstos afectados cuando se modifican, dentro de unos límites razonables, las variables principales o las estimaciones efectuadas (Rubio-Terrés et al., 2004). Podemos diferenciar varios tipos de AS (Briggs y Schulpher, 1995; Manning et al., 1996):

- AS univariante, cuando las variables del estudio se modifican individualmente, una a una; es el que se utiliza con más frecuencia.
- AS multivariante, que muestra los efectos de modificar simultáneamente 2 o más variables.
- AS de extremos, en el que se estudia el valor o el escenario más optimista (mejor) y el más pesimista (peor) para la intervención sanitaria que se está evaluando.
- AS umbral, que identifica el valor crítico (punto de corte) de un parámetro, por encima o por debajo del cual el resultado se invierte a favor de una u otra de las intervenciones comparadas.

El **análisis estadístico** de la incertidumbre consiste en la aplicación de las herramientas de la inferencia estadística a las variables de eficacia y de costes que componen el RCEI. El RCEI es una razón media resultante de 2 variables (costes y efectos), por lo que conocer su distribución probabilística representa un importante reto teórico. Por ello, para el cálculo del intervalo de confianza (IC) del RCEI se utilizan diversos métodos paramétricos (cuasi IC, expansión de series de Taylor, las elipses de confianza o el método de Fieller) (Briggs, 1999; Briggs y Schulpher, 1995;

Rubio-Terrés et al., 2004). Los métodos paramétricos tienen la limitación de que asumen que los estimadores siguen una distribución normal, lo que no siempre se cumple y puede inducir inferencias erróneas (Rubio-Terrés et al., 2004).

La utilización de métodos no paramétricos como el muestreo repetitivo (*bootstrap*) evita hacer supuestos sobre la distribución del estimador del RCEI, y consisten en estudiar empíricamente su comportamiento a lo largo de un elevado número de submuestras obtenidas mediante la selección de casos al azar. Por ejemplo, supongamos que se dispone de 2 grupos de pacientes con unos costes y unos efectos determinados. El método de muestreo repetitivo consiste en los 3 pasos siguientes (Briggs, 2001):

1. Se hace un remuestreo al azar en los pacientes del grupo de comparación (control), pudiendo repetirse los pacientes, y se obtiene una muestra (*bootstrap*) para la que se recalculan los costes y los efectos medios.
2. Se hace lo mismo con los pacientes del grupo de intervención, y se obtienen los nuevos costes y efectos medios (*bootstrap*).
3. Se calcula el RCEI en esta submuestra (*bootstrap*) con la fórmula habitual.

Este proceso en 3 pasos se repite un elevado número de veces, 1.000 como mínimo, y así se obtienen las submuestras (*bootstrap*) que permiten estimar la distribución del RCEI en la seudopoblación creada (Manning et al., 1996) (Ilustración 8).

Una vez estimada la distribución muestral del RCEI, se pueden utilizar diferentes métodos para estimar los intervalos de confianza para el RCEI basados en las estimaciones *bootstrap* de la distribución muestral, incluyendo métodos para ajustar los límites de confianza según el sesgo que exista en la estimación del RCEI (Briggs et al., 1997; Chaudhary y Stearns, 1996) en la medida en que este estadístico en general es sesgado pero consistente. El método más habitual es el del percentil, que emplea los percentiles $(\alpha/2)100$ y $(1-\alpha)100$ de la distribución muestral empírica como estimación de los intervalos de confianza.

El resultado obtenido queda representado en el plano coste-efectividad, representando cada par de coste y efectividad tal como se muestra en la Ilustración 9.

Ilustración 8: Estimación bootstrap del RCEI a partir de la distribución obtenida

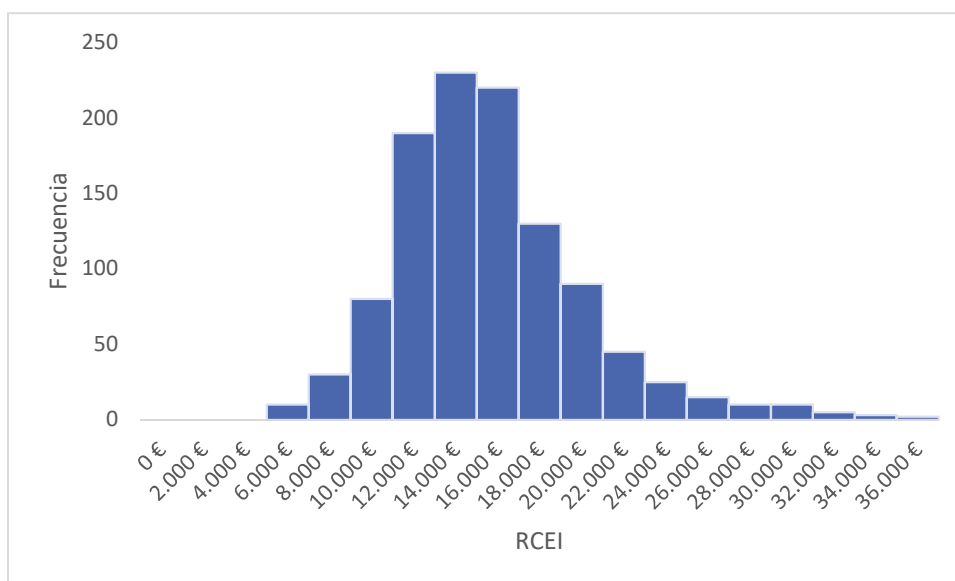
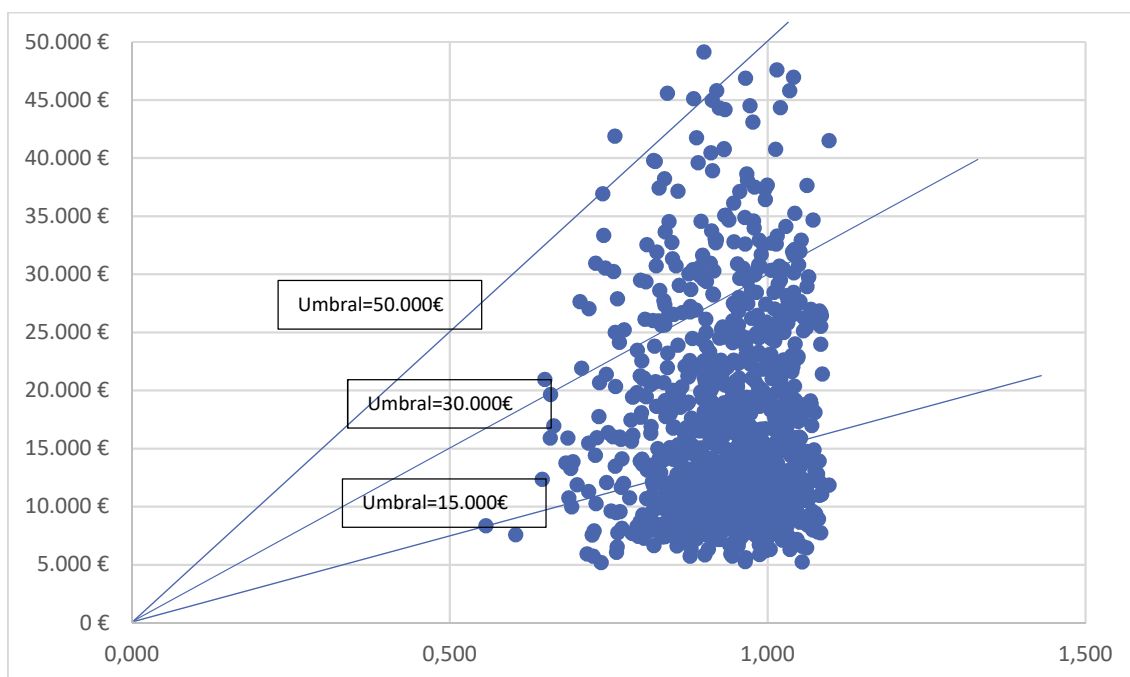


Ilustración 9: Plano coste-efectividad de los RCEI obtenidos con el bootstrap



El **análisis de sensibilidad probabilístico** también recurre a generar resultados muestrales, pero a diferencia del anterior, lo hace a partir de la especificación de un modelo y de la estimación de los valores de sus parámetros. Mediante la simulación de Monte Carlo se generan muchas posibles muestras de ese modelo teórico. Si estas muestras son de las mismas características que la utilizada en el estudio, se puede observar la dispersión del estimador, en este caso el RCEI (Darbà, 2006; Peter et al., 1985).

Curvas de aceptabilidad de coste-efectividad

La utilidad de los intervalos de confianza del RCEI se limita a aquellas situaciones en las que el resultado se encuentra en el cuadrante I del plano coste-efectividad (Ilustración 6), donde la nueva tecnología es más efectiva y más costosa que la de comparación. Cuando la incertidumbre sobre los probables valores del RCEI se extiende a los cuatro cuadrantes del plano de coste-efectividad surgen cuestiones adicionales a las que no da respuesta el intervalo de confianza.

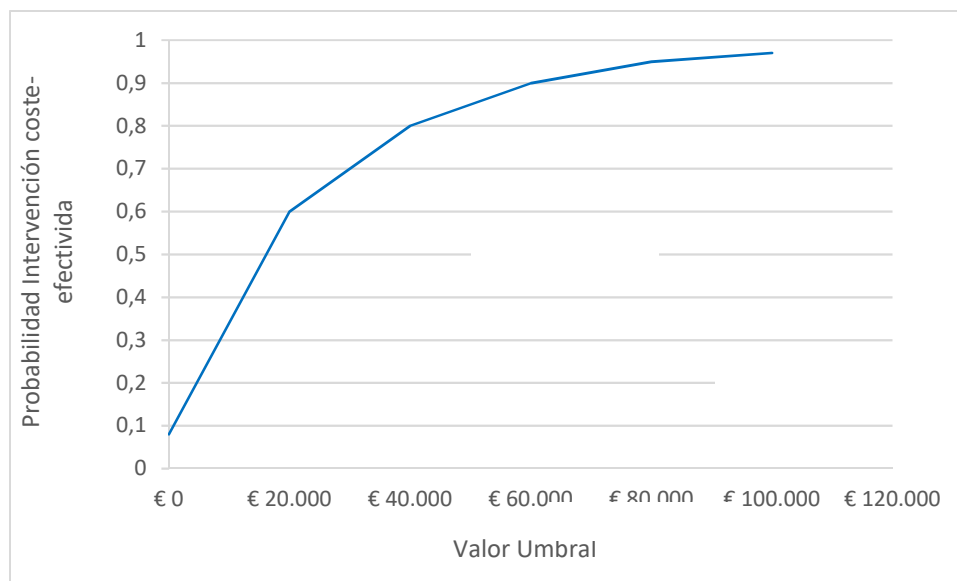
Los intervalos de confianza para el RCEI son poco significativos cuando las diferencias en costes y efectividad entre las técnicas comparadas son no significativas de forma que las réplicas del *bootstrap* ocupan los cuatro cuadrantes del plano coste-efectividad. En estas situaciones con un alto número de réplicas del RCEI cercanas a cero, aunque no es incorrecto estadísticamente, la estimación del intervalo de confianza del RCEI tiene algunos inconvenientes, ya que tomando los percentiles 2'5 y 97'5 del vector de RCEI incrementales combina los RCEI negativos del cuadrante II (en favor del tratamiento actual) con los del cuadrante IV (en favor del nuevo tratamiento). Los signos negativos son diferentes en ambos cuadrantes pero quedarían agrupados juntos en cualquier ordenación de resultados.

Una solución a las situaciones descritas anteriormente es volver a la regla de decisión original que establece que si el RCEI estimado está por debajo de un determinado valor umbral reflejo del máximo que los decisores están dispuestos a pagar para obtener una unidad de efectividad, entonces la tecnología debe ser implementada. Esto en términos de un número de simulaciones representadas en el plano de coste-efectividad podemos resumirlo considerando cuántas simulaciones caen por debajo y a la derecha de la línea de pendiente del umbral, indicando el coste-efectividad de la intervención (Briggs et al., 2006). Aunque el valor del umbral es desconocido, se puede variar con la finalidad de mostrar cómo el coste-efectividad de la intervención respecto al comparador varía para diferentes umbrales. La curva resultante es la "curva de aceptabilidad de coste-efectividad" (CACE) (Van Hout et al., 1994) y resume la aceptabilidad de la intervención para todos los valores potenciales del umbral. Esta CACE surge de reformular la regla de decisión basada en el plano coste-efectividad en los siguientes términos: si el RCEI estimado es menor que un ratio umbral representativo de la máxima disponibilidad a pagar de los decisores por obtener una unidad adicional de efectividad, entonces la tecnología debe ser adoptada (Van Hout et al., 1994).

La CACE se representa en un plano donde el eje de abscisas representa los posibles valores que puede tomar el umbral de decisión y el eje de ordenadas representa la probabilidad de que la técnica sea coste-efectiva para esos valores del umbral (Ilustración 10). La curva corta el eje de

abscisas en el valor p para la diferencia en coste en la medida en que un valor cero del umbral implica que solo el coste es importante en el cálculo del coste-efectividad. La curva tiende hacia $(1-p)$ para la diferencia de efectividad, en tanto en cuanto un valor infinito del umbral implica que solo la efectividad es importante en el cálculo del coste-efectividad. La CACE resume para cada valor del umbral la evidencia en favor del coste-efectividad de una intervención, y puede emplearse para la obtención de intervalos de confianza de coste-efectividad.

Ilustración 10: Curva de Aceptabilidad de Coste-Efectividad



El uso de esta metodología de forma conjunta con el *bootstrap* es relativamente reciente. En términos de las réplicas *bootstrap* en el plano coste-efectividad, la incertidumbre puede resumirse considerando cuantas réplicas caen a la derecha de la línea representativa de este umbral y que por tanto apoyan el coste-efectividad de la intervención.

Beneficio incremental neto

Con el objetivo de superar los problemas asociados a la incertidumbre de los RCEI en análisis coste-efectividad estocásticos, surge otra visión de la regla de decisión de coste-efectividad, basada en el concepto del beneficio incremental neto (Stinnett y Mullahy, 1998). La fórmula algebraica de la regla de decisión del coste-efectividad de que un nuevo tratamiento debe implementarse solo si el RCEI está por debajo del umbral (Ecuación 4) puede reformularse en dos ecuaciones alternativas, una en términos monetarios y la otra en términos de efectividad:

Ecuación 5: Beneficio Monetario Neto

$$0 < U \quad * \Delta E - \Delta C \rightarrow N\hat{M}B = U \quad * \Delta E = \Delta C$$

Ecuación 6: Beneficio en Salud Neto

$$0 < \Delta E - \frac{\Delta C}{U} \rightarrow N\hat{H}B = \Delta E - \frac{\Delta C}{U}$$

Esta regla de decisión es equivalente a la regla estándar en términos del RCEI con la ventaja de que cuando se aplica a los datos resultantes de una simulación, éstos clasificarán de forma no ambigua la aceptabilidad de una simulación individual en el plano coste-efectividad. Con esta reformulación se evita el problema de combinar simulaciones del mismo signo en cuadrantes contrarios del plano coste-efectividad.

El estadístico del beneficio-neto proporciona un método directo para estimar la CACE de forma paramétrica: esta curva se calcula a partir del valor p de que el beneficio-neto sea positivo y es exactamente la misma que la anteriormente descrita calculada a partir de la distribución normal de las diferencias de costes y efectividad.

El Valor Esperado de la Información Perfecta

En la medida en que el objetivo que subyace la evaluación de tecnologías es maximizar las ganancias en salud con los recursos disponibles, las decisiones se deberían basar en el coste-efectividad esperado (beneficio neto) dada una información. Esto no significa que la toma de decisiones se base en evidencia escasa y de poca calidad, en la medida en que la decisión de realizar investigación adicional para respaldar la adopción o rechazo de una tecnología se realiza simultáneamente.

La teoría bayesiana y el análisis del valor de la información proporciona un marco analítico que permite analizar si una tecnología debería adoptarse considerando la información actual o si se debe adquirir más información para respaldar esta información en el futuro (Claxton et al., 2002).

Las decisiones basadas en la información existente son inciertas, y siempre quedará la posibilidad de tomar una decisión incorrecta. Aunque tomemos la decisión correcta en el momento actual y según la estimación disponible sobre el beneficio neto, queda la probabilidad de que otra alternativa podría tener un beneficio neto mayor si se demostrara que nuestra información es errónea, lo que implica costes en términos de resultados en salud y recursos

malgastados. El coste esperado de la incertidumbre se calcula conjuntamente por la probabilidad de que una decisión basada en la información disponible sea errónea y las consecuencias de una decisión errónea. Estimando la probabilidad del error y los costes de oportunidad de éste podemos calcular el coste esperado de la incertidumbre o las oportunidades perdidas a consecuencia de las decisiones. El coste esperado de la incertidumbre se puede interpretar como el “valor esperado de la información perfecta” (VEIP), en la medida en que la información perfecta puede eliminar la posibilidad de tomar decisiones erróneas.

3.5 Elementos de una (buena) evaluación económica

La evaluación económica tiene una finalidad eminentemente práctica de apoyo a la toma de decisiones. La utilidad de estos estudios para los diferentes agentes vendrá determinada por la calidad del estudio y por la aplicabilidad en unas condiciones concretas. Normalmente la cuestión es: *¿Son útiles para mí estos resultados en mi entorno?* (Drummond et al., 2001). Esta pregunta la desglosamos en dos:

- ¿Es apropiada la metodología utilizada en el estudio, y son válidos los resultados?
- Si la respuesta a la pregunta anterior es afirmativa, ¿son los resultados aplicables a mi entorno?

Se han desarrollado numerosas guías que separan los diferentes elementos de la metodología, con indicaciones de cómo se debe abordar cada uno de esos elementos para una situación dada (Drummond et al., 2001; Perpiñán et al., 2009; 2015). El objetivo de estas guías es ofrecer una forma sistemática de evaluar la calidad de una evaluación económica, valorando cada uno de los aspectos críticos que forman parte de ella y que condicionan el resultado. A continuación, se recoge la “Lista de comprobación para valorar evaluaciones económicas” de Drummond, ampliamente utilizada para evaluar la calidad y, por tanto la utilidad, de una evaluación económica (Cuadro 1).

1. ¿Hubo una pregunta bien definida que pudiera responderse?
 - 1.1. ¿Examinó el estudio tanto los costes como los efectos del (de los) servicio(s) o programa(s)?
 - 1.2. ¿Incluyó el estudio una comparación entre alternativas?
 - 1.3. ¿Se hizo explícito el punto de vista adoptado en el análisis y se situó el estudio en un contexto concreto de toma de decisiones?
2. ¿Se aportó una descripción global de las alternativas que competían entre (es decir, puede decirme quién hizo qué a quién, dónde y con qué frecuencia)?
 - 2.1. ¿Se omitió alguna alternativa importante?
 - 2.2. ¿Se consideró (debería haberse considerado), la alternativa de no hacer nada?
3. ¿Se estableció la efectividad de los programas o servicios?
 - 3.1. ¿Se hizo mediante un ensayo clínico controlado aleatorio? De ser así, ¿reflejaba el protocolo del ensayo lo que ocurre en la práctica ordinaria?
 - 3.2. ¿Se estableció la efectividad revisando los estudios clínicos?
 - 3.3. ¿Se utilizaron datos de observación o asunciones para establecer la efectividad? En ese caso, ¿cuáles son los potenciales sesgos en los resultados?
4. ¿Se identificaron todos los costes y consecuencias relevantes de cada alternativa?
 - 4.1. ¿Fue el rango suficientemente amplio para la pregunta de investigación en cuestión?
 - 4.2. ¿Cubrió todos los puntos de vista relevantes? (Se incluyen entre ellos el comunitario o social, así como el de los pacientes y las terceras partes pagadoras. Dependiendo del análisis concreto, otros puntos de vista podrían también ser relevantes).
 - 4.3. ¿Se incluyeron los costes de capital, además de los de funcionamiento?
5. ¿Se midieron con exactitud los costes y consecuencias en unidades físicas adecuadas (por ejemplo, horas de enfermería, número de visitas médicas, días de trabajo perdidos, o años de vida ganados)?
 - 5.1. ¿Se dejó de medir alguno de los elementos previamente identificados? De ser así, ¿significa ello que no tienen ningún peso en el análisis subsiguiente?
 - 5.2. ¿Hubo alguna circunstancia especial (por ejemplo, uso conjunto de recursos) que hiciera difícil la medición? ¿Se trataron de forma adecuada estas circunstancias?
6. ¿Se valoraron de forma creíble los costes y consecuencias?
 - 6.1. ¿Se identificaron claramente las fuentes de todos los valores? (Entre las posibles fuentes se hallan los valores del mercado, puntos de vista y preferencias de los pacientes o los clientes, puntos de vista de los políticos y opiniones de los profesionales sanitarios)
 - 6.2. ¿Se utilizaron valores de mercado para aquellos cambios que implicasen recursos ganados o perdidos?
 - 6.3. En ausencia de valores de mercado (por ejemplo, el trabajo voluntario) o éstos no reflejaban los valores reales (cesión de un solar a un precio inferior al de mercado), ¿se efectuaron ajustes para aproximarse a los valores de mercado?
 - 6.4. ¿Fue la valoración de las consecuencias apropiada para la pregunta planteada (es decir, se seleccionó el tipo o tipos de análisis idóneo(s) -coste-efectividad, coste-beneficio, coste-utilidad)?

7. ¿Se ajustaron los costes y consecuencias según la distribución temporal?
 - 7.1. ¿Se «descontaron» los costes y consecuencias que tienen lugar en el futuro para obtener sus valores actuales?
 - 7.2. ¿Se aportó alguna justificación de la tasa de descuento aplicada?
8. ¿Se efectuó un análisis incremental de los costes y consecuencias de las alternativas?
 - 8.1. ¿Se compararon los costes adicionales (incrementales) de una alternativa y cada una de las demás con los efectos adicionales, beneficios o utilidades producidos?
9. ¿Se tomó en cuenta la Incertidumbre en las estimaciones de costes y consecuencias?
 - 9.1. Si los datos sobre costes y consecuencias eran estocásticos, ¿se efectuaron los análisis estadísticos adecuados?
 - 9.2. Si se hizo un análisis de sensibilidad, ¿se justificaron (para los parámetros clave del estudio) los rangos de los valores?
 - 9.3. ¿Fueron los resultados del estudio sensibles a las modificaciones en los valores (dentro del rango asumido para el análisis de sensibilidad, o dentro del intervalo de confianza en torno al ratio entre costes y consecuencias)?
10. ¿Incluyó la presentación y discusión de los resultados del estudio en salud todos los temas de interés para los usuarios?
 - 10.1. ¿Se basaron las conclusiones del análisis en algún Índice o razón global entre costes y consecuencias (por ejemplo, la razón coste-efectividad)? De ser así, ¿se interpretó dicho índice inteligentemente, o de forma mecanicista?
 - 10.2. ¿Se compararon los resultados con los obtenidos por otros que investigaron la misma cuestión? De ser así, ¿se tomaron en cuenta posibles diferencias en la metodología de estudio?
 - 10.3. ¿Discutió el estudio la generalizabilidad de los resultados a otras situaciones o grupos de pacientes/clientes?
 - 10.4. ¿Aludió el estudio o tuvo en cuenta, otros factores importantes (por ejemplo, la distribución de los costes y consecuencias, o temas éticos relevantes) en la elección o decisión considerada?
 - 10.5. ¿Discutió el estudio cuestiones de puesta en práctica, como la viabilidad de adoptar el programa «preferido» dadas las restricciones financieras o de otro tipo, y la posibilidad de reubicar cualquier recurso liberado en otros programas que valieran la pena?

3.6 Experiencias de evaluación económica y política sanitaria

La creciente evolución del gasto sanitario en los países desarrollados¹⁰ estrechamente vinculado a la evolución de las tecnologías médicas (Barros, 1998; Newhouse, 1992); (Zweifel et al., 1999) condujo, a principios de los años noventa, a que el gobierno australiano primero (Langley, 1996), y las provincias canadienses de Ontario y Columbia Británica después (Canada, 2013; Menon et al., 1996), conminasen formalmente a los fabricantes a que demostrasen que sus nuevos productos “valen lo que cuestan” (esto es, que su ratio incremental coste-efectividad es aceptable) como condición previa para formar parte de las prestaciones incluidas en la sanidad pública. Este criterio de eficiencia se suma a los requisitos de calidad, eficacia y seguridad de nuevas tecnologías, por lo que se conoce comúnmente como “cuarta garantía”, y su utilización se ha extendido entre varios países, sobre todo europeos, al revelarse como un instrumento potencialmente adecuado para la contención del gasto (Del Llano Señarís et al., 2008). La función principal de la cuarta garantía es establecer prioridades entre tecnologías en competencia para un nivel de gasto dado. Más recientemente, y dado que se puede dar la situación de que se recomienden o se incorporen intervenciones coste-efectivas y que no ahorren costes al destinarse a una parte sustancial de la población (Laupacis, 2002) se está hablando de una quinta garantía en el sentido de que la introducción de nuevas tecnologías haya informado previamente sobre el impacto presupuestario que se prevé que tendrá su introducción sobre el sistema sanitario, como criterio adicional para informar las decisiones de su incorporación (Paul y Trueman, 2001; Trueman et al., 2001).

Según el grado de incorporación formal de los estudios farmacoeconómicos en las decisiones sobre incorporación/desinversión, se pueden diferenciar tres grupos de países. Un primer grupo donde son obligatorios para conseguir la autorización de comercialización en el mercado. Otros países que no lo exigen, pero lo recomiendan. Y finalmente, un tercer grupo de países en los que existen recomendaciones sobre estos estudios pero no “oficialmente” reconocidas ni son obligatorias por los órganos de toma de decisiones para la incorporación de nuevas tecnologías (Tabla 7).

¹⁰ En promedio, el gasto sanitario en términos del PIB de los países OCDE ha pasado de representar el 5% hace treinta años a aproximadamente el 10% en la actualidad.

Tabla 7: Guías y recomendaciones de evaluación económica por países

	Recomendación	Guía No Obligatoria	Guía Obligatoria
África	Sudáfrica	Egipto	-
América Central y del Sur	-	Brasil	-
	-	Colombia	-
	-	Cuba	-
	-	México	-
América del Norte	Estados Unidos		Canadá -
Asia	China	Taiwán	Israel
	-	Corea del Sur	Tailandia
	-	Malaysia	-
Europa	Austria	Países Bálticos (Letonia, Lituania, Estonia)	Inglaterra y Gales
	Dinamarca	Bélgica	Finlandia
	Hungría	Francia	Polonia
	Italia	Alemania	Escocia
	Rusia	Irlanda	-
	España	Holanda	-
	Croacia	Noruega	-
	-	Portugal	-
	-	Eslovaquia	-
	-	Eslovenia	-
-	Suecia	-	
Oceanía	-	Nueva Zelanda	Australia

<https://www.ispor.org/PEguidelines/index.asp> (Consultado 29/04/2017)

Aunque actualmente existen diversas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, fundamentalmente en Europa, la experiencia del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), creado en el año 1999, supuso un antes y un después en el papel y la influencia jugadas por este tipo de organismos en el proceso de toma de decisiones.

El Gobierno del Reino Unido cuenta con un amplio número de cuerpos reguladores entre los que se encuentra el NICE, encargado de formular recomendaciones acerca de la utilización tanto de nuevas como de tecnologías sanitarias preexistentes en el seno del SNS en Inglaterra y Gales.

El NICE fue creado como parte de un paquete de reformas sanitarias con el objetivo de promocionar la excelencia clínica en el seno del Sistema Nacional de Salud (SNS) mediante la

reducción de la variabilidad en la incorporación de nuevas tecnologías sanitarias y “difundir la utilización efectiva de los recursos disponibles”. Se pretendía de este modo reducir lo que es conocido como el “postcode lottery”, término anglosajón que define el hecho de que el acceso a tecnologías sanitarias de alto coste dependiese de las decisiones tomadas por las autoridades de salud locales que afrontan restricciones presupuestarias, y garantizar que uno de los argumentos que manejase el Instituto en sus futuras decisiones sobre la idoneidad de nuevas tecnologías, fuese la relación coste-efectividad de éstas. El NICE no evalúa sistemáticamente nuevas tecnologías sino principalmente aquellas de alto coste y/o con elevada incertidumbre de efectividad, a petición del National Health Service (NHS).

Desde sus orígenes, el NICE ha venido formulando recomendaciones en relación a la utilización de tecnologías nuevas y existentes (technology appraisals), el tratamiento apropiado y la asistencia a personas aquejadas de enfermedades específicas (clinical guidelines) y la seguridad y adecuación de los procedimientos de diagnóstico y tratamiento (interventional procedures). Es en el primer tipo, los “technology appraisals” donde el NICE toma en consideración la evidencia disponible sobre la efectividad clínica y coste-efectividad.

Las decisiones del NICE respecto de las nuevas tecnologías que evalúa tienen un impacto sensible sobre su disponibilidad y utilización. Aunque los facultativos no están obligados legalmente a seguir las directrices marcadas por el NICE, ya que son ellos quienes en última instancia deben valorar si la tecnología en cuestión es apropiada o no para los pacientes a su cargo, sí que una vez publica el NICE sus orientaciones clínicas, se espera que tanto los sanitarios como las organizaciones que emplean las tecnologías evaluadas sean plenamente congruentes con esas orientaciones cuando hayan de decidir qué tratamientos hay que aplicar a la población. A este respecto se dice que las pautas marcadas por el Instituto tienen rango de cuasi-ley. El mensaje que intenta transmitirse a los médicos es que cualquier desviación de las pautas indicadas desde el NICE deberá fundamentarse debidamente.

Si bien la labor evaluadora desarrollada por el NICE ha sido descrita como una “cuarta garantía” (Freemantle, 1999), hay que subrayar el carácter singular de ésta, diferente al modelo estándar utilizado en otros sistemas nacionales de cuarta garantía, donde el criterio de la evaluación económica se emplea como requisito previo a la adición de un nuevo medicamento a los formularios o listas positivas. En el Reino Unido, en cambio, no existe una lista positiva en el que se especifiquen regularmente los medicamentos reembolsables. Sí existe una lista negativa (la denominada black list) cuyos medicamentos no pueden ser prescritos en el seno del SNS, así como una lista restrictiva cuyos medicamentos sólo pueden prescribirse para ‘pacientes

específicos y para fines específicos'. El sistema de reembolso en el Reino Unido es inclusivo, lo cual quiere decir que, en principio, salvo que el medicamento en cuestión sea llevado a las listas negativas, cualquier medicamento aprobado para su uso en el seno del SNS puede ser prescrito.

El caso de España

España es uno de los pocos países europeos que aún no ha adoptado una postura oficial en esta cuestión. No obstante, se están realizando avances en la adopción de una serie de reglas claras y consensuadas por parte de los agentes del sistema sobre las cuestiones técnicas o metodológicas que deben respetar los estudios de evaluación de tecnologías sanitarias (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III, 1999; Lopez Bastida et al., 2010; Puig-Junoy et al., 2014; Rovira y Antoñanzas, 1995). Su aplicación sería necesaria para hacer efectivo el principio de financiación selectiva y no indiscriminada del artículo 89 de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

El sistema sanitario español ampliamente descentralizado desde 2002, retiene el control sobre la política farmacéutica en el Gobierno Central. En este contexto, el Consejo Interterritorial del SNS es el encargado de actualizar de forma coordinada la cartera de servicios sanitarios, incluida la prestación farmacéutica.

En España no existe una lista positiva que explícitamente indique los medicamentos que son objeto de financiación pública, si bien la Ley 25/1990 del Medicamento ya establecía los criterios generales a considerar para decidir si se reembolsa o no un nuevo medicamento. Entre estos criterios no se encuentra una evaluación económica favorable, aludiéndose en cambio a consideraciones de necesidad, gravedad de las patologías afectadas, valor terapéutico o restricción presupuestaria. La evaluación económica tampoco se cuenta entre los requisitos establecidos en el RD 63/1995 sobre ordenación de prestaciones sanitarias del SNS, donde sí se establecen dos criterios de exclusión del catálogo de prestaciones sanitarias: falta de evidencia científica sobre la seguridad y eficacia de la tecnología (o pruebas de que otras tecnologías existentes son mejores) y falta de evidencia robusta sobre la contribución efectiva de la tecnología en cuestión a la prevención, tratamiento y eliminación o reducción del dolor y el sufrimiento. A su vez, la ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del SNS únicamente menciona la posibilidad de utilizar la evaluación de las tecnologías sanitarias como procedimiento para actualizar la cesta de beneficios sanitarios. A este respecto, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto Carlos III, creada en 1994, asumiría las funciones de evaluación en coordinación con la Dirección General de Cohesión del SNS y Alta Inspección (RD 375/2001). Por su parte, ocho Comunidades Autónomas cuentan con sus propias Agencias de

Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Tabla 8), publicando información sobre seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia de nuevas tecnologías. En el año 2006, en el marco del Plan de Calidad del Sistema Nacional de Salud, comienza una cooperación entre las agencias o unidades de evaluación públicas de la administración general del estado y de las comunidades autónomas. En 2012, se crea oficialmente la "Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud", por acuerdo del Consejo interterritorial del SNS, con el fin de promover la calidad, eficiencia y sostenibilidad en evaluación de tecnologías sanitarias en el SNS. Sin embargo, los informes y recomendaciones emitidos por estas agencias no son requeridos obligatoriamente para informar las decisiones de precio, reembolso o prescripción de nuevas tecnologías, medicamentos incluidos. En cualquier caso, el número de evaluaciones formales en España es muy reducido, y su impacto sobre las decisiones sanitarias casi inexistente (Oliva Moreno et al., 2000, 2001). Por tanto, no cabe hablar de un sistema (centralizado o descentralizado) de cuarta garantía.

Tabla 8: Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en España

Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	Euskadi
AQuAS, Agencia de Calidad y Evaluación Sanitaria	Cataluña
Avalia-t, Unidad de Asesoramiento Científico Técnico de la Axencia de Coñecemento en Saúde	Galicia
AETSA, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	Andalucía
IACS, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud	Aragón
SESCS, Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud	Canarias
UETS, Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	Madrid
AETS, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	Instituto de Salud Carlos III

3.7 Aspectos controvertidos sobre el ACE/ACU respecto a los cuales todavía está abierto el debate

Existe un fuerte grado de coincidencia en las guías de los países más destacados por la aplicación práctica de las evaluaciones económicas en el proceso de toma de decisiones sobre algunos rasgos esenciales de toda evaluación económica (elección de comparadores, población sujeta al estudio, horizonte temporal a emplear, aplicación de tasas de descuento, necesidad de realizar análisis de sensibilidad, necesidad de presentar los resultados en términos incrementales). En cambio, hay otros aspectos en que no existe dicho grado de coincidencia, por ser más cercanos al ámbito normativo que al técnico o por haber experimentado avances metodológicos notables en los últimos años. A continuación, se exponen algunos de esos puntos sobre los que el debate metodológico sigue abierto.

Perspectiva del estudio: A efectos prácticos algunas guías para la realización de evaluaciones económicas señalan la perspectiva del financiador sanitario como la más adecuada, dejando abierta, la opción de incorporar la perspectiva de un financiador público más amplio que el sanitario (Oliva, Juan et al., 2015). No obstante permanecen fuertes argumentos normativos en favor de una perspectiva social amplia, que puede no coincidir con la preferida por el decisor (Drummond y Sculpher, 2005).

Costes unitarios: La cuestión sobre los costes unitarios de aplicación en las evaluaciones económicas, es un tema con menor aparición en los debates metodológicos teóricos, pero de gran relevancia para la transferibilidad de los resultados de los estudios realizados a un medio concreto a otros ámbitos. El debate surge en relación a dos enfoques de valoración en principio alternativos: la utilización de un repositorio de costes unitarios oficial y centralizado, por un lado, y la valoración específica por centro y/o área geográfica específica en cada estudio, por otro. En general, las ventajas asociadas a una de las aproximaciones son inconvenientes para la otra, pudiendo resumirse en la contraposición entre validez externa (ventaja en el caso del repositorio, inconveniente en la valoración específica en cada estudio) e interna (inconveniente en la utilización del repositorio, ventaja de la valoración específica en cada estudio). También está la cuestión de estandarizar los métodos de valoración de los costes unitarios y de establecer controles de calidad de los mismos, por un lado, y de presentar el uso de recursos en unidades físicas de forma separada de sus correspondientes costes unitarios, por otro.

Costes indirectos: en la valoración de costes indirectos las diferencias teóricas de partida conllevan que las estimaciones realizadas para un mismo problema con diferentes enfoques difieran notablemente. Esta circunstancia pone de especial relieve que la elección entre una u

otra metodología puede condicionar de manera importante los resultados de una evaluación económica que incorporen los costes asociados a pérdidas laborales.

Medida de resultado en salud de aplicación: El año de vida ajustado por calidad (AVAC) es la medida de resultado recomendada en buena parte de las guías de evaluación económica y el EQ-5D es el instrumento recomendado para obtenerlo. No obstante en abstracto ninguna medida es superior a otra y por tanto la elección dependerá del objetivo de la evaluación económica, de los condicionantes de factibilidad del estudio y de las preferencias del analista (Trapero-Bertran et al., 2015).

Existe también conotroversia en cuanto a la consideración de excepciones al criterio general de coste-efectividad. Efectivamente existen intervenciones sanitarias en situaciones especiales en las que las reglas habituales de la evaluación económica tienen difícil encaje y donde podría ser necesario matizar algunos de sus principios generales. (Espín Balbino et al., 2015). Los casos más representativos son las enfermedades raras y los tratamientos al final de la vida.

El debate en torno a la evaluación económica de los medicamentos para el tratamiento de enfermedades raras (medicamentos huérfanos), surge ya que solo en limitadas ocasiones estos fármacos pueden considerarse eficientes conforme a los criterios de coste-efectividad previamente establecidos. Ello puede conducir a dar mayor protagonismo a otros criterios, a menudo implícitos en el análisis, como son los juicios normativos de partida (mayor énfasis en elementos de equidad o aplicación de reglas de rescate ante la ausencia de alternativas terapéuticas efectivas). Esto no implica que en un contexto en el que cada vez es más necesario ser rigurosos en la evaluación de la relación costebeneficio de los medicamentos y de su coste de oportunidad, se desestime la necesidad de demostrar el valor y el coste-efectividad de los tratamientos destinados a enfermedades raras. El problema al que nos enfrentamos es el de cómo trasladar dichos procedimientos a la generación de información útil que oriente la toma de decisiones. No sólo se trata de fármacos que se comercializan a un elevado coste, sino que además el reducido número de pacientes que recibe estas terapias redundan en una escasez de datos clínicos para la obtención de resultados en condiciones reales, lo que a menudo, aunque no siempre, condiciona la capacidad para realizar una evaluación económica adecuada.

Respecto a los tratamientos al final de la vida fue el NICE quien se planteó la conveniencia de evaluarlos de un modo distinto. Posiblemente los métodos tradicionales de evaluación no captan todo el valor que supone la supervivencia durante los últimos años de vida. Argumentos teóricos muestran cuál puede ser la racionalidad existente detrás de este debate, siendo tal vez el principal de ellos que el “valor de prolongar la vida cerca de su final puede ser mayor que el

número de AVA C ganados” con lo que se daría cierta relatividad a los AVAC: “tendría más valor aumentar en un año la esperanza de vida si la esperanza de vida fuera de un año que si fuera de diez”. El debate también alcanza al uso de los AVAC como medida de resultado en salud, pero no tanto por sus problemas y limitaciones en general, sino por la duda acerca de si recogen adecuadamente el valor social de los tratamientos en las fases finales de la vida. El hecho de permitir un mayor umbral de eficiencia en intervenciones al final de la vida puede ser una forma de compensar las limitaciones del AVAC para captar completamente el valor social de intervenciones empleadas en tales situaciones. De hecho, así está en el Supplementary advice to the Appraisal Committee, que recoge con claridad qué se debe entender por intervenciones al “final de la vida” (NICE, 2009).

Finalmente, otro tema controvertido es sobre la inclusión de externalidades en las evaluaciones. Su inclusión no ha sido frecuente en el campo de las evaluaciones económicas del ámbito sanitario (salvo en el caso de la hepatitis C, la gripe u otras enfermedades infecciosas), si bien se han ido incorporando de manera creciente en los últimos años (Carande-Kulis et al., 2007; Espín Balbino et al., 2015).

4 Análisis económico de la reproducción asistida

4.1 Introducción

La **infertilidad** es la enfermedad del sistema reproductivo definida como la incapacidad de lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de relaciones sexuales no protegidas. La **Reproducción médicamente asistida** (RMA) es la lograda a través de la inducción de ovulación, estimulación ovárica controlada, desencadenamiento de la ovulación, técnicas de reproducción asistida (TRA), inseminación intrauterina, intracervical o intravaginal, con semen del esposo/pareja o un donante. Finalmente, las **Técnicas de Reproducción Asistida** (TRA) son todos los tratamientos o procedimientos que incluyen la manipulación tanto de ovocitos como de espermatozoides o embriones humanos para el establecimiento de un embarazo. Esto incluye, pero no está limitado sólo a, la fecundación in vitro y la transferencia de embriones, la transferencia intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de cigotos, la transferencia intratubárica de embriones, la criopreservación de ovocitos y embriones, la donación de ovocitos y embriones, y el útero surrogado. TRA no incluye inseminación asistida (inseminación artificial) usando espermatozoides ni de la pareja ni de un donante. (Organización Mundial de la Salud, 2010).

Desde el nacimiento del primer bebe concebido mediante la técnica de fecundación in vitro en la ciudad inglesa de Oldham en 1978, el desarrollo de las técnicas de reproducción asistida en nuestros días ofrece opciones para las parejas estériles que hace unos años no disponían de tratamiento.

En la actualidad se trata de una prestación incluida entre las prestaciones sanitarias públicas de la mayoría de los sistemas sanitarios europeos, Australia, Canadá y en algunos estados de EEUU. En general, la esterilidad se considera una enfermedad que debe ser tratada y los sistemas sanitarios tienden a ampliar cada vez más las ofertas de reproducción asistida, porque la exclusión de estos tratamientos de sus coberturas incrementa a la larga los costes directos e indirectos asociados a la asistencia de otras patologías asociadas. En el mundo occidental nos movemos entre países como EE.UU. con unas prestaciones públicas muy reducidas y otros como Reino Unido, que lleva las coberturas más allá del controvertido límite de los 40 años (hasta los 42) para la realización de TRA (National Collaborating Centre for Women's & Children's Health, 2004). España quedaría más próxima a esta última opción. Quizás entre EE.UU., con una cobertura principalmente privada, y los países europeos, con una importante cobertura pública, es donde globalmente se pueden identificar más diferencias regulatorias que derivan en distintos patrones de práctica clínica y resultados. Aunque en la actualidad se acepta la

disponibilidad de las TRA dentro de los SNS y efectivamente lo está en muchos países, esto es algo que hay que estar justificando continuamente, más aún en un contexto de crecimiento continuo del gasto sanitario y donde nos cuestionamos la sostenibilidad del mismo. La realidad es una situación de ausencia de consenso en cuanto a la cobertura de RA que ha dado lugar a una variedad de sistemas para acceder a estos tratamientos en todo el mundo, con patrones opuestos en Europa y EE.UU. En Europa, la mayoría de los países ofrecen cobertura pública para RA (Jones y Cohen, 2004), pero en los EE.UU., solo unos pocos Estados han promulgado leyes que exigen que las compañías de seguros proporcionen cobertura, parcial o completa, para el tratamiento de RA. La mayoría de los estados proporcionan servicios de RA únicamente mediante pago directo por parte de los pacientes de la totalidad de los tratamientos.

Las TRA no han sido ajenas a la tendencia general del contexto sanitario actual, caracterizado por la constante introducción y adopción de innovaciones tecnológicas, por lo que el análisis de los aspectos económicos relacionados con estos tratamientos ha recibido un elevado interés en los últimos años. Las TRA son una "tecnología disruptiva", caracterizada por ser un tratamiento electivo donde la innovación médica va más allá de las necesidades médicas, aumentando así las presiones de la demanda y ampliando el tamaño del mercado (González López-Valcárcel, 2005; Katz et al., 2002). Entonces, se espera un incremento en la actividad de RA y en la resultante tasa de nacidos vivos también.

Aunque el peso económico de la RA dentro de los gastos globales en asistencia sanitaria es modesto, sin llegar a superar el 0,25% del gasto sanitario total (Chambers et al., 2009), las características de este servicio mantienen controversia en cuanto a su tratamiento como bien económico y por tanto en su inclusión en los sistemas sanitarios (SNS o seguros).

Las TRA representan un tema controvertido en política sanitaria, debido a la incertidumbre sobre el coste-efectividad de los tratamientos, el impacto de la edad materna y los partos múltiples y la equidad en el acceso a los tratamientos (Devlin y Parkin, 2003; Katz et al., 2002). Entre las aplicaciones del análisis económico a las TRA destaca la justificación de la inclusión de estos tratamientos entre las prestaciones de los sistemas nacionales de salud, la eficiencia de diferentes formas organizativas para la prestación de los servicios y la eficiencia de diferentes vías de práctica clínica para obtener los resultados deseados.

Existe abundante literatura sobre costes de la RA así como de estudios de coste-efectividad sobre técnicas alternativas para su tratamiento, pero el análisis de la RA como bien económico es menos frecuente. Como en la asistencia sanitaria en general, en el marco de Grossman (Grossman, 1972) el consumo de TRA es una demanda derivada del deseo de las parejas de tener

hijos y familias, esto es la infertilidad origina la necesidad que lleva a la demanda de asistencia sanitaria en forma de reproducción asistida. Pero en general se considera que el consumo de TRA es diferente a otras intervenciones médicas, por diferentes motivos (Connolly, 2010):

- Aunque la OMS reconoce la infertilidad como una enfermedad, se mantienen opiniones contrarias a esta consideración (Ryan, 2001). Esta cuestión de base es de vital importancia en los sistemas sanitarios públicos, donde la asignación de recursos a estos tratamientos y el equilibrio adecuado entre la carga asumida por los pacientes y la sociedad se sitúan en el centro del debate (Garceau et al., 2002).
- Tratamiento económico como un bien de consumo más que como un bien sanitario, lo que conlleva la consideración de los problemas de fertilidad dentro del ámbito exclusivamente privado y la distribución resultante del mercado como óptima. Una de las consecuencias es que se admiten criterios de disponibilidad a pagar para la distribución de recursos en RA, que no se consideran de aplicación en el contexto sanitario en general (Ryan 2001).
- La naturaleza del resultado deseado mediante el consumo de las TRA (un nacido vivo) es diferente del resultado normalmente buscado con el consumo de asistencia sanitaria, que es una mejora de la salud. Debido a que el objetivo de consumir tratamientos de fertilidad es lograr un hijo, la demanda de TRA queda influenciada por otros factores, económicos y sociales, además de la propia esterilidad.
- Relacionado con lo anterior, la valoración de los beneficios derivados de las TRA difiere de las demás intervenciones médicas. En reproducción asistida, las medidas de efectividad se basan en el número de embarazos, partos o niños nacidos (Garceau et al., 2002), no siendo posible la valoración de esas intervenciones en términos de AVAC. Tal como plantea el NICE británico, no es lógico obtener AVAC a partir de nacimientos. Los AVAC pretenden capturar mejoras en la salud de los pacientes, por lo que no resultan adecuados para valorar nuevas vidas. Una nueva vida no es equivalente a una mejora en salud y no es posible mejorar la salud de alguien que aún no ha nacido mediante su concepción. Dicho de otra forma, el análisis coste-utilidad no tiene aplicación a la toma de decisiones en RA donde las vidas no se salvan ni se mejoran, sino que se producen (National Collaborating Centre for Women's & Children's Health, 2004). Esto hace imposible la comparación de resultados de análisis económicos de TRA con otras prestaciones y dificulta la toma de decisiones de asignación recursos entre diferentes programas y el establecimiento de un consenso en el nivel de coste-efectividad según umbrales predeterminados.

En los siguientes apartados se detallan algunos de estos aspectos del análisis económico de las TRA. En primer lugar, se analiza la epidemiología de la enfermedad, como primer elemento determinante de la demanda de estos servicios. A continuación, desde el punto de la oferta, se analiza cómo la accesibilidad a los tratamientos determina la práctica clínica y los resultados en TRA. Finalmente se introduce la evaluación económica de tratamientos para la infertilidad, en primer lugar un análisis de costes, una revisión de la literatura sobre análisis coste-efectividad de TRA, con especial interés a su desarrollo en España y un estudio de análisis coste-efectividad realizado en paralelo a un ensayo clínico en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, de la realización de TRA donde se transfiere un solo embrión con el objetivo de minimizar los embarazos múltiples derivados de RA (Ilustración 11).

Ilustración 11: Estructura del trabajo empírico



4.2 Análisis de la demanda: epidemiología de la infertilidad

Dado que la demanda de asistencia sanitaria viene determinada por la presencia de un problema de salud, los servicios sanitarios han de organizarse según la presencia de determinadas enfermedades en el entorno inmediato en el que prestan los servicios. La **epidemiología** es la ciencia que estudia la distribución de las enfermedades y sus determinantes, con un enfoque poblacional. Tiene por tanto un papel fundamental en la planificación y evaluación de servicios sanitarios: una vez conocidos los patrones de enfermedades y los problemas de salud particulares de nuestra población, es necesario trasladar estos conocimientos a la planificación de los servicios sanitarios.

Existen importantes dificultades para establecer la verdadera prevalencia de la esterilidad, ya que las estimaciones varían considerablemente dependiendo de determinados factores:

- Definición de infertilidad que se adopte. Por ejemplo, según se consideren 12 ó 24 meses de relaciones sin obtener embarazo, el número de casos afectados también variará. También si se considera infertilidad primaria (incapacidad para tener un hijo), secundaria (incapacidad para tener un segundo hijo) o global.
- La esterilidad resulta de la combinación de dos parámetros, femenino y masculino, que combinados por separado pudieran no traducirse en esterilidad.
- Si se considera el número de parejas estériles como el de aquellas que solicitan asistencia médica para conseguir descendencia, estaremos subestimando la prevalencia, al no tener en cuenta a aquellas que son estériles y no consultan por dicho motivo.
- Si se adopta el planteamiento de suponer que el número de parejas estériles corresponde a todas aquellas parejas del censo que carecen de hijos, tampoco conseguiremos una valoración exacta. Por una parte, se sobreestima la prevalencia, al incluir las esterilidades voluntarias (transitorias o definitivas), pero al mismo tiempo se produce una infraconstatación al no considerar las esterilidades secundarias, las pacientes estériles que han conseguido embarazo como consecuencia del tratamiento de esterilidad, ni los embarazos extraconyugales, ni los hijos adoptados.

Por todo ello las cifras de prevalencia de la infertilidad difícilmente son comparables entre distintas poblaciones y entre diferentes periodos de tiempo.

Hasta la fecha, tres análisis demográficos han tratado de cuantificar las cifras de infertilidad en el mundo (Inhorn y Patrizio, 2015). El primer estudio utilizó datos de 47 Encuestas Demográficas y de Salud (DHSs), y analizó ausencia de hijos, infertilidad primaria y secundaria, infertilidad

autoinformada e indicaciones de infertilidad secundaria entre mujeres en edad reproductiva (15-49 años) (Rutstein y Shah, 2004). El estudio indica que en 2002 más de 186 millones de mujeres en todos los países en desarrollo encuestados (excepto China) eran infértiles, considerando infertilidad primaria y secundaria, más de la cuarta parte de las mujeres en edad fértil.

Un segundo estudio sobre la prevalencia de la infertilidad y la búsqueda de tratamiento utilizó 25 encuestas de población de diferentes países desarrollados y en desarrollo entre 1990 y 2002. Todas las encuestas incluían información de prevalencia de la infertilidad y de proporción de parejas que buscaban tratamiento (Boivin et al., 2007). Sobre una muestra total de 172.413 mujeres encuestadas a lo largo del tiempo, y extrapolando las estimaciones de población mundial en el año 2007, estiman para ese año un total de 72,4 millones de mujeres, de las cuales 40,5 millones (56%) buscaban tratamiento, en igual proporción en países desarrollados y en desarrollo.

Un tercer estudio proporciona un examen global de las tendencias de la infertilidad basado en el análisis de 277 encuestas de salud reproductiva de 190 países y territorios en el período 1990-2010 (Mascarenhas et al., 2012).

Se pone de manifiesto que, con tres estudios de prevalencia de la infertilidad publicados en 2004, 2007 y 2012, se obtienen resultados muy diferentes (48,5–186 millones de personas). No obstante, en general se estima que entre un 8-12% de las parejas en el mundo sufren problemas de infertilidad durante la edad reproductiva, con una distribución desigual por áreas geográficas y que se ha mantenido sin grandes variaciones a lo largo del tiempo (Mascarenhas et al., 2012). Aproximadamente la mitad de las parejas con infertilidad en los países desarrollados buscarán tratamiento de RA, con una tendencia creciente (Boivin et al., 2007; Connolly et al., 2010; Moreau et al., 2010).

En España no existen estudios epidemiológicos sobre esterilidad realizados mediante encuestas directas, adoptándose como válido el intervalo de 10-15% de las parejas en edad fértil, con cerca de un millón de parejas demandantes de asistencia reproductiva (Matorras Weinig, 2011; Peinado y Bolumar, 1996).

Aunque en los últimos años no se ha evidenciado epidemiológicamente un incremento de la prevalencia de esterilidad (Group, 2001; Joffe, 2010), distintos cambios socioculturales podrían favorecerla al desplazar la responsabilidad del reemplazo generacional a franjas de edad con menor rentabilidad reproductiva. Ello ha hecho incrementar la demanda de tratamiento con técnicas de reproducción asistida cada vez más desarrolladas y con mejores tasas de embarazo,

produciendo un fenómeno de “tecnología disruptiva” lo cual hace esperar una actividad de las TRA cada vez mayor (Mistry et al., 2009; Oliva y Arnau, 2001; Weisbrod, 1991).

En un escenario con una alta prevalencia de la infertilidad y una creciente disponibilidad de tecnologías que dan respuesta a las necesidades que se plantean (nuevas necesidades como pacientes con SIDA, cáncer, edades avanzadas, etc.), es de esperar un sostenido incremento en la actividad de RA. Esta creciente demanda deberá adaptarse a un entorno de general preocupación por las altas tasas de aumento del gasto sanitario en casi todos los países desarrollados (OECD).

4.3 Análisis de la oferta

4.3.1 Accesibilidad a las prestaciones e impacto sobre la práctica clínica y la efectividad¹¹

Existe variabilidad en la cobertura sanitaria de la infertilidad y acceso a los tratamientos de reproducción asistida, que está relacionada con diferencias en los patrones de práctica clínica, que a su vez inciden en los resultados clínicos (Gleicher et al., 2006; Jain et al., 2002; Reynolds et al., 2003).

Se ha demostrado que la cobertura sanitaria para los servicios de RA está asociada con una mayor utilización de estos servicios y con la reducción del número de embriones transferidos por ciclo, la proporción de ciclos que resultan en embarazo y la proporción de embarazos con tres o más fetos (Jain et al., 2002). Basándose en las tasas de embarazo, las TRA son más eficaces en Estados Unidos que en Europa, pero en Europa resultan menos nacimientos múltiples y existe un mayor acceso a la atención de la infertilidad que en los Estados Unidos.

La relación entre la accesibilidad, estimada a través de la cobertura de tratamientos para la infertilidad, y los resultados de las TRA considerando tasas de embarazo y efectos iatrogénicos en términos de partos múltiples, fue analizada por (Navarro Espigares et al., 2008) para una muestra de 62 sistemas sanitarios (10 europeos y 52 correspondientes con los estados/distritos de Estados Unidos). Para ello definen cinco sistemas de cobertura, dependiendo del proveedor, servicio de salud pública o aseguradora privada, y el alcance de la cobertura, total o parcial. Un sistema sanitario se considera como cobertura pública si los tratamientos de reproducción asistida se financian mediante gasto público, independientemente de la presencia y tamaño del

¹¹ El desarrollo de este epígrafe se basa Navarro Espigares, J. L., Castilla Alcalá, J. A., Martínez Navarro, L., Hernández Torres, E., & Fontes, J. (2008). Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 138(1), 3-9.

sector privado. Si el sector público no financia estos tratamientos, pero las compañías de seguros lo hacen, se considera una cobertura privada. Si los tratamientos de fertilidad no están cubiertos ni por el sector público ni por las compañías de seguros privadas, se considera que no hay cobertura. Cuando no existe cobertura, la única forma de acceder a estos servicios es mediante un sistema de pago por servicio. Por otro lado, la cobertura completa de RA ofrece acceso a servicios de diagnóstico y tratamientos de infertilidad médica sin límites, mientras que la cobertura parcial establece costes de acceso (por ejemplo, copago de medicamentos, costes de laboratorio de RA, número limitado de ciclos por pareja, cobertura obligatoria solamente por determinados terceros pagadores, una cantidad máxima de dinero, cobertura de sólo una parte del coste de la fertilización in vitro). Combinando estas alternativas, la cobertura puede ser: pública-completa, pública-parcial, privada-completa, privada-parcial, sin cobertura.

En base a estos grupos de cobertura se analizan las siguientes variables de estudio referidas a RA:

- Oferta: Número de clínicas de reproducción asistida en el estado por millón de habitantes
- Actividad: número de ciclos de RA iniciados y número de transferencias por millón de habitantes.
- Resultados clínicos: número de embarazos y número de partos por millón de habitantes y porcentaje de nacimientos de RA en relación con el total de nacimientos en el estado.
- Patrones de práctica: número de embriones transferidos en cada ciclo de RA iniciado. También el tipo de nacimiento, de un único niño o múltiple, se considera como un proxy del patrón de práctica.
- Eficacia: número de ciclos iniciados por cada parto con recién nacido vivo.

Los resultados del estudio se exponen a continuación. El acceso más frecuente a la RA es el basado en la modalidad de pago por servicio, esto es sin cobertura por el sistema sanitario público ni por un asegurador privado (61,29% de los sistemas). La cobertura parcial, pública y privada, existe en el 8,06% y el 16,13% de los sistemas respectivamente. Existe cobertura pública completa en el 8,06% y privada completa en el 6,45% de los sistemas analizados (Tabla 9).

Tabla 9: Distribución de los estados según agente asegurador y alcance de la cobertura

Agente asegurador	Alcance de la Cobertura				Total
	Completa		Parcial		
	N	%	N	%	
Público	5	8,06	5	8,06	10
Privado	4	6,45	10	16,13	14
Ninguno	38 ^a		61,39 ^b		38
Total					62

Fuente: Jones y Cohen (2004) y elaboración propia.

^a N; ^b Porcentaje

Los sistemas con cobertura pública presentan el mayor número de clínicas por millón de habitantes (2,4 y 2,1 clínicas por millón de habitantes en esquemas parciales y completos, respectivamente). En los sistemas privados el número de clínicas por millón de habitantes es similar en los sistemas con y sin cobertura (1,5 en clínicas privadas completas y 1,2 clínicas en cobertura parcial privada y ninguna cobertura). Estas diferencias en el número de clínicas son estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 10).

La mayor actividad en relación a la población se da en los sistemas parciales públicos (1.871 ciclos por millón de habitantes) y la más baja en lo que no tienen ninguna cobertura (287 ciclos por millón de habitantes). El número de transferencias efectuadas indica una tendencia decreciente en las cinco categorías consideradas. Las diferencias en la actividad entre los sistemas de cobertura son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). (Tabla 10).

En cuanto al número de embarazos, es mayor en sistemas con cobertura completa que cuando la cobertura es parcial. Los sistemas completos y sin cobertura están asociados con las tasas más altas y más bajas de embarazos (318 y 108 embarazos por millón de habitantes, respectivamente). Se puede observar la misma circunstancia respecto al número de partos, aunque en este caso el mayor número de partos por millón de habitantes aparece en cobertura privada completa. Al igual que en las variables anteriores, las diferencias en los resultados entre los sistemas de cobertura son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). (Tabla 10)

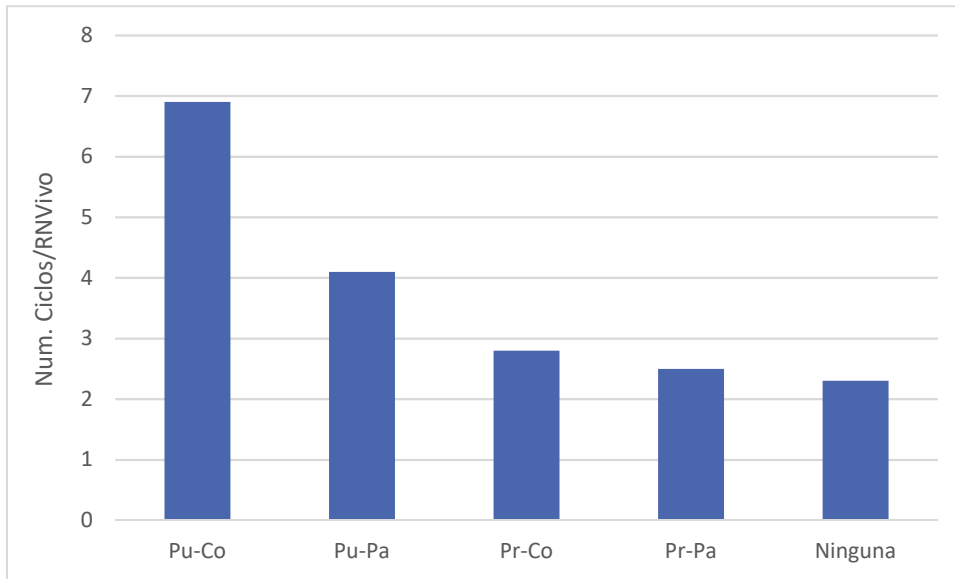
El número de nacidos vivos como porcentaje del total de nacidos vivos es mayor en los sistemas de cobertura privada completa, donde un 2,6% del total de nacidos vivos son de RA, descendiendo al 0,9% cuando no se dispone de ninguna cobertura. Las diferencias entre los sistemas de cobertura son estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 10).

Tabla 10: Actividad de TRA según grupo de cobertura (por millón de habitantes)

Variable	Medida	Pública-Completa	Pública-Parcial	Privada-Completa	Privada-Parcial	Sin Cobertura	p
Número de clínicas	Total	10,3	14,1	6,2	12,1	47,1	<0,05
	Promedio	2,1	2,4	1,5	1,2	1,2	
	Percentil 25	1,5	1,1	1	0,5	0,8	
	Mediana	1,7	2,4	1,5	1,3	1,1	
	Percentil 75	2,8	3,4	2,2	1,7	1,5	
Número de Ciclos	Total	6958	11.225	3736	4160	10.902	<0,05
	Promedio	1392	1871	934	416	287	
	Percentil 25	1125	725	694	150	168	
	Mediana	1311	1009	839	373	258	
	Percentil 75	1698	2633	1270	732	338	
Número de transferencias	Total	5931	5075	3145	3498	9150	<0,05
	Promedio	1186	846	786	350	241	
	Percentil 25	965	631	576	130	147	
	Mediana	1103	812	709	317	220	
	Percentil 75	1449	1078	1073	605	283	
Número de Embarazos	Total	1589	1510	1248	1424	4088	
	Promedio	318	252	312	142	108	<0,05
	Percentil 25	229	166	220	68	73	
	Mediana	279	264	300	116	103	
	Percentil 75	426	322	416	243	130	
Número de partos	Total	1081	918	1011	1172	3368	
	Promedio	216	153	253	117	89	<0,05
	Percentil 25	125	91	180	55	56	
	Mediana	182	141	244	101	85	
	Percentil 75	324	252	335	196	108	
Número de nacidos vivos	Total	12	8,7	10,3	11,7	33,8	
	Promedio	2,4	2,2	2,6	1,2	0,9	<0,05
	Percentil 25	1,3	1,5	1,8	0,6	0,6	
	Mediana	2,6	2	2,5	1	0,8	
	Percentil 75	3,4	3	3,4	2	1,1	

En cuanto a la efectividad (número de ciclos necesarios para lograr un nacido vivo), es mayor en sistemas sin cobertura, donde se necesitan 2,3 ciclos para lograr un nacimiento. Los sistemas de cobertura privados apenas aumentan esta relación, con 2,5 y 2,8 ciclos en cobertura parcial y completa, respectivamente. En sistemas con cobertura pública, se requerían hasta 4,1 ciclos en sistemas con cobertura parcial y 6,9 ciclos en sistemas con cobertura completa. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). (Ilustración 12).

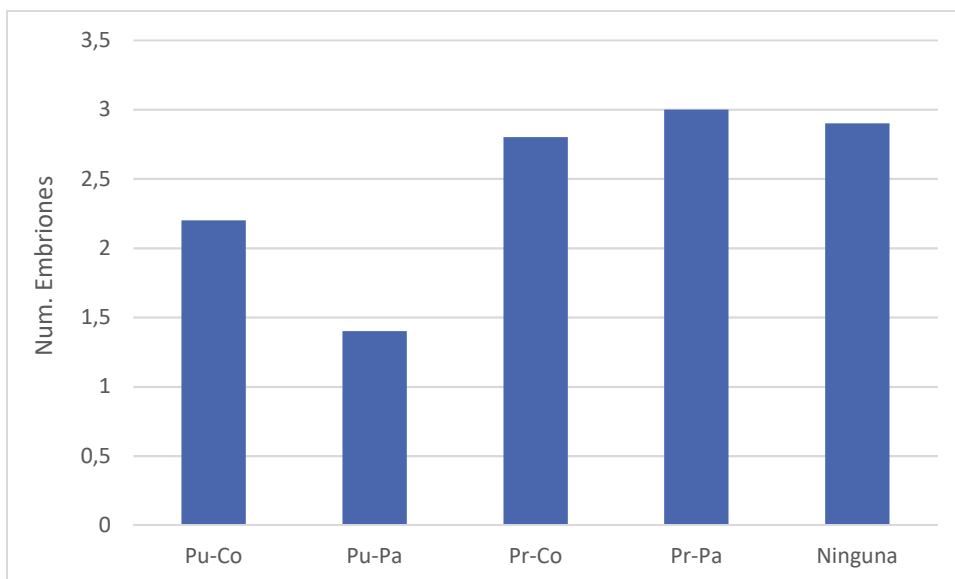
Ilustración 12: Número de ciclos iniciados por parto con nacido vivo



Pu-Co: Cobertura pública completa; Pu-Pa: Cobertura pública parcial; Pr-Co: Cobertura privada completa; Pr-Pa: Cobertura privada parcial; Ninguna: No cobertura:

El número de embriones transferidos por ciclo de RA es similar en sistemas privados y sistemas sin cobertura (alrededor de 3 embriones por transferencia), y disminuye casi a la mitad en sistemas de cobertura pública (1,4 y 1,2 embriones en esquemas parciales y completos respectivamente). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Ilustración 13).

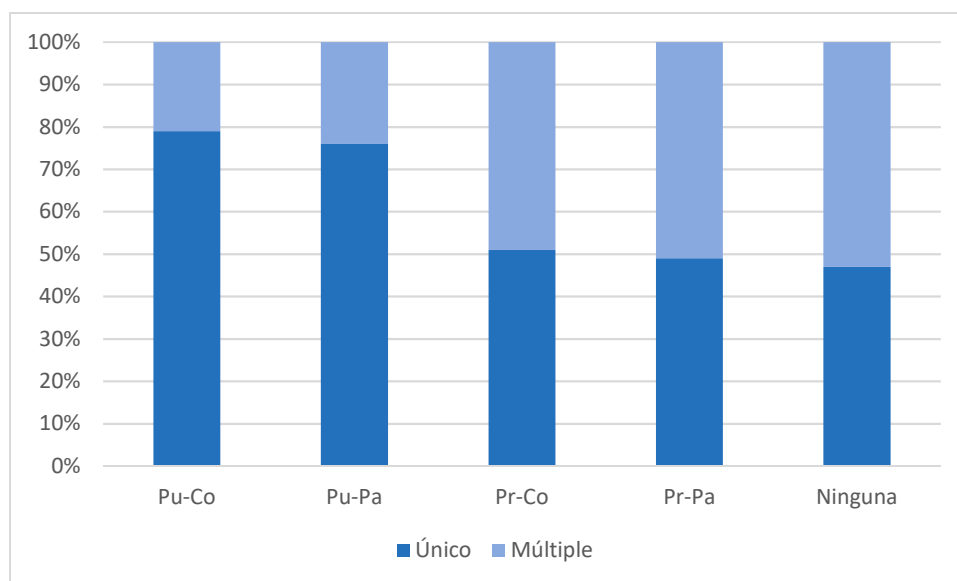
Ilustración 13: Número promedio de embriones transferidos por ciclo de RA



Pu-Co: Cobertura pública completa; Pu-Pa: Cobertura pública parcial; Pr-Co: Cobertura privada completa; Pr-Pa: Cobertura privada parcial; Ninguna: No cobertura:

El porcentaje de nacimientos de 1 solo niño es mayor en los sistemas con cobertura pública para la RA (79% y 76% del total de nacidos vivos tras de RA). En los sistemas de cobertura privada, los nacimientos de 1 solo niño representan menos de la mitad del total de nacidos vivos de RA, con un porcentaje decreciente al reducirse la cobertura (51%, 49% y 47% en privado completo, privado parcial y ninguno respectivamente). Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,05$). (Ilustración 14).

Ilustración 14: Nacidos vivos en partos únicos y múltiples (% del total de nacidos de RA)



Pu-Co: Cobertura pública completa; Pu-Pa: Cobertura pública parcial; Pr-Co: Cobertura privada completa; Pr-Pa: Cobertura privada parcial; Ninguna: No cobertura;

En conclusión, la controversia sobre la aceptación de la infertilidad como una enfermedad y las dudas sobre el coste-efectividad de la RA, en un contexto de contenciones presupuestarias, ha conducido a una variedad de sistemas de cobertura para los tratamientos de infertilidad en todo el mundo. Esta diversidad ofrece un continuum de sistemas de cobertura entre dos escenarios extremos: sistemas en los que la RA representa una prestación cubierta por sistemas nacionales de salud y sistemas en los que se suministran sólo a través de pago directo por el paciente. Europa y Estados Unidos representan estos dos extremos opuestos que cubren sistemas para servicios de RA, públicos y privados, respectivamente, aunque se pueden diferenciar los continentes en áreas geográficas más pequeñas.

Teniendo en cuenta exclusivamente la ubicación geográfica, las diferencias entre Europa y Estados Unidos ya se pusieron de manifiesto (Gleicher et al., 2006). En este trabajo se trasciende este enfoque dicotómico Europa-EEUU, desagregando la unidad geográfica objeto de estudio y centrando el análisis en las diferencias en política sobre aseguramiento para la reproducción

asistida más que en la pertenencia geográfica de los estados. La evidencia sobre diferencias entre países en RA (Pouly y Larue, 2007) avalan este enfoque desagregado.

Se ha demostrado que el sistema de cobertura de RA afecta la demanda de estos tratamientos, con un mayor uso de RA en los estados que ofrecen tratamientos en sus sistemas sanitarios sin coste para el paciente (Jain et al., 2002; Katz et al., 2002). La consideración de una desagregación geográfica estatal permite comparar una variedad de sistemas con diferente alcance en la cobertura de la RA. Como se esperaba, la oferta de RA y el volumen de actividad aumentan a medida que los sistemas de cobertura son más amplios (cobertura completa pública).

La efectividad, entendida como el número de ciclos necesarios para lograr un parto con RN vivo, es más alta (menos ciclos por nacimiento vivo) en los sistemas donde la RA es accesible sólo mediante el pago directo, y disminuye a medida que nos acercamos a escenarios de cobertura pública completa. Sin embargo, debemos ser cautelosos al interpretar este resultado. Los resultados de efectividad deben ser considerados junto con patrones de práctica con respecto al número de embriones transferidos en cada ciclo de RA. Se ha observado una asociación entre el alcance de cobertura de la RA y el número de embriones transferidos, en el sentido de más embriones por transferencia cuanto menos cobertura existe (Jain et al., 2002; Reynolds et al., 2003). La práctica generalizada de transferir múltiples embriones durante los tratamientos de RA ha conducido a aumentos significativos en las tasas de natalidad múltiple (Pandian et al., 2005; Templeton y Morris, 1998), siendo la incidencia de embarazos múltiples después de TRA mucho mayores que después de concepción natural (aproximadamente 30% frente a 1%) (Gerris, 2005). Nuestros resultados confirman que se transfieren más embriones por ciclo y se registran más partos múltiples cuando no existe cobertura pública para RA. Esto apoya el argumento de que tasas de embarazo más altas pueden ser consecuencia de un mayor número de embriones transferidos (Gleicher et al., 2006; Toner, 2002).

Muchos países como Bélgica, Suecia o Finlandia han limitado legalmente a uno el número de embriones a transferir en un ciclo de RA (Ombelet et al., 2005). Pero también debe tenerse en cuenta el derecho de los pacientes a la libre determinación (Gleicher y Barad, 2006). En un acceso de pago directo de la RA, donde los pacientes soportan los costes del tratamiento, están menos dispuestos a arriesgarse a un procedimiento fallido y, por lo tanto, se inclinan por transferir un mayor número de embriones para maximizar sus posibilidades de un nacimiento vivo (Reynolds et al., 2003), con lo que también aumenta la probabilidad de un embarazo múltiple.

En resumen, las variables relacionadas con la oferta de servicios y los niveles de actividad (número de clínicas, número de ciclos, número de transferencias) muestran un comportamiento diferenciado dependiendo del carácter público o privado del aseguramiento para la RA. Por su parte, el valor de las variables relacionadas con los resultados obtenidos (número de embarazos, número de partos, porcentaje de RA entre los nacidos vivos) presenta diferencias asociadas al carácter total o parcial de la cobertura aseguradora. Los sistemas en los cuales no está presente ningún tipo de aseguramiento, ni público ni privado, muestran un comportamiento en todas las variables más próximo a los sistemas privados que a los públicos.

Dado que la cuestión de si alguna forma de aseguramiento debe proporcionar cobertura para TRA es una cuestión de orden público, la respuesta no sólo debe depender del efecto de la cobertura de seguro o la tasa de embarazo múltiple, sino también sobre las consideraciones fundamentales de coste-efectividad. Sin embargo, aunque existe abundante literatura sobre costes y coste-efectividad de la RA, ésta adolece de comparabilidad, tanto geográfica como el respecto de otras intervenciones, y en muchas ocasiones resulta incompleta, y no refleja los costes derivados de la RA como los asociados a partos múltiples. Por ahora, no es posible calcular diferencias en los costes de RA dependiendo del sistema de cobertura (Guzick, 2002).

Este trabajo proporciona información adicional e innovadora, basada en una muestra con 62 sistemas sanitarios, para el debate de políticas sanitarias sobre RA, aportando datos sobre las diferencias en la utilización y los resultados del tratamiento de RA bajo diversos enfoques de cobertura sanitaria. Los resultados presentados avalan la existencia de diferencias en prácticas y resultados en la reproducción asistida según la accesibilidad a los tratamientos, estimando esta por la cobertura por parte de un seguro, público o privado, de las TRA. Además de cuestiones de equidad, inherentes a todo el sistema sanitario en su conjunto, la política de acceso a la RA ha de considerar el equilibrio deseado entre la efectividad de los tratamientos y el nivel de riesgo a asumir, fundamentalmente en lo que se refiere a la ocurrencia de embarazos múltiples.

4.3.2 Titularidad del centro e impacto sobre la práctica clínica y la efectividad¹²

Los resultados obtenidos por técnicas de reproducción asistida (TRA) dependen de diversos factores, no sólo epidemiológicos (edad de la mujer, causas de infertilidad, etc.) y de la práctica clínica adoptada (tratamientos farmacológicos, política de transferencia de embriones, etc.),

¹² El desarrollo de este epígrafe se basa en Castilla Alcalá, J. A., Hernández Torres, E., Cabello, Y., Navarro Espigares, J. L., Gómez, J. L., Pajuelo, N., & Coroleu, B. (2009). Assisted reproductive technologies in public and private clinics. *RMB Online*, 19(6), 872-8.

sino también en el contexto social en que se aplican tales técnicas, aunque la importancia del papel desempeñado por cada una de ellas es incierta (Hearns-Stokes et al., 2000).

El contexto social implica un conjunto de factores sociales y culturales que influyen en la práctica clínica y en los resultados obtenidos por los diferentes servicios de salud (Adisasmita et al., 2008; Klemetti et al., 2007). Uno de los factores más importantes en el ámbito del tratamiento de la infertilidad es la legislación sobre reproducción asistida, que afecta a cuestiones como la restricción del número de embriones que pueden ser transferidos o el tratamiento dado a los embriones congelados (La Sala et al., 2008). Otros factores relevantes en el contexto social son la existencia de competencia entre clínicas (Henne y Bundorf, 2008a; Steiner et al., 2005) y la cobertura del sistema sanitario para el tratamiento de la infertilidad, que determina la accesibilidad a dicho tratamiento. A nivel individual la RA es cara y, en los países donde sólo es accesible de forma privada mediante pago por servicio, su disponibilidad depende de la capacidad de pago de cada individuo (Neumann, 1997; Stephen y Chandra, 2000). Existe evidencia de que la cobertura de RA por parte del sistema sanitario público está relacionada con los resultados obtenidos, especialmente en términos de embarazos múltiples (Griesinger et al., 2007; Jain et al., 2002; Navarro Espigares et al., 2008; Reynolds et al., 2003). Este hallazgo se ha atribuido, en parte, a las diferencias observadas en las prácticas de RA en los EE UU. y Europa (Gleicher et al., 2006).

En estudios previos en los que se ha comparado la cobertura sanitaria en distintos países, cuando un país ha sido clasificado como de cobertura "pública", esto incluye realmente los resultados de clínicas privadas y públicas, dada la imposibilidad de distinguir la titularidad de las clínicas a partir de los registros existentes. Si bien es cierto que la legislación nacional vigente afecta a todos los tipos de clínicas y, fundamentalmente, al número máximo de embriones que pueden transferirse por ciclo de RA (Jones y Cohen, 2004), pueden surgir diferencias en cuanto a la práctica clínica aplicada en cada centro, con influencia en el resultado final del tratamiento. Por ejemplo, mientras que en las clínicas de titularidad pública en general hay listas de espera y restricciones de acceso principalmente relacionadas con la edad (de la mujer) de los pacientes así como el número de ciclos que pueden realizarse por paciente (GICRHA, 2002; Short, 2007; Tain, 2003), las clínicas de titularidad privada tienen total libertad en estos aspectos. De esta manera, los pacientes pueden optar por iniciar los tratamientos de RA en una clínica privada, y a la vez permanecer en la lista de espera en un centro público (Klemetti et al., 2004; Malin Silverio y Hemminki, 1996).

El efecto de la titularidad del centro de RA para un mismo marco regulador a nivel nacional ha sido analizado por (Castilla Alcalá et al., 2009). Para ello, se comparan las actividades, los patrones de tratamiento y los resultados obtenidos por los centros de reproducción asistida en España, diferenciando clínicas públicas y privadas. Se trata de un estudio retrospectivo exploratorio de datos de actividad en clínicas de reproducción asistida en España recogidos en el Registro de la Sociedad Española de Fertilidad (en adelante Registro SEF) para los años 2002, 2003 y 2004 (Marqueta et al., 2006, 2007a, 2007b).

Las variables analizadas se agrupan en las siguientes categorías:

- (1) Características de la clínica: volumen de actividad, gama de servicios ofrecidos y tipo de propiedad (público/privado)
- (2) Parámetros clínicos: edad media de las mujeres tratadas, causa de infertilidad y tratamiento adoptado
- (3) Eficacia: tasas de cancelaciones, embarazos y nacimientos
- (4) Calidad: número de embriones transferidos, transferencias electivas realizadas y embriones necesarios para lograr un embarazo
- (5) Seguridad y riesgos: embarazos múltiples, síndrome de hiperestimulación (SHO) y reducciones embrionarias

Los principales resultados se describen a continuación.

La proporción entre clínicas públicas y privadas es similar en los tres años analizados. El número de ciclos por clínica fue mayor en las clínicas públicas que en las clínicas privadas, con el 88% de las clínicas públicas realizando más de 200 ciclos al año, frente al 55% correspondiente en las clínicas privadas ($p < 0,05$). La mayoría de los ciclos de donación de óvulos y de diagnóstico genético preimplantacional (DGP) se realizaron en clínicas privadas. Además, los ciclos de criotransferencia/FIV-ICSI fueron significativamente mayores entre las clínicas privadas que entre las clínicas públicas (23,8% vs 5,8%) (Tabla 11).

Tabla 11: Número de clínicas, volumen de actividad (ciclos iniciados) y servicios ofrecidos en ciclos frescos

	2002		2003		2004		TOTAL		p†
	Public	Private	Public	Private	Public	Private	Public	Private	
Nº Clínicas†	12	40	13	62	17	67	-	-	-
	(23,1)	(76,9)	(17,3)	(82,7)	(20,2)	(79,8)	-	-	
Ciclos FIV/ICSI †	4,083	11,951	5,284	16,412	7,794	19,687	17,161	48,050	<0,05
	(25,5)	(74,5)	(24,4)	(75,6)	(28,4)	(71,6)	(26,3)	(73,7)	
Ovodonación †	62	2,830	76	4,549	294	4,507	432	11,886	<0,05
	(2,1)	(97,9)	(1,6)	(98,4)	(6,1)	(93,9)	(3,5)	(96,5)	
Crio transferencia†	132	2,787	303	3,979	566	4,676	1,001	11,442	<0,05
	(4,5)	(95,5)	(7,1)	(92,9)	(10,8)	(89,2)	(8,0)	(92,0)	
DGP†	5	591	12	929	25	1,337	42	2,857	<0,05
	(0,8)	(99,2)	(1,3)	(98,7)	(1,8)	(98,2)	(1,4)	(98,6)	
Crio transferencia/ Ciclo	3,2%	23,3%	5,7%	24,2%	7,3%	23,8%	5,8%	23,8%	<0,05

†Test ji cuadrado.

Datos entre paréntesis son porcentajes

La edad promedio de los pacientes fue menor en las clínicas públicas que en las clínicas privadas. En las clínicas públicas, 51,4% de los pacientes eran menores de 35 años, 43,7% tenían entre 35 y 39 años y el 4,9% tenían 40 años o más. En las clínicas privadas, el 46,1% de los pacientes tenía menos de 34 años, el 40,6% tenía entre 35 y 39 años y el 13,3% tenía 40 años o más (p <0,05).

La causa más frecuente de infertilidad en los pacientes tanto en las clínicas públicas como privadas fue el factor masculino.

En cuanto al tratamiento farmacológico, las clínicas privadas hacen un mayor uso de la estimulación de la ovulación combinada (FSH recombinante + hMG) que las clínicas públicas (38,9% frente a 26,9%) (p <0,05) y utilizaron más frecuentemente antagonistas de la GnRH (31,9% frente a 20,5%) (p <0,05) (Tabla 12).

Tabla 12: Tratamientos para estimulación ovárica 2002-2004 (datos expresados en porcentajes)

Tratamiento	Fármaco	Tipo de clínica		p†
		Pública	Privada	
Estimulación Ovárica	Clomifeno + Gn	0,0	1,5	<0,05
	HMG	1,3	5,4	
	FSHrec	71,8	54,2	
	FSHrec+HMG	26,9	38,9	
Supresión	Agonistas-Protocolo largo	74,8	51,6	<0,05
	Agonistas-Protocolo corto	4,5	15,5	
	Antagonistas	20,5	31,9	
	No análogos	0,3	1,3	

† Test ji cuadrado

No hubo diferencias significativas en las tasas de ciclos cancelados entre clínicas públicas y privadas (11,3% frente a 10,8%). Hubo más casos de punciones tras los cuales no se realizó ninguna transferencia en las clínicas públicas que en las clínicas privadas (12,6% vs 9%) ($p < 0,05$).

Las clínicas públicas realizaron más transferencias de 3 embriones que las clínicas privadas (48,1% vs 41,7%) y también más transferencias electivas, tanto de un solo embrión (3,6% frente a 21,6%) como de 2 (36,9% vs 51,3%) ($P < 0,05$). Estas diferencias se deben a la política de transferencia de embriones aplicada en los años 2002 y 2003, que cambió en 2004 (Tabla 13).

Tabla 13: Número total de transferencias y transferencias electivas por número de embriones

Año	Num Embriones	Transferencias			Transferencias Electivas		
		Públicas	Privadas	p	Públicas	Privadas	p
2002	1	408 (11,5)	1,099 (11,3)	<0,05	2/408 (0,5)	232/1,099 (21,1)	<0,05
	2	919 (25,8)	3,743 (38,6)		171/919 (18,6)	1,528/3,743 (40,8)	
	≥3	2,234 (62,7)	4,851 (50,1)				
2003	1	530 (12,4)	1,648 (12,1)	<0,05	4/530 (0,8)	460/1,648 (27,9)	<0,05
	2	1,658 (38,8)	6,307 (46,2)		185/1,658 (11,2)	3,769/6,307 (59,8)	
	≥3	2,086 (48,8)	5,707 (41,8)				
2004*	1	688 (12,6)	2,110 (13,5)	NS	53/688 (7,7)	356/2,110 (16,9)	<0,05
	2	2,695 (49,4)	7,805 (49,9)		1,591/2,695 (59,0)	3,860/7,805 (49,5)	
	≥3	2,077 (38,0)	5,710 (36,5)				
TOTAL	1	1,626 (12,2)	4,857 (12,5)	<0,05	59/1,626 (3,63)	1,048/4,857 (21,58)	<0,05
	2	5,272 (39,7)	1,7855 (45,8)		1,947/5,272 (12,07)	9,157/17,855 (3,6)	
	≥3	6,397 (48,1)	16,268 (41,7)				

Números entre paréntesis son porcentajes

*Desde el año 2004, no se pueden transferir más de 3 embriones de acuerdo con la Ley 45/2003, de 21 de noviembre de 2008 que sustituyó a la Ley 35/1998, de 22 de noviembre de Técnicas de Reproducción Asistida (vigente hasta 28 de mayo de 2006).

Las tasas de embarazo por ciclo iniciado, por punción y por transferencia fueron más altas entre las clínicas privadas que entre las clínicas públicas (29,1%, 32,7% y 35,9% vs 25,2%, 28,5% y 32,6%, respectivamente) ($p < 0,05$). Las diferencias en las tasas de embarazo por transferencia desaparecieron en 2004 (Tabla 14).

Tabla 14: Tasas de embarazo en clínicas públicas y privadas por ciclo, por punción y por transferencia

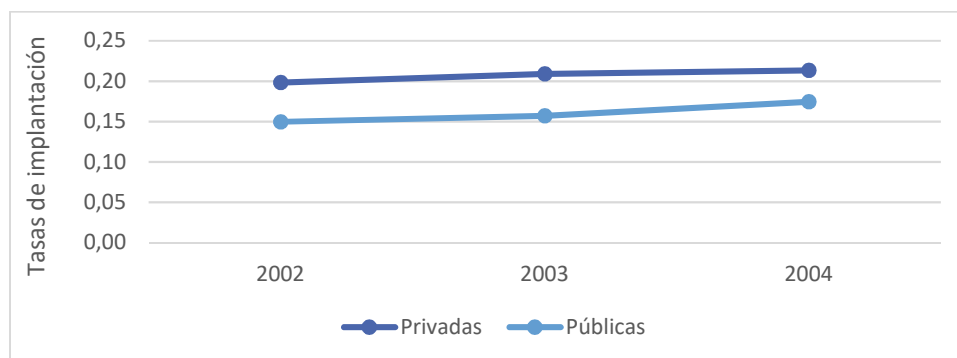
Año	Actividad	Públicas	Privadas	p
2002	Ciclos	959/4.083	3.296/11.291	
		(23,4)	(27,5)	
	Punciones	959/3.606	3.296/10.744	
		(26,6)	(30,7)	
	Transferencias	959/3.561	3.296/9.693	
		(26,9)	(34,0)	
2003	Ciclos	1.283/5.284	4.922/16.412	
		(24,2)	(29,9)	
	Punciones	1.283/4.678	4.922/14.711	
		(27,4)	(33,5)	
	Transferencias	1.283/4.274	4.922/13.662	
		(30,0)	(36,0)	
2004	Ciclos	2.090/7.794	5.776/19.687	
		(26,8)	(29,3)	
	Punciones	2.090/6.932	5.776/17.383	
		(30,2)	(33,2)	
	Transferencias	2.090/5.460	5.776/15.625	
		(38,3)	(37,0)	
Total	Ciclos	4.332/17.161	13.994/48.050	<0,05
		(25,2)	(29,1)	
	Punciones	4.332/15.216	13.994/42.838	<0,05
		(28,5)	(32,7)	
	Transferencias	4.332/13.295	13.994/38.980	<0,05
		(32,6)	(35,9)	

Números entre paréntesis son porcentajes

^a Test ji cuadrado, total público vs privado

La tasa de implantación aumentó año con año en ambos tipos de clínica, pero fue significativamente mayor, cada año, entre las clínicas privadas (Ilustración 15).

Ilustración 15: Tasas de implantación en clínicas públicas y privadas. Años 2002-2004



La tasa de embarazos por embrión fue significativamente menor en las clínicas privadas que en las clínicas públicas (69,2% vs 73,7%) ($p < 0,05$). También hubo un menor porcentaje de nacimientos de partos únicos (70,9% vs 72,4%), aunque en este caso, la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 15).

Tabla 15: Embarazos múltiples en clínicas públicas y privadas

Año	Tipo de Embarazo	Públicas	Privadas	p ^a
2002	Único	649/959	2.196/3.296	
		(67,7)	(66,6)	
	Gemelar	243/959	919/3.296	
		(25,3)	(27,9)	
	Múltiple ^b	67/959	181/3.296	
		(7,0)	(5,5)	
2003	Único	947/4.811	3.272/1.248	
		(75,9)	(68,0)	
	Gemelar	263/4.811	1.339/1.248	
		(21,1)	(27,8)	
	Múltiple ^b	38/4.811	200/1.248	
		(3,0)	(4,2)	
2004	Único	1.281/1.699	4.050/5.646	
		(75,4)	(71,7)	
	Gemelar	387/1.699	1.406/5.646	
		(22,8)	(24,9)	
	Múltiple ^b	31/1.699	190/5.646	
		(1,8)	(3,4)	
Total	Único	2.877/3.906	9.518/13.753	<0,05
		(73,7)	(69,2)	
	Gemelar	893/3.906	3.664/13.753	<0,05
		(22,9)	(26,6)	
	Múltiple ^b	136/3.906	571/13.753	<0,05
		(3,4)	(4,0)	

^a Test ji cuadrado, total público vs privado; ^b Tres o más niños

No hubo diferencias significativas en las tasas de aborto espontáneo entre clínicas públicas y privadas (15,3% vs 16,1%) ($p < 0,05$). Aunque el porcentaje de reducción de embriones realizado en ambos tipos de clínicas fue muy bajo, fue mayor en las clínicas privadas que en las públicas (0,5% frente a 0,1%) ($p < 0,05$). El número de casos de síndrome de hiperestimulación registrado fue muy bajo y no varió significativamente entre los dos tipos de clínica (0,8% vs 0,7%).

En España, al igual que en otros países la priorización de los tratamientos de infertilidad en comparación con otros tratamientos en salud es un tema polémico (Daniels y Taylor, 1993;

Neumann, 1997; Nisker, 1996). Aunque la TRA es una prestación ofrecida por el sistema público, el sector privado predomina en estos tratamientos. En los últimos años, se ha producido un ligero aumento del sector público tanto por el volumen como por la gama de servicios ofrecidos, lo que refleja el esfuerzo que se está haciendo para aumentar la accesibilidad de la reproducción asistida.

Las diferencias en la edad media de las mujeres atendidas en los diferentes tipos de clínicas analizadas están asociadas con los criterios de inclusión establecidos para el sector sanitario público en España en relación con esta variable (límite de edad de 40 años actualmente vigente) (GICRHA, 2002) y que no son obligatorios para el sector privado. Limitaciones similares se han aplicado en otros países (Klemetti et al., 2007), una restricción que se justifica por el hecho de que los recursos para RA son escasos y la probabilidad de éxito de los tratamientos disminuye con el aumento de la edad de la mujer (Broekmans y Klinkert, 2004) lo que lleva a concentrar los recursos en el tratamiento de las mujeres jóvenes con mejores oportunidades. Por otro lado, se puede argumentar que la edad no debe ser una razón para alejar a las mujeres de la FIV porque, para las mujeres mayores, la FIV puede representar su última oportunidad de quedar embarazada y tener un hijo (Klipstein et al., 2005).

Las diferencias observadas con respecto a la medicación utilizada para estimular la ovulación pueden derivarse de razones financieras, ya que en las clínicas privadas los pacientes pagan el coste total de los medicamentos suministrados, mientras que en las clínicas públicas sólo tienen que pagar el 40% del mismo. Las clínicas privadas hacen más uso de hMG que la FSH recombinante ya que, para un nivel dado de efectividad clínica, el coste de adquisición es menor (Lloyd et al., 2003). El mayor uso de antagonistas en las clínicas privadas podría estar relacionado con uno o más de los siguientes factores: (1) Mayor dificultad en las clínicas públicas en la modificación de los patrones de práctica clínica, quizás debido al hecho de que las clínicas en el sector público realizan más ciclos por centro que los del sector privado, lo que hace que la gestión sea más compleja; (2) Menor vulnerabilidad de las clínicas públicas a la influencia de laboratorios farmacéuticos (Cole, 2006); (3) Las limitaciones al número de ciclos por paciente en el sector público en España (un límite de 2-3 ciclos por pareja), podría llevar a que los pacientes tratados en el sector público en sus ciclos iniciales con agonistas, y que no consigan el embarazo, continúen con ciclos posteriores en el sector privado con antagonistas, ya que algunos autores han recomendado el uso de antagonistas como segunda opción (Griesinger et al., 2007); (4) Por último, otro factor que debe tenerse en cuenta es la mayor comodidad de los antagonistas en los ciclos de programación, un elemento crucial en clínicas pequeñas (sector privado), pero no tan importante en clínicas grandes (sector público) con más personal, en términos absolutos.

El hecho de que, aunque los pacientes atendidos en las clínicas públicas eran más jóvenes que los de las clínicas privadas, la tasa de ciclos cancelados no varió entre los dos tipos de clínica podría deberse a diferencias en las políticas de cancelación o a las diferencias antes señaladas en protocolos de estimulación en los dos tipos de clínica. Sin embargo, el diseño del presente estudio no permite analizar esta cuestión.

La política de transferencia aplicada en clínicas públicas y privadas refleja una reducción en el número de embriones que se transfieren. Las clínicas públicas tienden a realizar más transferencias de 3 embriones y menos transferencias electivas, probablemente debido a la limitación en el número de ciclos que pueden realizar. Esto sugiere que estas clínicas buscan maximizar las posibilidades de embarazo con las pocas oportunidades disponibles para sus pacientes. Medidas como las adoptadas en el sistema belga (menos embriones, más ciclos) evitan esta situación, reduciendo así la tasa de embarazos múltiples (Ombelet et al., 2005). Por otro lado, las tasas de embarazos múltiples en el sector público son más bajas que en el sector privado, aunque superiores a las registradas en el registro europeo (Nyboe et al., 2006, 2008). Los pacientes del sector privado se enfrentan a fuertes incentivos financieros para minimizar los costes totales de tratamiento, buscando concebir en menos ciclos. Por tanto, pueden transferir más embriones en un ciclo para aumentar su probabilidad de un nacimiento vivo (Henne y Bundorf, 2008b).

Otro factor que se ha relacionado con la práctica asistencial en centros privados es el de la competencia entre clínicas de fertilidad (Steiner et al., 2005), aunque otros autores encuentran que la competencia entre clínicas de fertilidad no parece estar relacionada con un aumento en las tasas de partos múltiples después de RA debido a la realización de técnicas más agresivas (Henne y Bundorf, 2008a).

El número de ciclos congelados-descongelados aumentó en proporción inversa al número de embriones transferidos durante el período analizado, en ambos sectores. La menor proporción de ciclos congelados-descongelados/frescos en el sector público que en el sector privado se debe a que el número de embriones transferidos en ciclos frescos en el sector público es mayor.

Las tasas de embarazo obtenidas en las clínicas públicas fueron similares a las registradas en el Registro Europeo, pero inferiores a las obtenidas en clínicas privadas en España (Nyboe et al., 2006, 2008). Este resultado podría deberse a que los pacientes en clínicas públicas tienen un peor pronóstico, como resultado de los siguientes factores: (1) Aunque las parejas tratadas en las clínicas públicas son más jóvenes, tienen un historial más prolongado de infertilidad, asociado a la existencia de una larga lista de espera. Este fenómeno es exclusivo del sector

público y se ha relacionado con peores resultados en técnicas de reproducción asistida (Eijkemans et al., 2008). (2) Algunas mujeres tendrían sus primeros ciclos en el sector privado, mientras permanecieran en la lista de espera en el sector público. Esto produciría un sesgo de selección, ya que las parejas con mayor probabilidad de lograr el embarazo serían tratadas en el sector privado y, por lo tanto, el sector público trataría a una población con menores posibilidades. (3) Las mujeres con mayor nivel socio-económico optan selectivamente por la atención en el sector privado. Estudios previos han descrito peores resultados en técnicas de reproducción asistida (Klemetti et al., 2007) y mayores riesgos para las mujeres de una posición socioeconómica más baja (Dawson et al., 2005; Tain, 2003). Por lo tanto, estas diferencias pueden estar relacionadas con una infertilidad más grave o con una mayor prevalencia de factores de riesgo relacionados con la infertilidad como el tabaquismo y la obesidad, más comunes entre las mujeres de una posición socioeconómica más baja.

La hipótesis de que los pacientes de mal pronóstico buscan tratamiento en el sector público se corroboró por un estudio que analizó la relación entre la obligatoriedad de aseguramiento para tratamientos de RA el resultado de las TRA en Estados Unidos (Henne y Bundorf, 2008b). Este estudio sugiere que las tasas más bajas de nacimientos por ciclo y de nacimientos múltiples por nacimiento tras RA observados en Estados con obligatoriedad de seguro para infertilidad probablemente se deban a la reducción de la carga financiera que ello supone para los pacientes, lo que motivaría a los pacientes con menores posibilidades de embarazo.

Nuestros datos indican que un porcentaje significativamente mayor de pacientes en el sector público que se sometieron a una punción folicular no continuó con la transferencia de embriones. Esto puede explicarse por el peor pronóstico antes comentado de los pacientes en el sector público o por el hecho de que la punción de ovocitos en el sector público se realiza incluso cuando la respuesta ovárica es inadecuada. Por lo tanto, este sector tuvo más casos con menos ovocitos y/o ovocitos de baja calidad que finalmente no concluyeron en transferencia de embriones. En el sector público se busca maximizar las posibilidades de estos pacientes, mientras que los en el sector privado prefieren cancelar el ciclo e iniciar otro o recurrir a un tratamiento diferente (por ejemplo, donación de ovocitos) para reducir los costes que asume el paciente.

El mayor número de reducciones de embriones en las clínicas privadas se relaciona con el hecho, comentado anteriormente, de que la tasa de embarazos múltiples es mayor en el sector privado y que esta actividad en general no está incluida entre los servicios ofrecidos en el sector público.

Los resultados presentados deben interpretarse teniendo en cuenta una serie de limitaciones que afectan a este estudio. En primer lugar, dado que el registro español opera de forma voluntaria, las clínicas con peores resultados podrían abstenerse de proporcionar sus datos. Este sesgo de participación perjudicaría a las clínicas públicas, ya que su viabilidad no se vería afectada significativamente por un empeoramiento de los resultados y su participación en el registro es más libre y no condicionada por los resultados. Sin embargo, las clínicas privadas tienden a participar cuando los resultados son óptimos. No obstante, el nivel de participación en el registro SEF presenta una proporción entre clínicas públicas y privadas similar al registro de clínicas de reproducción asistida publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, lo que indica que la presencia de este sesgo de participación es mínima.

Otra posible limitación de nuestro estudio es que, dado que el registro SEF es por clínica y no de ciclo a ciclo, no es posible ajustar las tasas de embarazo y nacimiento para las variables de confusión (como edad, tratamientos previos, mezcla de casos, etc.), como se hace en otros registros (Human Fertilisation y Embryology Authority, 2007). Los resultados obtenidos en términos de clínicas públicas y privadas por tanto deben interpretarse con precaución (Gleicher et al., 2007),.

En conclusión, existen diferencias entre clínicas públicas y privadas en cuanto al volumen de actividades, la gama de servicios ofrecidos, la práctica clínica y los resultados obtenidos. La cuantificación de la magnitud de estas diferencias y la determinación de los factores implicados podrían ayudar a dilucidar las barreras a la atención reproductiva y llevar a cambios positivos tanto en el sector público como en el privado en los procedimientos y recursos disponibles para el manejo de la infertilidad.

4.3.3 Impacto de las recomendaciones de la sociedad científica en la práctica asistencial¹³

El número de embarazos múltiples que se producen ha aumentado en paralelo con el aumento de las tasas de embarazo alcanzado por el tratamiento reproductivo asistido. En muchos casos, debido a la dificultad de elegir los mejores embriones en cada ciclo y al deseo de obtener el embarazo en los menores ciclos posibles, muchos pacientes (y los médicos) optan por transferir más de dos embriones, por lo que el porcentaje de partos múltiples en el tratamiento de reproducción asistida es alto (Nyboe et al., 2008; Nyboe Andersen et al., 2009).

¹³ El desarrollo de este epígrafe se basa en Cabello, Y., Gómez-Palomares, J., Castilla Alcalá, J. A., Hernández, J., Marqueta, J., Pareja, A., Coroleu, B. (2010). Impact of the Spanish Fertility Society guidelines on the number of embryos to transfer. *Reproductive Biomedicine online*, 21(5), 667-75.

Un embarazo gemelar (y más aún de mayor orden) es un embarazo de riesgo, incluso cuando ocurre el síndrome de desaparición de gemelos (Shebl et al., 2008):

- 57% de gemelos y 95% de trillizos o mayor orden nacidos por reproducción asistida son de bajo peso al nacer (Wright et al., 2008).
- Las mujeres con embarazos múltiples tienen un riesgo significativamente más alto de muerte relacionada con el embarazo que las mujeres con embarazos únicos (MacKay et al., 2006).
- Los embarazos de alto orden (tres o más) tienen riesgos significativamente más altos que los embarazos gemelares para la mayoría de las complicaciones maternas y neonatales (Luke y Brown, 2008).
- Los embarazos gemelos concebidos para el tratamiento de la reproducción asistida corren mayor riesgo que los concebidos de forma natural para las complicaciones del embarazo y los resultados perinatales adversos (Daniel et al., 2000).

La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) promueve la política de transferencia de un solo embrión (SET por sus siglas en inglés *Single Embryo Transfer*). La implementación del SET electivo es posible en combinación con laboratorios de RA de alta calidad y buenos programas de crio conservación. Algunos estudios han demostrado una disminución en la tasa de nacidos vivos en ciclos de FIV-ICSI después de un SET electivo en comparación con la transferencia de doble embrión. Sin embargo, la combinación de SET con un programa de congelación de buena calidad y posterior transferencia de un solo embrión congelado-descongelado logra una tasa de nacidos vivos comparable a la de la doble transferencia de embriones (Pandian et al., 2005). Por otra parte, ESHRE desaconseja la transferencia de tres y cuatro embriones (<http://www.eshre.com>).

En España, desde el año 2003 el número máximo de embriones que se pueden transferir se limita a tres (Gobierno de España, 2003, 2007). En 2004, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) formó un grupo de interés especial (Grupo de Salud Embrionaria) para elaborar directrices sobre el número de embriones a transferir (guías SEF), en relación a la edad materna, calidad embrionaria, ciclos previos, años de infertilidad y tipo de técnica (óvulos propios o de donante) (Tabla 16). No se consideraron los ciclos embrionarios congelados-descongelados. Estas guías SEF no son obligatorias y cada centro decide por sí mismo cuántos embriones se van a transferir en cada caso.

Tabla 16: Guía SEF. Recomendaciones sobre el número de embriones a transferir

Edad Mujer(Años)	Número de Embriones a transferir	Excepciones
<30	1-2	Ninguna
30-37	1-2	Después del tercer ciclo, se considera la transferencia de tres embriones si no hay embriones de alta calidad
≥38	2	Después del tercer ciclo, se considera la transferencia de tres embriones si no hay embriones de alta calidad
Óvulos donante	1-2	Ninguna

(Cabello et al., 2010) analizan cómo las modificaciones legislativas introducidas a finales de 2003, que limitaron el número de embriones a transferir a tres (Real Decreto 45/2003) y el efecto de la publicación de las directrices SEF publicadas en 2004 (Tur et al., 2005, 2006) han tenido un impacto en la práctica clínica y económico. Para ello analizan los datos del Registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) para los años 2002 a 2006 (Hernández et al., 2009; Marqueta et al., 2006, 2007a, 2007b, 2008).

A efectos de analizar los dos elementos de cambio, se consideró un primer período en el que no existían indicaciones legales ni directrices SEF, los años 2002 y 2003. En segundo lugar, un período con sólo requisitos legales, el año 2004. Y por último un período final en el que se establecieron tanto los requisitos legales como las directrices SEF, 2005 y 2006.

Se utilizaron ciclos congelados-descongelados como grupo control, ya que esta técnica no se incluyó en las guías SEF.

Para el cálculo del impacto económico, se estimó el número de partos sobre la base del porcentaje de cada tipo de parto registrados durante cada uno de los períodos de estudio y el número total de embarazos registrados en 2005-2006, ajustado por una pérdida estimada del 18% de embarazos debido a abortos, abortos espontáneos y embarazos ectópicos (Marqueta et al., 2008). Los costes unitarios según el tipo de parto se obtuvieron de un estudio realizado en España con datos de 2004 (Prieto, 2005). Los costes considerados en este estudio fueron exclusivamente los costes neonatales, que ascendieron a 882,60 euros en el caso de parto único, 16.181 euros en parto gemelar y 39.717 euros para partos de tres o más niños. A partir de esta información se realizó un análisis de impacto presupuestario, con el objetivo de extrapolar los resultados de coste unitario a toda la población a la que se hicieron las recomendaciones, en este caso respecto al número de partos obtenidos. Los resultados del análisis de impacto presupuestario se presentan bajo la forma de un análisis de sensibilidad bivariado sobre la

variable con mayor impacto en los costes totales: frecuencia de cada tipo de parto. Se calculó el coste incremental total por cada punto porcentual de parto múltiple evitado.

Se realizó un análisis de sensibilidad de escenarios extremos, utilizando los límites de los intervalos de confianza del 95% (IC) por tipo de parto para cada uno de los períodos en cuestión. Por ejemplo, para los ciclos con óvulo de donante en el período 2002-2003, el estudio observó $70,2 \pm 0,74\%$ de partos individuales, $27,1 \pm 0,72\%$ de partos gemelares, $2,4 \pm 0,25\%$ de partos triples y $0,3 \pm 0,09\%$ de partos de más de tres niños. Dado que en el período 2005-2006 se cuantificaron 17.897 embarazos y suponiendo una tasa de aborto espontáneo de 18%, se estima que en este período hubo 14.675 partos. Por lo tanto, si la distribución de los tipos de parto hubiera sido la indicada para el período 2002-2003, durante el período 2005-2006, los gastos de parto único habrían sido $14.675 \times 0,702 \times 882,60$ euros, lo que supone un total de 9.092.412,81 euros (IC 95% 8.996.566,80 – 9.188.258,70). A continuación, se estimó el coste de partos múltiples. Se repitió el mismo ejercicio para los ciclos con óvulos de donante, aplicando el porcentaje de partos registrados para el período 2002-2003 al número de partos estimados en 2005-2006. El mismo procedimiento se aplicó para comparar el período 2004 con 2005-2006 para los ciclos de óvulos propios y donantes.

Se analizaron las siguientes variables: número de transferencias, número medio de embriones transferidos, tipo de transferencia según el número de embriones transferidos (uno, dos, tres o más de tres embriones), número de embarazos, tasa de embarazo por transferencia, número de fetos en el embarazo (embarazo simple, gemelo, triplete o de orden superior), tasa de implantación, número de partos, tipo de parto (parto simple, doble, triple o superior). Para las variables cualitativas se utilizó el test de ji cuadrado. Los intervalos de confianza de los porcentajes se calcularon utilizando el método exacto basado en la distribución de F-Snedecor. Se consideró una significación de $P < 0,05$ en todos los casos.

La Tabla 17 proporciona un resumen de los resultados de ciclos de FIV/ICSI utilizando óvulos frescos según el número de embriones transferidos. Los cambios legislativos a finales de 2003 condujeron a una disminución del número de embriones transferidos. En consecuencia, la tasa de embarazos múltiples disminuyó (del 31,5% al 27,4%, $P < 0,05$), al igual que la de partos múltiples (de 29,8% a 26,9%, $P < 0,05$). Desde ese año, no se han reportado embarazos ni partos de más de tres fetos. Las recomendaciones de la guía SEF en 2004 produjeron otra disminución en el número promedio de embriones transferidos, lo que provocó una nueva disminución del porcentaje de embarazos múltiples (de 27,4% a 25,4%, $P < 0,05$) y partos múltiples (del 26,9% al 25,4%). (Tabla 17).

Tabla 17: Resultados de tratamientos de reproducción asistida en ciclos frescos con óvulos propios

Resultados	2002-2003	2004	2005-2006
Nº de ciclos	37.823	27.481	57.758
Nº de transferencias	31.487	21.085	46.617
1 embrión	3720 (11,8)	2798 (13,3) ^b	6781(14,5) ^b
2 embriones	12.698 (40,3)	10.500 (49,8) ^a	26.486 (56,8) ^b
3 embriones	12.303 (39,1)	7787 (36,9) ^a	13.350 (28,6) ^b
>3 embriones	2766 (8,8)	ND	ND
Nº medio de embriones por transferencia	2,4	2,2	2,1
Nº de embarazos (% por transferencia) ^c	11.532 (36,6)	7866 (37,3)	17.897 (38,4)
Único	7096 (68,5)	5331 (72,6)	12.704 (74,6)
Múltiple	3268 (31,5)	2014(27,4) ^a	4336 (25,4) ^b
Gemelos	2770 (26,7)	1793 (24,4)	4059 (23,8)
Trillizos	474 (4,6)	221 (3,0)	277 (1,6)
+ de tres	24 (0,2)	ND	ND
Tasa de implantación de embriones (%)	18.3	20.3	21.7
Nº de partos	7089	3818	8655
Único	4973 (70,2)	2790 (73,1)	6459 (74,6)
Múltiple	2116 (29,8)	1028 (26,9) ^a	2196 (25,4)
Gemelos	1921 (27,1)	959 (25,1)	2074 (24,0)
Trillizos	168 (2,4)	69 (1,8)	122 (1,4)
+ de tres	27 (0,4)	ND	ND

Valores son n (%)

ND = no datos; SEF = Sociedad Española de Fertilidad.

Desde el año 2003 en España existe limitación legal a la transferencia de más tres embriones

^a P < 0.05, 2002–2003 versus 2004.

^b P < 0.05, 2004 versus 2005–2006.

^c El número total de embarazos es mayor que la suma de embarazos únicos y múltiples debido a que algunos centros no indican el orden de los embarazos

La Tabla 18 resume los ciclos frescos con óvulos de donante. La disminución observada después de la publicación del decreto 45/2003 en el número de embriones transferidos no fue seguida por una disminución significativa del porcentaje de embarazos múltiples (36,7% versus 36,5%) ni de partos múltiples (32,5% versus 34,0%). El número de trillizos o embarazos de orden superior disminuyó, pero el número de embarazos gemelares aumentó. De acuerdo con la guía SEF, sólo uno o dos embriones deben ser transferidos en los ciclos con óvulos de donante. A pesar de ello, el 19,0% de las transferencias en el período 2005-2006 fueron de tres embriones. Sin embargo, el número de embarazos múltiples disminuyó significativamente desde 2004 al período 2005-2006 (36,5% versus 30,3%, <0,001). Se observó un patrón similar para partos múltiples (34,0% frente a 28,0%, P <0,001).

Tabla 18: Resultados de tratamientos de reproducción asistida en ciclos frescos con óvulos de donante

Resultados	2002-2003	2004	2005-2006
Nº de ciclos	7564	4801	12,313
Nº de transferencias	6607	4219	11,864
1 embrión	226 (3,4)	221 (5,2) ^a	685 (5,8)
2 embriones	3516 (53,2)	2924 (69,3) ^a	8929 (75,3)
3 embriones	2513 (38,0)	1074 (25,6) ^a	2250 (19,0)
>3 embriones	352 (5,3)	ND	ND
Nº medio de embriones por transferencia	2,5	2,2	2,1
Nº de embarazos (% por transferencia) ^c	3409 (51,6)	2190 (51,9)	5934 (50,0)
Único	1980 (63,3)	1323 (63,5)	3988 (69,7)
Múltiple	1150 (36,7)	760 (36,5)	1733 (30,3) ^c
Gemelos	1011 (32,3)	712 (34,2)	1649 (28,8)
Trillizos	132 (4,2)	48 (2,3)	84 (1,5)
+ de tres	7 (0,2)	ND	ND
Tasa de implantación de embriones (%)	27,3	31,1	29,8
Nº de partos	2424	1151	3131
Único	1636 (67,5)	760 (66,0)	2253 (72,0)
Múltiple	788 (32,5)	391 (34,0)	878 (28,0) ^c
Gemelos	747 (30,8)	381 (33,1)	864 (27,6)
Trillizos	40 (1,7)	10 (0,9)	14 (0,4)
+ de tres	1 (0,04)	ND	ND

Valores son n (%)

ND = no datos; SEF = Sociedad Española de Fertilidad.

Desde el año 2003 en España existe limitación legal a la transferencia de más tres embriones

^a $P < 0.05$, 2002–2003 versus 2004.

^b $P < 0.05$, 2004 versus 2005–2006.

^c El número total de embarazos es mayor que la suma de embarazos únicos y múltiples debido a que algunos centros no indican el orden de los embarazos

Los ciclos de crioconservación se resumen en la Tabla 19. Se observó una disminución en el número de embriones transferidos, pero no en el número de embarazos múltiples (22,2% versus 22,0%) ni de partos múltiples (20,2% frente a 19,9%). Debido a consideraciones legales, no hubo ciclos con más de tres embriones transferidos después de 2003. Esta técnica no fue abordada en la guía SEF, pero sin embargo hubo una ligera tendencia a la baja en el número promedio de embriones transferidos y el número de embarazos múltiples, pero no disminuyó significativamente el número de partos múltiples (19,9% frente a 19,4%). A lo largo de los tres períodos, y considerando tanto los ciclos con óvulos propios como de donante, la tasa de embarazos únicos observados fue del 67,3% en el período 2002-2003, 70,6% en 2004 y 73,3% en el período 2005-2006. Con respecto a los embarazos gemelares, los valores correspondientes fueron de 28,0% en 2002-2003, 26,6% en 2004 y 25,1% en 2005-2006. El número de embarazos de trillizos fue de 4,5% en 2002-2003, 2,9% en 2004 y 1,6% en 2005-2006.

Tabla 19: Resultados de tratamientos de reproducción asistida en ciclos tras crío preservación

Resultados	2002-2003	2004	2005-2006
Nº de ciclos	7225	5242	14,926
Nº de transferencias	5926	4475	12,267
1 embrión	1019 (17,2)	926 (20,7) ^a	3055 (24,9) ^b
2 embriones	2347 (39,6)	2131 (47,6) ^a	6347 (51,7) ^b
3 embriones	2010 (33,9)	1418 (31,7) ^a	2865 (23,4) ^b
>3 embriones	550 (9,3)	ND	ND
Nº medio de embriones por transferencia	2,4	2,1	2
Nº de embarazos (% por transferencia) ^c	1533 (25,9)	1229 (27,5)	3217 (26,2)
Único	1180 (77,8)	934 (78,0)	2529 (81,6)
Múltiple	337 (22,2)	264 (22,0)	571 (18,4)
Gemelos	291 (19,2)	239 (19,9)	538 (17,4)
Trillizos	43 (2,8)	25 (2,1)	33 (1,1)
+ de tres	3 (0,2)	ND	ND
Tasa de implantación de embriones (%)	13,6	15,7	15,2
Nº de partos	1046	537	1299
Único	835 (79,8)	430 (80,1)	1047 (80,6)
Múltiple	211 (20,2)	107 (19,9)	252 (19,4)
Gemelos	198 (18,0)	101 (18,8)	246 (18,9)
Trillizos	13 (1,2)	6 (1,1)	6 (0,5)
+ de tres	0	ND	ND

Valores son n (%)

ND = no datos; SEF = Sociedad Española de Fertilidad.

Desde el año 2003 en España existe limitación legal a la transferencia de más tres embriones

^a $P < 0.05$, 2002–2003 versus 2004.

^b $P < 0.05$, 2004 versus 2005–2006.

^c El número total de embarazos es mayor que la suma de embarazos únicos y múltiples debido a que algunos centros no indican el orden de los embarazos

El análisis del impacto presupuestario (Tabla 20) señala que la guía SEF produjo un ahorro de entre 890.187 y 18.593.242 euros. El ahorro medio de costes fue de 9.741.715 euros. El ahorro de costes por cada punto porcentual de embarazo múltiple evitado fue de 2.989.613 euros. Este ahorro se obtuvo sin una reducción en la tasa de embarazo por transferencia (Tabla 17 y Tabla 18).

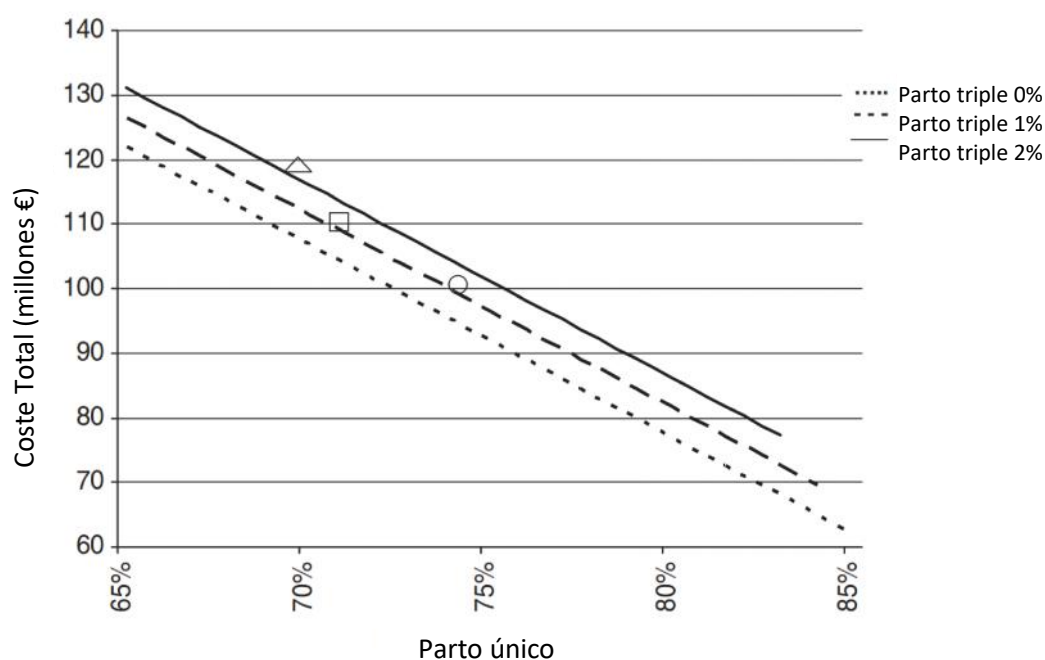
Tabla 20: Análisis de Impacto Presupuestario*

		No legislación ni guía	Legislación y no guía	Legislación y Guía SEF
Óvulos propios	Mean	90.027.929	79.566.192	74.816.745
	95% CI	85.987.877 -94.067.981	76.528.273 -82.604.111	71.980.030 -77.653.460
Óvulos donante	Mean	28.582.441	30.643.196	25.650.929
	95% CI	24.694.850 -32.470.032	29.024.941 -32.261.451	24.292.290 -27.009.567
Total	Mean	118.610.370.00	110.209.389	100.467.674
	95% CI	110.682.727 -126.538.013	105.553.214 -114.865.562	96.272.320 -104.663.027

* Coste total de los partos estimados para el período 2005-2006, bajo diferentes escenarios, basado en los intervalos de confianza obtenidos por tipo de parto en cada período

La Ilustración 16 muestra la reducción en los costes totales de partos (eje Y) de acuerdo con el porcentaje de partos individuales (eje X) con tres porcentajes de parto triple (0%, 1% y 2%).

Ilustración 16: Análisis de sensibilidad sobre el coste total para diferentes porcentajes de cada tipo de parto



Embriones propios o de donante para el período 2005-2006 bajo tres escenarios: no legislación ni guía SEF sobre número de embriones (triángulos), legislación (cuadrado) y legislación más guía SEF (círculo)

En los últimos años, se han implementado varias estrategias para prevenir embarazos múltiples, tales como protocolos de estimulación menos agresivos, ecografías y análisis de sangre durante la estimulación y transferencias con menor número de embriones. Esta última medida se ha conseguido mediante cambios legislativos y con el apoyo de las sociedades científicas pertinentes. En España, el primer intento de controlar la tasa de embarazos múltiples fue en

2003, con la Ley 45/2003, de 21 de noviembre, que limitó el número de embriones transferidos a un máximo de tres por ciclo de estimulación. El presente estudio muestra que esta ley produjo una reducción en el número de embarazos múltiples de orden superior a tres, pero que el número de embarazos gemelares se mantuvo alto.

En otros países europeos existe legislación similar a la aplicada en España. En el Reino Unido, la Autoridad de Fertilización Humana y Embriología (HFEA) publicó unas guías consensuadas entre el gobierno y las clínicas de RA (www.hfea.gov.uk). Las clínicas de reproducción asistida propusieron que se realizara un estudio multicéntrico para determinar el menor número de embriones que pudieran ser transferidos sin perjudicar o reducir las tasas de embarazo obtenidas. A partir de los resultados y las conclusiones extraídas de este estudio, la HFEA dictaminó que los centros de reproducción asistida no debían transferir más de dos embriones por ciclo de estimulación, con efecto el 1 de marzo de 2004. Se permitieron excepciones en los casos de transferencias a mujeres mayores de 40 años, siempre y cuando no haya donación de óvulos (HFEA, 2004).

En Suecia, también a iniciativa de los centros de RA, se comenzó a transferir sólo un embrión o, en casos excepcionales, dos. Esta decisión fue adoptada también por la Autoridad Nacional de la Junta Médica de Suecia (Hovatta, 2002; Karlstrom y Bergh, 2007).

En Italia, se aprobó una ley en marzo de 2004 mediante la cual no se pueden fertilizar más de tres ovocitos por ciclo y se debían transferir todos los embriones creados. Aunque la tasa de embarazo por transferencia disminuyó (del 30,5% al 27,2%), la diferencia no fue significativa. Al mismo tiempo, la tasa de embarazos múltiples disminuyó (del 20,8% al 18,1% para los gemelos y del 5% al 2,8% para los trillizos), aunque esta diferencia tampoco fue estadísticamente significativa (Ragni et al., 2005).

En España, la reducción de los embarazos múltiples que siguió a los cambios legislativos de 2003 fue acompañada por una reducción adicional con la publicación de la guía SEF. No disminuyó la tasa de embarazos por transferencia y, en algunos casos, incluso ha aumentado (del 36,6% en 2004 al 38,4% en 2005-2006 para los ciclos de óvulo propio). Esto se explica por el hecho de que durante los períodos analizados, la tasa de implantación de embriones aumentó constantemente en el caso de transferencias de embriones derivadas de ciclos de óvulo propio (Tabla 17). Esto es probablemente consecuencia de la mejoría en las indicaciones de tratamiento, los protocolos de estimulación ovárica y las condiciones en las que se cultivan los gametos y embriones en los laboratorios de embriología, así como la mejor selección de embriones que se transfieren.

El impacto de la guía SEF es evidente a partir del análisis de los resultados de los ciclos de crío transferencia, una técnica que no se incluye en esta guía. La tasa de partos múltiples no cambió en estas técnicas, al contrario que en el caso de las técnicas de ciclos frescos que sí se incluyen.

La aceptación de cualquier guía para una buena práctica clínica es un proceso gradual. Aunque no se han analizado específicamente en el presente estudio, las diferencias entre 2005 y 2006 (www.registrosef.com) no fueron lo suficientemente importantes como para llevarnos a creer que las estrategias actuales conducirán al 100% de la implementación en los próximos años. Entre los factores que llevan a una aceptación desigual de las guías del SEF entre las clínicas de reproducción asistida en España se encuentran defectos en las propias guías, dificultades para comunicarlas a los pacientes y problemas de aceptación entre los profesionales (Franssen et al., 2007).

En cuanto a los factores relacionados con las guías, no se trata de que estén anticuadas o sean difíciles de aplicar. Un elemento clave para el éxito de la implantación de cualquier guía es que debe distribuirse de forma específica, en forma de publicaciones o reuniones, o a través de líderes en cada centro (Grimshaw et al., 2006). Por esta razón, y como se ha señalado anteriormente, las pautas de la SEF fueron ampliamente difundidas entre profesionales y pacientes.

Factores relevantes relacionados con el médico pueden incluir falta de conocimiento o desacuerdo con las directrices. En España, el 80% de los ciclos de tratamiento se realizan en el sector privado y, como en cualquier otra actividad, existe competencia entre diferentes centros. Esta competencia, y la necesidad de mantener una alta tasa de embarazos por ciclo, podría llevar a los profesionales involucrados a rechazar cualquier medida que pudiera afectar a sus tasas de embarazo. Por otro lado, los centros públicos limitan la gama de servicios prestados (por ejemplo, con respecto a la donación de óvulos) (GICRHA, 2002) lo que puede inducir a tratar de maximizar la posibilidad de lograr embarazos con los tratamientos disponibles incrementando el número de embriones transferidos (Castilla Alcalá et al., 2009).

Los factores relacionados con el paciente podrían incluir resistencia a ajustarse a las limitaciones impuestas al número de ciclos ofrecidos a los usuarios en los centros públicos, lo que haría que las parejas se mostraran más reacias a aceptar cualquier reducción en el número de embriones a transferir. Por otra parte, las parejas en el límite de edad o aquellos sometidos a una larga lista de espera estarían más inclinados a asumir riesgos en relación con la transferencia de embriones. Además, en las clínicas privadas la congelación embrionaria conlleva un gasto extra y, por lo tanto, algunos pacientes estarían dispuestos a tener una transferencia con un mayor

número de embriones para evitar este coste adicional. También en el caso de los pacientes es importante tener en cuenta es que las percepciones de las parejas con respecto al embarazo múltiple no siempre son negativas (Hojgaard et al., 2007).

Los resultados sugieren que ha habido una adherencia desigual a la guía SEF entre ciclos de óvulos propios y de donante. Aunque durante los 2 años siguientes a la publicación de la guía, la SEF desaconsejó la transferencia de tres embriones en los casos de donación de óvulos, el 19,0% de las transferencias de embriones en la donación de óvulos fueron de tres embriones (Tabla 18). Esta diferencia en la adherencia a la guía entre las dos técnicas (óvulo propio frente donante) puede estar asociado a que la donación normalmente se ofrece a los pacientes que no pueden lograr el embarazo con los otros métodos disponibles (debido a la edad avanzada de la mujer, falta de respuesta a la estimulación ovárica o fallos de FIV/ICSI) y por lo tanto representa un último recurso por lo que los pacientes y/o médicos estarían dispuestos a asumir mayor riesgo en la transferencia de embriones. Otro factor es el aspecto financiero, ya que esta técnica supone un mayor coste que la un FIV/ICSI con óvulos propios.

El presente estudio pone de manifiesto que la disminución del número de embriones transferidos provoca una significativa reducción del coste total de los partos derivados de RA (entre 890.187 y 18.593.242 €). En el marco de la política belga de reembolso, la transferencia de embriones se ha reducido de dos a uno en la mayoría de los casos, lo que ha reducido los costes asociados a los partos múltiples en unos 7 millones de euros. Esta suma fue reinvertida en tratamientos de reproducción asistida mediante el aumento de la oferta hasta seis ciclos de FIV por pareja en el sistema público (Gerris, 2007). Si este modelo se aplicara en España, asignando el dinero ahorrado de cambiar la política de transferencia de embriones a la realización de más tratamientos de reproducción asistida, suponiendo que cada tratamiento ICSI tiene un coste de 1.300 € (Navarro Espigares et al., 2006) y el ahorro total por reducción de partos múltiples sería de 9.741.715 € (Tabla 20), se podría incrementar en casi 7500 transferencias ICSI la actividad en clínicas públicas.

Aunque la reducción de la tasa de embarazos múltiples tras los cambios legislativos y la publicación de la guía SEF ha sido muy significativa, sigue siendo insuficiente y se mantiene muy por encima de la registrada en otros países europeos: 21,8% para el año 2005 frente a 26,1 % para el período 2005-2006 en España (Nyboe Andersen et al., 2009). Si España hubiera igualado la tasa europea, el ahorro adicional habría sido de 13 millones de euros según el análisis de sensibilidad realizado (Ilustración 16).

Este estudio presenta ciertas limitaciones. Aunque se encontró una relación entre los cambios legislativos, la publicación de las guías SEF y la tasa de embarazos múltiples, esta relación no demuestra una causalidad directa. Además, las mejoras técnicas a lo largo del tiempo (por ejemplo, las técnicas de crio conservación de embriones), también podrían llevar a los médicos a reducir el número de embriones por transferencia en el futuro. Todos los cálculos realizados se basan en el registro SEF, que representa el 60-80% de la actividad en España y por lo tanto la reducción de costes aquí descrita podría ser incluso mayor. Para una valoración exacta de estos costes, sería necesario un registro oficial con toda la actividad.

Dado que la mayoría de los centros incluidos en el registro SEF son clínicas exclusivamente de reproducción asistida, el registro de partos está incompleto (aproximadamente el 50% de los embarazos totales) y por tanto el cálculo de costes se realiza en base a supuestos sobre la tasa de embarazos perdidos por aborto espontáneo o embarazos ectópicos. No obstante, la tasa utilizada en este trabajo (18%) es similar a la descrita en otros registros de embarazos logrados tras reproducción asistida (Gunby et al., 2010).

Los costes por tipo de parto se basan en un estudio realizado en España con datos de 2004 (Prieto, 2005) que, aunque son similares a los descritos en estudios de otros países (Ledger et al., 2006), tendrían que actualizarse para obtener un cálculo más preciso. Además, el presente estudio no incluye los costes a medio o largo plazo derivados de la morbilidad de los nacidos prematuros. En los estudios en los que se ha incluido este tipo de coste, las estimaciones de costes finales obtenidas son más del doble de las utilizadas en este trabajo (Dixon et al., 2008). Otros costes no tenidos en cuenta en el presente estudio son los que se derivan del aumento del uso de la transferencia de embriones congelados como resultado de la disminución del número de embriones transferidos. Sin embargo, aunque los ciclos de transferencia de embriones frescos y congelados suponen un mayor coste de la FIV/ICSI, si consideramos los costes totales, esta estrategia es menos costosa que los ciclos en los que se transfieren más embriones (Veleva et al., 2009). Para determinar el coste adicional de la congelación de embriones en FIV, sería necesario utilizar información específica del ciclo, no disponible por el registro SEF.

En conclusión, aunque no se ha alcanzado la adherencia total, el impacto de la guía SEF ha sido significativo en términos de ahorro de costes en los partos. El análisis de las causas de diferencias en esta adherencia es fundamental para incrementarla en un futuro. Estos resultados validan la utilidad clínica de las guías SEF, que han demostrado ser una herramienta útil para disminuir la

incidencia del principal efecto adverso de los ciclos de tratamiento de reproducción asistida, los embarazos múltiples.

4.4 Evaluación económica en Reproducción Asistida

4.4.1 Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público¹⁴

El análisis de los aspectos económicos relacionados con estos tratamientos ha recibido un elevado interés en los últimos años (Balasch y Barri, 2001; Daya et al., 2001; Expósito et al., 2000; Mantovani et al., 1999; Matorras, 2002; Philips et al., 2000; Silverberg et al., 2002). En la mayoría de los estudios sobre costes de TRA se identifica el coste total del procedimiento con el coste directo, sin considerar otros importantes elementos, como los costes estructurales o intermedios (Arday, 2003).

La contabilidad analítica de los hospitales permite identificar sin dificultad los costes por proceso de la práctica totalidad de la actividad realizada en los hospitales. No obstante, aún persisten lagunas en la información proporcionada, concretamente las actividades de carácter mixto, donde intervienen centros diagnósticos y clínicos, quedan excluidas de estos sistemas de contabilidad analítica. Las TRA, que suponen gran parte de la actividad de la unidad de reproducción, presentan esta peculiaridad, lo que hace necesaria la aplicación de una metodología específica del cálculo de coste por proceso de las TRA (Expósito et al., 2000) no catalogadas en el sistema de contabilidad analítica en un hospital público.

Finalmente, asumiendo que tanto la cartera de servicios como los costes de las prestaciones se encuentran determinados por la tecnología y sus avances, y que el elevado dinamismo del proceso de incorporación de nuevas tecnologías tiene una repercusión directa en la estructura de costes de la asistencia sanitaria, el análisis de éstos se debe entender como un proceso recursivo.

Así, en el trabajo de (Navarro Espigares et al., 2006) se realiza un cálculo de costes por proceso de las TRA en un hospital público de Andalucía en el año 2003 y se compara con los resultados de 1998 (Expósito et al., 2000), mediante la exploración de la repercusión de los cambios tecnológicos en la estructura de costes.

Se trata de un análisis de costes por proceso, desde la perspectiva del centro hospitalario, de las TRA en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada en el año 2003.

¹⁴ El desarrollo de este epígrafe se basa en Navarro Espigares, J. L., Martínez Navarro, L., Castilla Alcalá, J. A., Hernández Torres, E. (2006). Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público. *Gaceta Sanitaria*, 20(5), 382-91.

Los procesos considerados en el presente trabajo son las TRA incluidas en la cartera de servicios de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (URH-HUVN), que son las siguientes:

- Ciclos de estimulación sin reproducción asistida (ciclo sin RA): estimulación ovárica de la mujer sin la intervención del laboratorio de reproducción asistida en la fecundación.
- Inseminación artificial (IA): introducción del semen, previamente tratado en el laboratorio, de forma no natural en el aparato reproductor femenino. El semen puede proceder de la pareja (IAC) o de un donante (IAD), y según dónde se deposite puede ser intracervical (IA-IC) o intrauterina (IA-IU).
- Fertilización in vitro (FIV): los ovocitos se fecundan en el laboratorio fuera del organismo de la mujer y, posteriormente, se transfieren al útero, para que allí continúen su desarrollo de forma natural.
- Microinyección espermática (ICSI): técnica similar a la FIV, con la diferencia de que en esta técnica se introduce un espermatozoide en cada ovocito.

Las variables incluidas en el análisis son las siguientes:

- Volumen de actividad: número de ciclos (Oliva, 2002) realizados en cada TRA.
- Resultados: número de partos conseguidos en cada TRA
- Costes directos: personal (semifijo, no incluye sustituciones) y consumos (reactivos y material de laboratorio)
- Costes indirectos de centros centrales: quirófano, medicina preventiva, análisis clínicos. No se considera el coste de farmacia porque en estos procesos no es un coste hospitalario, soportado por la seguridad social con copago de los pacientes.
- Costes indirectos de centros básicos: limpieza, mantenimiento, seguridad, personal subalterno, lavandería, admisión, administración y formación.

Las fuentes de datos son el sistema de contabilidad analítica, COAN-HyD, y el catálogo de Unidades Relativas de Valor (URV) de pruebas analíticas del hospital.

El procedimiento para el cálculo de costes toma como punto de partida el coste total de la URH proporcionado por el COAN-HyD (Tabla 21), calculamos el coste por proceso de las TRA no catalogadas en el sistema de contabilidad analítica. Para ello, en primer lugar diferenciamos entre consumos realizados de forma genérica por la Unidad de Reproducción Asistida y consumos imputables a procesos concretos, que serán distribuidos de forma diferente.

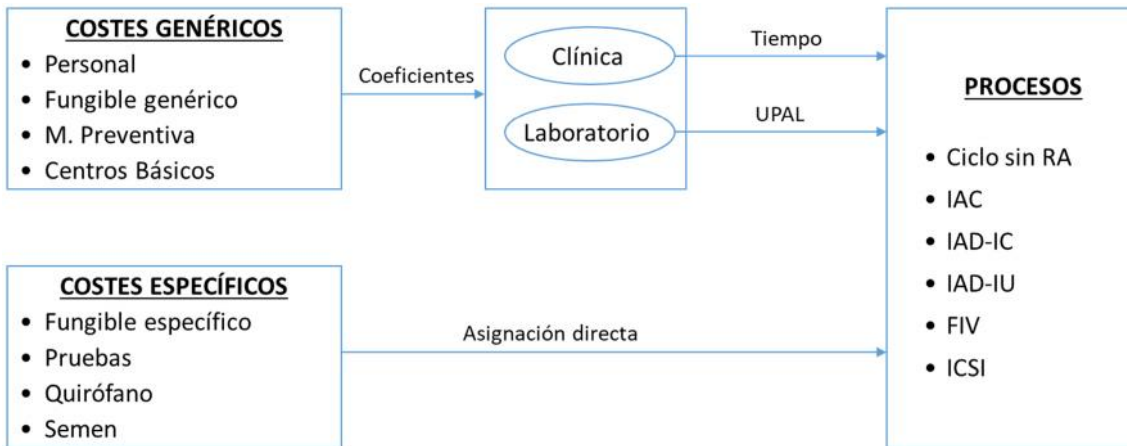
Tabla 21: Costes totales en la unidad de reproducción asistida, 1998-2003

GASTO	2003	1998	Var. 03/98 (%)
<u>COSTES DIRECTOS</u>	676.995,70	492.287,64	37,52
PERSONAL	470.613,78	403.063,17	16,76
Jefe de Servicio	23.933,49	16.850,48	42,03
Jefe de Sección	0,00	49.180,21	-100,00
FEA	250.819,36	174.230,80	43,96
Supervisora	8.217,36	5.235,97	56,94
ATS	110.163,64	103.056,56	6,90
Auxiliar	49.937,04	35.866,16	39,23
Secretaria	27.542,89	18.642,99	47,74
CONSUMOS^a	206.381,92	89.224,47	131,31
Reactivos y material de laboratorio genérico	37.397,12	13.996,62	167,19
Reactivos y material de laboratorio específico	148.310,40	47.040,38	215,28
Semen Congelado	20.674,40	28.187,47	-26,65
<u>COSTES INDIRECTOS</u>	168.002,07	192.461,58	-12,71
CENTROS CENTRALES	66.016,44	118.758,39	-44,41
Anestesia/quirófano/reanimación	61.263,00	116.591,31	-47,45
Medicina Preventiva	4.753,44	2.167,08	119,35
Análisis Clínicos	230.543,60	172.069,77	33,98
CENTROS BÁSICOS	104.994,51	73.659,00	42,54
Limpieza (metros cuadrados)	22.222,40	14.634,56	51,85
Mantenimiento (metros cuadrados)	35.042,08	31.695,04	10,56
Seguridad (metros cuadrados)	1.480,48	1.110,36	33,33
Personal Subalterno (metros cuadrados)	19.407,36	12.862,24	50,89
Lavandería (Kg ropa)	17.315,48	9.267,44	86,84
Admisión (nº de pacientes)	4.488,75	2.163,00	107,52
Administración (nº profesionales)	233,52	130,80	78,53
Formación (nº profesionales)	4.804,44	1.795,56	167,57
<u>COSTES TOTALES</u>	844.997,77	684.749,22	23,40

^aNo incluye costes de farmacia por ser extrahospitalarios y financiados por la Seguridad Social con copago de los pacientes

Los costes genéricos incluyen costes de personal, algunos fungibles (en adelante fungibles genéricos), medicina preventiva y centros básicos, mientras los costes específicos son otros fungibles (en adelante fungibles específicos), pruebas, quirófano y semen de donante fácilmente asignables a cada proceso. La metodología de asignación de costes se representa de forma esquemática en la Ilustración 17.

Ilustración 17: Metodología de reparto de costes



FIV: fertilización in vitro; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática; RA: reproducción asistida; UPAL: unidad de proceso asistencial de laboratorio

Los costes unitarios aplicados a cada uno de los conceptos de costes están expresados en unidades monetarias corrientes, es decir, a los costes del año correspondiente según la contabilidad analítica del centro. La Tabla 22 y la Tabla 23 ofrecen la comparación de costes de TRA y de partos respectivamente, entre ejercicios con los costes expresados en unidades monetarias corrientes y en unidades monetarias constantes de 2003.

Tabla 22: Costes totales y unitarios por proceso (ciclo)

	Personal	Fungible	Pruebas	Semen	Quirófano	M. Preventiva	C. Básicos	TOTAL	%	Actividad	UNITARIO
1998											
Ciclo sin R.A.	35.066,61	413,92	20.194,01	0	0	192,26	6.787,73	62.654,53	7,49	96	652,65
IAC	181.801,14	7.352,91	82.879,57	0	0	747	33.327,51	306.108,12	36,6	394	776,92
IAD-IC	54.144,26	6.343,87	22.087,19	22.087,19	0	180,38	6.368,36	111.211,26	13,3	105	1.059,15
IAD + IU	13.833,34	280,49	6.100,27	6.100,27	0	54,98	2.071,69	28.441,04	3,4	29	980,73
FIV	87.531,20	21.502,59	30.711,72	0	83.945,74	339,18	13.882,05	237.912,48	28,45	146	1.629,54
ICSI	30.686,62	17.574,11	10.097,00	0	27.515,55	111,51	3.963,75	89.948,54	10,76	48	1.873,93
TOTAL (p98)	403.063,17	53.467,89	172.069,77	28.187,47	111.461,29	1.625,31	66.401,07	836.275,98	100		
TOTAL (p03)	472.793,10	62.717,83	201.837,84	33.063,90	130.744,09	1.906,49	77.888,46	980.951,72			
2003											
Ciclo sin R.A.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0
IAC	134.535,95	10.580,91	24.388,13	0	0	1.365,06	30.506,13	201.376,18	20,96	336	599,33
IAD-IC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0
IAD + IU	37.919,84	3.493,97	6.687,07	20.674,40	0	382,66	8.432,28	77.590,22	8,08	86	902,21
FIV	33.933,56	15.737,84	11.014,00	0	7.657,88	342,94	7.585,85	76.272,07	7,94	64	1.191,75
ICSI	264.224,43	157.412,39	69.624,18	0	53.176,28	2.662,78	58.470,24	605.570,31	63,03	473	1.280,28
TOTAL	470.613,78	187.225,11	111.713,38	20.674,40	60.834,16	4.753,44	104.994,51	960.808,77	100		
Variación P98	16,76	250,16	-35,08	-26,65	-45,42	192,46	58,12	14,89			
Variación P03	-0,46	198,52	-44,65	-37,47	-53,47	149,33	34,8	-2,05			

p₁₉₉₈: precios corrientes de 1998; *p₂₀₀₃*: costes de 1998 valorados a precios constantes de 2003

FIV: fertilización in vitro; *IAC*: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; *IAD-IC*: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; *IAD-IU*: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; *ICSI*: microinyección espermática; *RA*: reproducción asistida

Tabla 23: Costes unitarios por parto

PROCESO	1998			2003		Ciclos/ nº partos 1998	Ciclos/ nº partos 2003
	Nº partos	COSTE UNITARIO (P ₉₈)	COSTE UNITARIO (P ₀₃)	Nº partos	COSTE UNITARIO		
Ciclo sin R.A.	8	7.831,82	9.186,72	0	0,00	12,00	-
IAC	26	11.773,39	13.810,19	27	7.458,38	15,15	12,44
IAD-IC	15	7.414,08	8.696,72	0	0,00	7,00	-
IAD + IU	3	9.480,35	11.120,45	9	8.621,14	9,67	9,56
FIV	19	12.521,71	14.687,97	11	6.933,82	7,68	5,82
ICSI	8	11.243,57	13.188,71	85	7.124,36	6,00	5,56
TOTAL	79			132			
PROMEDIO		10.585,77	12.417,11		7.534,42		
Variación P₉₈					-31,24		
Variación P₀₃					-41,38		

p₁₉₉₈: precios corrientes de 1998; *p₂₀₀₃*: costes de 1998 valorados a precios constantes de 2003

FIV: fertilización in vitro; *IAC*: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; *IAD-IC*: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; *IAD-IU*: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; *ICSI*: microinyección espermática; *RA*: reproducción asistida

La distribución de costes genéricos se realiza en los siguientes pasos:

1. Diferenciar la actividad de la URH clínica y de laboratorio. La actividad clínica de la URH incluye consultas, cirugía, controles, punciones y transferencia. La actividad de laboratorio incluye pruebas (seminogramas, test hormonales), congelación y descongelación de semen y embriones, preparación de cultivos e inseminación. La actividad de la URH se distribuye entre clínica y de laboratorio según coeficientes estimados y consensuados por el personal de la URH del HUVN. El personal dedicado a la actividad clínica estima en 1/5 de jefe de servicio, 1/5 de supervisora, 3 FEA, 2,5 enfermeras, 1,5 auxiliares y 1 secretaria. En cuanto al personal de laboratorio se ha incluido 1/10 de jefe de servicio, 1 FEA, 1,5 enfermeras y 2,5 auxiliares.

Los costes de centros básicos (limpieza, mantenimiento, seguridad, personal subalterno y formación) se asignan 3/4 a la actividad clínica y 1/4 a laboratorio. Los costes de admisión se han repartido 2/3 a clínica y 1/3 a laboratorio. Los costes de lavandería se imputan por completo a la actividad clínica. Los costes de medicina preventiva se asignan en 3/4 y 1/4 a actividad clínica y de laboratorio, respectivamente. Los costes de amortización de los equipamientos y del resto del inmovilizado no se han incluido en este estudio debido a que no aparecen registrados en la contabilidad analítica del centro. Esta circunstancia debe ser tenida en cuenta, especialmente a la hora de comparar los costes unitarios calculados con los de otros estudios o centros hospitalarios. No obstante, al objeto de comparar la evolución de la estructura de costes entre 1998 y 2003, la no inclusión de los costes de amortización no supone una limitación, puesto que no se incluyen en ninguno de los períodos analizados.

2. A partir de la clasificación anterior, se distribuye la actividad clínica y de laboratorio total entre los procesos considerados según el porcentaje de actividad que cada una de ellas supone sobre la actividad total de la unidad.

La actividad clínica se ha distribuido mediante una ponderación del tiempo dedicado por el personal clínico a las diferentes actividades de la Unidad de Reproducción, para lo cual se ha tenido en cuenta el tiempo de cada actividad y el número de actividades realizadas (Tabla 24).

Para el cálculo de la actividad del laboratorio se utilizó el sistema propuesto por la Sociedad Española de Dirección y Gestión de los Laboratorios Clínicos (SEDIGLAC, 1998) basado en el cálculo de unas unidades genéricas de reparto de costes de personal denominadas UPAL (Unidad de Proceso Asistencial de Laboratorio), que resultan de la suma de la actividad asistencial facultativa (AF) orientada a resultados de pacientes y de la actividad de proceso técnico (UPT) que incluye toda la actividad propia del personal técnico, y la parte de la actividad

del facultativo orientada a las técnicas (validación de controles, revisión de problemas, etc.) (Tabla 25).

Por su parte, los costes específicos (quirófano, pruebas y semen congelado) se imputaron a los procesos de forma directa. Partiendo del coste por unidad de consumo (fungible utilizado, prueba realizada o unidad de semen) y conociendo el número de procesos realizados, obtenemos el coste total por proceso. Los costes de fungibles específicos que se utilizan en procesos concretos se imputan según la actividad de cada proceso. Las pruebas previas a la inclusión en el tratamiento, comunes a todos los procesos (dos seminogramas con test de selección de espermatozoides móviles, serologías a los dos miembros de la pareja, analítica básica, cultivos cervicovaginales, histerosalpingografía y cariotipo) se realizan una vez por pareja, por lo que su coste se distribuye entre todos los ciclos realizados. Los costes de semen congelado se asignan por ciclo de IAD realizado, y los costes de quirófano por ciclo de FIV e ICSI, es decir, las TRA que hacen uso de estas instalaciones.

En 1998, 625 mujeres recibieron TRA en el HUVN, con una edad media (desviación estándar DE) de 32,77 (3,65) años, frente a 959 en 2003 con una edad media de 33,27 (3,57) años, sin que hubiera diferencias significativas en cuanto a la edad, las indicaciones y las pautas de tratamiento entre ambas poblaciones ($p > 0,01$).

En el año 2003, los costes específicos de las TRA (fungible específico, pruebas, semen y quirófano) suponen un 56,24% sobre el total, frente al 42,69% que representan los costes genéricos. Por tipo de gasto, el mayor porcentaje corresponde al de personal, con un 36,03%, seguido del fungible específico, con un 16%.

Los costes totales que suponen las técnicas de reproducción asistida (TRA) en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves en el año 2003 ascienden a 960.808,77 euros (tabla 2), lo que supone un incremento del 14,89% respecto a 1998, correspondiendo los mayores aumentos a fungible (250,16%) y costes indirectos (medicina preventiva y centros básicos con aumentos del 192,46 y el 58,12%, respectivamente). Los costes de quirófano, pruebas y semen se reducen en 2003 respecto a 1998 (-45,42; -35,08 y -26,65%, respectivamente).

Por proceso, ICSI supone la mayor parte del total de TRA, con un coste agregado de 605.570,31 euros (63,03% sobre el total), seguido de IAC, FIV y, finalmente, IAD. Respecto a 1998, el mayor incremento en los costes totales se observa en la técnica ICSI (572,85%), con un aumento también en el coste total de IAD-IU, aunque de forma más moderada (172,63%). El resto de procesos analizados ha seguido una tendencia contraria, con una disminución en su coste total.

En cuanto a la actividad, globalmente, el número de ciclos realizados ha aumentado en un 17,24%, correspondiendo los mayores aumentos a la técnica ICSI (885,42%) y a IAD-IU (196,55%). Por su parte, ha disminuido la actividad en IAC y FIV (-14,72 y -56,16%, respectivamente), desapareciendo las técnicas ciclo sin RA e IAD del catálogo de actividad realizadas por la URH-HUVN. En cuanto al número de partos, se observa un incremento del 67% para el conjunto de TRA, con un aumento en el número de partos en todas las técnicas excepto en FIV, que disminuye. El mayor incremento en número de partos se observa en la técnica ICSI, que pasa de solamente 8 partos al año en 1998 a 85 partos en 2003 (Tabla 23).

Si consideramos los costes unitarios por ciclo, se repite la situación anterior, donde en 2003 la ICSI es la técnica más costosa (1.280,28 euros), seguida de FIV (1.191,75 euros), IAD-IU (902,21 euros), mientras que la IAC el proceso de menor coste unitario (599,33 euros). En comparación con 1998, disminuye el coste unitario en todas las técnicas. Por su parte, los costes unitarios por parto siguen la misma tendencia, disminuyen en todas las técnicas, y esta disminución es especialmente acusada en el caso de la FIV, seguido de la IAC y la ICSI. En la Tabla 23 se presentan los costes unitarios por parto de cada técnica, donde podemos observar que las técnicas más eficientes en 2003 son las TRA avanzadas, esto es, FIV e ICSI (6.933,82 euros y 7.124,36 euros por parto, respectivamente). Se puede observar también que en 2003 es necesario un número menor de ciclos por parto que en 1998 en todas las TRA, lo que refleja un uso más eficiente de las técnicas (Tabla 26).

Tabla 24: Distribución de la actividad clínica

Proceso	1998					2003				
	Tiempo*	Actividad (ciclos)	"Otras"	Tiempo Total**	%	Tiempo*	Actividad (ciclos)	"Otras"	Tiempo Total**	%
Ciclo sin R.A.	80	96	19.323,81	27.004	11,83	-	-	0,00	0	0,00
IAC	65	394	79.308,15	104.918	45,96	45	336	70.575,77	85.696	30,96
IAD- IC	40	105	21.135,42	25.335	11,10	-	-	0,00	0	0,00
IAD + IU	65	29	5.837,40	7.722	3,38	45	86	18.064,04	21.934	7,92
FIV	125	146	29.388,30	47.638	20,87	105	64	13.443,00	20.163	7,28
ICSI	125	48	9.661,91	15.662	6,86	105	473	99.352,19	149.017	53,83

FIV: fertilización in vitro; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática; RA: reproducción asistida.

a Cálculo del tiempo empleado en cada ciclo: $(n.^{\circ} \text{ controles} \cdot \text{min}) + \text{tiempo inseminación}$. Fuente: Unidad de Reproducción Humana, Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
 b Incluye el tiempo empleado en el ciclo en sí mismo más otras actividades de la unidad de reproducción humana implicadas (visitas, cirugía, etc.), distribuido de forma ponderada según la actividad.

Tabla 25: Distribución de la actividad de laboratorio

TÉCNICA ^a	AF ¹	UPT ²	UPAL ³	1998				2003			
				Nº	“Otras”	TOTAL UPAL ^b	%	Nº	“Otras”	TOTAL UPAL ^b	%
IAC	0,3	23	23,3	351	18.282,37	26.461	42,73	298	12.387,61	19.331	21,99
IAD- IC	0,3	4,5	4,8	199	11.384,10	12.339	19,92	-	0,00	0	0,00
IAD + IU	0,3	27,5	27,8	26	1.487,37	2.210	3,57	74	5.351,32	7.409	8,43
FIV	1,5	76,5	78	112	6.173,40	14.909	24,07	51	2.179,57	6.158	7,01
ICSI	1,5	97,5	99	39	2.149,67	6.011	9,71	388	16.581,80	54.994	62,57

AF: actividad de facultativo; UPT: actividad/unidad de proceso técnico; UPAL: unidad de proceso asistencial de laboratorio

FIV: fertilización in vitro; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática.

a Ciclo sin reproducción asistida sin actividad de laboratorio.

b Incluye la actividad empleada en cada técnica en sí misma más la empleada en otras actividades relacionadas con esos procesos (pruebas) distribuida proporcionalmente a las técnicas de reproducción asistida según actividad. Las UPAL de congelación de semen se imputan exclusivamente a IAD en sus dos modalidades y las de congelación y descongelación de embriones a FIV e ICSI, según actividad.

Tabla 26: Costes específicos por proceso de técnica de reproducción asistida (costes unitarios por ciclo)

PROCESO	1998				2003			
	Fungible Específico	Semen	Pruebas	Quirófano	Fungible Específico	Semen	Pruebas	Quirófano*
Ciclo sin RA	-	-	210,35	-	-	-	-	-
IAC	5,48	-	210,35	-	4,52	-	196,68	-
IAD- IC	56,72	210,35	210,35	-	-	-	-	-
IAD-IU	5,59	210,35	210,35	-	4,52	240,4	196,68	-
FIV	142,28	-	210,35	417,88	204,56	-	196,68	113,45
ICSI	361,13	-	210,35	417,88	285,05	-	196,68	113,45

FIV: fertilización in vitro; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática; RA: reproducción asistida.

a Seminograma, test de selección de espermatozoides, serología, analítica básica, cultivo cervicovaginal, histerosalpingografía, cariotipo, ecografía.

b Coste de consulta de ginecología. Fuente: Catálogo de URV y Coan HyD del Hospital Universitario Virgen de las Nieves

La elevada homogeneidad de las poblaciones de estudio aporta gran transparencia a la interpretación de los resultados comparativos presentados relativos a costes, actividad y resultados de las TRA en el HUVN en 1998 y 2003.

La homogeneidad de la población incluida se justifica por la presencia de protocolos institucionales de inclusión de pacientes para la realización de las TRA. La población del estudio carece, pues, de la homogeneidad propia de un análisis muestral prospectivo, donde se aplican unos criterios de inclusión previos. La inclusión sistemática de todas las pacientes con TRA implica una limitación en cuanto a la homogeneidad de la población estudiada en ambos ejercicios, si bien consideramos que, dado el rigor con que se aplicaron los protocolos de inclusión en el programa y la estabilidad de los criterios aplicados en período de estudio, sus consecuencias deben ser mínimas.

La comparación de resultados de costes con otros trabajos es complicada debido a que la mayoría utiliza una metodología de cálculo de costes diferente. Además, son contrastables los resultados sobre las técnicas de IA (conyugal y de donante) y FIV, que son los procesos considerados en los estudios analizados. No obstante, consideramos de interés el análisis a la luz de otros resultados.

Al comparar el coste por proceso de IAC, el coste por ciclo en el HUVN es de 599,33 euros, frente a los 294,74 euros obtenidos en otro hospital público español (Matorras et al., 2001). No disponemos de datos españoles para comparar el coste por proceso de la IAD, aunque sí los podemos comparar con datos obtenidos en Holanda en 1995 (Goverde et al., 2000), resultando nuestros costes superiores (902,21 euros frente a un coste que oscila entre 515 y 583 euros, según realicen estimulación o no).

En cuanto al coste unitario de FIV, es el proceso de TRA más ampliamente analizado en el entorno nacional e internacional, con gran variabilidad de metodologías de cálculo de costes y de resultados. El coste de FIV en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves en 2003 es de 1.191,75 euros, superior a los costes obtenidos en otro hospital público español, con 736,85 euros por proceso de FIV (Matorras et al., 2001). Otros estudios obtienen costes mayores de 2.246,10-2.252,23 euros (Peinado y Peiró, 1997) y 601-2.404 euros (Balasch y Barri, 2001) por ciclo de FIV/ICSI.

En el ámbito internacional se encuentran costes superiores en Holanda (1.645 euros) (Goverde et al., 2000), Reino Unido (2.186,40 euros)(Daya et al., 2001), Italia (3.021 euros)(Mantovani et al., 1999), EE.UU. (entre 2.591 y 3.392 euros)(Silverberg et al., 2002) y Suecia (4.014,88 euros) (Granberg et al., 1995).

En general, se observa una valoración de costes por proceso en reproducción asistida que diferencia entre costes directos e indirectos, aunque con frecuencia se obvian los indirectos (salarios perdidos), sobre todo los intangibles (calidad de vida), de muy difícil cálculo. También los costes estructurales con frecuencia se excluyen de los cálculos, a pesar de que pueden representar el 10-25% del coste total (Arday, 2003). Con frecuencia, para simplificar los cálculos sólo se utiliza el coste del procedimiento, en la mayoría de los casos, de un ciclo de TRA. Sin embargo, se acepta que el coste verdadero debería incluir los costes estructurales clínicos, de equipamiento, de personal, etc., así como los costes laborales (días de trabajo perdidos por la pareja en tratamiento). Otro aspecto objeto de consideración cuando se calcula el coste para la sociedad de un embarazo logrado mediante TRA son los costes de los intentos fallidos (ciclos cancelados y ciclos que no terminan en embarazo, incluso aunque los embriones hayan sido transferidos).

A modo de conclusión, en el ámbito del HUVN pueden destacarse varios aspectos:

1. En comparación con los costes para los mismos procesos en 1998, el coste unitario por proceso (ciclo y parto) en TRA ha disminuido, lo que se atribuye a un triple efecto: de economía de escala, debido al aumento de la actividad (17%), un efecto aprendizaje en los profesionales de la unidad de reproducción humana, y a la consolidación en la práctica clínica de técnicas que en 1998 eran emergentes (p. ej., ICSI). Del análisis realizado, la diferencia fundamental detectada entre los años de estudio es la utilización de antagonistas en un 30% de ciclos FIV/ICSI en 2003; este fármaco no estaba disponible en 1998. No obstante, la reducción de costes no puede asociarse con este elemento por dos razones: en primer lugar, el coste de los antagonistas (Cetrorelix y Orgalutran) es superior al de los análogos (Procrin) y, además, este capítulo no afecta a los costes, pues los fármacos utilizados en TRA no se imputan a los costes del hospital, y la perspectiva del centro es la utilizada en este estudio. Las tasas de embarazo de la URH del HUVN son similares con ambos fármacos (López et al., 2004), lo que queda avalado por evidencia de calidad al respecto (Al Inany y Aboulghar, 2002; Ludwing et al., 2001; Olivennes et al., 2002).
2. La metodología de cálculo de costes utilizada permite identificar las causas de la diferencia de costes entre los años considerados. Los principales cambios los podemos clasificar en organizativos y tecnológicos. Entre los primeros podemos destacar dos: la disminución en los costes de quirófano, debido a la sustitución del uso de estas instalaciones por unas salas acondicionadas para la realización de estas intervenciones, y menos costosas que los quirófanos; y la supresión de la figura del jefe de sección. El cambio técnico tiene su reflejo en las diferencias en actividad por TRA entre ambos años, observándose que las técnicas de estimulación sin

reproducción asistida y de IAD-IC, en uso en 1998, no se realizan en 2003, debido a la sustitución por las técnicas IAC e IAD-IU, respectivamente, de mayor efectividad que las anteriores. El desuso de la técnica IAD-IC responde a evidencias sobre mejores resultados, en el donante, de la inseminación intrauterina respecto a la cervical (Goldberg et al., 1999). Razones organizativas también respaldan este cambio de estrategia: en la inseminación intrauterina se realiza un máximo de 4 ciclos, mientras que en la intracervical se realizan hasta 6 (Fontes et al., 2001), lo que, junto con la escasez de semen de donante por falta de donantes en nuestro medio, ha llevado a considerar que la estrategia más ahorradora de semen es la IAC-IU, manteniendo la misma efectividad. También se ha producido un aumento en el número de ciclos ICSI realizados, que han sustituido en gran parte la actividad en ciclos de FIV. Probablemente, esta sustitución se deba a que en 1998 la técnica ICSI estaba en fase de introducción, mientras que en la actualidad ya es una técnica ampliamente consolidada.

3. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, la variación acumulada del IPC durante el período 1998-2003 fue del 17,3%. Si aplicamos esta tasa de actualización a los datos de coste de 1998, el coste total de este ejercicio (980.951,72 euros) supera al coste total del año 2003 (960.808,77 euros). Lógicamente, este incremento derivado de la utilización de costes actualizados es de aplicación directa a los costes unitarios calculados tanto por ciclo (Tabla 22) como por parto (Tabla 23). Al operar con magnitudes monetarias equivalentes, las ganancias de eficiencia comentadas con anterioridad quedan notablemente amplificadas. La reducción del coste medio por parto pasa a ser de un 41,38% a lo largo del período, frente a la reducción del 31,24% resultante con los costes valorados en términos corrientes.

4. El caso de las TRA constituye un claro ejemplo de cómo los cambios en la estructura de costes de los servicios o unidades obedecen a la incorporación de nuevas tecnologías, bien de carácter técnico en la práctica clínica (nuevas técnicas) o bien de carácter organizativo (abandono del uso de quirófanos). Por lo tanto, desde un punto de vista retrospectivo, la evaluación de los costes totales de una unidad clínica requiere un análisis exhaustivo de los cambios (cuantitativos y cualitativos) producidos en su actividad. Desde la perspectiva planificadora, resulta sumamente útil estimar la repercusión en costes que tendrá la incorporación de una nueva técnica.

4.4.2 Evaluación Económica de las TRA [en España]¹⁵

La financiación de los recursos vinculados a las TRA en el marco de los presupuestos públicos refuerza la importancia de que la asignación de éstos sea óptima. Una de las principales aplicaciones de la evaluación económica de TRA se orienta a la justificación de la inclusión de estos tratamientos en los sistemas nacionales de salud. La disponibilidad de un tratamiento electivo como la TRA es altamente variable entre países (Mladovsky y Sorenson, 2010). Un abordaje de las TRA desde un enfoque exclusivo de coste-efectividad, excluiría sistemáticamente a las parejas con mal pronóstico y ello iría en contra del principio de equidad en el acceso a la atención sanitaria (Van Voorhis y Syrop, 2000). Los gobiernos deberían orientarse hacia medidas para minimizar gastos y desarrollar mecanismos que maximicen la eficiencia y equidad en el acceso a TRA. Todo ello incluiría una sensibilización hacia la prevención de posibles complicaciones garantizando la seguridad de los recién nacidos. Por ejemplo, con esta perspectiva, dado que la edad óptima para tener un hijo es alrededor de los 24 años, quizás deberían desarrollarse políticas que alentasen esta opción en vez de financiar TRA a mujeres con mal pronóstico reproductivo (Lampic et al., 2006; Mladovsky y Sorenson, 2010).

Desde el punto de vista del trato con los pacientes, es importante entender las diferencias entre eficacia (posibilidad de embarazo) y eficiencia (coste-efectividad). A veces, el empleo de técnicas de menor coste como la inseminación artificial intrauterina con semen conyugal (IAC-IU) frente a técnicas de fecundación in vitro (FIV), podría no compensar las molestias, desánimo y frustración de no conseguir embarazo tras sucesivos intentos. Otras veces, como en el factor masculino severo o la baja reserva folicular, no podemos obligar a la pareja a realizar técnicas más coste-efectivas como la inseminación artificial con semen de donante (IAD) o la donación de ovocitos, frente a la microinyección espermática (ICSI) y/o FIV con gametos propios, que suele ser la primera elección de casi todas las parejas dadas las implicaciones que tiene la aceptación de gametos donados.

En cualquier caso, la aceptabilidad de la financiación de TRA dependerá finalmente de la percepción de la esterilidad y de las TRA en una sociedad concreta. En este sentido, se ha demostrado que la disposición a pagar por un resultado óptimo es mayor que el coste real que supone un recién nacido vivo tras TRA (Granberg et al., 1995; Neumann y Johannesson, 1994; Palumbo et al., 2011; Ryan y Donaldson, 1996).

¹⁵ El desarrollo de este epígrafe se basa en Fontes, J., Navarro Espigares, J. L., Hernandez Torres, E., & Castilla Alcal, J. A. (2011). Farmacoeconomía de la Reproducción Humana: Evaluación Económica de las Técnicas de Reproducción Asistida. En Libro blanco sociosanitario la infertilidad en España: situación actual y perspectivas. Las Matas, Madrid: Imago Concept & Image Development.

El tratamiento de la esterilidad es complejo y de difícil valoración porque hay que considerar distintos contextos sanitarios (variaciones según países, coberturas públicas o privadas) y distintas circunstancias para cada TRA. Además, los tratamientos para la esterilidad tienen algunas características propias que determinan ciertas limitaciones en cuanto al abordaje de su análisis económico. Algunos de los puntos controvertidos para su correcta evaluación económica:

- Medidas de resultado: además de los resultados específicos de cada intervención y patología, en la mayoría de las evaluaciones económicas se incluye una medida de resultado común a todas ellas: los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados. En reproducción asistida, las medidas de efectividad se basan en el número de embarazos, partos o niños nacidos (Garceau et al., 2002), no siendo posible la valoración de esas intervenciones en términos de AVAC. Tal como plantea el NICE británico, no es lógico obtener AVAC a partir de nacimientos. Los AVAC pretenden capturar mejoras en la salud de los pacientes, por lo que no resultan adecuados para valorar nuevas vidas. Una nueva vida no es equivalente a una mejora en salud y no es posible mejorar la salud de alguien que aún no ha nacido mediante su concepción. Dicho de otra forma, el análisis coste-utilidad no tiene aplicación a la toma de decisiones en esterilidad donde las vidas no se salvan ni se mejoran, sino que se producen (National Collaborating Centre for Women's & Children's Health, 2004).
- Comparabilidad con otras prestaciones: la no aplicación de la medida de efectividad en AVAC a las TRA hace imposible la comparación de resultados de EETS de TRA con otras prestaciones.
- Establecimiento de un consenso en el nivel de coste-efectividad: para facilitar la toma de decisiones se han tomado unos límites para el ratio coste-efectividad incremental entre dos técnicas a partir del cual la decisión acerca de una tecnología concreta cambia. De forma general se acepta en España un coste mayor de unos 18.000 € por año de vida salvada y de 30.000 € por AVAC, pero en reproducción el objetivo no es ganar años de vida y además, las técnicas más complejas podrían aproximarse a ese coste por parto y de ellas resultan muchos años de vida.
- Técnica de referencia para la comparación: al ser la FIV el proceso más caro y estandarizado, ha sido utilizada como referente para los estudios económicos de las TRA, pero hacer coincidir TRA con FIV es un error que podría llevarnos a conclusiones incorrectas.

Es muy importante unificar criterios de trabajo y concretar objetivos, pues en caso contrario acumularemos estudios no comparables que confunden y dificultan avanzar hacia el entendimiento correcto del problema y hacia su adecuada solución.

En cuanto a la parte de valoración de costes, se pueden destacar las siguientes limitaciones:

- Los costes deben hacerse no por proceso, sino por producto (recién nacido sano en casa) y deberían considerar los costes derivados de complicaciones (Van Voorhis et al., 1997) como ingresos por SHEO, intervenciones quirúrgicas y atención por embarazo múltiple (una gestación triple tiene un coste 9-11 veces mayor que el de un embarazo simple).
- Costes indirectos. Aunque la mayoría de los autores no los consideran, también deberían tenerse en cuenta los costes asociados a pérdida de horas de trabajo (Neumann et al., 1994), desplazamientos y necesidad de alojamiento.
- Hay costes intangibles no abordados en los estudios socio-económicos (costes humanos y psicológicos derivados del tratamiento) que también son importantes.
- En general se obtienen costes medios, pero habría que considerar las distintas causas de esterilidad y las circunstancias de cada pareja (BOE, 2006; Mol et al., 2000; Philips et al., 2000). Cada TRA debería ser evaluada para cada factor causante de esterilidad, y dado que la edad de la mujer es un importante condicionante del resultado final, las distintas franjas etarias también deberían ser tenidas en cuenta para una evaluación correcta.
- Calcular coste-efectividad por estrategia terapéutica, no por ciclo. Cualquier técnica de RA debe analizar su efectividad tras varios ciclos calculando sus resultados mediante tablas de vida y expresándolos mediante tasas acumulativas de gestación

Todo lo anterior ratifica la importancia y necesidad de mantener registros homogéneos y actualizados que aporten la información suficiente para dar respuesta a los requerimientos señalados en los párrafos anteriores.

En España los trabajos para evaluar el coste y la eficiencia de las TRA (Barri et al., 2002, 2002; De la Fuente et al., 2007; Navarro Espigares et al., 2006; Peinado y Peiró, 1997; Romeu et al., 2003; Ruiz Balda et al., 2005) utilizan como variable de resultado de efectividad la obtención de embarazo. Un resumen de las principales características de estos trabajos se presenta en la Tabla 27.

De los análisis coste-efectividad identificados, dos de ellos se centran en la comparación de hMG versus FSH (Peinado y Peiró, 1997; Ruiz Balda et al., 2005), mientras que los tres restantes

analizan FSH recombinante (rFSH) frente a urinaria (uFSH) (Balasch y Barri, 2001; Barri et al., 2002; Romeu et al., 2003).

- De la comparación entre hMG y FSH los resultados no son concluyentes, ya que mientras en el estudio de Peinado y Peiró el mejor ratio coste/efectividad se obtiene para hMG combinada con análogos de la GnRH (Peinado y Peiró, 1997), en el estudio posterior de Ruiz Balda la hMG es más coste-efectiva en la obtención de embarazo en mujeres menores de 36 años y menos coste-efectiva para conseguir embarazo en mujeres mayores de 36 años y para alcanzar el parto en todos los grupos de edad (Ruiz Balda et al., 2005).
- No encontramos esta ambigüedad de resultados en la comparación de uFSH frente a rFSH, con una dominancia del preparado recombinante en todos los estudios identificados (Balasch y Barri, 2001; Barri et al., 2002; Gallego et al., 2003; Romeu et al., 2003).
- En los aspectos metodológicos destacar que todos los estudios de coste-efectividad excepto el de Peinado y Peiró aplican técnicas de modelización de Markov con análisis de Monte-Carlo (Rodríguez Barrios, 2004).

En cuanto a los análisis de costes, tanto un trabajo realizado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (Expósito et al., 2000) como otro del Hospital de Cruces de Bilbao (Matorras et al., 2001) llegan a las mismas conclusiones utilizando metodología diferente e incluyendo el gasto derivado de la medicación: el coste de una FIV en el año 1998 y sin incluir gastos derivados del parto es comparable al de 5 IAC-IU y el de una ICSI a 7 IAC-IU. El coste sería aproximadamente de unos 811 € actuales para la FIV y 1.112 € para la ICSI, comparable a otros procesos ginecológicos como parto vaginal, quiste de ovario o histerectomía y significativamente menor que el comunicado en trabajos clásicos como el de Neuman y colaboradores (Neumann y Johannesson, 1994), posiblemente porque el 58% del coste recae en gastos de personal y los sueldos de los profesionales españoles son más bajos que en otros países. Además, el artículo no considera el coste de la atención continuada de fines de semana y festivos. El coste por parto ofrecía una mejor relación para las técnicas más sencillas que para las más complejas. Así la inseminación intracervical con semen de donante (IAD-IC) con ciclo natural sin estimular presentaba la mejor relación (4.325 € por parto) mientras que la FIV era la peor (17.858 € por parto).

La gran mayoría de los trabajos sobre coste-efectividad de las TRA consideran solo el coste directo del procedimiento, sin considerar los costes estructurales o intermedios que como

hemos dicho tienen también una gran importancia. Por eso es interesante el trabajo realizado por Navarro y colaboradores (Navarro Espigares et al., 2006) donde son tenidos en cuenta y además comparados en un mismo hospital público de nuestro país entre los años 1998 y 2003. Se aprecia como la actividad de RA y los costes evolucionan de forma distinta: se incrementa la actividad global en más de un 17% (más de un 800% la ICSI) a la vez que disminuye el coste de todos los procesos por ciclo y por embarazo, convirtiéndolos en más eficientes y necesitando menos ciclos para conseguir un recién nacido vivo. Por un lado, las mejoras organizativas permiten prescindir de quirófanos, con lo cual se abaratan costes y se mejoran resultados. Por otro lado, el aprendizaje y experiencia hacen abandonar técnicas y actitudes menos eficientes, consolidando a las de mayor eficiencia y rentabilizando los recursos disponibles (abandono de test postcoito, laparoscopias diagnósticas y biopsias de endometrio de forma rutinaria, realización de 4 ciclos de inseminación intrauterina con semen de donante (IAD-IU) en vez de 6 ciclos de IAD-IC, desarrollo de ICSI como principal técnica de FIV, limitación de los controles de estradiol sérico e incremento de protocolos con antagonistas de la GnRH que reducen el número de controles por ciclo y el consumo de gonadotrofinas).

En otro estudio de Palumbo y colaboradores realizado en siete centros de reproducción asistida privados de nuestro país (Palumbo et al., 2011), los autores demuestran como los pacientes asumirían un incremento del coste del proceso para conseguir una mejora del 1-2% de efectividad, siendo estas características los dos principales determinantes a la hora de tomar decisiones, por encima incluso de la seguridad y de la información recibida por parte de los profesionales médicos.

La consideración del requisito de eficiencia como una cuarta garantía/barrera a la introducción en el mercado de nuevas tecnologías médicas pasa por la generalización de estudios de evaluación económica de las mismas. La realización de estos estudios cobra especial relevancia en el caso de tratamientos electivos y altamente avanzados como las TRA, ya que la propia justificación de su inclusión entre las coberturas del sistema sanitario público pasa por demostrar su eficiencia y sostenibilidad presupuestaria. En cualquier caso, la cobertura pública de estos tratamientos depende de la idiosincrasia de una sociedad y de la aceptabilidad de estos tratamientos.

En nuestro país, con una cobertura pública muy completa, el 75% de la actividad de reproducción asistida se realiza en el sector privado (Matorras, 2005; Pennings, 2004), pero la carencia de un registro de actividad completo como ocurre en EE.UU. o en algunos países europeos dificulta la extracción de resultados. Un reciente trabajo realizado por Castilla y

colaboradores (Castilla Alcalá et al., 2009) determina que los centros públicos presentan un número de embarazos menor con tasa de múltiples más reducida que los centros privados. Posiblemente a medida que se incrementa la cobertura de un sistema sanitario, sea necesario realizar un mayor control de la actividad realizada y de las complicaciones derivadas de ella, aún a costa de asumir una disminución de la efectividad de las distintas TRA (Navarro Espigares et al., 2008). Habría que dilucidar si la mayor eficiencia de los ciclos realizados en la medicina privada se debe a medidas de actuación distintas o a un mejor pronóstico reproductivo de las pacientes allí atendidas. El efecto negativo de las listas de espera y los mejores índices de salud de pacientes con mayor nivel socio-económico que son tratados en centros privados, podrían estar influyendo en los resultados finales.

Es por ello muy importante establecer cuál es el sistema más eficiente para realizar FIV, y si bien siempre se tratará de un proceso caro con unos resultados no siempre positivos, determinados planteamientos pueden ayudar a rentabilizarlo. Van der Laan B y colaboradores (VanderLaan et al., 1996) establecen que el sistema con mejor relación coste-efectividad sería una combinación entre obstetra-ginecólogo general y el subespecialista de reproducción, a quien serían remitidas las parejas, en caso de no conseguir embarazo en un tiempo determinado, después de estudiarlas y tratarlas en los primeros escalones del sistema. Sin embargo, la realidad en nuestro medio es que la coordinación es difícil y no siempre posible, por lo que muchas veces retrasa la atención adecuada y producen abandonos tras haberse generado un gasto, aunque más tarde se inicie de nuevo el procedimiento. Todo ello consume más recursos y reduce la eficiencia de un tratamiento al haberse agravado las patologías y aumentado la edad.

Tabla 27: Estudios farmacoeconómicos de TRA realizados en España

N*	Año	Tipo Estudio**	TRA	Objeto Evaluación	Medida Efectividad	Fuentes de datos	Análisis	Resultados (€)
1	1997	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: HMG, FSH, HMG+GnRH α , FSH+GnRH α	Embarazo Evolutivo	Efectividad: literatura Costes: PVP fármacos, encuesta centros privados	Determinista	RCEI HMG=0 FSH=3.274 HMG+=2.204 FSH+=2.999
2	2001	AC	IA, FIV	Coste proceso con FSH	-	Costes y registros del centro	Determinista	Coste ciclo IA=294,74 FIV=736,85
3	2001	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: rFSH, uFSH	Embarazo	Efectividad: literatura Costes: PVP fármacos, supuestos	Markov-Monte Carlo	Coste embarazo rFSH=13.877,30 uFSH=15.051,26
4	2002	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: rFSH, uFSH	Embarazo + 12 semanas	Literatura	Markov-Monte Carlo	Coste embarazo rFSH=19.739 uFSH=20.467
5	2003	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: rFSH, uFSH	Embarazo	Efectividad: literatura, registro Catalán de RA, opinión expertos Costes: encuesta clínicas	Markov-Monte Carlo	Coste embarazo rFSH=12.791 uFSH=13.007
6	2005	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: rFSH, hMG	Embarazo, parto	Literatura	Markov-Monte Carlo	Coste embarazo; Coste por parto => 36 años (FSH): 25.686,50; 45.784,68 =>36 años (HMG): 28.239,30; 61.510,59 < 36 (FSH): 18.271,48; 30.615,55 < 36 (HMG): 17.766,23; 32.589,13
7	2006	AC	IA, FIV/ICSI	Coste proceso	-	Costes y registros del centro	Determinista	Coste ciclo 1998; 2003 Ciclo sin RA= 652,65; 0 IAC= 776,92; 599,33 IAD-IC= 1.059,15; 0 IAD-IU= 980,73; 902,21 FIV= 1.629,54; 1.191,75 ICSI= 1.873,93; 1.280,28
8	2007	AC	IAI	Fármacos EOC: Menopur®	Saco gestacional y embrión con latido	Efectividad: Estudio Clínico fase IV Costes: PVP fármacos	Determinista	Coste embarazo IAC=1.917 IAD=829

*Se recoge la referencia completa del trabajo en el anexo 1

**EE-ACE: Evaluación Económica, Análisis Coste Efectividad; AC: Análisis de Costes

Estudios incluidos en la revisión:

1. J. A. Peinado y S. Peiró, «Análisis coste efectividad de la reproducción asistida», Revista de Administración Sanitaria 1, n.o 4 (1997): 659-78.
2. R. Matorras, A. Valladolid, y F. J. Rodríguez-Escudero, «El coste de las técnicas de reproducción asistida en el sistema público de salud. Experiencia en el hospital de Cruces.», Revista Iberoamericana de Fertilidad 18, n.o 3 (2001): 146-50.
3. J. Balasch y P. N. Barri, «Reflections on the cost-effectiveness of recombinant FSH in assisted reproduction. The clinician's perspective», Journal of Assisted Reproduction and Genetics 18, n.o 2 (2001): 45-55.
4. PN Barri et al., «Coste-efectividad de la hormona folículo-estimulante recombinante y urinaria en las técnicas de reproducción asistida en el sector sanitario privado español», Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana 19, n.o 3 (2002): 195-202.
5. Romeu et al., «Cost-Effectiveness of Recombinant Versus Urinary Follicle-Stimulating Hormone in Assisted Reproduction Techniques in the Spanish Public Health Care System», Journal of Assisted Reproduction and Genetics 20, n.o 8 (2003): 294-300.
6. J. A. Ruiz Balda, J. M. López, y L. Prieto, «Estudio de coste-efectividad de las técnicas de reproducción asistida en España», Revista Española de Economía de la Salud 4, n.o 2 (2005): 96-102.
7. José Luis Navarro Espigares et al., «Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público», Gaceta Sanitaria 20, n.o 5 (2006): 382-91.
8. A De la Fuente et al., «Evaluación de la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la gonadotropina menopáusica humana altamente purificada: Estudio de uso con Menopur® en Inseminación Artificial Intrauterina (IAC/IAD)», Revista Iberoamericana de Infertilidad 24, n.o 6 (2007): 363-76.

4.4.3 Análisis coste-efectividad de una estrategia de transferencia con un solo embrión frente a transferencia con dos embriones¹⁶

Las tasas de embarazo y nacidos vivos después de la fecundación in vitro (FIV) han aumentado constantemente en las últimas dos décadas (Dixon et al., 2008) y desde el primer nacimiento así logrado en 1978, la FIV se ha convertido en un pilar del tratamiento de la infertilidad en todo el mundo. Hasta la fecha, aproximadamente un millón de bebés han sido concebidos mediante el procedimiento de FIV, y más del 50% de los pacientes con FIV de menos de 35 años de edad ya logran el embarazo. Con la consolidación de los resultados obtenidos por esta técnica, la innovación en el campo de la reproducción asistida se centra ahora en cuestiones de calidad y se hace especial hincapié en la reducción de los efectos iatrogénicos del tratamiento. Existe un consenso general de que el principal efecto iatrogénico, y el que genera los mayores costes, tanto a corto como a largo plazo, es el parto múltiple. Diversos estudios han puesto de manifiesto el desarrollo menos favorable de los niños nacidos por técnicas de RA en comparación con los que se conciben naturalmente y, en la mayoría de los casos, la diferencia es atribuible al mayor porcentaje de embarazos múltiples (Helmerhorst et al., 2004). Se acepta que restringir el número de embriones transferidos es el medio más eficaz para reducir la tasa de nacimientos múltiples.

Limitar a dos el número de embriones por transferencia ha reducido significativamente la incidencia de embarazos de alto orden (tres o más fetos) sin reducir la eficacia del tratamiento, es decir, las tasas de embarazo y natalidad después de la FIV permanecen sin cambios (Dowling-Lacey et al., 2007; Luceño et al., 2010; Templeton y Morris, 1998). Estrategias destinadas a reducir los nacimientos gemelares, como la transferencia de un solo embrión (eSET) son cada vez más frecuentes (Vilks et al., 1999), aunque su consolidación sigue siendo cierta controversia (ASRM, 2012; Gleicher, 2013; Gleicher y Barad, 2006). A pesar de que eSET efectivamente reduce la tasa de nacimientos de gemelos, no está tan claro si mantiene la eficacia, ya que se requieren más ciclos para obtener resultados similares.

Los estudios de coste-efectividad, en los que se compara un ciclo de eSET fresco con un ciclo de transferencia de doble embrión (DET), han demostrado que el eSET es menos eficaz pero también menos costoso, debido principalmente a menores costes neonatales derivados de la menor tasa de nacimientos gemelares (Dixon et al., 2008; Fiddlers et al., 2006; Gerris et al.,

¹⁶ El desarrollo de este epígrafe se basa en Hernández Torres, E., Navarro-Espigares, J. L., Clavero, A., López-Regalado, M., Camacho-Ballesta, J. A., Onieva-García, M., Castilla, J. A. (2015). Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertility and Sterility*, 103(3), 699-706.

2004; Wølnner-Hanssen y Rydhstroem, 1998). Este menor coste compensaría la necesidad de realizar más ciclos para aumentar las tasas de embarazo. Diferentes estudios comparativos de la efectividad de dos ciclos frescos de eSET (Lukassen et al., 2005) o un ciclo de eSET fresco más un congelado eSET (Dixon et al., 2008; Kjellberg et al., 2006) versus DET han obtenido resultados mixtos, debido en gran medida a diferencias metodológicas en el cálculo de costes.

A continuación se presentan los resultados de un análisis de eficiencia, desde el punto de vista de coste-efectividad, de ciclos FIV-ICSI en los que se realiza una transferencia electiva de embrión único y, si no se consigue embarazo, realizar otra transferencia de 1 embrión crio conservado (eSET + eSFET), frente a una doble transferencia de embriones (DET) (Hernández Torres et al., 2015).

Se realizó un análisis de coste-efectividad utilizando los resultados de un ensayo clínico prospectivo (NCT 01909570) (López-Regalado et al., 2014). La información sobre el tratamiento de RA se recopiló en una base de datos específicamente diseñada para este estudio. Después de la fecha de parto estimada, se telefoneó a los pacientes para obtener información sobre el parto y cualquier complicación que hubiera ocurrido durante el embarazo, el parto y el período posnatal. La medida de efectividad utilizada es la tasa de partos de nacidos vivos (LBDR).

El análisis de costes se realizó desde la perspectiva del sistema de salud, incluyendo los costes médicos directos asociados con el tratamiento de RA, el embarazo, el parto y la atención neonatal. Los costes médicos directos incluyen los costes hospitalarios del tratamiento de RA (diagnóstico, controles, monitorización, punción, transferencia de embriones, laboratorio de RA y vitrificación-conservación-desvitrificación embrionaria) y la medicación requerida durante el período de estimulación ovárica. El seguimiento del embarazo se evaluó de acuerdo con el Proceso Asistencial Integrado Embarazo, parto y puerperio de la Junta de Andalucía (Dueñas Díez et al., 2005).

Los partos, vaginales o mediante cesárea, se valoraron por el correspondiente Grupo Relacionado por el Diagnóstico (GRD) independientemente del número de niños nacidos en cada caso: GRD 373 "Parto vaginal no complicado" y GRD 371 "Cesárea no complicada", respectivamente. El consumo de recursos del recién nacido se evaluó de acuerdo con los GRD siguientes, teniendo en cuenta el peso al nacer: GRD 604 "Neonato, peso al nacer 750-999 gr, nacidos vivos"; GRD 607 "Neonato, peso al nacer 1,0-1,5 kg, sin intervención significativa, nacimiento vivo"; GRD 614 "Neonato, peso al nacer 1,5-2,0 kg, sin intervención significativa, presentando otros problemas"; GRD 621 "Neonato, peso al nacer 2.0-2.5kg, sin intervención significativa, presentando otros problemas". Si el bebé tenía un peso al nacer superior a 2,5 Kg

se asumió que no había ningún coste adicional asociado. También se tuvieron en cuenta la presencia de complicaciones en cualquier momento durante el seguimiento del tratamiento, siendo los más importantes el síndrome de hiperestimulación ovárica, las emergencias derivadas del aborto espontáneo y el riesgo de parto prematuro.

La información de costes para la evaluación económica de los recursos consumidos se obtuvo del Sistema Integrado de Gestión Logística del Servicio Andaluz de Salud, del Sistema de Contabilidad Analítica del Servicio Andaluz de Salud y de los precios de compra de la medicación adquirida por el hospital.

El análisis de coste-efectividad realizado en este estudio compara el LBDR después de la FIV y el coste unitario por paciente, para la opción eSET + eSFET versus la opción DET. El resultado del análisis se resume en la relación coste-efectividad incremental, que se obtiene aplicando la fórmula: $[(\text{Coste medio DET} - \text{Coste medio SET}) / (\% \text{ nacidos vivos DET} - \% \text{ nacidos vivos SET})]$ (Drummond y McGuire, 2001). Los resultados del estudio clínico, el “caso basal”, se sometieron a un análisis de sensibilidad, de acuerdo con las directrices para las evaluaciones económicas de las intervenciones sanitarias (Husereau et al., 2013; López Bastida et al., 2010). Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico mediante el método de muestreo con reemplazo (*bootstrap*) y la curva de aceptabilidad de coste-efectividad (CEAC).

El *bootstrap* consiste en construir una estimación empírica de una distribución de la muestra mediante remuestreo con reemplazo de los datos originales. En el caso descrito, se realizaron 1000 remuestreos. El resultado obtenido de cada remuestreo se resume como una relación coste-efectividad incremental. A partir de estos resultados, se obtienen el plano de coste-efectividad y la curva de aceptabilidad. El primero es una representación en un plano del coste incremental y la efectividad incremental de cada simulación. La CEAC se deriva de un cálculo del porcentaje de simulaciones en las que la alternativa considerada tiene una relación coste-efectividad incremental dentro de un umbral determinado para diferentes valores de esta ratio y resume la evidencia de una intervención coste-efectiva (aceptable) para diferentes valores potenciales de la regla de decisión (O’Brien et al., 1994; Van Hout et al., 1994).

Debido a que el tiempo de estudio es menor de 1 año, no se aplica el descuento.

La tasa de embarazo por ciclo fue del 49,12% en el grupo eSET + eSFET y del 46,88% en el grupo DET (Tabla 28). Se produjeron nueve abortos, seis en el grupo eSET + eSFET y tres en el grupo DET, por lo que el LBDR fue 38,60% y 42,19% en los grupos eSET + eSFET y DET, respectivamente. Esta diferencia estaba en el límite de significación estadística. La tasa de nacimientos múltiples fue del 25,93% en el grupo DET, y no hubo nacimientos gemelos en el grupo eSET + eSFET.

Tabla 28: Principales resultados clínicos

	eSET N (%)	DET N (%)	p
N	57	64	
Embarazos	28/57 (49,12%)	30/64 (46,88%)	0,957
Abortos	6/28 (21,43%)	3/30 (10,00%)	0,351
Partos (LBDR)	22/57 (38,60%)	27/64 (42,19%)	0,687
Únicos	22/22 (100%)	20/27 (74,07%)	<0,010
Múltiples	0 (0,00%)	7 (25,93%)	

En la Tabla 29 se presentan los costes unitarios utilizados en el análisis de coste-efectividad, distinguiendo los costes estrictamente atribuibles a RA de aquellos relacionados con el embarazo, el aborto (en su caso), el parto y los costes neonatales (según el peso al nacer) en cualquier etapa del tratamiento. El coste medio por paciente fue de 5.832,34 euros (IC del 95%: 3227,24 - 9934,60) en el grupo eSET + eSFET y 5 562,29 euros (IC del 95%: 2877,45 - 14766,11) en el grupo DET. Esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos en este estudio clínico indican que eSET + eSFET y DET son similares en términos de coste y efectividad. La Ilustración 18 muestra en el plano de coste-efectividad los resultados del estudio clínico (resultado determinístico) y 1000 replicaciones de *bootstrap*, comparando eSET + eSFET y DET. El resultado determinista se localiza en el cuadrante 2, cerca del eje horizontal. En cuanto a los resultados probabilísticos, el 32,20% de las repeticiones se localizan en el cuadrante 3, donde la estrategia eSET + eSFET es menos eficaz, pero también menos costosa que la DET. El 41% de las repeticiones se localizan en el cuadrante 2, con un mayor coste y menor efectividad para eSET + eSFET, en comparación con DET. Finalmente, el 21,10% y el 5,70% de los casos se localizan en el cuadrante 1 (mayor efectividad y mayor coste de eSET + eSFET frente a DET) y el cuadrante 4 (mayor efectividad y menor coste de eSET + eSFET versus DET), respectivamente.

La Ilustración 19 muestra la curva de aceptabilidad de coste efectividad incremental. Se puede ver que la probabilidad de que un eSET + eSFET sea rentable es inferior al 50% para todos los umbrales, alcanzando el valor mínimo en torno a 5.000 €, con una probabilidad del 20% de lograr rentabilidad.

La Ilustración 20 presenta los resultados de este estudio en comparación con los reportados en investigaciones anteriores similares, en términos de efectividad, costes y coste-efectividad.

Tabla 29: Costes unitarios y promedio por protocolo de transferencia

Procedimiento	Coste- Unitario (€)	eSET (N=57)		DET (N=64)	
		Unidades	Costes (€)	Unidades	Costes (€)
Coste promedio por procedimiento			5.832,34		5.562,29
<u>Costes de TRA</u>			3.471,36		3.175,75
Test Diagnóstico	347,50	57		64	
Monitorización de la estimulación ovárica	146,32	114		128	
Medicamentos para la estimulación ovárica	962,49	57		64	
Extracción de óvulos	146,32	57		64	
Laboratorio FIV/ICSI	1.243,15	57		64	
Transferencia Embriones	146,32	95		64	
Laboratorio crio biología	124	57		0	
Medicamentos para ciclo de crio transferencia	230	57		0	
<u>Embarazo</u>			464,23		618,77
Único	1.202,78	22		20	
Gemelar	2.220,76	0		7	
<u>Aborto</u>	2.158,84	5	189,37	3	101,20
<u>Parto</u>			1.038,00		981,33
Vaginal	732,00	11		16	
Cesárea	1.344,00	11		11	
<u>Costes neonatales según peso neonatal</u>			1.279,69		1.161
Peso < 1000gr	132.467,10	0		0	
Peso 1000-1500 gr	58.523,27	1		0	
Peso 1500-2000 gr	10.355,62	0		3	
Peso 2000-2500 gr	4.806,43	3		9	
Peso > 2500 gr	0,00	18		22	
<u>Complicaciones</u>			27,06		91,26
Síndrome de Hiperestimulación Ovárica	1.755,16	0		2	
Amezaza de aborto	1.542,34	1		0	
Amenaza de parto prematuro	679,42	0		3	

Costes 2012.

Ilustración 18: Plano de Coste-Efectividad

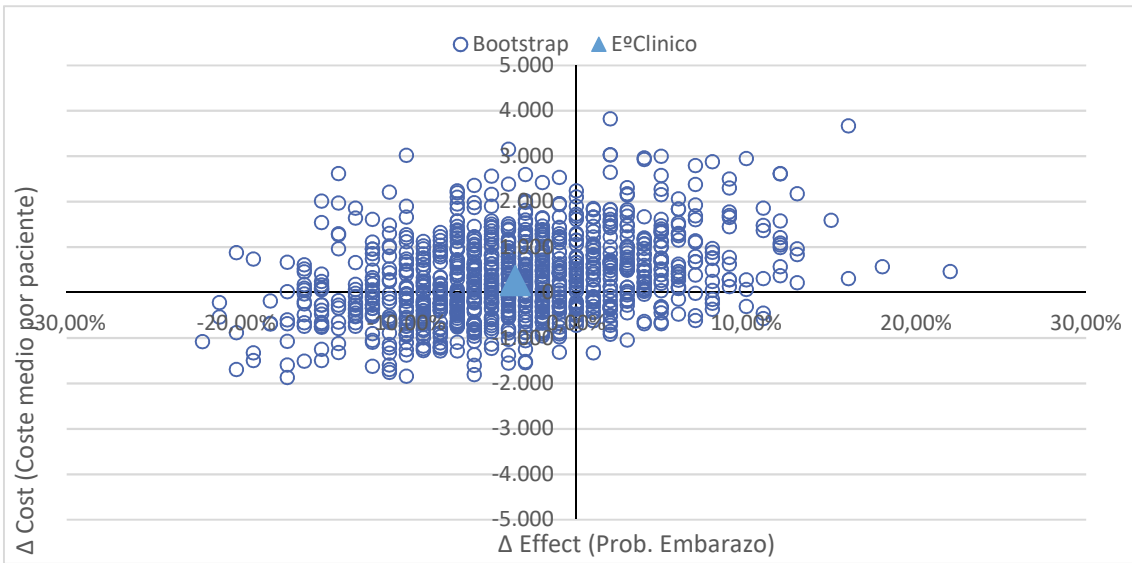


Ilustración 19: Curva de Aceptabilidad de Coste-Efectividad

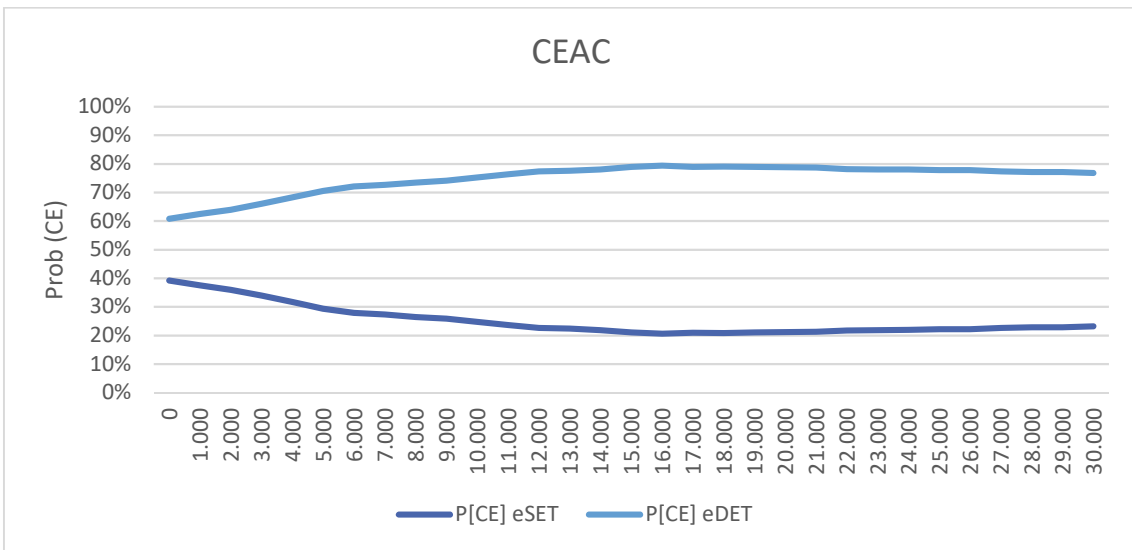
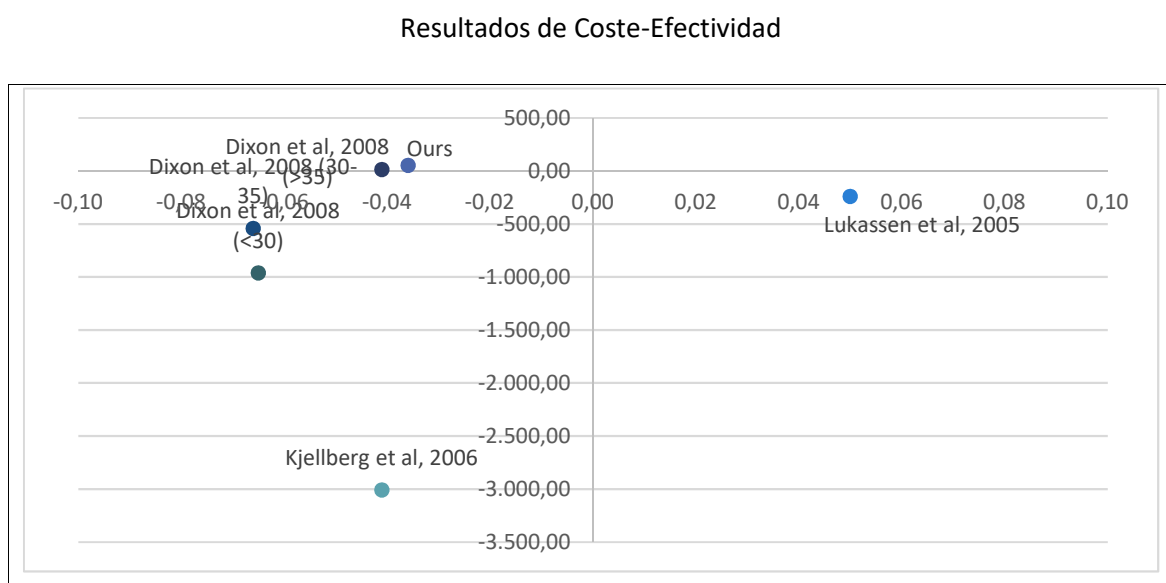
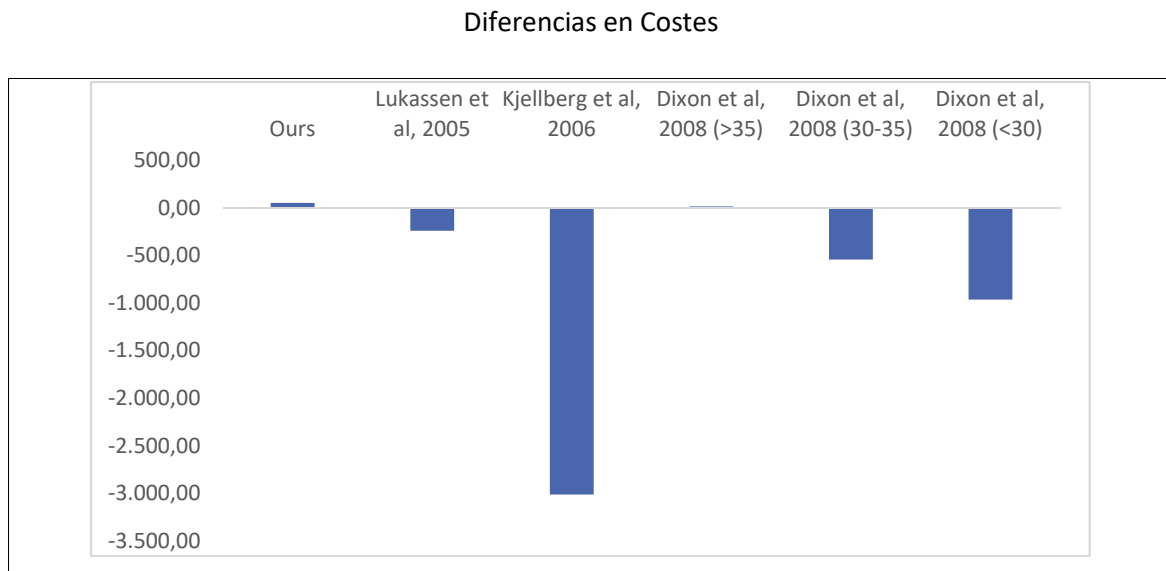
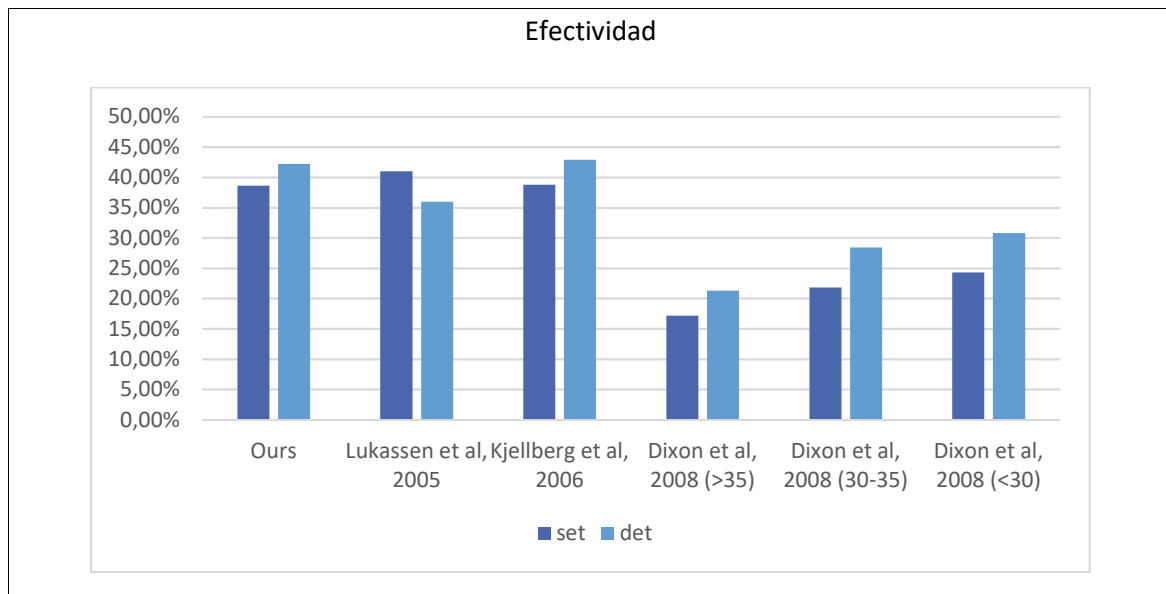


Ilustración 20: Comparación de diferentes estudios en términos de efectividad, diferencias en costs y coste-efectividad



Este estudio, comparando una estrategia de 1 ciclo de eSET más un segundo de eSFET frente a uno de DET, confirma la ausencia de diferencias significativas en la eficacia y los costes entre los dos grupos de tratamiento. El resultado no se presenta en términos de una relación coste-efectividad incremental, ya que los resultados del estudio no indican ninguna alternativa más eficaz a un coste más alto que el otro y, por lo tanto, no tiene sentido calcular esta relación. El análisis de sensibilidad probabilístico realizado mediante *bootstrap* muestra unos resultados muy homogéneos en la mayoría de las réplicas. La curva de aceptabilidad de coste-efectividad resume los resultados del plano de coste-efectividad y muestra que para cualquier valor umbral de coste por LBDR adicional la probabilidad de que el eSET sea coste-efectivo no alcanza el 50% y siempre está por debajo de la probabilidad de que la DET sea coste-efectiva.

Un hallazgo significativo de este estudio clínico es la baja incidencia de bebés de muy bajo peso al nacer. El peso al nacer es uno de los principales determinantes de los costes asociados con RA, y en el presente estudio sólo un niño pesaba menos de 1,5 kg al nacer. Este nacimiento correspondía al grupo eSET + eSFET, y tuvo un fuerte impacto en los costes calculados para este grupo, que fueron transferidos al análisis de sensibilidad mediante *bootstrap*. Muchos estudios han observado la mayor incidencia de complicaciones de parto después de los embarazos obtenidos por FIV, en comparación con los logrados por concepción natural, con evidencia de un aumento de los riesgos en los embarazos de FIV, tanto para gemelos como para los nacimientos únicos. Las características de la pareja, en cuanto a fertilidad o tratamiento de fertilidad recibido, también parecen influir en el embarazo y el parto (Allen et al., 2006; De Geyter et al., 2006; Klemetti et al., 2002; Koivurova et al., 2002; Koudstaal et al., 2000b, 2000a; Tomic y Tomic, 2011).

Los resultados de nuestro estudio, con igual efectividad y menor incidencia de nacimientos múltiples, son acordes con dos metanálisis recientes (McLernon et al., 2010; Pandian et al., 2013) y con Kjellberg (Kjellberg et al., 2006), con tasas de parto con recién nacido vivo de alrededor del 38% y 42% para eSET y DET, respectivamente. Lukassen (Lukassen et al., 2005) arrojó valores globales similares, aunque con eSET más eficaz que DET. Por su parte Dixon halló menores niveles de efectividad en ambos grupos de tratamiento, para todos los grupos de edad (Dixon et al., 2008). Esta diferencia podría haber surgido porque este último estudio no seleccionó pacientes con buen pronóstico.

La comparación de costes entre diferentes estudios es un tema complejo debido a diferencias de contexto (países), unidades monetarias y escalas de tiempo, pero podemos comparar las diferencias y similitudes observadas entre los dos grupos de tratamiento en los diferentes

análisis realizados. En todos los casos, excepto en nuestro propio estudio, eSET presenta un coste menor que DET, aunque esta diferencia es poco significativa, excepto en el caso de Kjellberg (Kjellberg et al., 2006), donde se encontró DET más de 3000 € más costoso que eSET (Ilustración 20). Este estudio, a diferencia de los otros, incluye los costes de productividad asociados con el permiso de maternidad después del parto.

En cuanto a los resultados de coste-efectividad, estudios previos coinciden en que este criterio no determina la estrategia de elección, con pequeñas diferencias en este aspecto (Dixon et al., 2008; Lukassen et al., 2005). Sin embargo, Kjellberg (Kjellberg et al., 2006) se refiere a eSET como una estrategia preferible a DET, debido a las diferencias de costes mencionadas anteriormente entre las dos estrategias debido a las pérdidas de productividad. Una revisión de las evaluaciones económicas de SET versus DET concluyó que, desde un punto de vista de coste-efectividad, el SET combinado con ciclos congelados y descongelados es preferible en pacientes con buen pronóstico (Fiddlers et al., 2007). Sin embargo, esta revisión incluyó diferentes estrategias eSET, mientras que en nuestro estudio el protocolo analizado es exclusivamente eSET + eSFET. La neutralidad de los argumentos basados en la rentabilidad de eSET versus DET, derivada de las diferencias relativamente poco significativas encontradas, orienta el debate hacia otros temas. Los proponentes de eSET argumentan que SET evita los muy altos costes a largo plazo resultantes del aumento de la morbilidad de los gemelos después del nacimiento, sin experimentar ninguna reducción significativa en las tasas de embarazo (Bergh, 2005; Scotland et al., 2006). Mientras tanto, posturas contrarias a este enfoque argumentan que las menores tasas de embarazo hacen necesario aumentar el número de ciclos realizados (Gleicher y Barad, 2006).

La aplicabilidad de los estudios anteriores a la práctica clínica en FIV ha sido cuestionada, sobre la base de la falta de representatividad de los protocolos clínicos evaluados (van Heesch MM et al., 2010). Hasta el momento, la investigación sobre los resultados a largo plazo de los gemelos y los partos únicos después de FIV se considera escasa e inconclusa, con pocos análisis realizados por grupos de edad específicos, utilizando el LBDR como medida de resultado y con un horizonte temporal limitado para el análisis de complicaciones y de costes (De Sutter et al., 2002). Sin embargo, estos protocolos pueden considerarse como parte del plan habitual de tratamiento para pacientes con FIV, y proporcionan información útil para un posible rediseño de los programas de tratamiento.

Por otra parte, la dificultad de realizar estudios clínicos capaces de responder satisfactoriamente a los problemas de diseño mencionados anteriormente ha estimulado la aplicación de modelos

de decisión analíticos para posibilitar la comparación de los resultados con un amplio horizonte temporal y numerosas alternativas de tratamiento (Dixon et al., 2008; Drummond et al., 2005; Fiddelers et al., 2009). Otro factor a tener en cuenta en cuanto a la aplicabilidad de los resultados es su robustez, en la medida en que, si algunas condiciones cambian, el resultado debe ser el mismo. El *bootstrapping* no paramétrico se utiliza comúnmente para caracterizar esta incertidumbre cuando hay disponibilidad de datos nivel de paciente sobre costes y efectividad, lo que aporta confianza en los resultados de coste-efectividad (Navarro Espigares et al., 2008; van Heesch MM et al., 2010).

La estrategia de transferencia de embriones varía mucho entre los diferentes países y está influenciada por varios factores, como el tipo de sistema de salud, la obligatoriedad de cobertura de FIV, las poblaciones de pacientes, la legislación, las guías de práctica clínica y factores culturales (ASRM, 2012; Chambers et al., 2014). Los países nórdicos, considerados líderes mundiales en TRA, realizan SET en el 56% de los ciclos de tratamiento de embriones frescos en comparación con el 13% en los Estados Unidos (Karlstrom y Bergh, 2007). Hasta la fecha, las experiencias más representativas de los programas de promoción de la estrategia SET a nivel internacional son las de Suecia (Gerris, 2007) y Bélgica (Gerris, 2004; Kupka et al., 2014; Peeraer et al., 2013), que han dado resultados muy positivos.

En Suecia, la tasa de nacimientos vivos se ha mantenido, a pesar de las sucesivas reducciones en el número de embriones transferidos, que han dado lugar a una fuerte disminución en la tasa de nacimientos múltiples. En el período 2000-2004, la tasa de eSET aumentó del 12,6% al 67,4%, sin reducción del LBDR, que se mantuvo en el 25%, mientras que las tasas de embarazo múltiple cayeron de 22,2% en 2000 a 5,7% en 2004 (Gerris, 2007). De acuerdo con los últimos datos disponibles, Suecia tiene la mayor tasa de implantación de SET en Europa, con un 73,3% de todas las transferencias y una tasa de partos múltiples global de 5,8%, junto con un LBDR acumulativo en un rango de 22,8-31,9% (Kupka et al., 2014). En Bélgica, la legislación actual combina el reembolso de seis ciclos de ART con una reducción del número de embriones transferidos. Esta política ha permitido mantener las tasas de embarazo, limitando el número de ciclos de RA a seis y la duración del tratamiento de RA a 36 meses, y al mismo tiempo ha producido una reducción del 50% en la tasa de embarazos múltiples, de 24% a 12 %, así como una reducción de los costes asociados (Gerris, 2004; Kupka et al., 2014; Peeraer et al., 2013). En Andalucía, España, el número de ciclos se incrementa de dos a tres, siempre que se haya realizado un eSET durante los primeros ciclos (Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud. Servicio Andaluz de Salud, 2016).

En EE. UU., y de acuerdo con las recomendaciones de ASRM, las tasas de eSET entre los pacientes menores de 35 años han aumentado en aproximadamente 1-2% cada año desde 2002, representando alrededor del 10% de todas las transferencias a pacientes menores de 35 años en 2009 (ASRM, 2012).

Otra cuestión importante a considerar al evaluar el eSET es la percepción de las parejas en relación con el embarazo gemelar. Según una encuesta realizada en Dinamarca de 588 parejas, el 58,7% prefieren los gemelos, en comparación con el 37,9% que prefiere un embarazo de un solo niño. La razón dada para esto fue que la mayoría de los encuestados deseaban determinar en un solo ciclo el número definitivo de niños a nacer, minimizando así el estrés de las técnicas de RA (Hojgaard et al., 2007). Otro factor muy importante a considerar es que las preferencias de los pacientes por uno o dos embriones no permanecen estables durante el tratamiento. Según Fiddlers (Fiddlers et al., 2011), los pacientes que reciben eSET y quedan embarazadas siguen prefiriendo eSET, mientras que los que no lo hacen, prefieren DET para el próximo ciclo. Es importante señalar que, además de razones clínicas, factores sociales y económicos influyen en este fenómeno (Maheshwari et al., 2011). Además, el contexto legal y económico de cada país es importante, porque en los países donde la legislación limita el número de embriones transferidos, tanto los pacientes como los clínicos son más receptivos al eSET (Maheshwari et al., 2011; van Peperstraten et al., 2008). Sin embargo, estas preferencias pueden verse influidas por la información y la educación de los pacientes sobre los riesgos de los nacimientos múltiples (van den Akker y Purewal, 2011; Griffin et al., 2012).

Como parte de la discusión de estos resultados, deben tenerse en cuenta algunas limitaciones. Aunque los datos fueron recopilados prospectivamente para cada paciente, una vez que los pacientes salen del ámbito de atención de la Unidad de RA, los datos fueron recogidos de acuerdo a la información proporcionada por los propios pacientes, ya que la monitorización del embarazo y el parto se realiza en diferentes centros de salud y el Hospital Universitario la Virgen de las Nieves. Sin embargo, esta circunstancia es de aplicación a todos los pacientes, por lo que cualquier posible sesgo habría afectado a los dos grupos de estudio de la misma manera. Otro factor a tener en cuenta es el tamaño de la muestra, determinado por el horizonte temporal establecido para este estudio, lo que limita la validez de cualquier extrapolación de estos resultados, especialmente con respecto a la incidencia de recién nacidos de muy bajo peso al nacer y la de abortos espontáneos.

En conclusión, los resultados del análisis de coste-efectividad para eSET frente DET no nos permiten recomendar de forma unívoca una estrategia sobre la otra, dada la similitud de

resultados obtenidos, tanto para los costes como para la efectividad. La elección en última instancia debe ser determinada por el contexto, que viene determinado por el sistema de salud (la cobertura para el tratamiento de RA), el pronóstico de las mujeres que buscan tratamiento y las preferencias de los pacientes.

5 Discusión y Conclusiones

En este capítulo se presentan las conclusiones que se derivan de los grandes bloques que se recogen en esta tesis. En primer lugar, se presentan una serie de conclusiones de la situación del análisis normativo en sanidad y concretamente del análisis coste-efectividad y coste-utilidad, como principales aplicaciones empíricas. A continuación, se presentan las conclusiones del análisis empírico, centrado en el análisis económico de la infertilidad y las TRA. Finalmente se indican unos comentarios finales sobre implicaciones para la política económica y sanitaria y futuras líneas de investigación.

5.1 Análisis normativo y evaluación económica en el ámbito sanitario

El análisis normativo es inherente a la economía, con máxima expresión en economía de la salud con gran parte del desarrollo en el ámbito de la gestión, esto es un enfoque orientado a la investigación y resolución de problemas de salud y servicios sanitarios. En la medida en que la evaluación económica es una herramienta para alcanzar objetivos sociales, la teoría que la sustenta ha de ser normativa.

El principal desarrollo del análisis normativo en el ámbito de la salud y de los servicios sanitarios se ha dado bajo el denominado ámbito extra-bienestarista. La demanda basada en necesidad y la apertura de elementos de análisis más allá de las utilidades, junto con las dificultades prácticas de valoración de los resultados en salud en términos económicos, han llevado a la economía de la salud a una posición más cómoda bajo enfoque un extra-bienestarista que en los enfoques tradicionales de la economía del bienestar. La (necesaria) multidisciplinariedad de esta disciplina, con estrecha colaboración con médicos, farmacéuticos, etc. también han propiciado este enfoque extra-bienestarista, más comprensible fuera del ámbito estrictamente económico.

Una evaluación económica resulta útil en la medida en que es posible establecer comparaciones para finalmente poder tomar una decisión. Realizar los estudios bajo un mismo enfoque metodológico no garantiza esta comparabilidad, ya que más allá de esto quedan una serie de decisiones por tomar (perspectiva de análisis, alternativas de tratamiento, alcance temporal, medidas de resultado, etc) determinantes para los resultados de la evaluación económica y que pueden convertir diferentes estudios en no comparables. La necesidad de homogeneidad para poder comparar ha contribuido al desarrollo del análisis de coste-utilidad, con una unidad de resultado común para las diferentes intervenciones sanitarias, que además permite establecer criterios de decisión de aplicación generalizada (valores umbral).

5.2 Análisis económico de las técnicas de reproducción asistida

La demanda de TRA no se comporta estrictamente según un modelo de demanda derivada basada en la necesidad, ya que las decisiones reproductivas dependen de factores socio-económicos adicionales a la presencia de infertilidad. Otro elemento diferenciador es que los resultados obtenidos no son supervivencia o ganancias de salud, sino una nueva vida, lo que dificulta su análisis comparativo con otras intervenciones sanitarias y por tanto las decisiones de asignación presupuestaria en competencia con otros programas.

La epidemiología de la enfermedad no muestra una tendencia creciente de la prevalencia de infertilidad a lo largo del tiempo. No obstante, se trata de un sector con elevado dinamismo tecnológico que va por delante de las necesidades (opciones reproductivas para pacientes con SIDA, cáncer, edades avanzadas, etc.), por lo que es de esperar un sostenido incremento en la actividad de RA. Esta creciente demanda deberá adaptarse a un entorno de general preocupación por las altas tasas de aumento del gasto sanitario en casi todos los países desarrollados.

La accesibilidad a los tratamientos de reproducción asistida, estimada según la cobertura de la RA por algún tipo de seguro, público o privado, tiene un impacto en la práctica clínica y finalmente en los resultados de los tratamientos. Cuanto mayor es la accesibilidad a los tratamientos (esto es, menor es el coste directo que supone para los pacientes), se tiende a seguir estrategias terapéuticas más conservadoras, con menor número de embriones transferidos a la vez y por tanto minimizando los partos múltiples resultantes de RA, considerados uno de los principales efectos adversos de estos tratamientos por las complicaciones asociadas al bajo peso al nacer en este tipo de partos. El alto coste de estos efectos adversos ha llevado al planteamiento de *trade-offs* entre número de ciclos de RA y número de embriones, ya que los ahorros en costes por efectos adversos asociados al bajo peso al nacer compensarían el sobre coste de realizar más ciclos de tratamiento para alcanzar un nacido vivo.

La RA es una práctica asistencial en muchos aspectos regulada por ley, de obligado cumplimiento para todos los centros de un mismo país independientemente de su titularidad, pública o privada. No obstante, dentro del marco legal general quedan márgenes de actuación que derivan en patrones de práctica asistenciales no exactamente iguales para todas las clínicas. La frecuencia de aplicación de transferencias electivas de uno o dos embriones, o la diferente adherencia a las guías de práctica clínica formuladas por la sociedad científica en torno a la que

se organiza el colectivo profesional, la Sociedad Española de Fertilidad, ponen de manifiesto algunas de las diferencias.

El coste unitario por proceso (ciclo y parto) en TRA muestra una tendencia decreciente en el tiempo, lo que se atribuye a un triple efecto: de economía de escala, debido al aumento constante de la actividad, un efecto aprendizaje en los profesionales especialistas en reproducción humana, y a la rápida consolidación en la práctica clínica de las innovaciones técnicas. El caso de las TRA constituye un claro ejemplo de cómo los cambios en la estructura de costes de los servicios o unidades obedecen a la incorporación de nuevas tecnologías, bien de carácter técnico en la práctica clínica (nuevas técnicas) o bien de carácter organizativo (abandono del uso de quirófanos).

Existe abundante literatura de análisis de costes y de coste-efectividad de TRA. No obstante, la falta de homogeneidad tanto en la metodología de cálculo de costes (horizonte temporal, tipo de costes a incluir, consideración de efectos fuera del ámbito estrictamente de la RA, como los partos múltiples, ...) como en la de efectividad (embarazo clínico, parto, parto con recién nacido vivo, etc) limitan la comparabilidad de los estudios y la utilidad final de los mismos para la toma de decisiones sobre asignación de recursos.

La evaluación económica respalda la evolución hacia estrategias de transferencia de menor número de embriones en RA para reducir el número de partos múltiples. La similitud de resultados de efectividad y de costes entre esquemas de tratamiento basados en transferir un solo embrión en sucesivos ciclos frente a dos embriones en un solo ciclo, hacen factible económicamente el *trade-off* entre número de ciclos y número de embriones. Estos resultados quedan respaldados por una reciente revisión (López-Regalado et al., 2016), y promueven una práctica asistencial de mayor calidad que minimiza los riesgos asociados a efectos adversos derivados de tratamientos de RA. En esta línea la Guía de Reproducción Humana del Sistema Sanitario Público de Andalucía (Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud. Servicio Andaluz de Salud, 2016) amplía de dos a tres los ciclos accesibles, condicionado a que se realice SET en los primeros ciclos.

5.3 Comentarios finales

El análisis económico en asistencia sanitaria trata de alcanzar una distribución de recursos destinados a este fin de forma que se alcance el mayor beneficio en términos de salud para una población dada. En ese rol, el análisis económico ha de adoptar un enfoque normativo, y definir de forma explícita y a priori las preferencias que regirán finalmente la decisión sobre lo que se

entiende como “mayor beneficio”, a partir de unos resultados dados siguiendo un análisis con un enfoque positivo.

Dentro del análisis económico, la evaluación económica de tecnologías sanitarias busca el equilibrio entre la incorporación de nuevas tecnologías, generalmente más efectivas y de mayor coste, y el esfuerzo presupuestario que suponen habitualmente para el sistema sanitario.

La evaluación económica como barrera de entrada de tecnologías sanitarias a la práctica clínica ofrece una protección para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos y universales, mediante la toma de decisiones sobre la distribución de los recursos basada en la evidencia sobre la efectividad, la seguridad y el coste-efectividad de las intervenciones sanitarias. En este sentido ha de realizarse *a priori*, antes de la implantación de cada intervención, de forma que se consoliden solo aquéllas intervenciones que realmente aporten valor y evitando costes asociados a ineficiencias en la prestación de asistencia sanitaria.

En relación con los aspectos operativos de la evaluación económica, es precisamente el criterio de decisión sobre la carga económica que se considera aceptable asumir por una mejora en los resultados en salud, el elemento de mayor controversia. Las propuestas de solución a esta decisión normativa se basan fundamentalmente en evidencia acerca de decisiones pasadas, que ofrecen valores en los que se ha decidido a favor o en contra de una intervención en concreto, así como en la búsqueda, mediante encuestas, de la valoración social que respalde un valor umbral determinado. Adicionalmente, relacionado con este aspecto, queda pendiente obtener una medida de resultados en salud universal y válida para la comparación de todas las intervenciones sanitarias. Si bien los AVAC en la actualidad son ampliamente aceptados y utilizados, permanecen intervenciones sanitarias que quedan fuera de estas medidas, como es el caso de las técnicas de reproducción asistida donde, al ser el resultado una nueva vida y no una mejora en la salud, el AVAC no lo captura de forma comparable a las demás.

La evaluación económica, en todos los niveles de gestión (macro, meso y micro) facilita la traslación de la investigación clínica, y garantiza *a a priori* la viabilidad de nuevas estrategias terapéuticas desde un punto de vista económico a la vez que clínico. Favorece de esta forma la consolidación de las prácticas más eficientes para cada finalidad buscada.

Referencias

- Abellán Perpiñán, J., Martínez Pérez, J., Méndez Martínez, I., Sánchez Martínez, F., Pinto Prades, J., & Robles Zurita, J. (2011). El valor monetario de una víctima no mortal y del año de vida ajustado por calidad en España. Internet. http://www.dgt.es/Galerias/seguridad-vial/investigacion/estudios-e-informes/2011/SPAD1A_-ESTIMACION-EN-EL-CONTEXTO-DE-LOS-ACCIDENTES-DETRAFICO_INFORME-PARA-WEB.pdf.
- Adisasmita, A., Deviany, P. E., Nandiaty, F., Stanton, C., & Ronsmans, C. (2008). Obstetric near miss and deaths in public and private hospitals in Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth.*, 12, 8-10.
- Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III. (1999). Guía para la elaboración de informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Al Inany, H. G., Aboulghar, M. A. (2002). GnRH antagonist in assisted reproduction: a Cochrane review. *Human Reproduction*, 17(4), 874-885.
- Albi, E., González-Páramo, J. M., López Casasnovas, G. (2000). *Gestión Pública: Fundamentos, técnicas y casos*. Barcelona: Ariel.
- Albi, E., & Zubiri, I. (2009). *Economía pública, I: Fundamentos Presupuesto y gasto Aspectos macroeconómicos*. Grupo Planeta.
- Allen, V. M., Wilson, R. D., & Cheung, A. (2006). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can*, 28(3), 220-50.
- Ardoy, M. (2003). Recursos humanos y costes en el laboratorio de Reproducción Asistida. *Revistas ASEBIR*, 8(2), Libro de comunicaciones y ponencias, 2º congreso ASEBIR. Granada 11 y 12 de diciembre de 2003.
- Arrow, K. J. (1950). A Difficulty in the Concept of Social Welfare. *Journal of Political Economy*, 58(4), 328-346.
- Arrow, K. J. (1951). *Social Choice and Individual Values* (2nd edition). New York, London, Sydney: John Wiley & Sons, Inc.
- Arrow, K. J. (1963). Uncertainty and the welfare economics of medical care. *American Economic Review*, 53(5), 941-973.
- Arrow, K. J., Debreu, G. (1954). Existence of an Equilibrium for a Competitive Economy. *Econometrica*, 22(3), 265-290.
- ASRM. (2012). Elective single-embryo transfer. *Fertility and Sterility*, 97(4), 835-42.
- Baker, R., Bateman, I., Donaldson, C., Jones-Lee, M., Lancsar, E., Loomes, G., Wildman, J. (2010). Weighting and valuing quality-adjusted life-years using stated preference methods: preliminary results from the Social Value of a QALY Project. *Health Technology Assessment*, 14(27).
- Balasch, J., & Barri, P. N. (2001). Reflections on the cost-effectiveness of recombinant FSH in assisted reproduction. The clinician's perspective. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 18(2), 45-55.

- Barri, P., Balasch, J., Romeo, A., Ruiz Balda, J. A., Daya, S., Auray, J. P., Peinado, J. A. (2002). Coste-efectividad de la hormona folículo-estimulante recombinante y urinaria en las técnicas de reproducción asistida en el sector sanitario privado español. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*, 19(3), 195-202.
- Barros, P. P. (1998). The black box of health care expenditure growth determinants. *Health Economics*, 7(6), 533-544.
- Becker, G. S. (1968). *Crime and Punishment: An Economic Approach*. *Journal of Political Economy*.
- Becker, G. S. (1993). *A treatise on the family*. Cambridge: Harvard University Press.
- Begiristain Aranzasti, J. M., Larrañaga Padilla, I., Gaminde Inda, I. (2006). Asistencia sanitaria y envejecimiento de la población: presente y futuro.
- Bergh, C. (2005). Single embryo transfer: a mini-review. *Hum Reprod*, 20(2), 323-7.
- Bergson, A. (1938). A reformulation of certain aspects of welfare economics. *The Quarterly Journal of Economics*, 52(2), 310-334.
- Bobinac, A., Van Exel, N., Rutten, F., Brouwer, W. (2010). Willingness to Pay for a Quality-Adjusted Life-Year: The Individual Perspective. *Value in Health*, 13(8), 1046-1055.
- BOE. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. A., Nygren, K. G. (2007). International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Human Reproduction*, 22(6), 1506-12.
- Briggs, A. H. (1999). Handling uncertainty in economic evaluation. *British Medical Journal*, 319, 120-120.
- Briggs, A. H. (2001). Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. En M. F. Drummond A. McGuire (Eds.), *Economic Evaluation in Health Care. Merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press.
- Briggs, A. H., Schulpher, M. (1995). Sensitivity analysis in economic evaluation: a review of published studies. *Health Economics*, 4(5), 355-377.
- Briggs, A. H., Schulpher, M., Claxton, K. (2006). *Decision modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press.
- Briggs, A. H., Wonderling, D. E., Mooney, C. Z. (1997). Pulling cost-effectiveness analysis up by its bootstraps: a non-parametric approach to confidence interval estimation. *Health Economics*, 6(4), 327-340.
- Broekmans, F. J., Klinkert, E. R. (2004). Female Age in ART: When to stop? *Gynecologic and obstetric investigation*, 58, 225-234.

Brosa Riestra, M., Gisbert i Gelonch, R., Rodríguez Barrios, J. M., Soto Álvarez, J. (2005). Principios, métodos y aplicaciones del análisis de impacto presupuestario. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles*, 2(2), 64-78.

Brouwer, W. B. F., Culyer, A. J., Exel, N. J. A. van, Rutten, F. F. H. (2008). Welfarism vs. extra-welfarism. *Journal of Health Economics*, 27(2), 325-338.

Cabello, Y., Gómez-Palomares, J., Castilla Alcalá, J. A., Hernández, J., Marqueta, J., Pareja, A., Coroleu, B. (2010). Impact of the Spanish Fertility Society guidelines on the number of embryos to transfer. *Reproductive Biomedicine online*, 21(5), 667-75.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) of Canada. (2013). Guidelines for Preparing Submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC Guidelines).

Carande-Kulis, V. G., Getzen, T. E., Thacker, S. B. (2007). Public goods and externalities: a research agenda for public health economics. *Journal of Public Health Management and Practice: JPHMP*, 13(2), 227-232.

Casado Gómez, M. Á. (2001). Análisis parciales de evaluación económica de medicamentos: descripción de costes, estudios de coste de enfermedad, análisis coste consecuencia, análisis de costes. Análisis de minimización de costes. Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.

CASPe | Critical Appraisal Skills Programme Español.

Castilla Alcalá, J. A., Hernández Torres, E., Cabello, Y., Navarro Espigares, J. L., Gómez, J. L., Pajuelo, N., Coroleu, B. (2009). Assisted reproductive technologies in public and private clinics. *RMB Online*, 19(6), 872-8.

Chambers, G. M., Hoang, V. P., Sullivan, E. A., Chapman, M. G., Ishihara, O., Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D. (2014). The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis. *Fertility and Sterility*, 101(1), 191-198.

Chambers, G., Sullivan, E., Ishihara, O., Chapman, M., Adamson, G. (2009). The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertility and Sterility*, 91(6), 2281-94.

Chaudhary, M., Stearns, S. (1996). Estimating confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an example from a randomized trial. *Stat Med.*, 15(13), 1447-58.

Claxton, K., Martin, S., Soares, M., Rice, N., Spackman, E., Hinde, S., others. (2013). Methods for the estimation of the NICE cost effectiveness threshold. University of York, Centre for Health Economics.

Claxton, K., Sculpher, M. J., Drummond, M. F. (2002). A rational framework for decision making by the National Institute For Clinical Excellence (NICE). *The Lancet*, 360, 711-15.

Cleemput, I., Neyt, M., Thiry, N., De Laet, C., Leys, M. (2008). Threshold values for cost-effectiveness in health care. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.

- Cleemput, I., Neyt, M., Thiry, N., De Laet, C., Leys, M. (2011). Using threshold values for cost per quality-adjusted life-year gained in healthcare decisions. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 27(01), 71-76.
- Cock, E. D., Miravittles, M., González-Juanatey, J. R., Azanza-Perea, J. R. (2007). Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles*, 4(3), 97-107.
- Cole, A. (2006). Assisted conception business should be better regulated. *British Medical Journal*, 332, 748.
- Collins, M., Latimer, N. (2013). NICE's end of life decision making scheme: impact on population health. *BMJ*, 346(mar21 1), f1363-f1363.
- Connolly, M. P. (2010). The Economics of assisted reproduction. Internet: [http://www.rug.nl/research/portal/en/publications/the-economics-of-assisted-reproduction\(120c4fc9-f8c0-4b36-aa17-694a70d6324a\).html](http://www.rug.nl/research/portal/en/publications/the-economics-of-assisted-reproduction(120c4fc9-f8c0-4b36-aa17-694a70d6324a).html)
- Connolly, M. P., Hoorens, S., Chambers, G. M. (2010). The costs and consequences of assisted reproductive technology: an economic perspective. *Hum Reprod Update*, 16(6), 603-13.
- Cuadrado Roura, J. R., Mancha, T., Villena, J. E., Casares, J., González, M., Marín, J. M., Peinado, M. L. (2006). *Política Económica. Objetivos e instrumentos*. Madrid: McGrawHill Interamericana de España.
- Culyer, A. J. (1971a). Medical Care and the Economics of Giving. *Economica*, 38(151), 295-303.
- Culyer, A. J. (1971b). Merit Goods and the Welfare Economics of Coercion. *Public Finance*, 26(4), 546-72.
- Culyer, A. J. (1971c). The Nature of the Commodity «Health Care» and its Efficient Allocation. *Oxford Economic Papers*, 23(2), 189-211.
- Culyer, A. J. (1989a). Commodities, characteristics of commodities, characteristics of people, utilities, and quality of life. En S. Baldwin, C. Godfrey, C. Propper (Eds.), *Quality of life: perspective and policies* (pp. 9-27). London: Routledge.
- Culyer, A. J. (1989b). The Normative Economics of Health Care Finance and Provision. *Oxford Review of Economic Policy*, 5(1), 34-58.
- Culyer, A. J. (2008). Resource allocation in health care: Alan Williams' decision maker, the authority and Pareto. En *Resource allocation in health care: Alan Williams' decision maker, the authority and Pareto*. Oxford: Radcliffe Publishing Ltd.
- Culyer, A. J., Newhouse, J. P. (2000). *Handbook of Health Economics. Volume 1*. Amsterdam (The Netherlands): Elsevier B. V.
- Culyer, A. J., Simpson, H. (1980). Externality Models and Health: a Rückblick over the last Twenty Years. *Economic Record*, 56(154), 222-230.

Daniel, Y., Ochshorn, Y., Fait, G., Geva, E., Bar-Am, A., Lessing, J. B. (2000). Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertility and Sterility*, 74(4), 683-689.

Daniels, K., Taylor, K. (1993). Formulating selection policies for assisted reproduction. *Social Science Medicine*, 37, 1473-1480.

Darbà, J. (2006). La utilización de métodos probabilísticos para la evaluación económica de tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*, 20(1), 74-9.

Dawson, A. A., Diedrich, K., Felderbaum, R. E. (2005). Why do couples refuse or discontinue ART? *Archives of gynecology and obstetrics*, 273(1), 3-11.

Daya, S., Ledger, W. L., Auray, J. P., Duru, G., Silverberg, K., Wikland, M., Beresniak, A. (2001). Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK. *Human Reproduction*, 16(12), 1563-2569.

De Geyter, C., De Geyter, M., Steimann, S., Zhang, H., Holzgreve, W. (2006). Comparative birth weights of singletons born after assisted reproduction and natural conception in previously infertile women. *Hum Reprod*, 21(3), 705-12.

De la Fuente, A., Pérez Milán, F., Aragonés, J., Arnau, B., Bataller, E., Bodega, A. (2007). Evaluación de la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la gonadotropina menopáusica humana altamente purificada: Estudio de uso con Menopur® en Inseminación Artificial Intrauterina (IAC/IAD). *Revista Iberoamericana de Infertilidad*, 24(6), 363-376.

De Sutter, P., Gerris, J. M., Dhont, M. (2002). A health-economic decision-analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI. *Human Reproduction*, 17(11), 2891-2896.

Del Llano Señarís, J., Pinto Prades, J. L., Abellán Perpiñán, J. M., Barbieri, M., Polanco, C. (2008). *Eficiencia y Medicamentos: Revisión de las Guías de Evaluación Económica. La cuarta garantía.* Barcelona: Sanofi-Aventis.

Dever, G. E. A. (1976). An epidemiological model for health policy analysis. *Social Indicators Research*, 2(4), 453-466.

Devlin, N., Parkin, D. (2003). Funding fertility: issues in the allocation and distribution of resources to assisted reproduction technologies. *Human Fertility*, 6 (Supplement), S2-S6.

Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud. Servicio Andaluz de Salud. (2016). *Guía de Reproducción Humana Asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía.*

Dixon, S., Faghieh Nasiri, F., Ledger, W. L., Lenton, E. A., Duenas, A., Sutcliffe, P., Chilcott, J. B. (2008). Cost-effectiveness analysis of different embryo transfer strategies in England. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 115(6), 758-66.

Donaldson, C. (1998). The (near) equivalence of cost-effectiveness and cost-benefit analyses. Fact or fallacy? *Pharmacoeconomics*, 13(4), 389-96.

Donaldson, C., Baker, R., Mason, H., Jones-Lee, M., Lancsar, E., Wildman, J., Smith, R. (2011). The social value of a QALY: raising the bar or barring the raise? *BMC Health Services Research*, 11(8).

Dowling-Lacey, D., Jones, E., Mayer, J., Bocca, S., Stadtmauer, L., Oehninger, S. (2007). Elective transfer of two embryos: reduction of multiple gestations while maintaining high pregnancy rates. *J Assist Reprod Genet*, 24(1), 11-5.

Drummond, M. F., McGuire, A. (2001). *Economic Evaluation in Health Care. Merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press.

Drummond, M. F., O'Brien, B. J., Stoddart, G. L., Torrance, G. W. (2001). *Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria*. Madrid: Díaz de Santos.

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 (3rd edition)*. Oxford: Oxford University Press.

Drummond, M., Sculpher, M. (2005). Common methodological flaws in economic evaluations. *Medical Care*, 43 (7 Suppl), 5-14.

Dueñas Díez, J. L. (coordinador), Bailón Muñoz, E., Dotor Gracia, M. I., Granados García, C., Rodríguez Gómez, R. M., Rufo Romero, A. (2005). *Embarazo, parto y puerperio. Proceso asistencial integrado*. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud.

Durán Heras, M. μngeles. (2002). *Los costes invisibles de la enfermedad*. Bilbao: Fundación BBVA.

Eijkemans, M. J. C., Lintsen, A. M., Hunault, C. C., Bouwmans, C. A. M., Hakkaart, D. D. M., Braat, D. D. M., Habbema, J. D. F. (2008). Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Human Reproduction*, 23(7), 1627-1632.

Espín Balbino, J., Brosa Riestra, M., Oliva Moreno, J., Trapero-Bertran, M., Key4Value-Grupo III. (2015). Controversial Issues in Economic Evaluation (III): health Care Interventions in Special Situations. *Revista Espanola De Salud Publica*, 89(3), 237-247.

Donaldson, C. (2010). European Value of a Quality Adjusted Life Year. Internet: http://research.ncl.ac.uk/eurovaq/EuroVaQ_Final_Publishable_Report_and_Appendices.pdf

Evans, R. G. (1983). The welfare economics of public health insurance: theory and Canadian practice. En L. Soderstrom (Ed.), *Social Insurance*. Amsterdam: North Holland.

Evans, R. G. (1984). *Strained Mercy: The Economics of Canadian Health Care*. Toronto: Butterworth.

Evans, R. G., Wolfson, A. D., Economics, U. of B. C. D. of. (1980). *Faith, Hope, and Charity: Health Care in the Utility Function*. Department of Economics, University of British Columbia.

Expósito, A., Castilla Alcalá, J. A., Suárez, I., Mendoza, N., Castaño, J. L., Fontes, J., Martínez, L. (2000). Aproximación a un análisis de costes por proceso y coste-efectividad en la Unidad de Reproducción del H.U. «Virgen de las Nieves» de Granada. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 17(6), 267-276.

Fidellers, A. A. A., Severens, J. L., Dirksen, C. D., Dumoulin, J. M. C., Land, J. A., Evers, J. L. H. (2007). Economic evaluations of single- versus double-embryo transfer in IVF. *Human Reproduction Update*, 13(1), 5-13.

- Fiddelers, A. A. A., van Montfoort, A. P. A., Dirksen, C. D., Dumoulin, J. C. M., Land, J. A., Dunselman, G. A. J., Evers, J. L. H. (2006). Single versus double embryo transfer: cost-effectiveness analysis alongside a randomized clinical trial. *Human Reproduction*, 21(8), 2090-2097.
- Fiddelers, A. A., Dirksen, C. D., Dumoulin, J. C., van Montfoort, A. P., Land, J. A., Janssen, J. M., Severens, J. L. (2009). Cost-effectiveness of seven IVF strategies: results of a Markov decision-analytic model. *Hum Reprod*, 24(7), 1648-55.
- Fiddelers, A. A., Nieman, F. H., Dumoulin, J. C., van Montfoort, A. P., Land, J. A., Evers, J. L., Dirksen, C. D. (2011). During IVF treatment patient preference shifts from singletons towards twins but only a few patients show an actual reversal of preference. *Hum Reprod*, 26(8), 2092-100.
- Fontes, J., Castilla, J., Maldonado, V., Suárez, I., Luceño, F. (2001). Inseminación artificial/conyugal: evidencias clínicas. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 18, 461-72.
- Fontes, J., Navarro Espigares, J. L., Hernandez Torres, E., & Castilla Alcal, J. A. (2011). Farmacoeconomía de la Reproducción Humana: Evaluación Económica de las Técnicas de Reproducción Asistida. En Libro blanco sociosanitario la infertilidad en España: situación actual y perspectivas. Las Matas, Madrid: Imago Concept & Image Development.
- Franssen, M. T. M., Korevaar, J. C., van der Veen, F., Boer, K., Leschot, N. J., Goddijn, M. (2007). Management of recurrent miscarriage: evaluating the impact of a guideline. *Human Reproduction (Oxford, England)*, 22(5), 1298-1303. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem014>
- Fuchs, V. R. (1982). The battle for control of health care. *Health Affairs (Project Hope)*, 1(3), 5-13.
- Gallego, E., Fernández-Shaw, S., Mayoral, M., et al. (2003). El tratamiento con FSH recombinante mejora la calidad embrionaria en ciclos FIV: estudio prospectivo randomizado. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 20(1), 43-50.
- Garber, A. M., & Phelps, C. E. (1992). Economic Foundations of Cost Effective Analysis (Working Paper No. 4164). NBER.
- Garber, A. M., Phelps, C. E. (1997). Economic foundations of cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics*, 16(1), 1-31.
- Garceau, L., Henderson, J., Davis, L. J., Petrou, S., Henderson, L. R., McVeigh, E., Davidson, L. L. (2002). Economic implications of assisted reproductive techniques: a systematic review. *Human Reproduction*, 17(12), 3090-3109.
- García-Lorenzo, B., Vallejo-Torres, L., Trujillo-Martín, M. del M., Perestelo-Pérez, L., Valcárcel-Nazco, C., Serrano Aguilar, P. (2015). Evaluación económica busca umbral para apoyar la toma de decisiones. *Revista Española de Salud Pública*, 89(6), 537-544.
- Gerris, J., De Sutter, P., De Neubourg, D., Van Royen, E., Vander Elst, J., Mangelschots, K., Dhont, M. (2004). A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod*, 19(4), 917-23.
- Gerris, J. M. (2004). IVF and ICSI reimbursed in Belgium. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 21(5), 135-135.

- Gerris, J. M. (2005). Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Human Reproduction Update*, 11(2), 105-21.
- Gerris, J. M. (2007). The near elimination of triplets in IVF. *Reproductive BioMedicine Online*, 15(Suppl. 3), 40-4.
- GICRHA (Grupo de Interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud). (2002). Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 19(1), 5-31.
- Gisbert i Gelonch, R. (2002). *Economía y Salud. Economía, gestión económica y evaluación económica en el ámbito sanitario*. Barcelona: Masson.
- Gleicher, N. (2013). The irrational attraction of elective single-embryo transfer (eSET). *Human Reproduction*, 28(2), 294-297.
- Gleicher, N., Barad, D. (2006). The relative myth of elective single embryo transfer. *Human Reproduction*, 21(6), 1337-1344.
- Gleicher, N., Weghofer, A., Barad, D. (2006). A formal comparison of the practice of assisted reproductive technologies between Europe and the USA. *Human Reproduction*, 21(8), 1945-50.
- Gleicher, N., Weghofer, A., Barad, D. (2007). Update on the comparison of assisted reproduction outcomes between Europe and the USA: the 2002 data. *Fertility and Sterility*, 87(6), 1301-5.
- Gobierno de España. Ley 45/2003, de 21 de noviembre, por la que se modifica la Ley 35/1988, de 22 de noviembre, sobre Técnicas de Reproducción Asistida (2003).
- Gobierno de España. Ley 14/2006, de 26 de mayo, sobre técnicas de reproducción humana asistida
- Gold, M. R., Siegel, J. E., Russell, L. B., Weinstein, M. C. (1996). *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press.
- Goldberg, J. M., Mascha, E., Falcone, T., Attaran, M. (1999). Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 72(5), 792-795.
- González López-Valcárcel, B. (2005). *Difusión de nuevas tecnologías sanitarias y políticas públicas*. Barcelona: Masson.
- Goverde, A. J., McDonnell, J., Vermeiden, J. P. W., Schats, R., Rutten, F. F. H., Schoemaker, J. (2000). Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *The Lancet*, 355(January 1), 13-18.
- Granberg, M., Wikland, M., Nilsson, L., Hamberger, L. (1995). Couples' willingness to pay for IVF/ET. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 74(3), 199-202.
- Griesinger, G., Diedrich, K., Altgassen, C. (2007). Stronger reduction of assisted reproduction technique treatment cycle numbers in economically weak geographical regions following the German healthcare modernization law in 2004. *Human Reproduction*, 22, 3027-3030.

Griffin, D., Brown, L., Feinn, R., Jacob, M. C., Scranton, V., Egan, J., Nulsen, J. (2012). Impact of an educational intervention and insurance coverage on patients' preferences to transfer multiple embryos. *Reprod Biomed Online*, 25(2), 204-8.

Grimshaw, J., Eccles, M., Thomas, R., MacLennan, G., Ramsay, C., Fraser, C., Vale, L. (2006). Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966-1998. *Journal of General Internal Medicine*, 21 Suppl 2, S14-20.

Grossman, M. (1972). On the concept of health capital and the demand for health. *Journal of Political economy*, 80(2), 223-255.

Group, E. C. W. (2001). Social determinants of human reproduction. *Human Reproduction*, 16(7), 1518-1526.

Gunby, J., Bissonnette, F., Librach, C., Cowan, L., IVF Directors Group of the Canadian Fertility and Andrology Society. (2010). Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART Register. *Fertility and Sterility*, 93(7), 2189-2201.

Guzick, D. S. (2002). Should insurance coverage for in vitro fertilization be mandated? *N Engl J Med*, 347(9), 686-8.

Hartunian, N. S., Smart, C. N., Thompson, M. S. (1981). *The Incidence and Economic Costs of Major Health Impairments: A Comparative Analysis of Cancer, Motor Vehicle Injuries, Coronary Heart Disease and Stroke*. Lexington, MA: D.C. Heath and Co.

Hearns-Stokes, R. M., Miller, B. T., Scott, L., Creuss, D., Chakraborty, P. K., Segars, J. H. (2000). Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertility and Sterility*, 74(1), 80-86.

Helmerhorst, F. M., Perquin, D. A. M., Donker, D., & Keirse, M. J. N. C. (2004). Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 328(7434), 261.

Henne, M. B., Bundorf, M. K. (2008a). Insurance mandates and trends in infertility treatments. *Fertility and Sterility*, 89, 66-73.

Henne, M. B., Bundorf, M. K. (2010). The effects of competition on assisted reproductive technology outcomes. *Fertility and Sterility*, 93(6), 1820-1830.

Hernández, J., Cabello, Y., Gómez, J. L., Marqueta, J., Coroleu, B., Castilla, J. A. (2009). Registro FIV-IVSI IAD de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2006. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 26(Suplemento no 2), 1-52.

Hernández Torres, E., Navarro-Espigares, J. L., Clavero, A., López-Regalado, M., Camacho-Ballesta, J. A., Onieva-García, M., Castilla, J. A. (2015). Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertility and Sterility*, 103(3), 699-706.

Hicks, J. R. (1939). The Foundations of Welfare Economics. *The Economic Journal*, 49(196), 696-712.

Hidalgo Vega, Á. (2010). Estudio de las pautas previsibles de utilización futura de servicios sanitarios por mayores, frente a la viabilidad financiera del sistema de salud. Fundación Pfizer.

Hidalgo Vega, Á., Corugedo de las Cuevas, I., Del Llano Señarís, J. (2000). Economía de la Salud. Madrid: Pirámide.

Hochman, H. M., Rodgers, J. D. (1969). Pareto Optimal Redistribution. *American Economic Review*, 59(4), 542-57.

Hojgaard, A., Ottosen, L. D., Kesmodel, U., Ingerslev, H. J. (2007). Patient attitudes towards twin pregnancies and single embryo transfer - a questionnaire study. *Hum Reprod*, 22(10), 2673-8.

Hovatta, O. (2002). A North European perspective in assisted reproduction-new legislation is coming in Finland and in Sweden. *Reproductive Biomedicine Online*, 4(2), 197-198.

Human Fertilisation and Embryology Authority. (2004). Code of Practice. Internet: http://www.hfea.gov.uk/docs/Code_of_Practice_Sixth_Edition.pdf

Human Fertilisation and Embryology Authority. (2007). A Long Term Analysis of the HFEA Register Data 1991–2006. Londres: Human Fertilisation and Embryology Authority. Recuperado a partir de http://www.hfea.gov.uk/docs/Latest_long_term_data_analysis_report_91-06.pdf

Hurley, J. (1998). Welfarism, Extra-Welfarism and Evaluative Economic Analysis in the Health Care Sector. En *Health, Health Care and Health Economics: Perspectives on Distribution*. Chichester: John Wiley Sons Ltd.

Hurley, J. (2000). An overview of the normative economics of the health sector. En A. J. Culyer J. P. Newhouse (Eds.), *Handbook of Health Economics*. Elsevier.

Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., Loder, E. (2013). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Int J Technol Assess Health Care*, 29(2), 117-22.

Inhorn, M. C., Patrizio, P. (2015). Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human Reproduction Update*, 21(4), 411-426.

Jain, T., Harlow, B. L., Hornstein, M. D. (2002). Insurance Coverage and Outcomes of in Vitro Fertilization. *The New England Journal of Medicine*, 9(347), 661-666.

Joffe, M. (2010). What has happened to human fertility? *Human Reproduction*, 25(2), 395-307.

Jones, H. W., Cohen, J. (2004). IFFS Surveillance 04. *Fertility and Sterility*, 81(5 (Suppl. 4)), S1-S54.

Kaldor, N. (1939). Welfare Propositions of Economics and Interpersonal Comparisons of Utility. *The Economic Journal*, 49(195), 549-552.

Karlstrom, P. O., Bergh, C. (2007). Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod*, 22(8), 2202-7.

Katz, P., Nachtigall, R., Showstack, J. (2002). The economic impact of the assisted reproductive technologies. *Nature Cell Biology and Nature Medicine*, fertility supplement, s29-s32.

Kjellberg, A. T., Carlsson, P., Bergh, C. (2006). Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Human Reproduction*, 21(1), 210-216.

Klemetti, R., Gissler, M., Hemminki, E. (2002). Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. *Hum Reprod*, 17(8), 2192-8.

Klemetti, R., Gissler, M., Hemminki, E. (2004). Equity in the use of IVF in Finland in the late 1990s. *Scan J Public Health*, 32, 203-209.

Klemetti, R., Gissler, M., Sevcn, T., Hemminki, E. (2007). Resource allocation of in vitro fertilization: a nationwide register-based cohort study. *BMC Health Services Research*, 7, 210-216.

Klipstein, S., Regan, M., Ryley, D. A., Goldman, M. B., Alper, M. M., Reindollar, R. H. (2005). One last chance for pregnancy: a review of 2,705 in vitro fertilization cycles initiated in women aged 40 years and above. *Fertility and Sterility*, 84, 435-445.

Koivurova, S., Hartikainen, A. L., Karinen, L., Gissler, M., Hemminki, E., Martikainen, H., Jarvelin, M. R. (2002). The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990-1995. *Hum Reprod*, 17(11), 2897-903.

Koudstaal, J., Braat, D. D., Bruinse, H. W., Naaktgeboren, N., Vermeiden, J. P., Visser, G. H. (2000). Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod*, 15(8), 1819-25.

Koudstaal, J., Bruinse, H. W., Helmerhorst, F. M., Vermeiden, J. P., Willemsen, W. N., Visser, G. H. (2000). Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod*, 15(4), 935-40.

Kupka, M. S., Ferraretti, A. P., de Mouzon, J., Erb, K., D'Hooghe, T., Castilla, J. A., Goossens, V. (2014). Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHREdagger. *Hum Reprod*, 29(10), 2099-113.

La Sala, G. B., Villani, M. T., Nicoli, A., Iannotti, F., Blickstein, I. (2008). The effect of legislation on outcomes of assisted reproduction technology: lessons from the 2004 Italian law. *Fertility and Sterility*, 89, 854-859.

Lampic, C., Skoog Svanberg, A., Karlström, P., Tydén, T. (2006). Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Human Reproduction*, 21(2), 558-564.

Langley, P. (1996). The November 1995 revised Australian guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics*, 9(4), 341-52.

Laupacis, A. (2002). Inclusion of drugs in provincial drug benefit programs: who is making these decisions, and are they the right ones? *Canadian Medical Association Journal*, 166(1), 44-47.

Ledger, W. L., Anumba, D., Marlow, N., Thomas, C. M., Wilson, E. C. F., Cost of Multiple Births Study Group (COMBS Group). (2006). The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113(1), 21-25.

Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud

- Lindsay, C. M. (1969). Medical Care and the Economics of Sharing. *Economica*, 36(144), 351-362.
- Lloyd, A., Kennedy, R., Hutchinson, J., Sawyer, W. (2003). Economic evaluation of highly purified menotropin compared with recombinant follicle-stimulating hormone in assisted reproduction. *Fertility and Sterility*, 80(5), 1108-13.
- Lopez Bastida, J., Oliva, J., Antonanzas, F., Garcia-Altes, A., Gisbert, R., Mar, J., Puig-Junoy, J. (2010). A proposed guideline for economic evaluation of health technologies. *Gac Sanit*, 24(2), 154-70.
- López Bastida, J., Oliva Moreno, J., Antoñanzas, F., García-Altés, A., Gisbert, R., Mar, J., Puig Junoy, J. (2010). Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*, 24(2), 154-170.
- López Casanovas, G. (2007). A vueltas con el cálculo del impacto del envejecimiento en el gasto sanitario. *Gestión Clínica y Sanitaria*, 9(3), 101.
- López Casanovas, G., Mosterín, A. (2006). Los nuevos ejes del gasto social: hacia una visión generacional de las políticas públicas.
- López, M., Pérez-Herrezuelo, I., Ortiz-Galisteo, J., Aguilar, J., Fontes, J., Maldonado, V. (2004). Resultados ciclos ICSI según protocolos de estimulación y edad de la mujer. Presentado en XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF). 13-15 de mayo de 2004, A Coruña.
- López-Regalado, M. L., Clavero, A., Gonzalvo, M. C., Serrano, M., Martínez, L., Mozas, J., Castilla, J. A. (2014). Randomised clinical trial comparing elective single-embryo transfer followed by single-embryo cryotransfer versus double embryo transfer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*.
- López-Regalado, M. L., Onieva-García, M. A., Hernández-Torres, E., Clavero-Gilavert, A., Castilla Alcalá, J. A. (2016). Economic Evaluation of Single versus Double Embryo Transfer in IVF/ICSI: A Systematic Review. En *Recent advances in In Vitro Fertilization*. ebook: Avid Science. Internet: <http://www.avidscience.com/book/recent-advances-in-in-vitro-fertilization/>
- Luceño, F., Vidal, E., Castilla Alcalá, J. A., Gómez, J. L., Fernandez- Shaw, S., Cabello, Y., Comité de Registro de Técnicas de Reproducción Asistida, S. E. de F. (2010). Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2008. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*, 27(Suplemento 2), 9-34.
- Ludwing, M., Katalinic, A., Diedrich, K. (2001). Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. *Meta-analysis. Archives of gynecology and obstetrics*, 265, 175-182.
- Lukassen, H. G. M., Braat, D. D. M., Wetzels, A. M., Zielhuis, G. A., Adang, E. M. M., Scheenjes, E., Kremer, J. A. M. (2005). Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 20(3), 702-708.
- Luke, B., Brown, M. B. (2008). Maternal morbidity and infant death in twin vs triplet and quadruplet pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198(4), 401.e1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.10.785>

- MacKay, A. P., Berg, C. J., King, J. C., Duran, C., Chang, J. (2006). Pregnancy-related mortality among women with multifetal pregnancies. *Obstetrics and Gynecology*, 107(3), 563-568.
- Maheshwari, A., Griffiths, S., Bhattacharya, S. (2011). Global variations in the uptake of single embryo transfer. *Hum Reprod Update*, 17(1), 107-20.
- Malin Silverio, M., Hemminki, E. (1996). Practice of in-vitro fertilization: a case study from Finland. *Social Science Medicine*, 42, 975-983.
- Manning, W. G., Fryback, D. G., Weinstein, M. C. (1996). Reflecting uncertainty in cost-effectiveness analysis. En M. R. Gold, J. E. Siegel, L. B. Russell, M. C. Weinstein (Eds.), *Cost-effectiveness in Health and Medicine* (pp. 247-275). New York: Oxford University Press.
- Mantovani, L. G., Belisari, A., Szuc, T. D. (1999). Pharmaco-economic aspects of in-vitro fertilization in Italy. *Human Reproduction*, 14(4), 953-958.
- Marqueta, J., Cabello, Y., Hernández, J., Coroleu, B., Simón, C., Pérez-Milán, F., Matorras, R. (2006). Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2002. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 23(2), 87-96.
- Marqueta, J., Cabello, Y., Pajuelo, N., Castilla Alcalá, J. A., Hernández, J., Coroleu, B. (2007a). Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2003. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 24(4), 213-224.
- Marqueta, J., Cabello, Y., Pajuelo, N., Castilla Alcalá, J. A., Hernández, J., Coroleu, B. (2007b). Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2004. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 24(Suplemento 2), 11-26.
- Marqueta, J., Hernández, J., Cabello, Y., Gómez, J. L., Coroleu, B., Castilla, J. A. (2008). Registro FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2005. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 25, 1-46.
- Martín-Fernández, J., Polentinos-Castro, E., del Cura-González, M. I., Ariza-Cardiel, G., Abairra, V., Gil-LaCruz, A. I., García-Pérez, S. (2014). Willingness to pay for a quality-adjusted life year: an evaluation of attitudes towards risk and preferences. *BMC health services research*, 14(1), 287.
- Mascarenhas, M. N., Flaxman, S. R., Boerma, T., Vanderpoel, S., Stevens, G. A. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys. *PLOS Medicine*, 9(12), e1001356.
- Matorras, R. (2002). La reproducción asistida en el sistema sanitario público español. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 19(2), 103-108.
- Matorras, R. (2005). Reproductive exile versus reproductive tourism. *Human Reproduction*, 20(12), 3571-3.
- Matorras, R., Valladolid, A., Rodríguez-Escudero, F. J. (2001). El coste de las técnicas de reproducción asistida en el sistema público de salud. Experiencia en el hospital de Cruces. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 18(3), 146-150.
- Matorras Weinig, J. R. (2011). Libro blanco sociosanitario la infertilidad en España: situación actual y perspectivas. Las Matas, Madrid: Imago Concept Image Development.

- Mauskopf, J. (1998). Prevalence-Based Economic Evaluation. *Value in Health*, 1(4), 251-259.
- McCabe, C., Claxton, K., Culyer, A. J. (2008). The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*, 26(9), 733-744.
- McGuire, A., Henderson, J., Mooney, G. (1988). *The economics of health care a reference handbook*. New York: Greenwood Press.
- McKeown, T. (1972). The role of medicine: Dream, mirage or nemesis? Internet: <https://www.nuffieldtrust.org.uk/research/the-role-of-medicine-dream-mirage-or-nemesis>
- McLernon, D. J., Harrild, K., Bergh, C., Davies, M. J., de Neubourg, D., Dumoulin, J. C., Bhattacharya, S. (2010). Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ*, 341, c6945.
- Menon, D., Schubert, F., Torrance, G. W. (1996). Canada's new guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. *Medical Care*, 34(12 (Supl)), DS77-86.
- Mistry, H., Dowie, R., Franklin, R. C. G., Jani, B. R. (2009). Costs of neonatal care for low-birthweight babies in English hospitals. *Acta Paediatrica*, 98, 1123-1129.
- Mladovsky, P., Sorenson, C. (2010). Public financing of IVF: a review of policy rationales. *Health care analysis: HCA : journal of health philosophy and policy*, 18(2), 113-28.
- Mol, B., Bonsel, G., Collins, J., Wiegerinck, M., van der Veen, F., Bossuyt, P. (2000). Cost-effectiveness of in-vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility*, 73(4), 748-54.
- Moreau, C., Bouyer, J., Ducot, B., Spira, A., Slama, R. (2010). When do involuntarily infertile couples choose to seek medical help? *Fertility and Sterility*, 93(3), 737-744.
- National Collaborating Centre for Women's Children's Health. (2004). *Fertility assessment and treatment for people with fertility problems*. Londres: RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
- National Institute for Clinical Excellence (2009). *Appraising life-extending, end of life treatments. Supplementary Advice to the Appraisal Committees*. National Institute for Clinical Excellence.
- National Institute for Clinical Excellence (2013). *Guide to the Methods of Technology Appraisal*.
- Navarro Espigares, J. L. (1999). *Análisis de la eficiencia en las organizaciones hospitalarias Públicas*. Granada: Universidad de Granada.
- Navarro Espigares, J. L., Castilla Alcalá, J. A., Martínez Navarro, L., Hernández Torres, E., Fontes, J. (2008). Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*, 138(1), 3-9.
- Navarro Espigares, J. L., Martínez Navarro, L., Castilla Alcalá, J. A., Hernández Torres, E. (2006). Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público. *Gaceta Sanitaria*, 20(5), 382-91.
- Neumann, P. J. (1997). Should health insurance cover IVF? *Journal of Health Politics, Policy and Law*, 22(5), 1215-39.

- Neumann, P. J., Gharib, S. D., Weinstein, M. C. (1994). The Cost of a Successful Delivery with in Vitro Fertilization. *The New England Journal of Medicine*, 331, 239-243.
- Neumann, P. J., Johannesson, M. (1994). The willingness to pay for in vitro fertilization: a pilot study using contingent valuation. *Medical Care*, 32(7), 686-699.
- Newhouse, J. (1992). Medical care costs: how much welfare loss? *Journal of Economic Perspectives*, 6(3), 3-21.
- Nisker, J. A. (1996). Rachel's ladders or how societal situation determines reproductive therapy. *Human Reproduction*, 11, 1162-1167.
- Nyboe, A., Gianaroli, L., Felberbaum, R. E., de Mouzon, J., Nygren, K. G. (2006). Assisted reproductive technology in Europe, 2002. Results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*, 21(7), 1680-97.
- Nyboe, A., Goossens, V., Ferraretti, A. P., Bhattacharya, S., Felberbaum, R. E., de Mouzon, J., Nygren, K. G. (2008). Assisted reproduction technology in Europe, 2004. Results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*, 23, 756-771.
- Nyboe Andersen, A., Goossens, V., Bhattacharya, S., Ferraretti, A. P., Kupka, M. S., de Mouzon, J., The European IVF-monitoring (EIM) Consortium, for the E. S. of H. R. and E. (ESHRE). (2009). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction*, 24(6), 1267-87.
- O'Brien, B. J., Drummond, M. F., Labelle, R. J., et al. (1994). In search of power and significance issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Medical Care*, 32(2), 150-63.
- OECD. (2006). Projecting OECD health and long-term care expenditures: What are the main drivers?
- OECD/EU. (2016). Health at a Glance: Europe 2016.
- OECD. (2017). Ministerial Statement. The next generation of health reforms.
- Oliva, G. (2002). Ciclo de tratamiento en las técnicas de reproducción humana asistida. Delimitación del concepto. *Informatiu AATM (Boletín AATRM)*, 27, 6-7.
- Oliva, G., Arnau, J. (2001). Reproducción humana asistida: situación nacional y europea. *Informatiu AATM (Boletín AATRM)*, (24), 6-9.
- Oliva, Juan, Brosa, Max, Espín, Jaime, Figueras, Montserrat, Trapero, Marta, Key4Value-Grupo I. (2015). Controversial Issues in Economic Evaluation (I): Perspective and Costs of Health Care Interventions. *Revista Española de Salud Pública*, 89, 5-14.
- Oliva Moreno, J., del Llano, J., Antoñanzas, F., Juárez, C., Rovira, J., Figueras, M. (2000). Impacto de los estudios de evaluación económica en la toma de decisiones sanitarias en el ámbito hospitalario. *GestiónHospitalaria*, 11(4), 171-179.
- Oliva Moreno, J., del Llano, J., Antoñanzas, F., Juárez, C., Rovira, J., Figueras, M., Gervás, J. (2001). Impacto de los estudios de evaluación económica en la toma de decisiones sanitarias en Atención primaria. *Cuadernos de Gestión*, 7(4), 32-42.

- Olivennes, F., Cunha-Filho, J. S., Fanchin, R., Bouchard, P., Frydman, R. (2002). The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Human Reproduction Update*, 8(3), 279-90.
- Ombelet, W., De Sutter, P., Van der Elst, J., Martens, G. (2005). Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction-the Belgian project. *Human Reproduction Update*, 11(1), 3-14.
- Organización Mundial de la Salud. (1948). Constitución de la Organización Mundial de Salud.
- Organización Mundial de la Salud. (2010). Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).
- Ortún Rubio, V. (2004). 30.000 euros por AVAC. *Economía y Salud. Boletín informativo de la Asociación de Economía de la Salud*, (49), 1-2.
- Ortún-Rubio, V., Pinto-Prades, J. L., Puig-Junoy, J. (2001). La economía de la salud y su aplicación a la evaluación. *Aten Primaria*, 27, 62-4.
- Palumbo, A., De la Fuente, P., Rodríguez, M., Sánchez, F., Martínez-Salazar, J., Muñoz, M., Lizán, L. (2011). Willingness to pay and conjoint analysis to determine women's preferences for ovarian stimulating hormones in the treatment of infertility in Spain. *Human Reproduction*, 26(7), 1790.
- Pandian, Z., Marjoribanks J, Ozturk, O., Serour, G., Bhattacharya, S. (2013). Number of embryos for transfer following in vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection (Review). *The Cochrane Collaboration*.
- Pandian, Z., Templeton, A., Serour, G., Bhattacharya, S. (2005). Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Human Reproduction*, 20(10), 2681-2687.
- Paul, J. E., Trueman, P. (2001). 'Fourth hurdle reviews', NICE, and database applications. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 10(5), 429-438.
- Pauly, M. V. (1970). Efficiency in the Provision of Consumption Subsidies. *Kyklos*, 23(1), 33-57.
- Peeraer, K., Debrock, S., Laenen, A., De Loecker, P., Spiessens, C., De Neubourg, D., D'Hooghe, T. M. (2013). The impact of legally restricted embryo transfer and reimbursement policy on cumulative delivery rate after treatment with assisted reproduction technology. *Hum Reprod*.
- Peinado, J. A., Bolumar, F. (1996). Reproducción Humana. En J. Remohí, C. Simón, A. Pellicer, F. Bonilla (Eds.), *Esterilidad e infertilidad: aproximación a su incidencia y a la demanda previsible de servicios* (pp. 235-245). McGraw-Hill-Interamericana.
- Peinado, J. A., Peiró, S. (1997). Análisis coste efectividad de la reproducción asistida. *Revista de Administración Sanitaria*, 1(4), 659-678.
- Pennings, G. (2004). Legal harmonization and reproductive tourism in Europe. *Human Reproduction*, 19(12), 2689-94.
- Perpiñán, A., María, J., Martínez, S., Ignacio, F., Pérez, M., Eduardo, J. (2009). La medición de la calidad de los estudios de evaluación económica: Una propuesta de «checklist» para la toma de decisiones. *Revista Española de Salud Pública*, 83(1), 71-84.

Peter, D., Colin, B. B., Weinstein, M. C., Peter, B., McNeil, B. J. (1985). Probabilistic Sensitivity Analysis Using Monte Carlo Simulation: A Practical Approach. *Medical Decision Making*, 5(2), 157-167.

Phelps, A. M., Mushlin, A. I. (1991). On the near equivalence of cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 7(1), 12-21.

Philips, Z., Barraza Llorens, M., Posnett, J. (2000). Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Human Reproduction*, 15(1), 95-106.

Pigou, A. C. (1932). *The Economics of Welfare* (4.a ed.). Palgrave Macmillan.

Pinto-Prades, J. L., Martínez Pérez, J. E. (2005). Estimación del valor monetario de los años de vida ajustados por calidad: estimaciones preliminares. *Ekonomiaz.Revista Vasca de Economía*, 60 (3er cuatrimestre), 192-209.

Pinto-Prades, J. L., Loomes, G., Brey, R. (2009). Trying to estimate a monetary value for the QALY. *Journal of health economics*, 28(3), 553–562.

Pinto-Prades, J.-L., Sánchez-Martínez, F.-I., Corbacho, B., Baker, R. (2014). Valuing QALYs at the end of life. *Social Science Medicine* (1982), 113, 5-14.

Pouly, J. L., Larue, L. (2007). Résultats de l'Assistance médicale à la procréation en France: sommes-nous si mauvais? *Gynécologie Obstétrique Fertilit*, 35(1), 30-37.

Prieto, B. (2005). Implicaciones económicas del parto múltiple. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 22(5), 331-338.

Prieto, L., Sacristán, J. A., Pinto, J. L., Badia Llach, X., Antoñanzas, F., del Llano, J. (2004). Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica*, 122(11), 423-429.

Przywara, B. (2010). Projecting future health care expenditure at European level: drivers, methodology and main results (Economic Papers No. 417).

Puig Junoy, J., Merino-Castelló, A. (2004). Productividad marginal del gasto e innovaciones sanitarias. Resultados empíricos y lecciones para España. En *¿Más recursos para la salud?* Barcelona: Masson.

Puig-Junoy, J., Oliva Moreno, J., Trapero Bertrán, M., Abellán Perpiñán, J. M., Brosa Riestra, M. (2014). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Radomysler, A. (1974). El equilibrio de la evaluación y el óptimo de Pareto. En *Ensayos sobre la economía del bienestar*. México D.F.: Fondo de Cultura Económica.

Ragni, G., Allegra, A., Anserini, P., Causio, F., Ferraretti, A. P., Greco, E., Somigliani, E. (2005). The 2004 Italian legislation regulating assisted reproductive technology: a multicenter survey on the results of IVF cycles. *Human Reproduction*, 20, 2224-2228.

Rawlins, M. D., Culyer, A. J. (2004). National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *British Medical Journal*, 329, 224-27.

Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones.

Reynolds, M. A., Schieve, L. A., Jeng, G., Peterson, H. B. (2003). Does insurance coverage decrease the risk for multiple births associated with assisted reproductive technology? *Fertility and Sterility*, 80(1), 16-23.

Rice, T. (1992). An alternative framework for evaluating welfare losses in the health care market. *J Health Econ*, 11(1), 86-92.

Rice, T. H. (2002). *The Economics of Health Reconsidered, Second Edition (2 edition)*. Chicago: Health Administration Pr.

Rodríguez Barrios, J. M. (2004). Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farmacia Hospitalaria*, 28(4), 231-242.

Romeu, A., Balasch, J., Ruiz Balda, J. A., Barri, P. N., Daya, S., Auray, J. P., Peinado, J. A. (2003). Cost-Effectiveness of Recombinant Versus Urinary Follicle-Stimulating Hormone in Assisted Reproduction Techniques in the Spanish Public Health Care System. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 20(8), 294-300.

Rosser, R., Kind, P. (1978). A scale of valuations of states of illness: is there a social consensus? *International Journal of Epidemiology*, 7(4), 347-358.

Rovira, J., Antoñanzas, F. (1995). Economic analysis of Health Technologies and Programmes. A spanish proposal for Methodological standardisation. *Pharmacoeconomics*, 8(3), 245-252.

Rubio-Terrés, C., Cobo, E., Sacristán, J. A., Prieto, L., del Llano, J., Badia Llach, X., Grupo, E. (2004). Análisis de la incertidumbre en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica*, 122(17), 668-674.

Ruiz Balda, J. A., López, J. M., Prieto, L. (2005). Estudio de coste-efectividad de las técnicas de reproducción asistida en España. *Revista Española de Economía de la Salud*, 4(2), 96-102.

Rutstein, S. O., Shah, I. H. (2004). Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. *Demographic and Health Surveys (DHS) (Comparative reports No. 9)*. WHO.

Ryan, M. A. (2001). *Ethics and Economics of Assisted Reproduction*. Washington, DC: Georgetown University Press.

Ryan, M., Donaldson, C. (1996). Assessing the costs of assisted reproductive techniques. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 103(3), 198-201.

Ryen, L., Svensson, M. (2015). The Willingness to Pay for a Quality Adjusted Life Year: A Review of the Empirical Literature. *Health Economics*, 24(10), 1289-1301.

Sacristán, J. A., Oliva Moreno, J., Del Llano Señarís, J., L, P., Pinto, J. L. (2002). ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gaceta Sanitaria*, 16(4), 334-343.

Samuelson, P. A. (1947). *Foundations of economic analysis*. Cambridge: Harvard University Press.

- Scitovsky, T. (1941). A note on Welfare Propositions in Economics. *Review of Economic Studies*, 9(1), 77-88.
- Scitovsky, T. (1970). *Ensayos sobre bienestar y crecimiento*. Madrid: Tecnos.
- Scotland, G. S., McNamee, P., Bhattacharyab, S. (2006). Is elective single embryo transfer a cost-effective alternative to double embryo transfer? *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 5-7.
- SEDIGLAC. (1998). *Metodología del cálculo de costes unitarios de las pruebas de laboratorio*. Grupo de Consenso.
- Sen, A. (1977). Social Choice Theory: A Re-examination. *Econometrica*, 45(1), 53-89.
- Sen, A. (1986). Social Choice Theory. En K. J. Arrow M. Intriligator (Eds.), *Handbook of Mathematical Economics*, Vol. III. Amsterdam: North Holland.
- Sen, A. (1993). Capability and well-being. En *The Quality of Life*. Oxford: Clarendon Press.
- Shebl, O., Ebner, T., Sommergruber, M., Sir, A., Tews, G. (2008). Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study. *Fertility and Sterility*, 90(2), 310-314.
- Short, R. (2007). HFEA wants greater use of single embryo transfers in assisted reproduction. *British Medical Journal*, 334(7597), 776-776.
- Silverberg, K., Daya, S., Auray, J. P., Duru, G., Ledger, W. L., Wikland, M., Beresniak, A. (2002). Analysis of the cost effectiveness of recombinant versus urinary folliclestimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States. *Fertility and Sterility*, 77(1), 107-113.
- Sloan, F. A. (1995). *Valuing Health Care. Costs, Benefits, and Effectiveness of Pharmaceuticals and Other Medical Technologies*. Cambridge.
- Socialstyrelsen. (2014). *Nationella riktlinjer för bröst-, prostata-, tjocktarms- och ändtarmscancervård 2014 stöd för styrning och ledning*. Stockholm: Socialstyrelsen.
- Soto Álvarez, J. (2012). *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias*. Madrid: Springer SBM Spain.
- Steiner, A., Paulson, R., Hartmen, K. (2005). Effects of competition among fertility centers on pregnancy and high-order multiple gestation rates. *Fertility and Sterility*, 83(5), 1429-1434.
- Stephen, E. H., Chandra, A. (2000). Use of infertility services in the United States: 1995. *Fam Plann Perspect.*, 32, 132-137.
- Stewart, G. (2016). The impact of NICE's End-of-Life threshold on patient access to new cancer therapies in England and Wales. Presentado en ISPOR 19th Annual European Congress, Viena.
- Stinnett, A. A., Mullahy, J. (1998). Net Health Benefits: A New Framework for the Analysis of Uncertainty in Cost-Effectiveness Analysis.

- Sugden, R., Williams, A. (1978). *The Principles of Practical Cost-Benefit Analysis*. Oxford University Press.
- Tain, L. (2003). Health inequality and users' risk-taking: a longitudinal analysis in a French reproductive technology centre. *Social Science Medicine*, 57, 2115-2125.
- Templeton, A., Morris, J. K. (1998). Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *The New England Journal of Medicine*, 339(3), 537-7.
- Tomic, V., Tomic, J. (2011). Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Arch Gynecol Obstet*, 284(6), 1411-6.
- Toner, J. P. (2002). Progress we can be proud of: US trends in assisted reproduction over the first 20 years. *Fertility and Sterility*, 78, 943-950.
- Torrance, G. W., Thomas, W. H., Sackett, D. L. (1972). A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Services Research*, 7(2), 118-133.
- Trapero-Bertran, M., Brosa Riestra, M., Espín Balbino, J., Oliva, J., Key4Value-Grupo II. (2015). Controversial Issues in Economic Evaluation (II): health Outcomes of Health Care Interventions. *Revista Española De Salud Publica*, 89(2), 125-135.
- Trueman, P., Drummond, M. F., Hutton, J. (2001). Developing Guidance for Budget Impact Analysis. *Pharmacoeconomics*, 19(6), 609-621.
- Tur, R., Coroleu, B., Torelló, M. J., Boada, M., Veiga, A., Barri, P. N. (2006). Prevention of multiple pregnancy following IVF in Spain. *Reproductive Biomedicine Online*, 13(6), 856-863.
- Tur, R., Coroleu, B., Torelló, M., Veiga, A., Barri, P. (2005). Prevención del embarazo múltiple en fecundación in vitro en España. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 22(315-322).
- Urbanos Garrido, R. (2006). El gasto sanitario y su financiación: evolución, tendencias y reflexiones para el futuro. *Revista Asturiana de Economía*, (35), 45-65.
- Vallejo-Torres, L., García-Lorenzo, B., García-Pérez, L., Castilla, I., Valcárcel Nazco, C., Linertová, R., Serrano-Aguilar, P. (2014). Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Revisión y Valoración Crítica de la Literatura (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS). Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud.
- van den Akker, O. B., Purewal, S. (2011). Elective single-embryo transfer: persuasive communication strategies can affect choice in a young British population. *Reprod Biomed Online*, 23(7), 838-50.
- van Heesch MM, Bonsel GJ, Dumoulin JC, Evers JL, van der Hoeven MA, Severens JL. (2010). Long term costs and effects of reducing the number of twin pregnancies in IVF by single embryo transfer: the TwinSing study. *BMC Pediatr*, 10 (75).
- Van Hout, B., Al, M., Gordon, G., Rutten, F. (1994). Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Economics*, 3, 309-19.
- van Peperstraten, A. M., Nelen, W. L., Hermens, R. P., Jansen, L., Scheenjes, E., Braat, D. D., Kremer, J. A. (2008). Why don't we perform elective single embryo transfer? A qualitative study among IVF patients and professionals. *Hum Reprod*, 23(9), 2036-42.

- Van Voorhis, B. J., Sparks, A. E., Allen, B. D., Stovall, D. W., Syrop, C. H., Chapler, F. K. (1997). Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study. *Fertility and Sterility*, 67(5), 830-836.
- Van Voorhis, B. J., Syrop, C. H. (2000). Cost-effective treatment for the couple with infertility. *Clin Obstet Gynecol.*, 43(4), 958-973.
- VanderLaan, B., Karande, V., Krohm, C., Morris, R., Pratt, D., Gleicher, N. (1996). Cost considerations with infertility therapy: outcome and cost comparison between health maintenance organization and preferred provider organization care based on physician and facility cost. *Human Reproduction*, 13(5), 1200-5.
- Veleva, Z., Karinen, P., Tomas, C., Tapanainen, J. S., Martikainen, H. (2009). Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Human Reproduction*, 24(7), 8.
- Vilksa, S., Tiitinen, A., Hyden-Granskog, C., Hovatta, O. (1999). Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod*, 14(9), 2392-5.
- Weisbrod, B. A. (1961). *The economics of public health*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
- Weisbrod, B. A. (1991). The health care quadrilemma: an essay on technological change, insurance, quality of care and cost containment. *Journal of Economic Literature*, 29(2), 523-552.
- Williams, A. (1972). Cost-benefit analysis: Bastard science? and/or insidious poison in the body politick? *Journal of Public Economics*, 1(2), 199-225.
- Williams, A. (1981). Welfare economics and health status measurement. En J. van der Gaag M. Perlman (Eds.), *Economics and Health Economics* (North-Holland, pp. 271–81). Amsterdam.
- Williams, A. (1987). *Health and Economics*. Houndmills: Macmilland.
- Wølner-Hanssen, P., Rydhstroem, H. (1998). Cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos. *Human Reproduction*, 13(1), 88-94.
- World Health Organization. (2005). *Choosing Interventions that are Cost Effective (WHO-CHOICE): cost-effectiveness threshold*.
- Wright, V. C., Chang, J., Jeng, G., Macaluso, M., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2008). Assisted reproductive technology surveillance--United States, 2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Surveillance Summaries* (Washington, D.C.: 2002), 57(5), 1-23.
- Zweifel, P., Elder, S., Meiers, M. (1999). Aging of population and health care expenditure: a red herring? *Health Economics*, 8, 485-496.

Anexos

Anexo 1: Trabajos originales



Review

Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques

José L. Navarro ^{a,c,*}, José A. Castilla ^b, Luis Martínez ^b,
Elisa Hernández ^{a,c}, Juan Fontes ^b

^aSubdirección Económica de Control de Gestión, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

^bUnidad de Reproducción Humana, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain

^cDepartamento de Economía Internacional y de España, Universidad de Granada, Spain

Received 22 May 2007; received in revised form 20 January 2008; accepted 19 February 2008

Abstract

Access to assisted reproduction techniques (ARTs) is highly variable worldwide. The aim of this paper is to analyse the association between systems for ART coverage, patterns of clinical practice, and outcomes for these procedures. We performed a retrospective analysis of ART activity records in the USA and Europe, and concluded that the availability of ART services, and the activity in this respect, is higher in public than in private coverage systems. Effectiveness decreases with greater coverage, but this occurs in parallel with lower numbers of embryos transferred and with multiple birth rates. Healthcare policy on assisted reproduction should take into account the necessary balance between the effectiveness of the treatment provided and its associated risks, the latter mainly concerning multiple pregnancies.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Assisted reproduction techniques; Coverage

Contents

1. Introduction	3
2. Material and methods	4
2.1. Design	4
2.2. Study variables	4
2.3. Analysis	5
3. Results	5
4. Discussion	6
References	8

1. Introduction

Medical treatment for infertility is a controversial item in healthcare policy, due to uncertainty about the cost-

effectiveness of such treatment, the impact of maternal age and multiple births on costs, and inequities regarding access to such treatment [1,2].

Infertility affects about 10% of couples of reproductive age, which means that over 80 million couples worldwide experience infertility [3]. This high prevalence is expected to increase in developed countries, mainly as a result of the trend to postpone the age of maternity (which in turn is linked to the job market). Assisted reproduction techniques

* Corresponding author at: Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Avenida de las Fuerzas Armadas 2, 18014 Granada, Spain. Tel.: +34 958020095; fax: +34 958020102.

E-mail address: josel.navarro.sspa@juntadeandalucia.es (J.L. Navarro).

(ARTs) are a typical example of “disruptive technology”, in which medical innovation advances ahead of medical necessities, thus increasing demand pressures [2] and expanding the size of the market [4]. This is likely to produce increased ART activity and live birth rates.

On the other hand, there is generalised concern about the growth rate of healthcare expenditure in almost all developed countries [5]. In such a situation, from the point of view of national health systems, one of the most important issues in the debate about ART is that of whether the population should be covered by national health plans or via private insurance companies, or whether patients should not be covered at all (with healthcare being accessible only on a fee-for-service basis).

The absence of international consensus regarding the coverage of ART has led to the existence of a variety of systems for accessing such treatment, with opposite patterns arising in Europe and the USA.

In Europe, most countries offer public coverage for ART [6], but in the USA, this treatment (like other healthcare services) is privately funded. However, a few US States have passed laws requiring insurance companies to provide either partial or complete coverage for ART, although the majority of States either do not provide in vitro fertilisation services at all or do so only on a fee-for-service basis.

In consequence, the coverage with respect to infertility treatment varies considerably, with unequal access to ART, not only between Europe and the USA, but also between different States and countries. This variety is also related to differences in patterns of clinical practice and outcomes [7,8].

It has been shown that state-mandated health insurance coverage for in vitro fertilisation (IVF) services is associated with a greater utilisation of such services and with reductions in the number of embryos transferred per cycle, the proportion of cycles resulting in pregnancy, and the proportion of pregnancies with three or more fetuses [7].

A comparison of ART outcomes between the USA and Europe for the year 2001 concluded that ART management patterns in Europe and the USA differ notably, due principally to highly divergent regulatory environments [9]. With respect to pregnancy rates achieved, American practices are more effective than those applied in Europe, but the latter result in fewer multiple births and may enable wider access to infertility treatment than is the case in the USA.

Prior analyses, although highly informative, have been limited in scope. Jain’s analysis considered only the USA, and excluded European experience. Gleicher’s study, on the other hand, considered Europe and the USA as a whole, pooling country and State-wide data, and did not perform an analysis at a more specific geographical level (States/Countries).

Taking into account the fact that coverage systems in US States and in European countries are far from homogeneous, the objective of the present study is to analyse the

association between coverage systems and the supply of services, the volume of activity, practice patterns and ART outcomes.

2. Material and methods

2.1. Design

This study consists of a retrospective analysis of ART activity records in 62 national entities for the year 2003. Its scope is the 52 US States and districts, together with the 10 European countries (Belgium, Denmark, Finland, France, Germany, the Netherlands, Norway, Sweden, Switzerland, the United Kingdom) where all ART clinics reported their 2003 data to the National Register. This analysis includes ART cycles using fresh non-donor embryos.

The data sources for the study are the statistics compiled on ART activity and outcomes. European data are collected annually by the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) from previously existing national registers. In the USA, a clinical report on ART success rates is published annually by the Center for Disease Control (CDC) and Prevention, in collaboration with the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and the Society for ART (SART). As there is a lag between the date of the data and their reporting, we have included in the analysis the latest available year, referring to ART cycles initiated during 2003 [10,11].

2.2. Study variables

To achieve the proposed objectives, the US States and countries under analysis were grouped in accordance with their respective coverage systems for infertility. Henceforth, for the sake of simplicity, we will refer to both US States and countries as ‘States’.

Five coverage systems are considered, depending on the provider (public health care service or private insurer) and the extent of the coverage (complete, partial or none). A State is considered to provide public coverage if the public sector funds assisted reproduction treatment, regardless of the presence and size of the private sector. If the public sector does not fund this treatment but insurance companies do, the coverage is considered to be private. If fertility treatment is funded neither by the public sector nor by private insurance companies, there is considered to be no coverage. In the latter case, the only way to access these services is on a pay-per-service basis. Complete coverage for ART provides access to diagnostic services and medical treatment for infertility without limits, while partial coverage establishes limits to access (e.g. co-payment for drugs, ART laboratory costs, limited number of cycles per couple, required coverage only by certain third-party-payers, a maximum amount of money, coverage of only a portion of the cost of in vitro fertilisation). The alternatives for

coverage comprise, thus, public-complete, public-partial, private-complete, private-partial or no coverage.

These coverage groups determine the unit of analysis applied for the following study variables with respect to ART:

Supply: number of assisted reproduction clinics in the state per million inhabitants.

Activity: number of ART cycles initiated and number of transfers per million inhabitants.

Clinical outcomes: number of pregnancies and number of deliveries per million inhabitants and percentage of ART births with respect to the total number of births in the state.

Practice patterns: number of embryos transferred in each ART initiated cycle. The type of birth, singleton or multiple, is considered to be a proxy of the practice pattern.

Effectiveness: number of cycles initiated per infant born.

2.3. Analysis

A descriptive analysis of the variables was carried out, taking into account frequencies, percentages, mean, median, and percentile values, depending on the measure of interest.

Differences among groups of States were analysed using the non-parametric Kruskal–Wallis test. In all cases, the level of statistical significance applied was 5%.

Statistical analysis was carried out using SPSS 14 software.

3. Results

Access to ART is most frequently achieved by pay-per-service, i.e. when there is no coverage for infertility treatment by the public healthcare system or by a private insurer (61.29% of States). Partial coverage, public and private, exists in 8.06 and 16.13% of States, respectively. Finally, there is complete public coverage in 8.06% and complete private coverage in 6.45% of the States analysed (Table 1).

States with public coverage present the highest number of clinics per million inhabitants (2.4 and 2.1 clinics per million inhabitants in partial and complete schemes,,

respectively). In private systems, the number of clinics per million inhabitants is similar in States with and without coverage (1.5 in private-complete and 1.2 clinics in private-partial and no coverage). These differences in the number of clinics are statistically significant ($p < 0.05$) (Table 2).

The highest activity in terms of number of cycles appears in public-partial systems (1871 cycles per million inhabitants) and the lowest in systems with no coverage (287 cycles per million inhabitants). Public-complete systems present the highest number of transfers and no coverage systems the lowest. In both cases, differences in activity among the coverage systems are statistically significant ($p < 0.05$) (Table 2).

The number of pregnancies is higher in States where there is complete coverage than where it is partial. Public-complete coverage and no coverage systems are associated with the highest and lowest number of pregnancies (318 and 108 ART pregnancies per million inhabitants, respectively). A similar circumstance can be observed regarding the number of deliveries, although in this case the highest number of deliveries per million inhabitants appears in private-complete coverage. As for the previous variables, the differences in outcomes among covering systems are statistically significant ($p < 0.05$) (Table 2).

The number of live ART births as a percentage of total live births in the State is higher in private-complete coverage systems, where 2.6% of total live births result from ART, whereas the corresponding figure is only 0.9% where ART coverage is not available. Differences among coverage systems are statistically significant ($p < 0.05$) for this variable (Table 2).

Regarding effectiveness (the number of cycles needed to achieve an infant born), the best performance is reported by States without coverage, where 2.3 cycles are needed to achieve a live birth. Under private coverage systems, this ratio is slightly higher, at 2.5 and 2.8 cycles for partial and complete coverage, respectively. In States with public coverage, up to 4.1 and 6.9 cycles per live birth were required, for partial and complete coverage, respectively. These differences are statistically significant ($p < 0.05$) (Fig. 1).

The number of embryos transferred per ART cycle is similar in private coverage systems and where no coverage is

Table 1
Distribution of States by insuring agent and breadth of coverage

Insuring agent	Breadth of coverage				Total
	Complete		Partial		
	N	%	N	%	
Public	5	8.06	5	8.06	10
Private	4	6.45	10	16.13	14
None	38 ^a		61.29 ^b		38
Total					62

Source: Jones and Cohen (2004); American Society for Reproductive Medicine (<http://www.asrm.org/Patients/insur.html>) and own elaboration.

^a N.

^b Percentage.

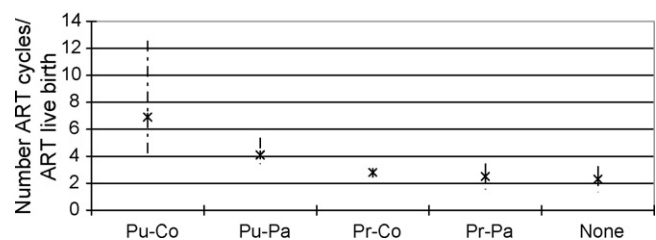


Fig. 1. Number of ART cycles initiated per live birth (effectiveness). Pu-Co: public-complete coverage; Pu-Pa: public-partial coverage; Pr-Co: private-complete coverage, Pr-Pa: private-partial coverage; None: no coverage.

Table 2
Activity of ART by group per million inhabitants

Variables	Public-complete	Public-partial	Private-complete	Private-partial	None	<i>p</i>
Number of clinics						
Total	10.3	14.1	6.2	12.1	47.1	<0.05
Average	2.1	2.4	1.5	1.2	1.2	
Percentile 25	1.5	1.1	1.0	0.5	0.8	
Median	1.7	2.4	1.5	1.3	1.1	
Percentile 75	2.8	3.4	2.2	1.7	1.5	
Number of cycles						
Total	6958	11,225	3736	4160	10,902	<0.05
Average	1392	1871	934	416	287	
Percentile 25	1125	725	694	150	168	
Median	1311	1009	839	373	258	
Percentile 75	1698	2633	1270	732	338	
Number of transfers						
Total	5931	5075	3145	3498	9150	<0.05
Average	1186	846	786	350	241	
Percentile 25	965	631	576	130	147	
Median	1103	812	709	317	220	
Percentile 75	1449	1078	1073	605	283	
Number of pregnancies						
Total	1589	1510	1248	1424	4088	<0.05
Average	318	252	312	142	108	
Percentile 25	229	166	220	68	73	
Median	279	264	300	116	103	
Percentile 75	426	322	416	243	130	
Number of deliveries						
Total	1081	918	1011	1172	3368	<0.05
Average	216	153	253	117	89	
Percentile 25	125	91	180	55	56	
Median	182	141	244	101	85	
Percentile 75	324	252	335	196	108	
Number of live birth ^a						
Total	12.0	8.7	10.3	11.7	33.8	<0.05
Average	2.4	2.2	2.6	1.2	0.9	
Percentile 25	1.3	1.5	1.8	0.6	0.6	
Median	2.6	2.0	2.5	1.0	0.8	
Percentile 75	3.4	3.0	3.4	2.0	1.1	

^a Adjust per total births in the country or state (expressed in percentage).

available (around 3 embryos per transfer), but this value decreases very considerably in public coverage systems, to 1.4 and 1.2 embryos in public-partial and public-complete systems, respectively. These differences are statistically significant ($p < 0.05$) (Fig. 2).

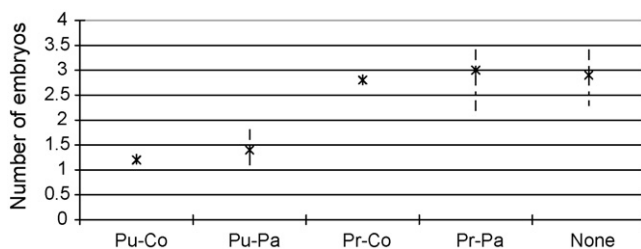


Fig. 2. Average number of embryos transferred per ART cycle. Pu-Co: public-complete coverage; Pu-Pa: public-partial coverage; Pr-Co: private-complete coverage, Pr-Pa: private-partial coverage; None: no coverage.

The rate of singleton births is higher in States with public, complete and partial, coverage for ART (79 and 76% of total live births after ART, respectively). In private coverage systems, singleton ART live births account for less than half of total ART live births, and the rate diminishes as coverage decreases (51, 49 and 47% in private-complete, private-partial and no coverage, respectively). These differences are statistically significant ($p < 0.05$) (Fig. 3).

4. Discussion

The controversy about the acceptance of infertility as a disease, together with doubts about the cost-effectiveness of ART, in a context of budgetary restraint, have led to the existence of a worldwide variety of coverage systems for infertility treatment. This diversity includes a continuum of

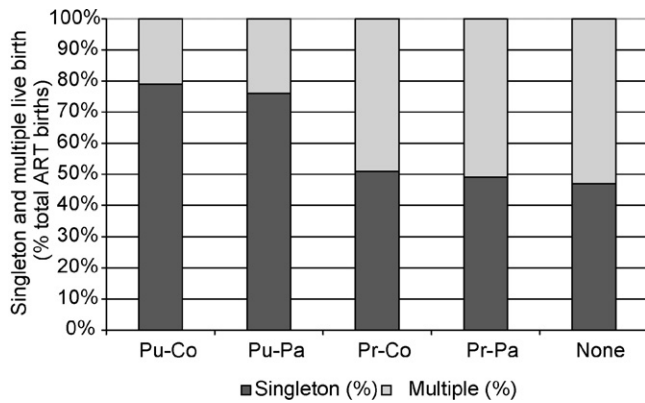


Fig. 3. Live births in singleton and multiple deliveries (%). Pu-Co: public-complete coverage; Pu-Pa: public-partial coverage; Pr-Co: private-complete coverage; Pr-Pa: private-partial coverage; None: no coverage.

coverage systems between two extreme scenarios, from systems where ART represents an insurance-covered public benefit to systems where ART is supplied only on a fee-for-service basis. Europe and the USA represent these two extremes of coverage systems for ART services (public and private, respectively), although when the continents are disaggregated into smaller geographical areas, many mixed formulas can be found.

Considering exclusively geographical location, differences between Europe and the USA have been reported earlier [9]. In the present study, we go beyond the dichotomous Europe-USA focus to analyse the differences in ART coverage policies in more detail. Recent evidence on differences between countries, with respect to ART [12], supports this approach.

It has been shown that the specific ART insurance coverage system adopted affects the demand for such treatment, with greater use of ART being recorded in States that subsidise expenses related to ART diagnosis and treatment [1,7]. By the geographical disaggregation of State-wide data, we were able to compare a variety of insurance coverage systems, and found, as expected, that the provision of ART and the volume of ART activity increase as coverage systems are more extensive (i.e. with public-complete coverage).

Effectiveness, understood as the number of cycles needed to achieve a live birth, is higher (fewer cycles per live birth) in States where ART is accessible only by means of out-of-pocket payment, and decreases as we move from no coverage to public coverage systems. Nevertheless, extreme caution should be applied in interpreting this result. In fact, effectiveness outcomes should be considered together with practice patterns regarding the number of embryos transferred in each ART cycle. Embryo transfer practices present a clear association with the way in which ART coverage is mandated, with more embryos being transferred as coverage is decreased [7,8]. The widespread practice of transferring multiple embryos during ART treatment has

directly led to significant increases in multiple birth rates [13,14], with the incidence of multiple pregnancies after infertility treatment being much higher than after natural conception (approximately 30% versus 1%) [15]. Our results show that more embryos per cycle are transferred and that more multiple deliveries are registered where no public coverage for ART exists. This supports the argument that higher pregnancy rates may be the consequence of larger number of embryos being transferred [9,16].

Limits to the number of embryos transferred in an assisted reproduction cycle have already been established through government regulation in several countries, including Belgium, Sweden and Finland, where programs for ART provision have been mandated to be based on single embryo transfer (SET) [17]. On the other hand, patients' right to self-determination must also be taken into consideration [18]. As patients become more aware of the costs of ART, they are less willing to risk a failed procedure and are therefore more inclined to choose to transfer a higher number of embryos in order to maximise their chances of a live birth [8], even though they know that the chance of a multifetal pregnancy will also increase.

To sum up, the variables related to the provision of services and to activity levels (numbers of clinics, cycles and transfers) present a pattern that varies depending on whether the ART coverage is public or private. On the other hand, effectiveness decreases with greater coverage, but this occurs in parallel with lower numbers of embryos transferred and with multiple birth rates. Furthermore, the systems in which there exists no type of coverage, public or private, present a pattern for all variables that is closer to that of the private systems than that of the public ones.

Since the question of whether insurance coverage should provide for ART is a matter of public policy, the answer should depend not only on the effect of insurance coverage or the rate of multifetal pregnancy but also on fundamental cost-benefit considerations. However, little information is currently available on costs and cost-benefit ratios, there is a lack of comparability, both geographic and with respect to other interventions, and what data there is often incomplete, omitting ART-related costs (fundamentally, those concerning multiple births) [19]. In such a situation, it is not feasible to calculate differences in ART costs depending on the coverage system applied [20].

Regarding the results presented in this paper, some limitations must be taken into account. First, in this study only States where ART data are complete for the variables in question have been included. Although European Directive No. 2004/23/EC [21] makes it obligatory to record the activity carried out at assisted reproduction clinics in EU Member States, no standard content for such records is established. As a result, there is a great deal of heterogeneity among records, which complicates comparative analysis between different countries. Moreover, national ART registers do not differentiate between public and private practice. Thus, in many countries with public coverage,

available data refer to both publicly funded ART cycles and to those paid for directly by the couples involved. Nevertheless, the regulations concerning the number of embryos transferred per initiated ART cycle in any State affect public and private clinics in the same way, and so the results obtained can be extended to all the clinics in the same State.

Another question is that, given the impossibility of determining all the different degrees of access to ART, the criterion for classifying States as having a system of partial or total coverage was that of whether access to ART is unlimited or is restricted to some extent, the latter group including those States with different extensions of coverage. For example, Massachusetts and New Jersey are grouped together (partial private coverage), despite the fact that the level of coverage is considerably higher in Massachusetts than in New Jersey.

Moreover, there are other factors affecting the practice patterns which have not been addressed by this study (such as age, cause of infertility, ethnicity, etc.). These data are not available at the geographical level addressed in this study and therefore cannot be included in the analysis. However, there is evidence that patient populations in Europe and the USA are quite similar and therefore data outcomes can be compared [9].

Another important factor that is not considered in the analysis is the legislation concerning ART in different countries [22]. In Europe, where most countries provide a public healthcare service, regulations concerning ART practice are usually strict. This may have an effect on the number of embryos replaced and also on success rates.

This study is not intended to comprise an explicative or causal analysis of the various factors determining the effectiveness of ART or the outcomes of such techniques. In this paper, we seek to demonstrate the relation existing between the degree of ART insurance coverage and certain observable results. Nevertheless, we do recognise the possible importance of this objective with respect to advancing our knowledge of this question and to the existence of a field that remains open to further research.

This report provides additional, and innovative information – based on a sample with 62 elements – to the health policy debate on ART by providing data on differences in utilisation and outcomes of ART under various approaches to insurance coverage. The results presented corroborate the existence of differences in AR practices and outcomes, depending on patients' access to treatment, the latter parameter being defined in terms of coverage by means of private or public insurance for infertility. In addition to questions of fairness, which are inherent to all healthcare systems, policies concerning access to ART should take into consideration the desired balance between the effectiveness of treatments and the level of risk to be accepted, which fundamentally means the possibility of multiple births.

Conflict of interest

Authors have not had any financial support or other benefits from commercial sources for the work reported on in the manuscript, nor any other financial interests that any of the authors may have, which could create a potential conflict of interest or the appearance of a conflict of interest with regard to the work.

References

- [1] Katz P, Nachtigall R, Showstack J. The economic impact of the assisted reproductive technologies. *Nat Cell Biol* 2002;s29–32 [fertility supplement].
- [2] Devlin N, Parkin D. Funding fertility: issues in the allocation and distribution of resources to assisted reproduction technologies. *Hum Fertil* 2003;6:S2–6.
- [3] World Health Organisation. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. Report of a meeting on Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction held at WHO Headquarters in Geneva, Switzerland 17–21 September 2001. Geneva; 2002.
- [4] Weisbrod BA. The health care quadrilemma: an essay on technological change, insurance, quality of care and cost containment. *JEL* 1991;29:523–52.
- [5] OECD. Projecting OECD health and long-term care expenditures: What are the main drivers? Economics Department Working Papers. No. 477; 2006.
- [6] Jones HW, Cohen J. IFFS Surveillance 04. *Fertil Steril* 2004;81:S1–54.
- [7] Jain T, Harlow BL, Hornstein MD. Insurance coverage and outcomes of in vitro fertilization. *N Engl J Med* 2002;9:661–6.
- [8] Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G, Peterson HB. Does insurance coverage decrease the risk for multiple births associated with assisted reproductive technology? *Fertil Steril* 2003;80:16–33.
- [9] Gleicher N, Weghofer A, Barad D. A formal comparison of the practice of assisted reproductive technologies between Europe and the USA. *Hum Reprod* 2006;21:1945–50.
- [10] Andersen AN, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2007;22(6):1513–25.
- [11] Wright V, Chang J, Jeng G, Macaluso M. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2003. *MMWR* 2006;55:1–22.
- [12] Pouly JL, Larue L. Résultats de l'Assistance médicale à la procréation en France: sommes-nous si mauvais? *Gynécologie Obstétrique Fertilité* 2007;35:30–7.
- [13] Templeton A, Morris J. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998;339:537–47.
- [14] Pandian Z, Templeton A, Serour G, Bhattacharya S. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum Reprod* 2005;20:2681–7.
- [15] Gerris JM. Single embryo transfer and IVF/ICSI outcome: a balanced appraisal. *Hum Reprod Update* 2005;11:105–21.
- [16] Toner JP. Progress we can be proud of: US trends in assisted reproduction over the first 20 years. *Fertil Steril* 2002;78:943–50.
- [17] Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J, Martens G. Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction—the Belgian project. *Hum Reprod Update* 2005;11:3–14.
- [18] Gleicher N, Barad D. The relative myth of elective single embryo transfer. *Hum Reprod* 2006;21:1337–44.
- [19] Guzick DS. Should insurance coverage for in vitro fertilization be mandated? *N Engl J Med* 2002;347(1):686–8.

- [20] Garceau L, Henderson J, Davis LJ, et al. Economic implications of assisted reproductive techniques: a systematic review. *Hum Reprod* 2002;17(2):3090–109.
- [21] Directive 2004/23/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 on setting standards of quality and safety for the donation, procurement, testing, processing, preservation, storage and distribution of human tissues and cells.
- [22] Ragni G, Allegra A, Anserini P, et al. The 2004 Italian legislation regulating assisted reproductive technology: a multicenter survey on the results of IVF cycles. *Hum Reprod* 2005;20:2224–8.

Article

Assisted reproductive technologies in public and private clinics



JA Castilla has been Director of the Andrology and Embryology Laboratory at the Hospital Virgen de las Nieves, Granada, Spain since 1991 and founded the CEIFER sperm bank in 1993. A founder member of Spanish Association of Clinical Embryologists, he served on its executive committee from 1993 to 2000 and is a coordinator of the Spanish External Quality Control Programme for Semen Analysis and for Assisted Reproduction Laboratory. He is a member of the Spanish Fertility Society's executive committee and coordinator of the Society's Assisted Reproductive Technology Register, and deputy coordinator of the Special Interest Group in Andrology of ESHRE.

JA Castilla

JA Castilla^{1,9}, E Hernandez², Y Cabello³, JL Navarro², J Hernandez⁴, JL Gomez⁵, N Pajuelo⁶, J Marqueta⁷, B Coroleu⁸
¹Unidad de Reproducción, HU Virgen de las Nieves, Granada, Spain; ²Subdirección de Control de Gestión, HU Virgen de las Nieves, Granada, Spain; ³FIV Recoletos, Madrid, Spain; ⁴Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital San Pedro, Logroño, Spain; ⁵FIV Madrid, Madrid, Spain; ⁶Dynamic Solutions, Madrid, Spain; ⁷Instituto Balear de Infertilidad, Palma de Mallorca, Spain; ⁸Servicio de Medicina de la Reproducción, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Barcelona, Spain
⁹Correspondence: e-mail: josea.castilla.sspa@juntadeandalucia.es

Abstract

The aim of this study was to analyse the influence of the type of service provided by assisted reproduction clinics. The activities, treatment patterns and results achieved by assisted reproduction centres in Spain were examined, comparing public and private clinics. A retrospective study was carried out using the Assisted Reproductive Technology Register of the Spanish Fertility Society for 2002–2004. The results showed that 74%, 96% and 99% of IVF/intracytoplasmic sperm injection, oocyte donation and preimplantation genetic diagnosis cycles, respectively, were carried out in the private sector. Public clinics performed proportionally more transfers of three embryos than the private clinics (48.1% versus 41.7%). More elective transfers were performed in private clinics. Pregnancy rates per cycle started, per puncture and per transfer were significantly higher among private than public clinics (29.1%, 32.7% and 35.9% versus 25.2%, 28.5% and 32.6%, respectively) ($P < 0.05$). Implantation rate has risen year on year in both types of clinic and was significantly higher ($P < 0.05$), every year, among the private clinics. The multiple-pregnancy rate was significantly higher among the private clinics (30.8% versus 26.4%) ($P < 0.05$). In conclusion, differences exist between public and private clinics as regards to their volume of activity, the range of services offered, clinical practice and results achieved.

Keywords: assisted reproduction techniques, coverage, register data

Introduction

The results obtained by assisted reproduction techniques depend on diverse factors, not only epidemiological (the woman's age, the causes of infertility, etc.) and the clinical practice adopted (pharmacological treatments, the policy regarding embryo transfer, etc.), but also on the social context in which such techniques are applied, although the significance of the role played by each remains unclear (Hearns-Stokes *et al.*, 2000; Pouly and Larue, 2007).

The social context involves a set of social and cultural factors that influence clinical practice and the results achieved

by the different healthcare services (Hutayanon *et al.*, 2007; Klemetti *et al.*, 2007; Adisasmita *et al.*, 2008). One of the most important such factors in the field of infertility treatment is the legislation on assisted reproduction, affecting issues such as restrictions on the number of embryos that may be transferred or the treatment given to frozen embryos (La Sala *et al.*, 2008). Other relevant factors in the social context include the existence of competition among clinics (Steiner *et al.*, 2005; Henne and Bundorf, 2008a) and the healthcare coverage available for infertility treatment, which determines the accessibility to such treatment. IVF is costly and, in countries where IVF is offered only in the private sector, its availability depends on a

couple's ability to pay (Neumann, 1997; Stephen and Chandra, 2000). There is evidence that assisted reproduction coverage in the public healthcare sector is related to the results obtained, especially in terms of multiple pregnancies (Jain *et al.*, 2002; Reynolds *et al.*, 2003; Griesinger *et al.*, 2007; Navarro *et al.*, 2008). This finding has been attributed, in part, to the differences observed between assisted reproduction techniques in the USA and in Europe (Gleicher *et al.*, 2006, 2007).

Nevertheless, in previous studies in which the healthcare coverage in different countries has been compared, when a country has been classified as having 'public' coverage, this really includes the results of existing private and public clinics, given the impossibility of distinguishing the titularity of clinics on the basis of existing data records. Thus, although it is true that current national legislation affects all types of clinics, fundamentally with regard to the maximum number of embryos to be transferred per treatment cycle (Jones and Cohen, 2004), there may arise differences concerning the clinical practice applied in each case, which is of great importance for the outcome. For example, while public clinics in many countries have a waiting list and restrictions concerning the age of patients accepted, as well as the number of cycles to be performed per patient (Grupo de Interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud, 2002; Tain, 2003; Short, 2007), the private clinics retain total freedom in these aspects. Accordingly, patients may choose to carry out the initial cycles in private clinics while being on the waiting list for the public sector (Malin and Hemminki, 1996; Klemetti *et al.*, 2004).

The aim of this study was to identify this intra-national variability according to the type of coverage available at assisted reproduction clinics. For this purpose, this study compared the activities, treatment patterns and results achieved by assisted reproduction centres in Spain, comparing public and private clinics.

Materials and methods

This is a retrospective exploratory study of the activity registers in Spanish assisted reproduction clinics. The source for the data used in this study was the register of the Spanish Fertility Society for the years 2002, 2003 and 2004 (Marqueta *et al.*, 2006, 2007, 2008).

The register receives data from assisted reproduction clinics, provided on a voluntary and anonymous basis. Among the variables recorded are the forms of ownership of each clinic included. Thus it is possible to analyse the characteristics of the activity and the results obtained at both public and private clinics, within a single national regulatory framework.

The variables analysed were grouped into the following categories: (i) characteristics of the clinic – the level of activity, the range of services offered, and the type of ownership (public/private); (ii) clinical parameters – the average age of the women treated, the cause of infertility and the treatment method adopted; (iii) effectiveness – rates of cancellations and pregnancies; (iv) quality – the numbers of embryos transferred, elective transfers and embryos required to achieve a pregnancy; and (v) safety and risks – multiple pregnancies, hyperstimulation syndrome and embryo reductions.

For the statistical analysis of the results, a bivariate analysis to determine the differences among the study groups was performed using the chi-squared test. In all cases, a level of significance of 5% was applied. The statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences program (SPSS, USA).

Results

The ratio of public/private clinics was similar in the 3 years analysed (Table 1). The number of cycles performed per clinic was higher among the public clinics than in the private clinics, with 88% of the public clinics carrying out

Table 1. Numbers of clinics, volume of activity (cycles initiated) and range of services in fresh cycles.

	2002		2003		2004		Total		P-value ^a
	Public	Private	Public	Private	Public	Private	Public	Private	
Clinics	12 (23.1)	40 (76.9)	13 (17.3)	62 (82.7)	17 (20.2)	67 (79.8)	42 (19.9)	169 (80.1)	–
IVF/ICSI cycles	4083 (25.5)	11,951 (74.5)	5284 (24.4)	16,412 (75.6)	7794 (28.4)	19,687 (71.6)	17,161 (26.3)	48,050 (73.7)	<0.05
Egg donation	62 (2.1)	2830 (97.9)	76 (1.6)	4549 (98.4)	294 (6.1)	4507 (93.9)	432 (3.5)	11,886 (96.5)	<0.05
Cryotransfer	132 (4.5)	2787 (95.5)	303 (7.1)	3979 (92.9)	566 (10.8)	4676 (89.2)	1001 (8.0)	11,442 (92.0)	<0.05
PGD	5 (0.8)	591 (99.2)	12 (1.3)	929 (98.7)	25 (1.8)	1337 (98.2)	42 (1.4)	2857 (98.6)	<0.05
Cryotransfer/ cycle (%)	3.2	23.3	5.7	24.2	7.3	23.8	5.8	23.8	<0.05

Values are number (percentage) unless otherwise stated; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; PGD, preimplantation genetic diagnosis.

^aChi-squared test for total public versus total private.

Table 2. Treatment procedures for cycle stimulation 2002–2004.

Treatment	Medication	Type of clinic		P-value ^a
		Public	Private	
Stimulation	Clomiphene citrate + GnRH	0.0	1.5	<0.05
	HMG	1.3	5.4	
	rFSH	71.8	54.2	
	rFSH + HMG	26.9	38.9	
Constraint	Long agonists	74.8	51.6	<0.05
	Short agonists	4.5	15.5	
	Antagonists	20.5	31.9	
	No analogues	0.3	1.3	

Values are percentages; GnRH, gonadotrophin-releasing hormone; HMG, human menopausal gonadotrophin; rFSH, recombinant FSH.

^aChi-squared test for all for total public versus total private.

over 200 cycles per year, versus the corresponding rate of 55% among the private clinics ($P \leq 0.05$). **Table 1** shows that most of the cycles of egg donation and preimplantation genetic diagnosis took place in private clinics. More-

over, the ratio of cryotransfer to IVF-intracytoplasmic sperm injection cycles was significantly higher among the private clinics than among the public clinics (23.8% versus 5.8%).

Table 3. Total and elective embryo transfers in public and private clinics by number of embryos transferred.

Year	No. of embryos transferred per cycle	Total transfers			Elective transfers		
		Public	Private	P-value	Public	Private	P-value
2002	1	408 (11.5)	1099 (11.3)	<0.05	2/408 (0.5)	232/1099 (21.1)	<0.05
	2	919 (25.8)	3743 (38.6)		171/919 (18.6)	1528/3743 (40.8)	
	≥ 3	2234 (62.7)	4851 (50.0)		–	–	
2003	1	530 (12.4)	1648 (12.1)	<0.05	4/530 (0.8)	460/1648 (27.9)	<0.05
	2	1658 (38.8)	6307 (46.2)		185/1658 (11.2)	3769/6307 (59.8)	
	≥ 3	2086 (48.8)	5707 (41.8)		–	–	
2004 ^a	1	688 (12.6)	2110 (13.5)	NS	53/688 (7.7)	356/2110 (16.9)	<0.05
	2	2695 (49.4)	7805 (50.0)		1591/ (59.0)	3860/7805 (49.5)	
	≥ 3	2077 (38.0)	5710 (36.5)		–	–	
Total	1	1626 (12.2)	4857 (12.5)	<0.05	59/1626 (3.6)	1048/4857 (21.6)	<0.05
	2	5272 (39.7)	17,855 (45.8)		1947/ (36.9)	9157/ (51.3)	
	≥ 3	6397 (48.1)	16,268 (41.7)		–	–	

Values are number (percentage).

^aFrom 2004, legislation came into force specifying no more than three embryos may be transferred.

Table 4. Pregnancy rates in private and public clinics per cycle, per puncture and per transfer.

	2002		2003		2004		Total		P-value ^a
	Public	Private	Public	Private	Public	Private	Public	Private	
Cycles	959/ 4083 (23.5)	3296/ 11,951 (27.6)	1283/ 5284 (24.3)	4922/ 16,412 (29.9)	2090/ 7794 (26.8)	5776/ 19,687 (29.3)	4332/ 17,161 (25.2)	13,994/ 48,050 (29.1)	<0.05
Punctures	959/ 3606 (26.6)	3296/ 10,744 (30.7)	1283/ 4678 (27.4)	4922/ 14,711 (33.5)	2090/ 6932 (30.2)	5776/ 17,383 (33.2)	4332/ 15,216 (28.5)	13,994/ 42,838 (32.7)	<0.05
Transfers	959/ 3561 (26.9)	3296/ 9693 (34.0)	1283/ 4274 (30.0)	4922/ 13,662 (36.0)	2090/ 5460 (38.3)	5776/ 15,625 (37.0)	4332/ 13,295 (32.6)	13,994/ 38,980 (35.9)	<0.05

Values are number (percentage).

^aChi-squared test, total public versus total private.

On average, patient age was lower in the public clinics than in the private clinics. In the public clinics, 51.4% of the patients were aged under 35 years, 43.7% were aged 35–39 years and 4.9% were aged 40 years or over. In the private clinics, 46.1% of the patients were aged under 34 years, 40.6% were aged 34–39 and 13.3% were aged 40 years or over ($P < 0.05$).

The most frequent cause of infertility among the patients at both the public and the private clinics was male factor. The private clinics tended to make greater use of combination ovulation stimulation (recombinant FSH + human menopausal gonadotrophin) than did the public clinics (38.9% versus 26.9%) ($P < 0.05$) and they made more frequent use of gonadotrophin-releasing hormone antagonists (31.9% versus 20.5%) ($P < 0.05$) (Table 2). There were no significant differences between the rates of cycles cancelled between public and private clinics (11.3% versus 10.8%). There were more cases of punctures following which no transfer was performed among the public clinics than among the private clinics (12.6% versus 9%) ($P < 0.05$).

The public clinics carried out proportionally more transfers of three embryos than did the private clinics (48.1% versus 41.7%). Fewer elective transfers, both of a single embryo (3.63% versus 21.6%) and of two embryos (36.9% versus 51.3%) ($P < 0.05$) were performed in public clinics. These

differences are due to the clinical practice of embryo transfer applied in the years 2002 and 2003, while a similar one was applied in 2004 (Table 3).

The rates of clinical pregnancies per cycle initiated, per puncture and per transfer were higher among the private clinics than among the public clinics (29.1%, 32.7% and 35.9% versus 25.2%, 28.5% and 32.6% respectively) ($P < 0.05$) (Table 4). The implantation rate rose year on year at both types of clinic, but was significantly higher ($P < 0.05$), every year, among the private clinics (Figure 1). The rate of single-embryo pregnancies was significantly

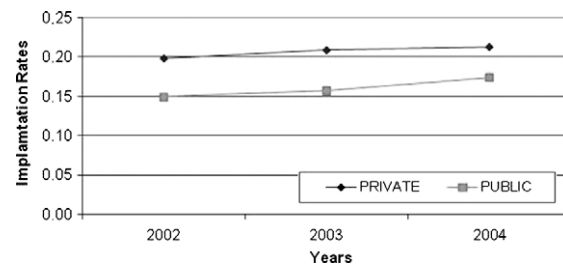


Figure 1. Implantation rates in public and private clinics for years 2002, 2003 and 2004.

Table 5. Singleton and multiple pregnancies in private and public clinics.

Type of pregnancy	2002		2003		2004		Total		P-value ^a
	Public	Private	Public	Private	Public	Private	Public	Private	
Singleton	649/ 959 (67.7)	2196/ 3296 (66.6)	947/ 1248 (75.9)	3272/ 4811 (68.0)	1281/ 1699 (75.4)	4050/ 5646 (71.7)	2877/ 3906 (73.7)	9518/ 13,753 (69.2)	<0.05
Twin	243/ 959 (25.3)	919/ 3296 (27.9)	263/ 1248 (21.1)	1339/ 4811 (27.8)	387/ 1699 (22.8)	1406/ 5646 (24.9)	893/ 3906 (22.9)	3664/ 13,753 (26.6)	<0.05
Multiple ^b	67/ 959 (7.0)	181/ 3296 (5.5)	38/ 1248 (3.0)	200/ 4811 (4.2)	31/ 1699 (1.8)	190/ 5646 (3.4)	136/ 3906 (3.5)	571/ 13,753 (4.2)	<0.05

^aChi-squared test, total public versus total private.

^bThree or more pregnancies.

lower at the private clinics than at the public clinics (69.2% versus 73.7%) ($P < 0.05$) (**Table 5**).

There were no significant differences in the rates of miscarriage between public and private clinics (15.3% versus 16.1%) ($P < 0.05$). Although the percentage of embryo reductions performed at both types of clinics was very low, it was higher among the private clinics than among the public clinics (0.5% versus 0.1%) ($P < 0.05$). The number of cases of ovarian hyperstimulation syndrome recorded was very low and did not vary significantly between the two types of clinic (0.8% versus 0.7%). There was a low incidence of ectopic pregnancies that was not statistically different in public and private clinics (0.1% in both types of clinics).

Discussion

In Spain, as in other countries (Daniels and Taylor, 1993; Nisker, 1996; Neumann, 1997), prioritizing infertility treatments compared with other treatments in health care is a controversial topic. Although public coverage is available for infertility treatment, the private sector predominates in the area of assisted reproduction. In recent years, there has been a slight increase in the share of the public sector, which reflects the effort that is being made in the public sector in facilitating assisted reproduction, in terms of both the volume and the range of the services offered. Nevertheless, these observations reveal this effort to be still insufficient.

Spain leads in Europe in oocyte donations and in preimplantation genetic diagnosis (Nyboe et al., 2008), with these techniques being carried out mainly in the private sector. In order to benefit from these techniques, it is likely that a large number of couples from other countries come to Spain for assisted reproduction health care (Matorras, 2005), mainly due to legal restrictions in these countries (La Sala et al., 2008). Therefore, any study of cross-border fertility treatment should be oriented mainly towards the private sector (Pennings, 2004).

The differences in the average ages of the women treated at the different types of clinics analysed are associated with the inclusion criteria established for the public healthcare sector in Spain regarding this variable (an age limit of 40 years is currently in force) (Grupo de Interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud, 2002). Similar limitations have been applied in other countries (Klemetti et al., 2007), a restriction that has been justified on the grounds that IVF resources are scarce and older women have fewer chances of success (Broekmans and Klinkert, 2004) and so it would be wise to concentrate resources on treating younger women with better chances. On the other hand, it can be argued that age should not be a reason to turn women away from IVF, because for older women, IVF may represent their last chance to become pregnant and have a child (Klipstein et al., 2005).

The differences observed regarding the medication utilized to stimulate ovulation may derive from financial reasons, because at the private clinics the patients must pay for the entire cost of the drugs supplied while at public clinics they need only pay 40% of this cost. Private clinics make more

use of human menopausal gonadotrophin than recombinant FSH because, for a given level of clinical effectiveness, the acquisition cost is lower (Lloyd et al., 2003). The greater use of antagonists at the private clinics could be related to one or more of the following factors: (i) greater difficulty at public clinics in modifying working patterns, perhaps due to the fact that, as the results show, clinics in the public sector carry out more cycles per centre than do those in the private sector, which makes management more complex; (ii) less vulnerability of public clinics to the influence of pharmaceutical laboratories (Cole, 2006); (iii) due to the limitations imposed on the number of cycles per patient in the public sector in Spain (a limit of two or three cycles per couple), it could occur that patients treated in the public sector in their initial cycles with agonists would carry out subsequent cycles in the private sector with antagonists, as some authors have recommended the use of antagonists as a second choice (Griesinger et al., 2007); and (iv) another factor that should be borne in mind is the greater convenience of antagonists in scheduling cycles, as this could be a crucial issue in small clinics (in the private sector), but not so important in larger ones (mainly in the public sector) with more personnel, in absolute terms.

Although the patients seen at the public clinics were younger than those in the private clinics, the fact that the rate of cancelled cycles did not vary between the two types of clinic could be due to differences in cancellation policies or to the above-mentioned differences in stimulation protocols at the two types of clinic. However, the design of the present study did not enable us to further examine this question.

The transfer policy applied in public and private clinics reflects a reduction in the number of embryos being transferred. The public clinics tend to carry out proportionally more transfers of three embryos and fewer elective transfers, probably because of the limitation on the number of cycles that may be performed at public clinics; this suggests that these clinics seek to maximize the possibilities provided by the fewer opportunities available to their patients. In Spain, from 2004, Law 45/2003 limits the number of embryos to be transferred to three for all clinics. This could explain that the differences in clinical practice of embryo transfer observed in 2002 and 2003 were not observed in 2004. Measures such as those adopted in the Belgian system (fewer embryos, more cycles) would prevent a situation in which the public sector transfers more embryos than does the private sector, thus reducing the rate of multiple pregnancies (Ombelet et al., 2005). On the other hand, the rates of multiple pregnancies in the public sector are lower than in the private sector, although higher than those reported in the European register (Nyboe et al., 2006, 2007, 2008). Patients from the private sector face too strong financial incentives to minimize total treatment costs by conceiving in fewer cycles. As a result, they may transfer more embryos in a given cycle in order to increase their probability of a live birth (Henne and Bundorf, 2008b).

Another factor that has been related with clinical practice in private clinics is that of competition among fertility clinics (Steiner et al., 2005), although Henne and Bundorf (2008a) reported that competition among fertility clinics

does not appear to increase rates of multiple births from assisted reproduction techniques by the promotion of more aggressive techniques.

The number of frozen–thawed cycles increased in inverse proportion to the number of transferred embryos during the period analysed, in both sectors. The lower ratio of frozen–thawed/fresh cycles in the public sector than in the private sector is due to the above-commented higher number of embryos transferred in fresh cycles in the public sector.

The rates of pregnancy achieved in the public clinics were similar to those recorded in the European Register, but lower than those obtained at private clinics in Spain (Nyboe *et al.*, 2006, 2007, 2008). These differences, nevertheless, do not imply that care is less good in one sector than in another. This result could be due to the patients in public clinics having a worse prognosis, as a result of the following factors. First, although the couples treated in the public clinics are younger, they have a longer history of infertility, due to the existence of a long waiting list. This phenomenon is exclusive to the public sector and has been related with poorer results in assisted reproduction techniques (Eijkemans *et al.*, 2008). Second, some women would have their first cycles in the private sector, while remaining on the waiting list in the public sector. This would produce a selection bias, as the couples with a higher probability of achieving pregnancy would be treated in the private sector, and thus the public sector would treat a population with lower possibilities. Third, it is clear that wealthier women selectively opt for care in the private sector. Previous studies have described worse results (Klemetti *et al.*, 2007) and greater risks (Tain, 2003; Dawson *et al.*, 2005) to women from a lower socioeconomic position. Therefore these differences may be related to more serious infertility or a higher prevalence of infertility-related risk factors such as smoking and obesity, which are more common among women from a lower socioeconomic position (Klemetti *et al.*, 2007).

The hypothesis that poor-prognosis patients seek treatment in the public sector is corroborated by a study that analysed the relationship between insurance mandate state and the outcome of assisted reproduction treatments in the USA (Henne and Bundorf, 2008b). These authors suggested that the lower rates of births per cycle and of multiple births per assisted treatment birth observed in US states with a comprehensive insurance mandate are probably due to the fact that reducing the financial burden to patients of assisted reproduction treatment would encourage patients with lower expected benefits to pursue such treatment.

These data indicate that a significantly higher percentage of patients in the public sector who underwent a follicular puncture did not continue with embryo transfer. This can be accounted for by the above-commented poorer prognosis of patients in the public sector or by the fact that oocyte retrieval is performed in the public sector even when ovarian response is inadequate. Therefore, this sector had more cases with fewer oocytes and/or low-quality oocytes that did not finally conclude in embryo transfer. Clinicians in the public sector would seek to maximize the scarce possibilities of these patients, while clinicians in the private sec-

tor would rather cancel the cycle and begin another one or resort to a different assisted reproduction techniques (e.g. oocyte donation) in order to reduce costs for the patient.

The observation that there were more embryo reductions in the private clinics is related to the fact, commented above, that the rate of multiple pregnancies is higher in the private sector, and also that this activity is probably not included in the range of services offered in many public clinics.

The results presented should be interpreted taking into account a number of limitations affecting this study. Firstly, as the Spanish register operates on a voluntary basis, those clinics with worse results might abstain from providing their data. We estimate a participation rate of between 25 and 40% of the authorized clinics (Nyboe *et al.*, 2006, 2007, 2008), but the public clinics could be expected to participate more freely in the register regardless of how they performed, as their viability would not be significantly affected by a worsening of results. However, private clinics, which tend to be more concerned about their image, might only participate when results are optimum. Nevertheless, the existence of such a bias is rejected as the levels of participation is similar to the ratio of public versus private clinics recorded in the latest Register of Assisted Reproduction Clinics published by the Spanish Ministry for Health and Consumer Affairs.

Another possible limitation to this study is that, given that the Spanish Fertility Society's register is per clinic and not per cycle, it is impossible to adjust pregnancy rates for confounding variables, such as age, previous treatments, case mix, as is recommended by international experts (Germond and Wirthner, 2008) and done in other registers (Human Fertilisation and Embryology Authority, 2008). Nevertheless, and as commented by Gleicher *et al.* (2007), one can take the position either that there are no valid outcome data available for either the public or the private sector or, as taken for this study, the position that the available data sets are statistically compromised and therefore should be interpreted with appropriate caution.

In conclusion, there do exist differences between public and private clinics as regards the volume of activities, the range of services offered, clinical practice and results achieved. Quantifying the magnitude of these differences and determining the factors involved could help to elucidate the barriers to reproductive care and lead to positive changes – in both the public and the private sectors – in the procedures and resources available for the management of infertility.

Acknowledgements

The authors thank Schering-Plough for their technical support to the Assisted Reproductive Technology Register of the Spanish Fertility Society. They also thank the Spanish assisted reproduction clinics whose participation made the work possible (listed in the supplementary data section of European IVF-monitoring report 2004 at <http://humrep.oxfordjournals.org>). The authors also thank the Interest Group of Public Centres and the Interest Group of Ethic and Good Practice of the Spanish Fertility Society.

References

- Adisasmita A, Deviany PE, Nandiati F et al. 2008 Obstetric near miss and deaths in public and private hospitals in Indonesia. *BMC Pregnancy Childbirth* **12**, 8–10.
- Broekmans FJ, Klinkert ER 2004 Female age in ART: when to stop. *Gynecologic and Obstetric Investigation* **58**, 225–234.
- Cole A 2006 Assisted conception business should be better regulated. *British Medical Journal* **332**, 748.
- Daniels K, Taylor K 1993 Formulating selection policies for assisted reproduction. *Social Science and Medicine* **37**, 1473–1480.
- Dawson AA, Diedrich K, Felderbaum RE 2005 Why do couples refuse or discontinue ART. *Archives of Gynecology and Obstetrics* **273**, 3–11.
- Eijkemans MJ, Lintsen AM, Hunault CC et al. 2008 Pregnancy chances on an IVF/ICSI waiting list: a national prospective cohort study. *Human Reproduction* **23**, 1627–1632.
- Germond M, Wirthner D 2008 Core data for assisted reproductive technology registers: results of a consensus meeting. *Reproductive BioMedicine Online* **17**, 834–840.
- Gleicher N, Weghofer A, Barad D 2007 Update on the comparison of assisted reproduction outcomes between Europe and the USA: the 2002 data. *Fertility and Sterility* **87**, 1301–1305.
- Gleicher N, Weghofer A, Barad D 2006 A formal comparison of the practice of assisted reproductive technologies between Europe and the USA. *Human Reproduction* **21**, 1945–1950.
- Griesinger G, Diedrich K, Altgassen C 2007 Stronger reduction of assisted reproduction technique treatment cycle numbers in economically weak geographical regions following the German healthcare modernization law in 2004. *Human Reproduction* **22**, 3027–3030.
- Grupo de Interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud 2002 Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* **19**, 5–31.
- Hearns-Stokes RM, Miller BT, Scott L et al. 2000 Pregnancy rates after embryo transfer depend on the provider at embryo transfer. *Fertility and Sterility* **74**, 80–86.
- Henne MB, Bundorf MK 2008a The effects of competition on assisted reproductive technology outcomes. *Fertility and Sterility* [e-publication ahead of print].
- Henne MB, Bundorf MK 2008b Insurance mandates and trends in infertility treatments. *Fertility and Sterility* **89**, 66–73.
- Human Fertilisation and Embryology Authority 2008 *A Long Term Analysis of the HFEA Register Data 1991–2006*. Human Fertilisation and Embryology Authority, London.
- Hutayanon P, Sarakarn P, Buakhamsri A et al. 2007 The effect of the public or private status of health care facility in acute coronary syndrome: data from Thai ACS Registry. *Journal of the Medical Association of Thailand* **90**, 98–108.
- Jain T, Harlow BL, Hornstein MD 2002 Insurance coverage and outcomes of in-vitro fertilization. *The New England Journal of Medicine* **9**, 661–666.
- Jones HW, Cohen J 2004 IFFS surveillance 04. *Fertility and Sterility* **81**, S1–S54.
- Klemetti R, Gissler M, Sevón T et al. 2007 Resource allocation of in-vitro fertilization: a nationwide register-based cohort study. *BMC Health Services Research* **7**, 210–216.
- Klemetti R, Gissler M, Hemminki E 2004 Equity in the use of IVF in Finland in the late 1990s. *Scandinavian Journal of Public Health* **32**, 203–209.
- Klipstein S, Regan M, Ryley DA et al. 2005 One last chance for pregnancy: a review of 2705 in-vitro fertilization cycles initiated in women aged 40 years and above. *Fertility and Sterility* **84**, 435–445.
- La Sala GB, Villani MT, Nicoli A et al. 2008 The effect of legislation on outcomes of assisted reproduction technology: lessons from the 2004 Italian law. *Fertility and Sterility* **89**, 854–859.
- Lloyd A, Kennedy R, Hutchinson J et al. 2003 Economic evaluation of highly purified menotropin compared with recombinant follicle-stimulating hormone in assisted reproduction. *Fertility and Sterility* **80**, 1108–1113.
- Malin M, Hemminki E 1996 Practice of in-vitro fertilization: a case study from Finland. *Social Science and Medicine* **42**, 975–983.
- Marqueta J, Cabello Y, Pajuelo N et al. 2008 FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2004. *Registro Revista Iberoamericana de Fertilidad* **24**, 11–26.
- Marqueta J, Cabello Y, Pajuelo N et al. 2007 FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2003. *Registro Revista Iberoamericana de Fertilidad* **24**, 213–224.
- Marqueta J, Cabello Y, Hernández J et al. 2006 FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2002. *Registro Revista Iberoamericana de Fertilidad* **23**, 87–96.
- Matorras R 2005 Reproductive exile versus reproductive tourism. *Human Reproduction* **20**, 3571–3573.
- Navarro JL, Castilla JA, Martínez L et al. 2008 Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* **138**, 3–9.
- Neumann PJ 1997 Should health insurance cover IVF. *Journal of Health Politics, Policy and Law* **22**, 1215–1239.
- Nisker JA 1996 Rachel's ladders or how societal situation determines reproductive therapy. *Human Reproduction* **11**, 1162–1167.
- Nyboe A, Goosens V, Ferraretti AP et al. 2008 Assisted reproduction technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* **23**, 756–771.
- Nyboe A, Goosens V, Gianaroli L et al. 2007 Assisted reproduction technology in Europe, 2003: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* **22**, 1513–1525.
- Nyboe A, Gianaroli L, Felberbaum RE et al. 2006 Assisted reproductive technology in Europe, 2002: results generated from European registers by ESHRE. *Human Reproduction* **21**, 1680–1697.
- Ombelet W, De Sutter P, Van der Elst J et al. 2005 Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction—the Belgian project. *Human Reproduction Update* **11**, 3–14.
- Pennings G 2004 Legal harmonization and reproductive tourism in Europe. *Human Reproduction* **19**, 2689–2694.
- Pouly JL, Larue L 2007 Résultats de l'Assistance médicale à la procréation en France: sommes-nous si mauvais. *Gynécologie Obstétrique Fertilité* **35**, 30–37.
- Reynolds MA, Schieve LA, Jeng G et al. 2003 Does insurance coverage decrease the risk for multiple births associated with assisted reproductive technology? *Fertility and Sterility* **80**, 16–23.
- Short R 2007 HFEA wants greater use of single embryo transfers in assisted reproduction. *British Medical Journal* **334**, 776.
- Steiner AZ, Paulson RJ, Hartmann KE 2005 Effects of competition among fertility centers on pregnancy and high-order multiple gestation rates. *Fertility and Sterility* **83**, 1429–1434.
- Stephen EH, Chandra A 2000 Use of infertility services in the United States: 1995. *Family Planning Perspectives* **32**, 132–137.
- Tain L 2003 Health inequality and users' risk-taking: a longitudinal analysis in a French reproductive technology centre. *Social Science and Medicine* **57**, 2115–2125.

Declaration: The authors report no financial or commercial conflicts of interest.

Received 30 January 2009; refereed 11 March 2009; accepted 11 August 2009.



www.sciencedirect.com
www.rbmonline.com



ARTICLE

Impact of the Spanish Fertility Society guidelines on the number of embryos to transfer


Y Cabello ^{a,*}, JL Gómez-Palomares ^b, JA Castilla ^c, J Hernández ^d,
J Marqueta ^e, A Pareja ^f, F Luceño ^g, E Hernández ^h, B Coroleu ⁱ

^a Departamento de Biología, FIV Recoletos, Madrid 28023, Spain; ^b Clínica FivMadrid, Madrid 28008, Spain; ^c Unidad de Reproducción, HU Virgen de las Nieves, Granada 18014, Spain; ^d Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital San Pedro, Logroño 26001, Spain; ^e Instituto Balear de Infertilidad, Palma de Mallorca 07011, Spain; ^f Departamento de Estadística, Hospital Son Llàtzer, Palma de Mallorca 07198, Spain; ^g Centro de Reproducción Humana, Granada 18014, Spain; ^h Subdirección de Control de Gestión, HU Virgen de las Nieves, Granada 18014, Spain; ⁱ Servicio de Medicina Reproductiva, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Institut Universitari Dexeus, Barcelona 08028, Spain

* Corresponding author. E-mail address: ycabello@fivrecoletos.com (Y Cabello).



Yolanda Cabello's first degree in Biology (1999) was obtained from the University of Balearic Islands. She has been responsible of several IVF laboratories in Spain and was Associated Professor in the University of Balearic Islands. At present, she is working in Madrid. She has been a member of the Spanish Fertility Society's Assisted Reproductive Technology Register Committee since the National Register started in year 2000.

Abstract The multiple pregnancy rate in assisted reproduction treatment cycles depends, fundamentally, on the number of embryos transferred. It is essential that patients and professionals should have good practical guidelines on the best number of embryos to be transferred in each cycle in order to obtain high pregnancy rates with minimal risk of multiple pregnancies. This study analysed the impact made by the Spanish Fertility Society (SEF) guidelines on the number of embryos to be transferred, as regards the policies adopted at clinics in Spain and the resulting financial repercussions. Data were collected from the assisted reproduction treatment register of the SEF and compared over three periods of time: 2002–2003, with no legal regulation and no SEF guidelines; 2004, with only legal regulation; and 2005–2006, with legal regulation and SEF guidelines. The acceptance of SEF guidelines varies according to the IVF technique. The guidelines have led to a reduction in multiple pregnancy rates, especially concerning triplets, in patients' own-egg and with donor-egg cycles. Even without full implantation, these results validate the clinical utility of the SEF guidelines. They constitute a useful tool to reduce the incidence of the principal adverse effect of treatment cycles: multiple pregnancies. 

© 2010, Reproductive Healthcare Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

KEYWORDS: economic impact, ICSI, IVF, multiple pregnancy, number of embryos

Introduction

The number of multiple pregnancies occurring has increased in parallel with the rise in pregnancy rates achieved by assisted reproductive treatment. In many cases, due to the difficulty in choosing the best embryos in each cycle and the desire to obtain a successful cycle, many patients (and doctors) choose to transfer more than two embryos, and so the percentage of multiple deliveries in assisted reproduction treatment cycles remains high (Nyboe Andersen et al., 2008, 2009).

A twin pregnancy (and more so one of a higher order) is an at-risk pregnancy, even when the vanishing twin syndrome occurs (Shebl et al., 2008): 57% of assisted reproduction twins and 95% of assisted reproduction triplets or higher-order multiples are low birthweight (Wright et al., 2008). Women with multifetal pregnancies have a significantly higher risk of pregnancy-related death than their counterparts with singleton pregnancies (MacKay et al., 2006). Triplet and quadruplet pregnancies have significantly higher risks than twin pregnancies for most maternal and neonatal complications (Luke and Brown, 2008). Furthermore, assisted reproduction treatment-conceived twin pregnancies are at greater risk than naturally conceived ones for pregnancy complications and adverse perinatal outcome (Daniel et al., 2000).

The European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) encourages the single-embryo transfer policy (SET). The implementation of elective SET is possible in combination with high-quality laboratories and good cryopreservation programmes. Some studies have shown a decrease in the live birth rate in fresh IVF/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles after elective SET in comparison with double-embryo transfer. However, the combination of SET with a good quality freezing programme and subsequent replacement of a single frozen–thawed embryo achieves a live birth rate comparable with that of double-embryo transfer (Pandian et al., 2005). Moreover, ESHRE discourages the transfer of three and four embryos (<http://www.eshre.com>).

In 2003, under Spanish decree 45/2003, the maximum number of embryos that can be transferred was limited to three. The law currently in force (14/2006) repealed the previous one but maintained the same limitations related to the number of embryos to be transferred (Ricciarelli, 2007).

In 2004, the Spanish Fertility Society (SEF) formed a special interest group (the Embryo Health Group, *Grupo de Salud Embrionaria*) to draw up guidelines for the number of embryos to transfer (SEF guidelines), referring to maternal age, embryo quality, previous cycles, year and type of technique (own or donor egg). Frozen–thawed embryo cycles were not considered. These SEF guidelines are not mandatory and every centre decides for itself how many embryos are to be transferred in each case.

The purpose of this study is to review the impact made by the SEF guidelines, the policies implemented at Spanish assisted reproduction treatment clinics and the resulting financial repercussions.

Materials and methods

This retrospective data exploratory study summarizes assisted reproduction treatment treatments performed in

Spain related to IVF/ ICSI with own-egg, donor-egg and frozen–thawed cycles, focusing on the number of embryos transferred and the number of single, twin, triplet or higher-order pregnancies and deliveries obtained. The source for the data used in this study was the Register of the Spanish Fertility Society (SEF) for the years 2002, 2003, 2004, 2005 and 2006 (Hernández et al., 2006; Marqueta et al., 2006, 2007a,b, 2008). The SEF register receives data from assisted reproduction clinics, provided on a voluntary and anonymous basis. Between 50% and 60% of authorized assisted reproduction treatment clinics in Spain participate in the SEF register, accounting for 60–80% of treatment cycles performed in Spain.

In order to evaluate the effect of the legislative changes made in late 2003, which limited the number of embryos to be transferred to three (Royal Decree 45/2003), and the effect of the publication of the SEF guidelines in 2004 (Tur et al., 2005, 2006) (Table 1), three periods were considered. First, a period when there were no legal indications or SEF guidelines, the years 2002 and 2003. Second, a period with only legal requirements, the year 2004. Third, a final period in which both legal requirements and SEF guidelines were established, years 2005 and 2006. Frozen–thawed cycles were used as a control group, as this technique was not included in the SEF guidelines. Preimplantation genetic diagnosis, preimplantation genetic screening, in-vitro maturation and intra-uterine insemination cycles were not included in this study.

To disseminate the SEF guidelines among professionals in Spain, the recommendations were published in the following: (i) SEF web page: <http://nuevo.sefertilidad.com/quienessomos/saludembrionaria/Folletoinformativo.pdf>; (ii) SEF Bulletin, spring 2005; (iii) SEF National Congress, La Coruña, 2004; and (iv) scientific journals (Tur et al., 2005, 2006). To publicise the SEF guidelines among patients, 10,000 fliers were distributed among all the registered centres (of which there were 182 in 2004) (Nyboe Andersen et al., 2009) (<http://nuevo.sefertilidad.com/socios/grupo-salud-embrionaria.php>). They were also published on the SEF web page <http://nuevo.sefertilidad.com/quienessomos/saludembrionaria/Folletoinformativo.pdf>.

Estimation of financial impact

As the SEF register only included assisted reproduction clinics, the data on deliveries represented approximately 50% of

Table 1 Spanish Fertility Society guideline (2004).

Age (years)	No. of embryos to transfer	Exceptions
<30	1–2	None
30–37	1–2	After the third cycle, consider transfer of three embryos if there are no embryos of top or good quality
≥38	2	After the first cycle, consider transfer of three embryos if there are no embryos of top or good quality
Egg donation	1–2	None

the pregnancies obtained and so, for the cost calculation, it was necessary to estimate the number of deliveries on the basis of the percentage of each type of delivery registered during each of the study periods and the total number of pregnancies registered in 2005–2006, adjusted by an estimated 18% loss of pregnancies due to abortions, miscarriages and ectopic pregnancies (Marqueta et al., 2008). In addition, unit costs were calculated taking into account the type of delivery, according to a study carried out in Spain using data for 2004 (Prieto, 2005). In brief, the costs taken into account for this study were exclusively neonatal costs, amounting to €882.60 in the case of a single delivery, €16,181 for a twin delivery and €39,717 for triplet or higher-order deliveries.

Under these premises, a budgetary impact analysis was carried out, with the aim of extrapolating the unit cost results to the entire population to whom the recommendations were made, in this case regarding the number of deliveries obtained. The results of the budgetary impact analysis are presented in the form of a bivariate sensitivity analysis concerning the variables with greatest impact on total costs: the occurrence rates for each type of delivery. Thus, the total incremental cost for each percentage point of multiple delivery avoided was calculated.

In addition, extreme scenarios were analysed, using the limits of the 95% confidence intervals (CI) per type of delivery for each of the periods in question. For example, for own-egg cycles in the period 2002–2003, the study observed $70.2 \pm 0.74\%$ single deliveries, $27.1 \pm 0.72\%$ twin deliveries, $2.4 \pm 0.25\%$ triplet deliveries and $0.3 \pm 0.09\%$ higher-order deliveries. As 17,897 pregnancies were reported in the period 2005–2006 and assuming a miscarriage rate of 18%, it is estimated that in this period there were 14,675 deliveries. Therefore, if the distribution of types of delivery had been as reported for the period 2002–2003, during the period 2005–2006, single-delivery costs would have been $14,675 \times 0.702 \times €882.60$, amounting to a total of €9,092,412.81 (95% CI €8,996,566.80–9,188,258.70). Subsequently, the cost of multiple deliveries was estimated. The same exercise was repeated for donor-egg cycles, applying the percentage of deliveries recorded for the period 2002–2003 to the number of deliveries estimated to have taken place in 2005–2006. The same procedure was then applied to compare the period 2004 with 2005–2006 for own-egg and donor-egg cycles.

Statistical analysis

The following variables were analysed: number of transfers, average number of embryos transferred, type of transfer according to the number of embryos transferred (one, two, three or more than three embryos), number of pregnancies, pregnancy rate per transfer, type of pregnancy (single, twin, triplet or higher-order pregnancy), implantation rate, number of deliveries, type of deliveries (single, twin, triplet or higher-order delivery).

The chi-squared test was used for the qualitative variables. The confidence intervals of the percentages were calculated using the exact method based on the *F*-Snedecor distribution. $P < 0.05$ was considered significant.

Results

Table 2 provides a summary of results using fresh own eggs according to the number of embryos transferred. Both IVF and ICSI cycles are included in the summary. Legislative changes at the end of 2003 led to a decrease in the number of embryos transferred. Consequently, the rate of multiple pregnancies fell (from 31.5% to 27.4%, $P < 0.05$) as did that of multiple deliveries (from 29.8% to 26.9%, $P < 0.05$). Since then, no pregnancies or deliveries of more than three fetuses have been reported. The SEF 2004 recommendations produced another decrease in the average number of embryos transferred, which led to a further decrease in the percentage of multiple pregnancies (from 27.4% to 25.4%, $P < 0.05$) and multiple deliveries (from 26.9% to 25.4%) (**Table 2**).

Table 3 summarizes fresh donor-egg cycles. The decrease observed after the publication of the 45/2003 decree in the number of embryos transferred was not followed by a significant decrease in the percentage of multiple pregnancies (36.7% versus 36.5%) or multiple deliveries (32.5% versus 34.0%). The number of triplets or higher-order pregnancies did fall but the number of twin pregnancies rose. According to the SEF guidelines, only one or two embryos should be transferred in donor-egg cycles. Despite this, 19.0% of transfers in the period 2005–2006 were of three embryos. Nevertheless, the number of multiple pregnancies decreased significantly from 2004 to the 2005–2006 period (36.5% versus 30.3%, $P < 0.001$). A similar pattern was observed for multiple deliveries (34.0% versus 28.0%, $P < 0.001$).

Cryopreservation cycles are summarized in **Table 4**. There was observed to be a decrease in the number of embryos transferred, but this had no impact on the number of multiple pregnancies (22.2% versus 22.0%) or multiple deliveries (20.2% versus 19.9%). Due to legal considerations, there were no cycles with more than three embryos transferred after 2003. This technique was not addressed in the SEF guidelines, but nevertheless there was a slight downward trend in the average number of embryos transferred and the number of multiple pregnancies produced, but this was not enough to significantly diminish the number of multiple deliveries (19.9% versus 19.4%).

Over the three periods, and considering both own and donor-egg cycles, the rate of single pregnancies observed was 67.3% in the 2002–2003 period, 70.6% in 2004 and 73.3% in the 2005–2006 period. With respect to twin pregnancies, the corresponding values were 28.0% in 2002–2003, 26.6% in 2004 and 25.1% in 2005–2006. Those for triplet pregnancies were 4.5% in 2002–2003, 2.9% in 2004 and 1.6% in 2005–2006.

The budgetary impact analysis (**Table 5**) concludes that SEF guidelines produced a saving of between €890,187 and €18,593,242. The average cost saving was €9,741,715. The cost saving for each percentage point of multiple pregnancy avoided was €2,989,613. This saving was obtained without a reduction in the pregnancy rate per transfer (**Tables 2 and 3**). **Figure 1** shows the reduction in total delivery costs (Y-axis) according to the percentage of single deliveries (X-axis) at three levels of triplet delivery (0%, 1% and 2%).

Table 2 Assisted reproduction treatment results in fresh own-egg cycles.

Results	2002–2003	2004	2005–2006
	No legislation and no SEF guidelines	Legislation and no SEF guidelines	Legislation and SEF guidelines
No. of cycles	37,823	27,481	57,758
No. of transfers	31,487	21,085	46,617
1 embryo	3720 (11.8)	2798 (13.3) ^b	6781 (14.5) ^b
2 embryos	12,698 (40.3)	10,500 (49.8) ^a	26,486 (56.8) ^b
3 embryos	12,303 (39.1)	7787 (36.9) ^a	13,350 (28.6) ^b
>3 embryos	2766 (8.8)	ND	ND
Mean no. of embryos/transfer	2.4	2.2	2.1
No. of pregnancies (% per transfer) ^c	11,532 (36.6)	7866 (37.3)	17,897 (38.4)
Singleton	7096 (68.5)	5331 (72.6)	12,704 (74.6)
Multiple	3268 (31.5)	2014 (27.4) ^a	4336 (25.4) ^b
Twin	2770 (26.7)	1793 (24.4)	4059 (23.8)
Triplets	474 (4.6)	221 (3.0)	277 (1.6)
Higher	24 (0.2)	ND	ND
Rate of embryo implantation (%)	18.3	20.3	21.7
No. of deliveries	7089	3818	8655
Single	4973 (70.2)	2790 (73.1)	6459 (74.6)
Multiple	2116 (29.8)	1028 (26.9) ^a	2196 (25.4)
Twin	1921 (27.1)	959 (25.1)	2074 (24.0)
Triplets	168 (2.4)	69 (1.8)	122 (1.4)
Higher	27 (0.4)	ND	ND

Values are *n* (%) unless otherwise stated.

ND = no data; SEF = Spanish Fertility Society.

From the end of 2003, no more than three embryos could be transferred in accordance with Spanish Law.

^a*P* < 0.05, 2002–2003 versus 2004.

^b*P* < 0.05, 2004 versus 2005–2006.

^cThe total number of pregnancies is greater than the sum of singleton and multiple pregnancies as some centres only provide the number of pregnancies without data on singleton/multiple pregnancies.

Discussion

In recent years, various strategies have been implemented to prevent multiple pregnancies, such as less aggressive stimulation protocols, increased echographic and blood tests during stimulation and fewer embryos transferred. This latter measure has been achieved through legislative changes and thanks to the intervention of relevant scientific societies.

In Spain, the first attempt to control the rate of multiple pregnancies was in 2003, with Law 45/2003 of 21 November, which limited the number of embryos transferred to a maximum of three per stimulation cycle. The present study shows that this law produced a reduction in the number of higher-order multiple pregnancies, but that the number of twin pregnancies remained high.

In some European countries, there exists legislation similar to that applying in Spain. For example, in the UK, the Human Fertilisation and Embryology Authority (HFEA) published stipulations based on consensus between legislators and IVF clinics (www.hfea.gov.uk). The assisted reproduction clinics, themselves, proposed that a multicentre study should be carried out, to determine the lowest number of embryos that could be transferred without prejudice or reducing the pregnancy rates achieved. The results of and the conclusions drawn from this study were received by

the HFEA, which on 1 March 2004 ruled that assisted reproduction centres must transfer no more than two embryos per stimulation cycle. Exceptions were allowed in cases of transfers to women aged over 40 years, provided that no egg donation was involved (HFEA, 2004).

In Sweden, the initiative was also taken by IVF centres, which began to transfer just one embryo or, only in exceptional cases, two. This decision was taken, too, by the Swedish National Medical Board Authority (Hovatta, 2002; Karlström and Bergh, 2007).

In Italy, a legislative change in 2004 brought about changes; the Italian Parliament passed a law in March 2004 by which no more than three oocytes per cycle could be fertilized and all embryos thus created had to be transferred. A study carried out by Ragni et al. (2005) concluded that although the pregnancy rate per transfer had fallen (from 30.5% to 27.2%), the difference was not significant. At the same time, the rate of multiple pregnancies fell (from 20.8% to 18.1% for twins and from 5% to 2.8% for triplets), although this difference was not statistically significant, either.

In Spain, the above-mentioned reduction in multiple pregnancies that followed the legislative changes of late 2003 was accompanied by a further reduction with the publication of the SEF guidelines. This decrease did not affect the rate of pregnancies per transfer and indeed in some

Table 3 Assisted reproductive technology results in fresh donor-egg cycles.

Results	2002–2003	2004	2005–2006
	No legislation and no SEF guidelines	Legislation and no SEF guidelines	Legislation and SEF guidelines
No. of cycles	7564	4801	12,313
No. of transfers	6607	4219	11,864
1 embryo	226 (3.4)	221 (5.2) ^a	685 (5.8)
2 embryos	3516 (53.2)	2924 (69.3) ^a	8929 (75.3)
3 embryos	2513 (38.0)	1074 (25.6) ^a	2250 (19.0)
>3 embryos	352 (5.3)	ND	ND
Mean no. of embryos/transfer	2.5	2.2	2.1
No. of pregnancies (% per transfer) ^b	3409 (51.6)	2190 (51.9)	5934 (50.0)
Singleton	1980 (63.3)	1323 (63.5)	3988 (69.7)
Multiple	1150 (36.7)	760 (36.5)	1733 (30.3) ^c
Twin	1011 (32.3)	712 (34.2)	1649 (28.8)
Triplets	132 (4.2)	48 (2.3)	84 (1.5)
Higher	7 (0.2)	ND	ND
Rate of embryo implantation (%)	27.3	31.1	29.8
No. of deliveries	2424	1151	3131
Single	1636 (67.5)	760 (66.0)	2253 (72.0)
Multiple	788 (32.5)	391 (34.0)	878 (28.0) ^c
Twin	747 (30.8)	381 (33.1)	864 (27.6)
Triplets	40 (1.7)	10 (0.9)	14 (0.4)
Higher	1 (0.04)	ND	ND

Values are *n* (%) unless otherwise stated.

ND = no data; SEF = Spanish Fertility Society.

From the end of 2003, no more than three embryos may be transferred in accordance with Spanish Law.

^a*P* < 0.001, 2002–2003 versus 2004.

^bThe total number of pregnancies is greater than the sum of singleton and multiple pregnancies as some centres only provide the number of pregnancies without data on singleton/multiple pregnancies.

^c*P* < 0.001, 2004 versus 2005–2006.

cases it has even increased (from 36.6% in 2004 to 38.4% in 2005–2006 for own-egg cycles; **Table 2**). This is accounted for by the fact that during the periods analysed, the rate of embryo implantation increased steadily in the case of embryo transfers derived from own-egg cycles (**Table 2**). This is probably the consequence of the evident improvement in treatment indications, ovarian stimulation protocols and conditions in which gametes and embryos are cultivated in embryology laboratories, as well as the better selection being made of embryos when the transfer is effected.

The impact of the SEF guidelines is apparent from an analysis of the results of cryotransfer cycles, a technique that is not included in these guidelines; this shows that here, on the contrary to the case of the techniques that are included, the rate of multiple deliveries did not change significantly following publication of the guidelines.

The acceptance of any guideline for good clinical practice is a gradual process. Although not specifically analysed in the present study, the differences between 2005 and 2006 (www.registrosef.com) were not sufficiently important to lead us to believe that current strategies will lead to the achievement of 100% implementation within the next few years. Among the factors favouring the mixed acceptance of the SEF guidelines among assisted reproduc-

tion clinics in Spain are defects in the guidelines themselves, difficulties in communicating them to patients and problems of acceptance among professionals (**Franssen et al., 2007**).

As regards the factors related to the directives, it is not the case that they are outdated or difficult to apply. A key element to the successful implantation of any guideline is that it should be distributed specifically, in the form of publications or meetings or via local opinion-leaders (**Grimshaw et al., 2006**). For this reason, and as remarked above, the SEF guidelines were widely disseminated among professionals and patients.

Relevant factors concerning the medical practitioner might include a lack of awareness or disagreement with the guidelines. In Spain, 80% of treatment cycles are performed in the private sector and, as in any other activity, there exists competition among different suppliers. This competition, and the need to maintain a high rate of pregnancies per cycle, might lead the professionals involved to reject any measure that could affect this rate. Public centres, on the other hand, limit the range of services provided (for example, regarding egg donation) (**GICRHA, 2002**) and the limitations could induce them to seek to maximize the possibility of achieving pregnancies with the treatments available by increasing the number of embryos transferred (**Castilla et al., 2009**).

Table 4 Assisted reproductive technology results in cycles using cryopreserved embryos.

Results	2002–2003	2004	2005–2006
	No legislation and no SEF guidelines	Legislation and no SEF guidelines	Legislation and SEF guidelines
No. of cycles	7225	5242	14,926
No. of transfers	5926	4475	12,267
1 embryo	1019 (17.2)	926 (20.7) ^a	3055 (24.9) ^b
2 embryos	2347 (39.6)	2131 (47.6) ^a	6347 (51.7) ^b
3 embryos	2010 (33.9)	1418 (31.7) ^a	2865 (23.4) ^b
>3 embryos	550 (9.3)	ND	ND
Mean no. of embryos/transfer	2.4	2.1	2
No. of pregnancies (% per transfer) ^c	1533 (25.9)	1229 (27.5)	3217 (26.2)
Singleton	1180 (77.8)	934 (78.0)	2529 (81.6)
Multiple	337 (22.2)	264 (22.0)	571 (18.4)
Twin	291 (19.2)	239 (19.9)	538 (17.4)
Triplets	43 (2.8)	25 (2.1)	33 (1.1)
Higher	3 (0.2)	ND	ND
Rate of embryo implantation (%)	13.6	15.7	15.2
No. of deliveries	1046	537	1299
Single	835 (79.8)	430 (80.1)	1047 (80.6)
Multiple	211 (20.2)	107 (19.9)	252 (19.4)
Twin	198 (18.0)	101 (18.8)	246 (18.9)
Triplets	13 (1.2)	6 (1.1)	6 (0.5)
Higher	0	ND	ND

Values are *n* (%) unless otherwise stated.

ND = no data; SEF = Spanish Fertility Society.

^a*P* < 0.001, 2002–2003 versus 2004.

^b*P* < 0.001, 2004 versus 2005–2006.

^cFrom the end of 2003, no more than three embryos may be transferred in accordance with Spanish Law.

Table 5 Total costs of deliveries estimated for the period 2005–2006, under different scenarios, based on the confidence intervals obtained per type of delivery in each period.

Type of delivery	Measure	Estimated cost (€)		
		No legislation and no SEF guidelines	Legislation and no SEF guidelines	Legislation and SEF guidelines (real scenario)
Own eggs	Mean	90,027,929	79,566,192	74,816,745
	95% CI	85,987,877–94,067,981	76,528,273–82,604,111	71,980,030–77,653,460
Donated eggs	Mean	28,582,441	30,643,196	25,650,929
	95% CI	24,694,850–32,470,032	29,024,941–32,261,451	24,292,290–27,009,567
Total	Mean	118,610,370,00	110,209,389	100,467,674
	95% CI	110,682,727–126,538,013	105,553,214–114,865,562	96,272,320–104,663,027

Patient-related factors could include resistance to following the guidelines, perhaps due to limitations imposed on the number of cycles offered to users at public centres which would make couples more reluctant to accept any reduction in the number of embryos transferable. Moreover, couples at the upper age limit or those subjected to a long waiting list might be more inclined to take risks regarding embryo transfer. It should also be taken into account that at private clinics embryo freezing involves extra expense and so some patients would be willing to have a transfer with a greater number of embryos in order to avoid this

added cost. A further factor to bear in mind is that couples' perceptions regarding multiple pregnancy are not always negative (Højgaard et al., 2007).

The results suggest that there has been an unequal compliance with the SEF guidelines between own-egg and donor-egg cycles. Although the SEF guidelines advise against the transfer of three embryos in egg donation, during the 2 years following publication of the guidelines, 19.0% of embryo transfers in egg donation were of three embryos (Table 3). The difference in compliance with the guidelines between the two techniques (own egg versus donor egg)

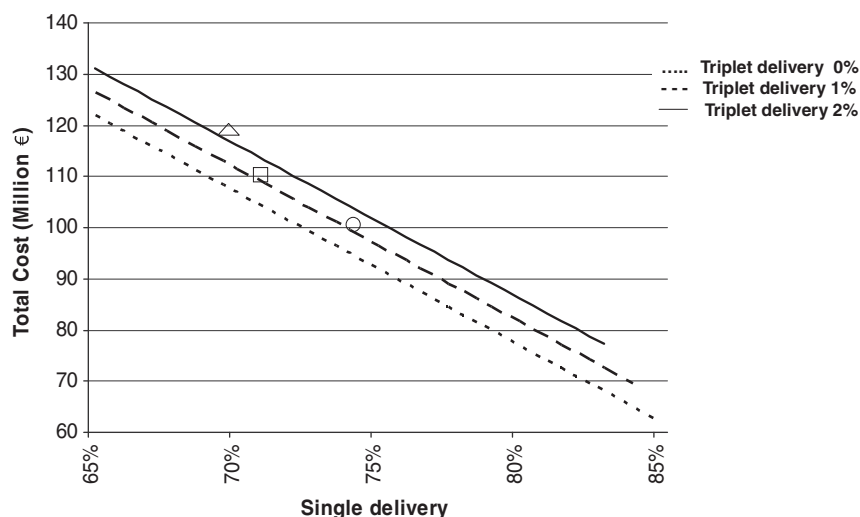


Figure 1 Sensitivity analysis of the total costs for different percentages of type of delivery following the transfer of own-egg or donated-egg embryos for the period 2005–2006 under the three scenarios analysed: no legislation (triangle), with legislation (square), and with both legislation and Spanish Fertility Society guidelines (circle).

could occur because the donor-egg technique is normally offered to patients who are unable to achieve pregnancy with the other available methods (because of advanced age of the woman, lack of response to ovarian stimulation or to IVF/ICSI failures) and thus egg donation would be a last resort and patients and/or medical practitioners would be prepared to take more risks in embryo transfer. Another factor would be the financial aspect, as this technique is more costly than IVF/ICSI with fresh own eggs.

The present study has shown that decreasing the number of embryos transferred brings about a significant reduction in the costs of deliveries (between €890,187 and €18,593,242). Under the Belgian refunding policy, embryo transfers have been reduced from two to one in most cases, which has decreased the costs associated with multiple deliveries by some €7 million. This sum was reinvested in assisted reproduction treatment by increasing the offer to surrogacy IVF cycles per couple in the Belgian health system (Gerris, 2007). If this model were applied in Spain, assigning the money saved from changing the embryo transfer policy to carrying out more assisted reproduction treatments, under the assumption that each ICSI treatment has a cost of €1,300 (Navarro et al., 2006) and the average saving per delivery as estimated in this study, the total saving would be €9,741,715 (Table 5), which would be sufficient to pay for almost 7500 ICSI transfers at public clinics.

Although the reduction achieved in the rate of multiple pregnancies following the legislative changes and the publication of the SEF guidelines, has been very significant, it is still insufficient and remains well above that recorded in other European countries: 21.8% for the year 2005 versus 26.1% for the period 2005–2006 in Spain (Nyboe Andersen et al., 2009). If Spain had matched the above European rate, this would have represented an additional saving of €13 million in delivery costs according to the sensitivity analysis carried out here (Figure 1).

This study does present certain limitations. Although a relationship between legislative changes was found, the

publication of the SEF guidelines and the multiple pregnancies rate, this relationship is not proof of direct causality. Other reasons, such as the result of improvements over time in methodology such as embryo cryopreservation techniques could also lead clinicians to reduce their embryo transfer numbers over succeeding years. All the calculations made are based on the SEF register, which accounts for 60–80% of activity in Spain and so the cost reduction described here could probably be even greater. For an accurate valuation of these costs, it would be necessary to develop an official register.

As most of the centres that are included in the SEF register are exclusively assisted reproduction clinics, the SEF register of deliveries is incomplete (approximately 50% of all pregnancies) and so the cost calculations were performed on the basis of assumptions that may be slightly inaccurate regarding, for example, the rate of lost pregnancies due to miscarriage or ectopic pregnancy. Nevertheless, the rate used in this paper (18%) is similar to that described in other records of assisted reproduction pregnancies achieved (Gunby et al., 2010).

The costs by type of delivery were based on a study carried out in Spain using data for 2004 (Prieto, 2005): although these data are similar to those described in studies of other countries (Ledger et al., 2006), to obtain a more precise calculation, these estimates would need to be updated. Moreover, the present study does not include the medium or long-term costs arising from the morbidity of premature infants. In studies in which this type of cost has been included, the final cost estimates obtained are more than double those employed in this paper (Dixon et al., 2008). Other costs not taken into account in the present study are those arising from the increased use of frozen embryo transfer as a result of the decreasing numbers of embryos transferred. Nevertheless, although cycles with fresh plus frozen embryo transfers are more costly in terms of IVF costs, in terms of total costs, this strategy is less costly than cycles performed in which more embryos are transferred

(Dixon et al., 2008; Veleva et al., 2009). To determine the added IVF cost of embryo freezing, it would be necessary to use cycle-specific information, which unfortunately the SEF register does not possess.

In conclusion, although total acceptance has not been attained, the impact of the SEF guidelines has been significant in terms of cost savings in deliveries. Analysis of the causes of the unequal compliance with these guidelines is fundamental if the take-up rate is to be increased. These results validate the clinical utility of the SEF guidelines, which have proved to be a useful tool to decrease the incidence of the principal adverse effect of assisted reproduction treatment cycles, namely multiple pregnancies.

Acknowledgements

The authors thank Schering-Plough for their technical support to the Assisted Reproductive Technology Register of the Spanish Fertility Society. They thank Rosa Tur (Institut Universitari Dexeus, Barcelona, Spain) and Elisabetta Ricciarelli (Clínica FivMadrid, Madrid, Spain) for many helpful discussions and continuous encouragement and support. They would also like to thank the Spanish assisted reproduction treatment clinics (list in supplementary data section of the European IVF-Monitoring report at <http://www.registrosef.com/index.asp?opc=3>) whose efforts made the work possible.

References

- Castilla, J.A., Hernández, E., Cabello, Y., et al., 2009. Assisted reproductive technologies in public and private clinics. *Reprod. Biomed. Online* 19, 872–878.
- Daniel, Y., Ochshorn, Y., Fait, G., Geva, E., Bar-Am, A., Lessing, J.B., 2000. Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. *Fertil. Steril.* 74, 683–689.
- Dixon, S., Faghig Nasiri, F., Ledger, W., et al., 2008. Cost-effectiveness analysis of different embryo transfer strategies in England. *BJOG* 115, 758–766.
- Franssen, M.T., Korevaar, J.C., Van der Veen, F., Boer, K., Leschot, N.J., Goddijn, M., 2007. Management of recurrent miscarriage: evaluating the impact of a guideline. *Hum. Reprod.* 22, 1298–1303.
- Gerris, J., 2007. The near elimination of triplets in IVF. *Reprod. Biomed. Online* 15, 40–44.
- Grupo de Interés de Centros de Reproducción Humana Asistida del Sistema Nacional de Salud GICRHA 2002, 2002. Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida. *Rev. Iberoam. Fertil.* 19, 5–31.
- Grimshaw, J., Eccles, M., Thomas, R., et al., 2006. Toward evidence-based quality improvement. Evidence (and its limitations) of the effectiveness of guideline dissemination and implementation strategies 1966–1998. *J. Gen. Intern. Med.* 21, 14–20.
- Gunby, J., Bissonnette, F., Librach, C., Cowan, L., 2010. Assisted reproductive technologies (ART) in Canada: 2006 results from the Canadian ART register. *Fertil. Steril.* 93, 2189–2201.
- Hernández, J., Cabello, Y., Gómez, J.L., Marqueta, J., Coroleu, B., Castilla, J.A., 2006. Registro FIV-IAC/IAD de la Sociedad Española de Fertilidad. *Rev. Iberoam. Fertil.* 26, 1–52.
- Human Fertilization and Embryology Authority (HFEA), 2004. Code of Practice, sixth ed.
- Højgaard, A., Ottosen, L.D.M., Kesmodel, U., Ingerslev, H.J., 2007. Patient attitudes towards twin pregnancies and single embryo transfer – a questionnaire study. *Hum. Reprod.* 22, 2673–2678.
- Hovatta, O., 2002. A North European perspective in assisted reproduction – new legislation is coming in Finland and in Sweden. *Reprod. Biomed. Online* 4, 197–198, PMID:12470584.
- Karlström, P.O., Bergh, C., 2007. Reducing the number of embryos transferred in Sweden-impact on delivery and multiple rates. *Hum. Reprod.* 22, 2202–2207.
- Ledger, W., Anumba, D., Marlow, N., Thomas, C., Wilson, E., 2006. The costs to the NHS of multiple births after IVF treatment in the UK. *BJOG* 113, 21–25.
- Luke, B., Brown, M.B., 2008. Maternal morbidity and infant death in twin vs. triplet and quadruplet pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198, 401.e1–401.e10.
- MacKay, A.P., Berg, C.J., King, J.C., Duran, C., Chang, J., 2006. Pregnancy-related mortality among women with multifetal pregnancies. *Obstet. Gynecol.* 107, 563–568.
- Marqueta, J., Cabello, Y., Hernandez, J., et al., 2006. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2002. *Rev. Iberoam. Fertil.* 23, 87–248.
- Marqueta, J., Cabello, Y., Pajuelo, N., Castilla, J.A., Hernández, J., Coroleu, B., 2007a. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2003. *Rev. Iberoam. Fertil.* 24, 213–224.
- Marqueta, J., Castilla, J.A., Hernández, J., Cabello, Y., Pajuelo, N., Coroleu, B., 2007b. Registro FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2004. *Rev. Iberoam. Fertil.* 24, 1–38.
- Marqueta, J., Hernández, J., Cabello, Y., Gómez, J.L., Coroleu, B., Castilla, J.A., 2008. Registro FIV/ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2005. *Rev. Iberoam. Fertil.* 25, 1–46.
- Navarro, J.L., Martínez, L., Castilla, J.A., Hernández, E., 2006. Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público. *Gac. Sanit.* 20, 1–10.
- Nyboe Andersen, A., Goossens, V., Ferraretti, A.P., et al., 2008. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: results generated from European registers by ESHRE. *Hum. Reprod.* 23, 756–771.
- Nyboe Andersen, A., Goossens, V., Bhattacharya, S., et al., 2009. Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. The European IVF Monitoring Programme (EIM), for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum. Reprod.* 24, 1267–1287.
- Pandian, Z., Templeton, A., Serour, G., Bhattacharya, S., 2005. Number of embryos for transfer after IVF and ICSI: a Cochrane review. *Hum. Reprod.* 20, 2681–2687.
- Prieto, B., 2005. Implicaciones económicas del parto múltiple. *Rev. Iberoam. Fertil.* 22, 331–338.
- Ragni, G., Allegra, A., Anserini, P., et al., 2005. The 2004 Italian legislation regulating assisted reproduction technology: a multicentre survey on the results of IVF cycles. *Hum. Reprod.* 20, 2224–2228.
- Ricciarelli, E., 2007. Marco de actitud ante las gestaciones múltiples: legislaciones y recomendaciones. *Rev. Iberoam. Fertil.* 24, 405–410.
- Shebl, O., Ebner, T., Sommergruber, M., Sir, A., Tews, G., 2008. Birth weight is lower for survivors of the vanishing twin syndrome: a case-control study. *Fertil. Steril.* 90, 310–314.
- Tur, R., Coroleu, B., Torelló, M.J., Boada, M., Veiga, A., Barri, P.N., 2005. Prevención del embarazo múltiple en fecundación in vitro en España. *Rev. Iberoam. Fertil.* 22, 315–322.
- Tur, R., Coroleu, B., Torelló, M.J., Boada, M., Veiga, A., Barri, P.N., 2006. Prevention of multiple pregnancy following IVF in Spain. *RBM Online* 13, 856–863.
- Veleva, Z., Karinen, P., Tomás, C., Tapanainen, J.S., Martikainen, H., 2009. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Hum. Reprod.* 24, 1632–1639.

Wright, V.C., Chang, J., Jeng, G., Macaluso, M. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2008. Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2005. *MMWR Surveill. Summ.* 57, 1–23.

Declaration: The authors report no financial or commercial conflicts of interest. All authors contributed to the study design. YC led the study together with JLG-P and JAC. BC, JH and JM

contributed knowledge on adverse pregnancy outcomes. AP, FL and EH provided statistical and economical analysis. All authors contributed to the drafting, revision and final approval of the manuscript.

Received 15 December 2009; refereed 25 May 2010; accepted 27 May 2010.

FARMACOECONOMÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA: EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Juan Fontes¹, José Luis Navarro Espigares^{2,3}, Elisa Hernández²,
José Antonio Castilla¹

¹ Unidad de Reproducción Humana. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

² Subdirección Económica de Control de Gestión. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

³ Departamento de Economía Internacional y de España. Universidad de Granada

INTRODUCCIÓN

Aunque en los últimos años no ha podido demostrarse epidemiológicamente un incremento de la prevalencia de esterilidad^{1,2}, distintos cambios socioculturales podrían favorecerla al desplazar la responsabilidad del reemplazo generacional a franjas de edad con menor rentabilidad reproductiva. Ello ha hecho incrementar la demanda de tratamiento con técnicas de reproducción asistida (TRA) cada vez más desarrolladas y con mejores tasas de embarazo, produciendo un fenómeno de “*tecnología disruptiva*” en dónde la innovación médica va por delante de las necesidades, expandiendo las indicaciones con nuevas ofertas para solucionar distintas problemáticas relacionadas con la dificultad para gestar (cáncer, VIH, mayor edad de las mujeres) lo cual hace esperar una actividad de las TRA cada vez mayor^{3,4,5}.

El aumento de los recursos vinculados a las TRA refuerza la importancia de que la asignación de éstos sea óptima. Desde los años 90 cada vez más países han ido incorporando progresivamente la información proveniente de la evaluación económica como un elemento para la toma de decisiones sobre asignación de los recursos sanitarios disponibles. España es uno de los pocos países europeos que aún no ha adoptado una postura oficial en esta cuestión⁶. No obstante se están realizando avances en la adopción de una serie de reglas claras y consensuadas por parte de los agentes del sistema sobre las cuestiones técnicas o metodológicas que deben respetar los estudios de evaluación de tecnologías sanitarias⁷. La actual situación de crisis económica puede favorecer el impulso definitivo a la cultura evaluativa demandada desde hace años en la sociedad.

En este capítulo en primer lugar se van a concretar algunas definiciones sobre el análisis económico y su aplicación al sector sanitario. A continuación se tratará de justificar la

necesidad de realizar evaluaciones económicas de las TRA, destacando las principales aplicaciones de estos estudios en términos de política sanitaria. También se explicitarán algunas características de estas tecnologías que dificultan la realización de los tradicionales análisis de evaluación económica y su comparabilidad con los de otras tecnologías médicas. Finalmente se comentan algunos resultados de estudios económicos de TRA en el ámbito internacional y más concretamente de trabajos realizados en el contexto español.

FARMACOECONOMÍA Y EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS TÉCNICAS SANITARIAS (EETS)

Independientemente de las actividades a las que se aplique, el *análisis económico* se caracteriza por dos rasgos fundamentales. En primer lugar, tiene que ver tanto con los *inputs* (costes) como con los *outputs* (consecuencias), relacionando los costes y resultados de una actividad a través de la información utilizada para tomar una decisión. En segundo lugar, el análisis económico tiene que ver con la elección. La escasez de recursos frente a las ilimitadas opciones de producción conlleva elegir, lo que se hará en base a determinados criterios, implícitos o explícitos. El análisis económico busca identificar y hacer explícitos un conjunto de criterios que puedan ser útiles para decidir entre los diferentes usos a dar a los escasos recursos disponibles⁸.

La economía implica por tanto la descripción y análisis de la producción, la distribución y el consumo de bienes y servicios. La **economía de la salud** es la rama de la economía que estudia la producción y distribución de salud y atención sanitaria⁹ así como su impacto sobre el paciente, los profesionales sanitarios, la sociedad y la política sanitaria. El creciente interés por la economía de la salud se debe a que la demanda de asistencia sanitaria siempre es mayor que los recursos disponibles para proporcionarla.

La **farmacoeconomía** es la aplicación del análisis económico en el campo del medicamento, incluyendo un conjunto de estudios como la evaluación económica de tecnologías sanitarias (EETS), los análisis de costes, estudios del coste de la enfermedad y análisis de impacto presupuestario junto a otros estudios relacionados con la regulación de precios, financiación, distribución de medicamentos, etc¹⁰. Con frecuencia, farmacoeconomía y EETS se emplean como sinónimos¹¹, representando los EETS la mayor parte de estudios farmacoeconómicos publicados. Los principales tipos de estudios farmacoeconómicos se resumen en la tabla 1.

La consolidación de la farmacoeconomía como herramienta para la toma de decisiones en el ámbito sanitario, se justifica en la realidad del gasto sanitario, el cual desde hace décadas aumenta a un ritmo superior al del resto de la economía, creciendo no solo en términos absolutos sino también como porcentaje del producto interior bruto (PIB). Este aumento del peso relativo del sector sanitario en la economía se ha acentuado a causa de la actual crisis económica, que combina una disminución del PIB con un aumento del coste sanitario¹².

Los estudios farmacoeconómicos, incorporados en los años 90 en Australia¹³ y Canadá¹⁴ son en la actualidad obligatorios en muchos países de nuestro entorno (Reino Unido, Portugal,

Holanda, Finlandia, Noruega y Dinamarca) como cuarta garantía que debe cumplir todo producto sanitario para conseguir la autorización de comercialización en el mercado, junto a las de calidad, eficacia y seguridad. Otros países como Francia, Italia, Alemania y Suecia no lo exigen pero lo recomiendan⁶.

En España, no se considera de forma explícita la aplicación de esta cuarta garantía⁶, aunque con un mercado farmacéutico caracterizado por una amplia oferta de prescripción, precios medios bajos, consumo de recetas elevado, rápida penetración de innovaciones, cuota de mercado de genéricos reducida y aportación decreciente de los usuarios, su aplicación sería necesaria para hacer efectivo el principio de financiación selectiva y no indiscriminada del artículo 89 de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios^{15,16}.

LA EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS TRA

Los tratamientos médicos para la esterilidad representan un tema controvertido en la literatura sanitaria¹⁷ generando un amplio debate sobre cuestiones como la oportunidad de su financiación por parte del sistema sanitario público, su alto coste¹⁸ y su coste-efectividad, las complicaciones derivadas de ellos como partos múltiples y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO), así como la accesibilidad, limitada por la edad de la mujer o las desigualdades socioeconómicas^{19,20}.

Una de las principales aplicaciones de los EETS de TRA se orienta a la justificación de la inclusión de estos tratamientos en los sistemas nacionales de salud. La disponibilidad de un tratamiento electivo como la TRA es altamente variable entre países²¹. Aunque la regulación y financiación de las TRA en los distintos países tienen características comunes, posteriormente evolucionan de forma distinta según los avances tecnológicos, la presión sociocultural o la tendencia a una maternidad tardía.

En general, la esterilidad se considera una enfermedad que debe ser tratada y los sistemas sanitarios tienden a ampliar cada vez más las ofertas de reproducción asistida, porque la exclusión de los pacientes estériles de sus coberturas incrementa a la larga los costes directos e indirectos asociados a la asistencia de otras patologías asociadas. Sin embargo, en el mundo occidental nos movemos entre países como EE.UU. con unas prestaciones públicas muy reducidas y otros como Reino Unido, que a día de hoy podría a través de su Ley de Igualdad ampliar el controvertido límite de los 40 años para la realización de FIV. España quedaría más próxima a esta última opción. Quizás entre EE.UU., con una cobertura principalmente privada, y los países europeos, con una importante cobertura pública, es donde globalmente podemos establecer más diferencias regulatorias que derivan en distintos patrones de práctica clínica y resultados, por lo que se hacen necesarios estudios que informen de la relación coste-efectividad de las TRA en diferentes contextos y situaciones²¹.

Un abordaje de las TRA desde un enfoque exclusivo de coste-efectividad, excluiría sistemáticamente a las parejas con mal pronóstico y ello iría en contra del principio de equidad en

el acceso a la atención sanitaria²². Los gobiernos deberían orientarse hacia medidas para minimizar gastos y desarrollar mecanismos que maximicen la eficiencia y equidad en el acceso a TRA. Todo ello incluiría una sensibilización hacia la prevención de posibles complicaciones garantizando la seguridad de los recién nacidos. Por ejemplo, con esta perspectiva, dado que la edad óptima para tener un hijo es alrededor de los 24 años, quizás deberían desarrollarse políticas que alentasen esta opción en vez de financiar TRA a mujeres con mal pronóstico reproductivo^{21,23}.

Desde el punto de vista del trato con los pacientes, es importante entender las diferencias entre eficacia (posibilidad de embarazo) y eficiencia (coste-efectividad). A veces, el empleo de técnicas de menor coste como la inseminación artificial intrauterina con semen conyugal (IAC-IU) frente a técnicas de fecundación in vitro (FIV), podría no compensar las molestias, desánimo y frustración de no conseguir embarazo tras sucesivos intentos. Otras veces, como en el factor masculino severo o la baja reserva folicular, no podemos obligar a la pareja a realizar técnicas más coste-efectivas como la inseminación artificial con semen de donante (IAD) o la donación de ovocitos, frente a la microinyección espermática (ICSI) y/o FIV con gametos propios, que suele ser la primera elección de casi todas las parejas dadas las implicaciones que tiene la aceptación de gametos donados.

En cualquier caso la aceptabilidad de la financiación de TRA dependerá finalmente de la percepción de la esterilidad y de las TRA en una sociedad concreta. En este sentido, se ha demostrado que la disposición a pagar por un resultado óptimo es mayor que el coste real que supone un recién nacido vivo tras TRA^{24,25,26,27}.

El tratamiento de la esterilidad es complejo y de difícil valoración porque hay que considerar distintos contextos sanitarios (variaciones según países, coberturas públicas o privadas) y distintas circunstancias para cada TRA. Además, los tratamientos para la esterilidad tienen algunas características propias que determinan ciertas limitaciones en cuanto al abordaje de su análisis económico. Ya hemos ido indicando algunos de los puntos controvertidos para su correcta evaluación económica y en este apartado trataremos de concretarlos.

- *Medidas de resultado: además de los resultados específicos de cada intervención y patología, en la mayoría de las evaluaciones económicas se incluye una medida de resultado común a todas ellas: los años de vida ajustados por calidad (AVAC) ganados. En reproducción asistida, las medidas de efectividad se basan en el número de embarazos, partos o niños nacidos²⁸, no siendo posible la valoración de esas intervenciones en términos de AVAC. Tal como plantea el NICE británico, no es lógico obtener AVAC a partir de nacimientos. Los AVAC pretenden capturar mejoras en la salud de los pacientes, por lo que no resultan adecuados para valorar nuevas vidas. Una nueva vida no es equivalente a una mejora en salud y no es posible mejorar la salud de alguien que aún no ha nacido mediante su concepción. Dicho de otra forma, el análisis coste-utilidad no tiene aplicación a la toma de decisiones en esterilidad donde las vidas no se salvan ni se mejoran, sino que se producen²⁹.*

Complejidad de los estudios de evaluación económica de las TRA

- Comparabilidad con otras prestaciones: la no aplicación de la medida de efectividad en AVAC a las TRA hace imposible la comparación de resultados de EETS de TRA con otras prestaciones.
- Establecimiento de un consenso en el nivel de coste-efectividad: para facilitar la toma de decisiones se han tomado unos límites para el ratio coste-efectividad incremental entre dos técnicas a partir del cual la decisión acerca de una tecnología concreta cambia. De forma general se acepta en España un coste mayor de unos 18.000 € por año de vida salvada y de 30.000 € por AVAC, pero en reproducción el objetivo no es ganar años de vida y además, las técnicas más complejas podrían aproximarse a ese coste por parto y de ellas resultan muchos años de vida.
- Técnica de referencia para la comparación: al ser la FIV el proceso más caro y estandarizado, ha sido utilizada como referente para los estudios económicos de las TRA, pero hacer coincidir TRA con FIV es un error que podría llevarnos a conclusiones incorrectas.

Es muy importante unificar criterios de trabajo y concretar objetivos, pues en caso contrario acumularemos estudios no comparables que confunden y dificultan avanzar hacia el entendimiento correcto del problema y hacia su adecuada solución. Afirmaba Charles Babbage, matemático británico del siglo XIX y padre de la computación que *los errores son menores usando datos incorrectos que no empleando ninguno* por lo que debemos aprovechar los datos disponibles y sin dejar de trabajar para su mejora en los próximos años. En cuanto a la parte de valoración de costes, se pueden destacar las siguientes limitaciones:

- Los costes deben hacerse no por proceso, sino por producto (recién nacido sano en casa) y deberían considerar los costes derivados de complicaciones³⁰ como ingresos por SHEO, intervenciones quirúrgicas y atención por embarazo múltiple (una gestación triple tiene un coste 9-11 veces mayor que el de un embarazo simple).
- Costes indirectos. Aunque la mayoría de los autores no los consideran, también deberían tenerse en cuenta los costes asociados a pérdida de horas de trabajo³¹, desplazamientos y necesidad de alojamiento.
- Hay costes intangibles no abordados en los estudios socio-económicos (costes humanos y psicológicos derivados del tratamiento) que también son importantes.
- En general se obtienen costes medios, pero habría que considerar las distintas causas de esterilidad y las circunstancias de cada pareja^{15,32,33}. Cada TRA debería ser evaluada para cada factor causante de esterilidad, y dado que la edad de la mujer es un importante condicionante del resultado final, las distintas franjas etarias también deberían ser tenidas en cuenta para una evaluación correcta.
- Calcular coste-efectividad por estrategia terapéutica, no por ciclo. Cualquier técnica de RA debe analizar su efectividad tras varios ciclos calculando sus resultados mediante tablas de vida y expresándolos mediante tasas acumulativas de gestación.

Todo lo anterior ratifica la importancia y necesidad de mantener registros homogéneos y actualizados que aporten la información suficiente para dar respuesta a los requerimientos señalados en los párrafos anteriores.

En España no son numerosos los trabajos para evaluar el coste y la eficiencia de las TRA^{34,35,36,37,38,18,39,40}, siendo todos ellos análisis de costes o análisis coste-efectividad donde la variable de resultado de efectividad es la obtención de embarazo. No existen estudios de coste-utilidad. Un resumen de las principales características de estos trabajos se presenta en la tabla 2.

De los análisis coste-efectividad identificados, dos de ellos se centran en la comparación de hMG versus FSH^{37,38}, mientras que los tres restantes analizan FSH recombinante (rFSH) frente a urinaria (uFSH)^{34,35,36}.

- *De la comparación entre hMG y FSH los resultados no son concluyentes, ya que mientras en el estudio de Peinado y Peiró el mejor ratio coste/efectividad se obtiene para hMG combinada con análogos de la GnRH³⁸, en el estudio posterior de Ruiz Balda la hMG es más coste-efectiva en la obtención de embarazo en mujeres menores de 36 años y menos coste-efectiva para conseguir embarazo en mujeres mayores de 36 años y para alcanzar el parto en todos los grupos de edad³⁷.*
- *No encontramos esta ambigüedad de resultados en la comparación de uFSH frente a rFSH, con una dominancia del preparado recombinante en todos los estudios identificados^{34,35,36,41}.*
- *En los aspectos metodológicos destacar que todos los estudios de coste-efectividad excepto el de Peinado y Peiró aplican técnicas de modelización de Markov con análisis de Monte-Carlo⁴².*

En cuanto a los análisis de costes, tanto el trabajo realizado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada⁴³ como el del Hospital de Cruces de Bilbao¹⁸ llegan a las mismas conclusiones utilizando metodología diferente e incluyendo el gasto derivado de la medicación: el coste de una FIV en el año 1998 y sin incluir gastos derivados del parto es comparable al de 5 IAC-IU y el de una ICSI a 7 IAC-IU. El coste sería aproximadamente de unos 811 € actuales para la FIV y 1.112 € para la ICSI, comparable a otros procesos ginecológicos como parto vaginal, quiste de ovario o histerectomía y significativamente menor que el comunicado en trabajos clásicos como el de Neuman y colaboradores²⁴, posiblemente porque el 58% del coste recae en gastos de personal y los sueldos de los profesionales españoles son más bajos que en otros países. Además, el artículo no considera el coste de la atención continuada de fines de semana y festivos. El coste por parto ofrecía una mejor relación para las técnicas más sencillas que para las más complejas. Así la inseminación intracervical con semen de donante (IAD-IC) con ciclo natural sin estimular presentaba la mejor relación (4.325 € por parto) mientras que la FIV era la peor (17.858 € por parto).

La gran mayoría de los trabajos sobre coste-efectividad de las TRA consideran solo el coste directo del procedimiento, sin considerar los costes estructurales o intermedios que como

hemos dicho tienen también una gran importancia. Por eso es interesante el trabajo realizado por Navarro y colaboradores⁴⁴ donde son tenidos en cuenta y además comparados en un mismo hospital público de nuestro país entre los años 1998 y 2003. Se aprecia como la actividad de RA y los costes evolucionan de forma distinta: se incrementa la actividad global en más de un 17% (más de un 800% la ICSI) a la vez que disminuye el coste de todos los procesos por ciclo y por embarazo, convirtiéndolos en más eficientes y necesitando menos ciclos para conseguir un recién nacido vivo. Por un lado, las mejoras organizativas permiten prescindir de quirófanos, con lo cual se abaratan costes y se mejoran resultados. Por otro lado, el aprendizaje y experiencia hacen abandonar técnicas y actitudes menos eficientes, consolidando a las de mayor eficiencia y rentabilizando los recursos disponibles (abandono de test postcoito, laparoscopias diagnósticas y biopsias de endometrio de forma rutinaria, realización de 4 ciclos de inseminación intrauterina con semen de donante (IAD-IU) en vez de 6 ciclos de IAD-IC, desarrollo de ICSI como principal técnica de FIV, limitación de los controles de estradiol sérico e incremento de protocolos con antagonistas de la GnRH que reducen el número de controles por ciclo y el consumo de gonadotrofinas).

En el reciente estudio de Palumbo y colaboradores realizado en siete centros de reproducción asistida privados de nuestro país²⁷, los autores demuestran como los pacientes asumirían un incremento del coste del proceso para conseguir una mejora del 1-2% de efectividad, siendo estas características los dos principales determinantes a la hora de tomar decisiones, por encima incluso de la seguridad y de la información recibida por parte de los profesionales médicos.

CONCLUSIONES

La consideración del requisito de eficiencia como una cuarta garantía/barrera a la introducción en el mercado de nuevas tecnologías médicas pasa por la generalización de estudios de EETS de las mismas. La realización de estos estudios cobra especial relevancia en el caso de tratamientos electivos y altamente avanzados como las TRA, ya que la propia justificación de su inclusión entre las coberturas del sistema sanitario público pasa por demostrar su eficiencia y sostenibilidad presupuestaria. En cualquier caso, la cobertura pública de estos tratamientos depende de la idiosincrasia de una sociedad y de la aceptabilidad de estos tratamientos.

En nuestro país, con una cobertura pública muy completa, el 75% de la actividad de reproducción asistida se realiza en el sector privado^{45,46}, pero la carencia de un registro de actividad completo como ocurre en EE.UU. o en algunos países europeos dificulta la extracción de resultados. Un reciente trabajo realizado por Castilla y colaboradores⁴⁷ determina que los centros públicos presentan un número de embarazos menor con tasa de múltiples más reducida que los centros privados. Posiblemente a medida que se incrementa la cobertura de un sistema sanitario, sea necesario realizar un mayor control de la actividad realizada y de las complicaciones derivadas de ella, aún a costa de asumir una disminución de la efectividad de las distintas TRA⁴⁸. Habría que dilucidar si la mayor eficiencia de los ciclos

realizados en la medicina privada se debe a medidas de actuación distintas o a un mejor pronóstico reproductivo de las pacientes allí atendidas. El efecto negativo de las listas de espera y los mejores índices de salud de pacientes con mayor nivel socio-económico que son tratados en centros privados, podrían estar influyendo en los resultados finales.

Es por ello muy importante establecer cuál es el sistema más eficiente para realizar FIV, y si bien siempre se tratará de un proceso caro con unos resultados no siempre positivos, determinados planteamientos pueden ayudar a rentabilizarlo. Van der Laan B y colaboradores⁴⁹ establecen que el sistema con mejor relación coste-efectividad sería una combinación entre obstetra-ginecólogo general y el subespecialista de reproducción, a quien serían remitidas las parejas, en caso de no conseguir embarazo en un tiempo determinado, después de estudiarlas y tratarlas en los primeros escalones del sistema. Sin embargo, la realidad en nuestro medio es que la coordinación es difícil y no siempre posible, por lo que muchas veces retrasa la atención adecuada y producen abandonos tras haberse generado un gasto, aunque más tarde se inicie de nuevo el procedimiento. Todo ello consume más recursos y reduce la eficiencia de un tratamiento al haberse agravado las patologías y aumentado la edad.

Técnica/Tipo de análisis	Características diferenciales
Evaluación económica	
Análisis de minimización de costes	Análisis de los costes de dos o más intervenciones cuya efectividad se haya demostrado equivalente
Análisis coste-efectividad	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en términos de unidades naturales
Análisis coste-utilidad	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en términos de años de vida ajustados por calidad (AVAC)
Análisis coste-beneficio	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se miden en términos monetarios
Análisis de costes y consecuencias	Análisis de los costes y beneficios de dos o más intervenciones. Los beneficios se pueden medir en distintas unidades
Análisis de costes	Análisis de los costes asociados a una o más intervenciones
Estudio del coste de la enfermedad	Análisis de los costes asociados a una enfermedad o factor de riesgo
Análisis del impacto presupuestario	Análisis del impacto agregado, en términos financieros, de la introducción de una nueva intervención en una población determinada

Fuente: Adaptado de Brosa et al, 2005.

Tabla 1.
Tipos de estudios farmacoeconómicos

Tabla 2. Estudios farmacoeconómicos de TRA realizados en España

Año	Tipo estudio*	TRA	Objeto evaluación	Medida efectividad	Fuentes de datos	Análisis	Resultados (€)
1997 ³⁸	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: HMG, FSH, HMG+GnRH _a , FSH+GnRH _a	Embarazo evolutivo	Efectividad: literatura Costes: PVP fármacos, encuesta centros privados	Determinista	RCEI - HMG=0 - FSH=3.274 - HMG+=2.204 - FSH+=2.999
2001 ¹⁸	AC	IA, FIV	Coste proceso con FSH	-	Costes y registros del centro	Determinista	Coste ciclo - IA=294,74 - FIV=736,85
2001 ³⁴	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: rFSH, uFSH	Embarazo	Efectividad: literatura Costes: PVP fármacos, supuestos	Markov-Monte Carlo	Coste embarazo - rFSH=13.877,30 - uFSH=15.051,26
2002 ³⁵	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: rFSH, uFSH	Embarazo + 12 semanas	Literatura	Markov-Monte Carlo	Coste embarazo - rFSH=19.739 - uFSH=20.467
2003 ³⁶	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: rFSH, uFSH	Embarazo	Efectividad: literatura, registro Catalán de RA, opinión expertos Costes: encuestas clínicas	Markov-Monte Carlo	Coste embarazo - rFSH=12.791 - uFSH=13.007
2005 ³⁷	EE-ACE	FIV/ICSI	Fármacos EOC: rFSH, hMG	Embarazo, parto	Literatura	Markov-Monte Carlo	Coste embarazo; Coste por parto - ≥ 36 años (FSH): 25.686,50; 45.784,68 - ≥ 36 años (HMG): 28.239,30; 61.510,59 - < 36 (FSH): 18.271,48; 30.615,55 - < 36 (HMG): 17.766,23; 32.589,13
2006 ⁴⁴	AC	IA, FIV/ICSI	Coste proceso	-	Costes y registros del centro	Determinista	Coste ciclo 1998; 2003 - Ciclo sin RA= 652,65; 0 - IAC= 776,92; 599,33 - IAD-IC= 1.059,15; 0 - IAD-IU= 980,73; 902,21 - FIV= 1.629,54; 1.191,75 - ICSI= 1.873,93; 1.280,28
2007 ⁴⁰	AC	IAI	Fármacos EOC: Menopur®	Saco gestacional y embrión con latido	Efectividad: estudio clínico fase IV Costes: PVP fármacos	Determinista	Coste embarazo - IAC=1.917 - IAD=829

*EE-ACE: evaluación económica, análisis coste efectividad; AC: análisis de costes.

REFERENCIAS

1. Joffe, M. What has happened to human fertility? *Human Reproduction*, 2010. 25(2): p. 395-307.
2. Group, E.C.W. Social determinants of human reproduction. *Human Reproduction*, 2001. 16(7): p. 1518-1526.
3. Oliva, G. and J. Arnau. Reproducción humana asistida: situación nacional y europea. *Informatiu AATM* (Boletín AATRM), 2001(24): p. 6-9.
4. Weisbrod, B.A. The health care quadrilemma: an essay on technological change, insurance, quality of care and cost containment. *Journal of Economic Literature*, 1991. 29 (2): p. 523-552.
5. Mistry, H., et al. Costs of neonatal care for low-birthweight babies in English hospitals. *Acta Paediatrica*, 2009. 98 p. 1123-1129.
6. Del Llano Señarís, J., et al. Eficiencia y Medicamentos: revisión de las Guías de Evaluación Económica. 2008, Barcelona: Sanofi-Aventis. 202.
7. López Bastida, J., et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gaceta Sanitaria*, 2010. 24(2): p. 154-170.
8. Drummond, M.F., et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. *Oxford Medical Publications*. Vol. 3rd edition 2005, Oxford: Oxford University Press.
9. Hidalgo Vega, Á., I. Corugedo de las Cuevas, and J. Del Llano Señarís. *Economía de la Salud*. 2000, Madrid: Pirámide.
10. Brosa Riestra, M., et al. Principios, métodos y aplicaciones del análisis de impacto presupuestario. *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles*, 2005. 2(2): p. 64-78.
11. Soto Álvarez, J. Estudios de farmacoeconomía: ¿por qué, cómo, cuándo y para qué? *Medifam*, 2001. 11(3): p. 147 -155.
12. OECD, OECD Health Data 2010: statistics and Indicators. 2010.
13. Langley, P.C. The November 1995 revised Australian guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. *Pharmacoeconomics*, 1996. 9(4): p. 341-52.
14. Menon, D., F. Schubert, and G.W. Torrance. Canada's new guidelines for the economic evaluation of pharmaceuticals. *Medical Care*, 1996. 34(12 (Supl)): p. DS77-86.
15. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos Sanitarios, in BOE 2006. p. 28122-28165.
16. Pinto Prades, J.L. and J.M. Abellán Perpiñán. Farmacoeconomía: el gran reto de la sanidad pública. *Humanitas: Humanidades Médicas*, 2008. 32: p. 1-13.
17. Chambers, G., et al. The economic impact of assisted reproductive technology: a review of selected developed countries. *Fertility and Sterility*, 2009. 91(6): p. 2281-94.
18. Matorras, R., A. Valladolid, and F.J. Rodríguez-Escudero. El coste de las técnicas de reproducción asistida en el sistema público de salud. Experiencia en el hospital de Cruces. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 2001. 18(3): p. 146-150.

19. Katz, P., R. Nachtigall, and J. Showstack. The economic impact of the assisted reproductive technologies. *Nature Cell Biology and Nature Medicine*, 2002. Fertility supplement: p. s29-s32.
20. Devlin, N. and D. Parkin. Funding fertility: issues in the allocation and distribution of resources to assisted reproduction technologies. *Human Fertility*, 2003. 6 (Supplement): p. S2-S6.
21. Mladovsky, P. and C. Sorenson. Public financing of IVF: a review of policy rationales. *Health care analysis: HCA: journal of health philosophy and policy*, 2010. 18(2): p. 113-28.
22. Van Voorhis, B.J. and C.H. Syrop. Cost-effective treatment for the couple with infertility. *Clin Obstet Gynecol.*, 2000. 43(4): p. 958-973.
23. Lampic, C., et al. Fertility awareness, intentions concerning childbearing, and attitudes towards parenthood among female and male academics. *Human Reproduction*, 2006. 21(2): p. 558-564.
24. Neumann, P.J. and M. Johannesson. The willingness to pay for in vitro fertilization: a pilot study using contingent valuation. *Medical Care*, 1994. 32(7): p. 686-699.
25. Granberg, M., et al. Couples' willingness to pay for IVF/ET. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*, 1995. 74 (3): p. 199-202.
26. Ryan, M. and C. Donaldson. Assessing the costs of assisted reproductive techniques. *British journal of obstetrics and gynaecology*, 1996. 103(3): p. 198-201.
27. Palumbo A, De la Fuente P, Rodríguez M, Sánchez F, Martínez-Salazar J, Muñoz M, Marqueta J, Hernández J, Espallardo O, Polanco C, Paz S, Lizán L. Willingness to pay and conjoint analysis to determine women 's preferences for ovarian stimulating hormones in the treatment of infertility in Spain.
28. Garceau, L., et al. Economic implications of assisted reproductive techniques: a systematic review. *Human Reproduction*, 2002. 17 (12): p. 3090-3109.
29. National Collaborating Centre for, W.s. and H. Children's. Fertility assessment and treatment for people with fertility problems. 2004, RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: Londres.
30. Van Voorhis, B.J., et al. Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study. *Fertility and Sterility*, 1997. 67 (5): p. 830-836.
31. Neumann, P.J., S.D. Gharib, and M.C. Weinstein. The Cost of a Successful Delivery with in Vitro Fertilization. *The New England Journal of Medicine*, 1994. 331: p. 239-243.
32. Mol, B., et al., Cost-effectiveness of in-vitro fertilization and embryo transfer. *Fertility and Sterility*, 2000. 73(4): p. 748-54.
33. Philips, Z., M. Barraza Llorens, and J. Posnett. Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Human Reproduction*, 2000. 15(1): p. 95-106.
34. Balasch, J. and P.N. Barri. Reflections on the cost-effectiveness of recombinant FSH in assisted reproduction. The clinician's perspective. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2001. 18 (2): p. 45-55.
35. Barri, P., et al. Coste-efectividad de la hormona folículo-estimulante recombinante y urinaria en las técnicas de reproducción asistida en el sector sanitario privado español. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana*, 2002. 19(3): p. 195-202.

36. Romeu, A., et al. Cost-Effectiveness of Recombinant Versus Urinary Follicle-Stimulating Hormone in Assisted Reproduction Techniques in the Spanish Public Health Care System. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2003. 20 (8): p. 294-300.
37. Ruiz Balda, J.A., J.M. López, and L. Prieto. Estudio de coste-efectividad de las técnicas de reproducción asistida en España. *Revista Española de Economía de la Salud*, 2005. 4 (2): p. 96-102.
38. Peinado, J.A., Peiró S. Análisis coste efectividad de la reproducción asistida. *Revista de Administración Sanitaria*, 1997. 1(4): p. 659-678.
39. Navarro Espigares, J.L., et al. Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público. *Gaceta Sanitaria*, 2006. 20 (5): p. 382-91.
40. De la Fuente, A., et al. Evaluación de la efectividad, seguridad y coste-efectividad de la gonadotropina menopáusica humana altamente purificada: estudio de uso con Menopur® en Inseminación Artificial Intrauterina (IAC/IAD). *Revista Iberoamericana de Infertilidad*, 2007. 24(6): p. 363-376.
41. Gallego E, Fernández-Shaw S, Mayoral M et al. El tratamiento con FSH recombinante mejora la calidad embrionaria en ciclos FIV: estudio prospectivo randomizado. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2003;20(1):43-50.
42. Rodríguez Barrios JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *Farm Hosp* 2004, 28(4): p231-42.
43. Expósito, A., et al. Aproximación a un análisis de costes por proceso y coste-efectividad en la Unidad de Reproducción del H.U. "Virgen de las Nieves" de Granada. *Revista Iberoamericana de Fertilidad*, 2000. 17 (6): p. 267-276.
44. Navarro Espigares, J.L., et al. Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público. *Gaceta Sanitaria*, 2006. 20 (5): p. 382-91.
45. Matorras, R. Reproductive exile versus reproductive tourism. *Human Reproduction*, 2005. 20 (12): p. 3571-3.
46. Pennings, G. Legal harmonization and reproductive tourism in Europe. *Human Reproduction*, 2004. 19 (12): p. 2689-94.
47. Castilla Alcalá, J.A., et al. Assisted reproductive technologies in public and private clinics. *RMB Online*, 2009. 19(6): p. 872-8.
48. Navarro JL, Castilla JA, Martínez L, Hernández E, Fontes J. Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 138:3-9.
49. VanderLaan, B., et al. Cost considerations with infertility therapy: outcome and cost comparison between health maintenance organization and preferred provider organization care based on physician and facility cost. *Human Reproduction*, 1996. 13(5): p. 1200-5.

Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program

Elisa Hernandez Torres, M.Sc.,^{a,b} José Luis Navarro-Espigares, Ph.D.,^{a,b} Ana Clavero, M.D., Ph.D.,^{c,d} M^aLuisa López-Regalado, M.Sc.,^c Jose Antonio Camacho-Ballesta, Ph.D.,^a M^aÁngeles Onieva-García, M.Sc.,^e Luis Martínez, M.D., Ph.D.,^c and Jose Antonio Castilla, M.D., Ph.D.^{c,d,f,g}

^a Department of International and Spanish Economics, University of Granada, Granada; ^b University Hospital Virgen de las Nieves, Granada; ^c U. Reproducción, UGC de Obstetricia y Ginecología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada, Granada; ^d UGC Laboratorio Clínico, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; ^e UGC Medicina Preventiva, Vigilancia y Promoción de la Salud, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada; ^f Banco de Semen CEIFER, Granada; and ^g Centro Masvida Reproducción, Seville, Spain

Objective: To analyze the cost-effectiveness of IVF-ICSI cycles with elective single-embryo transfer (eSET), plus elective single frozen embryo transfer (eSFET) if pregnancy is not achieved, compared with double-embryo transfer (DET).

Design: Cost-effectiveness analysis.

Setting: Public hospital.

Patient(s): A population of 121 women (<38 years old), undergoing their first or second IVF cycles.

Intervention(s): We conducted a cost-effectiveness analysis using the results of a prospective clinical trial. The women in group 1 received eSET plus eSFET, and those in group 2 received DET. A probabilistic sensitivity analysis was performed.

Main Outcome Measure(s): Live birth delivery rate.

Result(s): The cumulative live birth delivery rate was 38.60% in the eSET+eSFET group versus 42.19% in the DET group. The mean costs per patient were €5,614.11 in the eSET+eSFET group and €5,562.29 in the DET group. These differences were not statistically significant. The rate of multiple gestation was significantly lower in the eSET group than in the DET group (0 vs. 25.9%).

Conclusion(s): This study does not show that eSET is superior to DET in terms of effectiveness or of costs. The lack of superiority of the results for the eSET+eSFET and the DET groups corroborates that the choice of strategy to be adopted should be determined by the context of the health care system and the individual prognosis. (Fertil Steril® 2015;103:699–706. ©2015 by American Society for Reproductive Medicine.)

Key Words: Economic evaluation, probabilistic sensitivity analysis, assisted reproduction, single-embryo transfer

Discuss: You can discuss this article with its authors and with other ASRM members at <http://fertilityforum.com/torrese-economic-evaluation-single-embryo-transfer/>



Use your smartphone to scan this QR code and connect to the discussion forum for this article now.*

* Download a free QR code scanner by searching for "QR scanner" in your smartphone's app store or app marketplace.

Received September 19, 2014; revised November 22, 2014; accepted November 26, 2014; published online December 31, 2014.

E.H.T. has nothing to disclose. J.L.N.-E. has nothing to disclose. A.C. has nothing to disclose. M.L.-R. has nothing to disclose. J.A.C.-B. has nothing to disclose. M.O.-G. has nothing to disclose. L.M. has nothing to disclose. J.A.C. has nothing to disclose.

Supported by a research grant from Instituto 371 de Salud Carlos III, code number PI09/90620.

Reprint requests: Ana Clavero, M.D., Ph.D. Human Reproduction Unit, Hospital Universitario Virgen de las Nieves. C/ Dr. Azpitarte sn. 18013, Granada, Spain (E-mail: anaclavero@igilabert@gmail.com).

Fertility and Sterility® Vol. 103, No. 3, March 2015 0015-0282/\$36.00
Copyright ©2015 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.032>

Infertility is a disease of the reproductive system defined by the failure to achieve a pregnancy after ≥ 12 months of regular unprotected sexual intercourse. Medical treatments for infertility include assisted reproductive technologies (ART), which are treatments or procedures that include the in vitro handling of both human

oocytes and sperm, or of embryos, for the purpose of establishing a pregnancy (1). The rates of pregnancy and live birth following in vitro fertilization (IVF) have risen steadily over the past two decades (2), and since the first birth thus achieved in 1978 IVF has become a mainstay of infertility treatment the world over. To date, approximately one million babies have been conceived by means of the IVF procedure, and more than 50% of IVF patients aged <35 years now achieve pregnancy. With the consolidation of the results obtained by this technique, innovation in the field of assisted reproduction now focuses on quality issues, and special emphasis is placed on reducing the iatrogenic effects of the treatment. There is a general consensus that the main iatrogenic effect, and the one generating the highest costs, both short- and long-term, is that of multiple birth. Large-scale studies have highlighted the less favorable development of children born through assisted reproductive (AR) techniques compared with those who are naturally conceived, and in most cases the difference is attributable to the higher percentage of multiple pregnancies with IVF (3). It is accepted that restricting the number of embryos transferred is the most effective means of reducing the rate of multiple births.

Limiting to two the number of embryos per transfer has significantly reduced the incidence of high-order pregnancies (three or more fetuses) without reducing treatment effectiveness, i.e., pregnancy and birth rates after IVF remain unchanged (4–6). Strategies aimed at reducing twin births, such as elective single-embryo transfer (eSET), are becoming increasingly popular (7), although their consolidation remains an issue of some controversy (8–10). Even though eSET does indeed reduce the rate of twin births, it is less clear whether it maintains effectiveness, because more cycles are required to obtain similar results.

Cost-effectiveness studies, in which a fresh eSET cycle is compared with a fresh double-embryo transfer (DET) cycle, have shown eSET to be less effective but also less costly, primarily owing to lower neonatal costs because of the lower rate of twin births (2, 11–13). This lower cost would offset the need to carry out more cycles to increase pregnancy rates. Similarly, studies comparing the performance of two fresh cycles of eSET (14) or one cycle of fresh eSET plus one frozen SET (eSFET) (2, 15) versus DET have obtained mixed results, largely owing to methodologic differences in calculating costs.

The aim of the present paper was to analyze the efficiency, in terms of cost-effectiveness, of IVF-ICSI cycles in which eSET is performed, followed, if this does not result in a pregnancy, by the transfer of cryopreserved embryos (eSET+eSFET), versus DET.

MATERIALS AND METHODS

We conducted a cost-effectiveness analysis of the results of a prospective clinical trial (FIS 09/01968; ClinTrials.gov no. NCT01909570). The study subjects were patients at Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain) undergoing a first or second cycle of IVF/ICSI, during the period of January 2010 to December 2012. The details of the trial can be found in López-Regalado et al. (16). In brief, patients

fulfilling the following inclusion criteria were considered eligible to participate in the trial: 1) women aged <38 years; 2) body mass index 19–29 kg/m²; 3) FSH <15 mIU/mL on the 3rd day of the cycle; 4) first cycle of IVF/ICSI or second cycle after an earlier attempt with a positive pregnancy test result. Patients were excluded from the study if they had been infertile for >5 years or had previous uterine surgery (fibroids, endometriosis, hydrosalpinx), uterine malformations, or repeated spontaneous abortions (two or more). Information on the AR treatment was compiled in a database specifically designed for this study. After the estimated delivery date, the patients were telephoned to obtain information about the birth and any complications occurring during pregnancy, childbirth, and the postnatal period.

The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain), on April 20, 2009, and met the eligibility requirements of the protocol in relation to the study goals and current legislation on data protection. Written informed consents were obtained from all of the couples.

Measure of Effectiveness

Live birth delivery rate (LBDR).

Cost Analysis

The cost analysis was performed from the perspective of the health care system, including the direct medical costs associated with AR treatment, pregnancy, childbirth, and neonatal care. Direct medical costs include the hospital costs of the AR treatment (test diagnostics, controls, monitoring, puncture, embryo transfer, AR laboratory, and embryo vitrification, conservation, and devitrification) and the medication required during the period of ovarian stimulation. Pregnancy follow-up was evaluated in accordance with the Integrated Healthcare Process stipulated by the Government of Andalusia (17).

Vaginal or cesarean deliveries, regardless of the number of children born in each case, were assessed by means of the corresponding diagnostic related group (DRG): no. 373, “uncomplicated vaginal delivery”; and no. 371, “uncomplicated cesarean section.” Resource consumption by the neonate was assessed according to the following DRGs, taking into account the weight at birth: no. 604, “neonate, birth weight 750–999 g, live birth”; no. 607, “neonate, birth weight 1.0–1.5 kg, without significant intervention, live birth”; no. 614, “neonate, birth weight 1.5–2.0 kg, without significant intervention, presenting other problems”; and no. 621, “neonate, birth weight 2.0–2.5 kg, without significant intervention, presenting other problems.” If the infant had a weight at birth >2.5 kg, there was assumed to be no additional associated cost. Additionally, note was taken of the presence of complications at any time during treatment follow-up, the most important of which were ovarian hyperstimulation syndrome, emergencies arising from the danger of miscarriage, and the risk of preterm birth.

The cost information for the economic evaluation of the resources consumed was obtained from the Integrated Logistics Management System of the Andalusian Health Service,

the Analytical Accounting System of the Andalusian Health Service, and the purchase prices of the medication acquired by the hospital.

Cost-effectiveness Analysis

The cost-effectiveness analysis performed in this study compared the LBDR after IVF and the unit cost per patient for the eSET+eSFET option versus the DET option. The analysis result is summarized as the incremental cost-effectiveness ratio, which is obtained by applying the following formula: $(\text{mean DET cost} - \text{mean SET cost}) / (\% \text{ live births DET} - \% \text{ live births SET})$ (18). The results of the clinical study, known as the baseline case, were subjected to a sensitivity analysis in accordance with the guidelines issued for economic evaluations of healthcare interventions (19, 20). Probabilistic sensitivity analysis was performed by the repeated sampling (bootstrap) method and by plotting a cost-effectiveness acceptability curve.

Repeated sampling consists in constructing an empirical estimate of a sample distribution by resampling without replacement from the original data. In the case described, 1,000 resamplings were performed. The result obtained from each resampling is summarized as an incremental cost-effectiveness ratio. From these results, the cost-effectiveness plane and the acceptability curve are obtained. The former is a representation in a plane of the incremental cost and effectiveness of each simulation. The cost-effectiveness acceptability curve is derived from a calculation of the percentage of simulations in which the alternative considered has an incremental cost-effectiveness ratio that is below the threshold for different values of this ratio, and it summarizes the evidence of a cost-effective (acceptable) intervention for different potential values of the decision rule (21, 22).

Because the time in the study was less than 1 year, discounting was not used.

RESULTS

A total of 194 patients were initially included in the study. Finally, 175 were randomized into each group, and 27 patients dropped out of each. Thus, 121 patients were finally analyzed, with 57 in the eSET+eSFET group and 64 in the DET group.

The pregnancy rate achieved per cycle was 49.12% (28/57) in the eSET+eSFET group and 46.88% (30/64) in the DET group. Of the 28 pregnancies in the eSET+eSFET group, 19 were obtained from the fresh SET cycle and nine from the eSFET cycle. Nine miscarriages took place, six in the eSET+eSFET group (6/28, 21.43%), of which five were after eSET and one after eSFET, and three in the DET group (3/30, 10%). The LBDRs were 38.60% (22/57) and 42.19% (27/64) in the eSET+eSFET and DET groups, respectively. These differences were not of statistical significance. The rate of multiple births was 25.93% (7/27) in the DET group, and there were no twin births in the eSET+eSFET group. Of the 39 thaws in the eSET+eSFET group, 37 embryo transfers were performed. The mean waiting time from the eSET to eSFET was 98 days.

Table 1 lists the unit costs used in the cost-effectiveness analysis, distinguishing the costs strictly attributable to AR from those related to the pregnancy, miscarriage (if any), and delivery, neonatal costs (according to birth weight), and costs arising from complications occurring at any stage of treatment. The average cost per patient was €5,832.34 (95% confidence interval [CI] €3,227.24–€9,934.60) in the eSET+eSFET group and €5,562.29 (95% CI €2,877.45–€14,766.11) in the DET group. This difference was not statistically significant.

Figure 1 shows a cost-effectiveness plane of the clinical study results (deterministic result) and 1,000 bootstrap replications, comparing eSET+eSFET and DET. The deterministic result is located in quadrant 2, near the horizontal axis. Regarding the probabilistic results, 32.20% of the replications are located in quadrant 3, which suggests that the eSET+eSFET strategy is less effective, but also less costly, than DET; 41% of the replications are located in quadrant 2, which indicates a higher cost and lower effectiveness than DET. Finally, 21.10% and 5.70% of cases are located in quadrant 1 (greater effectiveness and higher cost of eSET+eSFET vs. DET) and quadrant 4 (greater effectiveness and lower cost of eSET+eSFET vs. DET), respectively.

Figure 2 shows the incremental cost-effectiveness acceptability curve. It can be seen that the chance of an eSET+eSFET being cost-effective is <50% for all of the threshold values, reaching the minimum value at ~€5,000, with a 20% probability of achieving cost-effectiveness.

Figure 3 presents the results of this study compared with those reported in similar earlier research, in terms of effectiveness, costs, and cost-effectiveness.

DISCUSSION

This study, comparing a strategy of eSET+eSFET versus one of DET, confirms the absence of clinically significant differences between the two treatment groups. Finally, the outcome is not presented in terms of an incremental cost-effectiveness ratio, because the study results do not indicate either alternative to be more effective at a higher cost than the other, so it makes no sense to calculate this ratio. The probabilistic sensitivity analysis performed with the use of bootstrapping shows that the results are homogeneous in most of the replicas. The cost-effectiveness acceptability curve summarizes the results of the cost-effectiveness plane and shows that for any threshold value the probability of eSET being cost-effective does not reach 50% and is always below the probability of DET being cost-effective.

A significant finding of this clinical study is the very low incidence of extremely-low-birth-weight infants. The birth weight is one of the main determinants of the costs associated with AR, and in the present study only one infant weighed <1.5 kg at birth. This birth was in the eSET+eSFET group and had a strong impact on the costs calculated for this group, which were transferred to the sensitivity analysis by bootstrapping. Many studies have noted the higher incidence of delivery complications following pregnancies achieved by IVF, compared with those achieved by natural conception, with evidence of increased risks in the IVF pregnancies, for

TABLE 1

Unit and average costs (2012 €) and according to embryo transfer protocol.

Procedure	Unit cost	eSET (n = 57)		DET (n = 64)	
		Units	Costs	Units	Costs
Average procedure cost			5,832.34		5,562.29
Assisted reproduction costs			3,471.36		3,175.75
Diagnostic tests	347.50	57		64	
Monitoring of controlled ovarian stimulation	146.32	114		128	
Drugs for controlled ovarian stimulation	962.49	57		64	
Egg retrieval	146.32	57		64	
Laboratory costs of IVF/ICSI	1,243.15	57		64	
Embryo transfer	146.32	95		64	
Laboratory costs of cryobiology	124	57		0	
Drugs for cryotransfer cycle	230	57		0	
Pregnancy			464.23		618.77
Single	1,202.78	22		20	
Twins	2,220.76	0		7	
Miscarriage	2,158.84	5	189.37	3	101.20
Delivery			1,038.00		981.33
Vaginal	732.00	11		16	
Cesarean	1,344.00	11		11	
Neonatal costs (according to neonatal weight), g			1,279.69		1,161
<1,000	132,467.10	0		0	
1,000–1,500	58,523.27	1		0	
1,500–2,000	10,355.62	0		3	
2,000–2,500	4,806.43	3		9	
>2,500	0.00	18		22	
Complications			27.06		91.26
Ovarian hyperstimulation syndrome	1,755.16	0		2	
Threatened miscarriage	1,542.34	1		0	
Threatened preterm labor	679.42	0		3	

Note: DET = double-embryo transfer; eSET = elective single-embryo transfer.

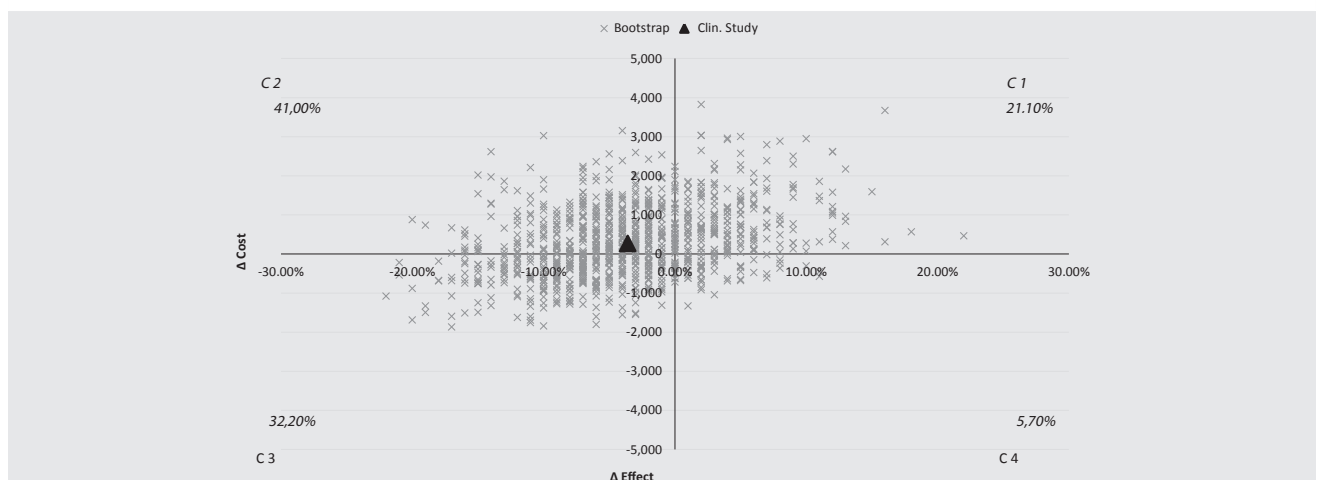
Hernandez Torres. Economics of single-embryo transfer in IVF. Fertil Steril 2015.

both twin and singleton births. The characteristics of the couple regarding fertility or the fertility treatment received also seem to influence pregnancy and birth (23–29).

The present study’s findings of clinical similarity and a lower incidence of multiple births are in accordance with

two recent meta-analyses (30, 31) and Kjellberg et al. (15), with LBDRs of ~38% and ~42% for eSET and DET, respectively. Lukasssen et al. (14) also reported similar overall values, although eSET was found to be more effective than DET. Dixon et al. (2), on the other hand,

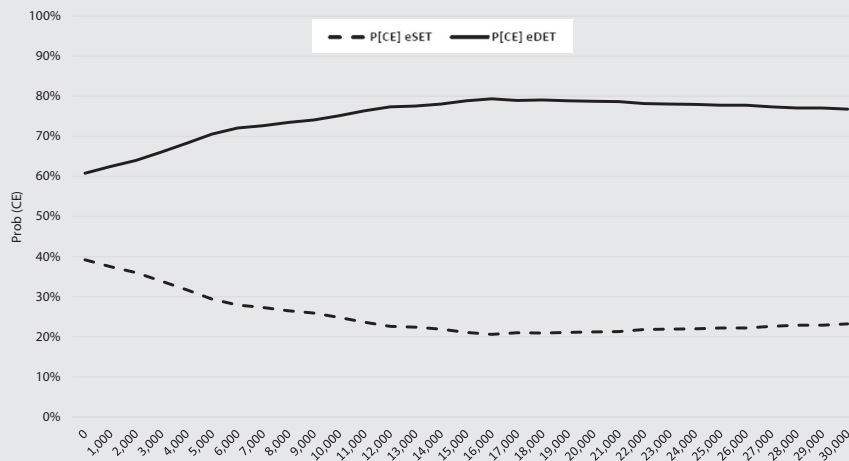
FIGURE 1



Cost-effectiveness plane.

Hernandez Torres. Economics of single-embryo transfer in IVF. Fertil Steril 2015.

FIGURE 2



Cost-effectiveness acceptability curve. CE = cost-effectiveness; eDET = elective double-embryo transfer; eSET = elective single-embryo transfer.

Hernandez Torres. Economics of single-embryo transfer in IVF. *Fertil Steril* 2015.

reported lower levels of effectiveness in both treatment groups, for all age groups. This difference could have arisen because the latter study did not select patients with a good prognosis.

Cost comparison among different studies is a complex issue owing to differences of context (countries), monetary units, and time scales, but we can compare the differences and similarities observed between the two treatment groups in the different analyses made. In all cases, except in our own study, eSET is found to present a lower cost than DET, although this difference is slight except in the case of Kjellberg et al. (15), where DET was found to be >€3,000 more costly than eSET (Fig. 3). That study, unlike the others, includes the productivity costs associated with maternity leave taken after childbirth.

Regarding the cost-effectiveness results, earlier studies agree that this criterion does not determine the strategy of choice, with small differences found in this respect (2, 14). However, Kjellberg et al. (15) does refer to eSET as a preferable strategy to DET, owing to the above-mentioned differences in costs between the two strategies due to losses in productivity. A review by Fiddlers et al. (32) of economic evaluations of SET versus DET concluded that, in terms of cost-effectiveness, SET combined with frozen-thawed cycles is preferred in good-prognosis patients. However, that review included different eSET strategies, whereas in our study the protocol analyzed is exclusively eSET+eSFET. The neutrality of the arguments based on the cost-effectiveness of eSET versus DET, derived from the relatively insignificant differences found, shifts the debate toward other issues. Proponents of eSET argue that SET avoids the very high long-term costs resulting from the increased morbidity of twins after birth, while not experiencing any significant reduction in pregnancy rates (15, 33). Meanwhile, opponents of this approach argue that the lower pregnancy rates achieved make it necessary to increase the number of cycles performed (8).

The applicability of the above studies to standard IVF practice has been questioned on the basis of the lack of representativeness of the clinical protocols evaluated (34). So far, research on long-term outcomes of twins and singletons after IVF is considered to be scant and inconclusive, with little analysis performed according to specific age groups, with the use of the LBDR as an outcome measure, and with a limited time horizon for the analysis of complications and of costs (35). Nevertheless, these protocols can be considered as part of the overall treatment plan for IVF patients, and they do provide useful information for a possible redesign of treatment programs.

Moreover, the difficulty of conducting clinical studies capable of responding satisfactorily to the above-mentioned design issues has spurred the application of analytic decision making models (2, 36–38) to allow the comparison of results with a broad time horizon and numerous treatment alternatives. Another factor to take into account regarding the applicability of the results is their robustness, such that even if some conditions change, the result should be the same. Nonparametric bootstrapping is commonly used to characterize this uncertainty when patient-level data (on costs and effects) are available, adding confidence in estimates of cost-effectiveness (34, 39).

The embryo transfer strategy varies greatly among different countries and is influenced by various factors, such as the type of health system, whether IVF coverage is mandated, patient populations, legislation, guideline recommendations and culture (10, 40). For example, in the Nordic countries SET is performed in 56% of fresh embryo treatment cycles compared with 13% in the USA (41). To date, the most representative experiences of SET promotion programs at the international level are those of Sweden (42) and Belgium (43–45), which have yielded very positive results.

In Sweden, the live birth rate has been maintained despite successive reductions in the number of embryos replaced,

FIGURE 3



Comparison of different studies regarding effectiveness, costs, and cost-effectiveness. DET = double-embryo transfer; SET = single-embryo transfer.

Hernandez Torres. Economics of single-embryo transfer in IVF. Fertil Steril 2015.

which have resulted in a dramatic decrease in the multiple birth rate (42). According to the latest data available, Sweden has the largest rate of implementation of SET in Europe, at 73.3% of all transfers, and a low overall multiple delivery rate of 5.8% together with a cumulative LBDR in a range of 22.8%–31.9% (46). In Belgium, current legislation combines the reimbursement of six ART cycles with a legally enforced reduction in the number of embryos transferred. This policy has enabled pregnancy rates to be maintained while limiting

the number of ART cycles to six and the duration of ART treatment to 36 months, and at the same time it has produced a 50% reduction in the multiple pregnancy rate, from 24% to 12%, as well as a reduction in the associated costs (43–45). In Andalusia, Spain, the number of cycles is being increased from two to three, provided that an eSET has been performed during the first cycles (47).

In the USA, and in accordance with American Society for Reproductive Medicine recommendations, eSET rates among

patients <35 years old have increased by ~1%–2% each year since 2002, accounting for ~10% of all transfers to patients aged <35 years in 2009. These trends have resulted in an increased number of DETs, leading to a reduction in the number of triplet gestations but an unchanged rate of twin gestations (10).

Another important issue to consider when assessing eSET is the perception of the couples involved regarding twin pregnancy. According to a survey conducted in Denmark of 588 couples, 58.7% preferred twins, compared to 37.9% who preferred a singleton pregnancy. The reason given for this was that most respondents wished to determine in a single cycle the definitive number of children to be born, thus minimizing the stress of AR techniques (48). Another very important factor to consider is that patients' preferences for one or two embryos do not remain stable during treatment. According to Fiddlers et al. (49), patients who receive eSET and become pregnant continue to prefer eSET, whereas those who do not become pregnant prefer DET in the next cycle. It is important to note that, in addition to clinical reasons, social and economic factors are relevant to this phenomenon (50); moreover, the national regulatory and economic scenario is important, because in countries where legislation limits the number of embryos transferred, both patients and clinicians are more receptive to eSET (50, 51). Nevertheless, these preferences can be influenced by informing and educating patients about the risks of multiple births (52, 53).

As part of the discussion of these results, some limitations of this study should be acknowledged. Although the data were collected prospectively for each patient, once the patients left the area of attention of the AR unit, the data were collected according to the information provided by the patients themselves, because pregnancy monitoring and childbirth were performed at various health centers unrelated to University Hospital the Virgen de las Nieves. However, this circumstance applied to all patients, and so any potential bias would have affected the two study groups in the same way. Another factor to be taken into account is the lack of power due to restricted sample size, as determined by the time horizon established for this study, which limits the validity of any extrapolation of these results, especially regarding the incidences of very-low-birth-weight infants and miscarriages.

In summary, this study does not show that eSET is superior to DET in terms of cost or effectiveness. The choice ultimately made should be determined by the context in question, which is defined by the health system (the coverage for AR treatment) and the prognosis of the women seeking treatment and the preferences of the patients.

Acknowledgments: The authors thank the doctors, embryologists, nurses, and staff at the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada for their enthusiastic help during all phases of this study, especially to Maria Josefa Aldana Espinal and Mercedes Rodriguez Molina for their comments on this manuscript. They also thank the infertile couples for their participation to improve the results obtained in the future by infertile couples receiving assisted reproduction.

REFERENCES

- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. *Hum Reprod* 2009;24:2683–7.
- Dixon S, Faghhi Nasiri F, Ledger WL, Lenton EA, Duenas A, Sutcliffe P, et al. Cost-effectiveness analysis of different embryo transfer strategies in England. *BJOG* 2008;115:758–66.
- Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.
- Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998;339:573–7.
- Dowling-Lacey D, Jones E, Mayer J, Bocca S, Stadtmayer L, Oehninger S. Elective transfer of two embryos: reduction of multiple gestations while maintaining high pregnancy rates. *J Assist Reprod Genet* 2007;24:11–5.
- Luceño F, Vidal E, Castilla JA. Registro FIV-ICSI de la Sociedad Española de Fertilidad. Año 2008. *Rev Iberoam Fertil Reprod Hum* 2010;27:9–34.
- Vilksa S, Tiitinen A, Hydén-Granskog C, Hovatta O. Elective transfer of one embryo results in an acceptable pregnancy rate and eliminates the risk of multiple birth. *Hum Reprod* 1999;14:2392–5.
- Gleicher N, Barad D. The relative myth of elective single embryo transfer. *Hum Reprod* 2006;21:1337–44.
- Gleicher N. The irrational attraction of elective single-embryo transfer (eSET). *Hum Reprod* 2013;28:294–7.
- American Society for Reproductive Medicine. Elective single-embryo transfer. *Fertil Steril* 2012;97:835–42.
- Wølner-Hanssen P, Rydstroem H. Cost-effectiveness analysis of in-vitro fertilization: estimated costs per successful pregnancy after transfer of one or two embryos. *Hum Reprod* 1998;13:88.
- Gerris J, De Sutter P, De Neubourg D, Van Royen E, Vander Elst J, Mangelschots K, et al. A real-life prospective health economic study of elective single embryo transfer versus two-embryo transfer in first IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* 2004;19:917–23.
- Fiddlers AA, van Montfoort AP, Dirksen CD, Dumoulin JC, Land JA, Dunselman GA, et al. Single versus double embryo transfer: cost-effectiveness analysis alongside a randomized clinical trial. *Hum Reprod* 2006;21:2090–7.
- Lukassen HG, Braat DD, Wetzels AM, Zielhuis GA, Adang EM, Scheenjes E, et al. Two cycles with single embryo transfer versus one cycle with double embryo transfer: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:702–8.
- Kjellberg AT, Carlsson P, Bergh C. Randomized single versus double embryo transfer: obstetric and paediatric outcome and a cost-effectiveness analysis. *Hum Reprod* 2006;21:210–6.
- López-Regalado ML, Clavero A, Gonzalvo MC, Serrano M, Martínez L, Mozas J, et al. Randomised clinical trial comparing elective single-embryo transfer followed by single-embryo cryotransfer versus double embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;178:192–8.
- Dueñas JL, Bailón E, Gracia MI, Granados C, Rodríguez RM, Rufo A. Embarazo, parto y puerperio. Proceso asistencial integrado. 2nd ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2005.
- Drummond MF, McGuire A. Economic evaluation in health care. Merging theory with practice. *Int J Epidemiol* 2002;31:877–8.
- López J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. A proposed guideline for economic evaluation of health technologies. *Gac Sanit* 2010;24:154–70.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* 2013;16:231–50.
- van Hout B, Al MJ, Gordon GS, Rutten FF. Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ* 1994;3:309–19.
- O'Brien BJ, Drummond MF, Labelle RJ, Willian A. In search of power and significance issues in the design and analysis of stochastic cost-effectiveness studies in health care. *Med Care* 1994;32:150–63.

23. Koudstaal J, Bruinse HW, Helmerhorst FM, Vermeiden JP, Willemsen WN, Visser GH. Obstetric outcome of twin pregnancies after in-vitro fertilization: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* 2000;15:935–40.
24. Koudstaal J, Braat DD, Bruinse HW, Naaktgeboren N, Vermeiden JP, Visser GH. Obstetric outcome of singleton pregnancies after IVF: a matched control study in four Dutch university hospitals. *Hum Reprod* 2000;15:1819–25.
25. Klemetti R, Gissler M, Hemminki E. Comparison of perinatal health of children born from IVF in Finland in the early and late 1990s. *Hum Reprod* 2002;17:2192–8.
26. Koivuova S, Hartikainen AL, Karinen L, Gissler M, Hemminki E, Martikainen H, et al. The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in northern Finland 1990–1995. *Hum Reprod* 2002;17:2897–903.
27. De Geyter C, De Geyter M, Steimann S, Zhang H, Holzgreve W. Comparative birth weights of singletons born after assisted reproduction and natural conception in previously infertile women. *Hum Reprod* 2006;21:705–12.
28. Allen VM, Wilson RD, Cheung A. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:220–50.
29. Tomic V, Tomic J. Neonatal outcome of IVF singletons versus naturally conceived in women aged 35 years and over. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:1411–6.
30. McLernon DJ, Harrild K, Bergh C, Davies MJ, de Neubourg D, Dumoulin JC, et al. Clinical effectiveness of elective single versus double embryo transfer: meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *BMJ* 2010;341:c6945.
31. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour G, Templeton A. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilization or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD003416.
32. Fiddelaers A, Severens J, Dirksen C, Dumoulin J, Land J, Evers J. Economic evaluations of single versus double-embryo transfer in IVF. *Hum Reprod* 2007;13:5–13.
33. Bergh C. Single embryo transfer: a mini-review. *Hum Reprod* 2005;20:323–7.
34. Scotland GS, McNamee P, Bhattacharya S. Is elective single embryo transfer a cost-effective alternative to double embryo transfer? *BJOG* 2007;114:5–7.
35. van Heesch MM, Bonsel GJ, Dumoulin JC, Evers JL, van der Hoeven MA, Severens JL, et al. Long term costs and effects of reducing the number of twin pregnancies in IVF by single embryo transfer: the Twinsing study. *BMC Pediatr* 2010;10:75.
36. de Sutter P, Gerris JM, Dhont M. A health-economic decision-analytic model comparing double with single embryo transfer in IVF/ICSI. *Hum Reprod* 2002;17:2891–6.
37. Fiddelaers AA, Dirksen CD, Dumoulin JC, van Montfoort PA, Land JA, Janssen JM, et al. Cost-effectiveness of seven IVF strategies: results of a Markov decision-analytic model. *Hum Reprod* 2009;24:1648–55.
38. Polinder S, Heijnen EM, Macklon NS, Habbema JD, Fauser BJ, Eijkemans MJ. Cost-effectiveness of a mild compared with a standard strategy for IVF: a randomized comparison using cumulative term live birth as the primary endpoint. *Hum Reprod* 2008;23:316–23.
39. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
40. Navarro JL, Castilla JA, Martínez L, Hernández E, Fontes J. Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;138:3–9.
41. Chambers GM, Hoang VP, Sullivan EA, Chapman MG, Ishihara O, Zegers-Hochschild F, et al. The impact of consumer affordability on access to assisted reproductive technologies and embryo transfer practices: an international analysis. *Fertil Steril* 2014;101:191–8.e4.
42. Karlstrom PO, Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in Sweden—impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod* 2007;22:2202–7.
43. Gerris JM. The near elimination of triplets in IVF. *Reprod Biomed Online* 2009;15:40–4.
44. Gerris JM. IVF and ICSI reimbursed in Belgium. *J Assist Reprod Genet* 2004;21:135.
45. Peeraer K, Debrock S, Laenen A, De Loecker P, Spiessens C, De Neubourg D, et al. The impact of legally restricted embryo transfer and reimbursement policy on cumulative delivery rate after treatment with assisted reproduction technology. *Hum Reprod* 2014;29:267–75.
46. Kupka MS, Ferraretti AP, de Mouzon J, Erb K, D'Hooghe T, Castilla JA, et al. European IVF-Monitoring (EIM) Consortium, for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Assisted reproductive technology in Europe, 2010: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2014;(29):2099–113.
47. Consejería de IgualdadSalud y Políticas sociales de Andalucía. Guía de reproducción humana asistida en el Sistema Sanitario Público de Andalucía. Available at: www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud; 2013. Accessed December 23, 2013.
48. Hojgaard A, Ottosen LD, Kesmodel U, Ingerslev HJ. Patient attitudes toward twin pregnancies and single embryo transfer—a questionnaire study. *Hum Reprod* 2007;22:2673–8.
49. Fiddelaers AA, Nieman FH, Dumoulin JC, van Montfoort AP, Land JA, Evers JL, et al. During IVF treatment patient preference shifts from singletons toward twins but only a few patients show an actual reversal of preference. *Hum Reprod* 2011;26:2092–100.
50. Maheshwari A, Griffiths S, Bhattacharya S. Global variations in the uptake of single embryo transfer. *Hum Reprod Update* 2011;17:107–20.
51. van Peperstraten AM, Nelen WL, Hermens RP, Jansen L, Scheenjes E, Braat DD, et al. Why don't we perform elective single embryo transfer? A qualitative study among IVF patients and professionals. *Hum Reprod* 2008;23:2036–42.
52. van den Akker OB, Purewal S. Elective single-embryo transfer: persuasive communication strategies can affect choice in a young British population. *Reprod Biomed Online* 2011;23:838–50.
53. Griffin D, Brown L, Feinn R, Jacob MC, Scranton V, Egan J, et al. Impact of an educational intervention and insurance coverage on patients' preferences to transfer multiple embryos. *Reprod Biomed Online* 2012;25:204–8.

Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público

José Luis Navarro Espigares^a / Luis Martínez Navarro^b / José Antonio Castilla Alcalá^b / Elisa Hernández Torres^c

^aSubdirección Económico-Administrativa de Control de Gestión, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España;

^bUnidad de Reproducción Humana, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España;

^cDepartamento de Economía Aplicada, Universidad de Granada, Granada, España.

(Cost of assisted reproduction technology in a public hospital)

Resumen

Objetivos: La mayoría de trabajos sobre costes de las técnicas de reproducción asistida (TRA) identifican el coste directo del procedimiento, sin considerar elementos como los costes estructurales o intermedios, de gran importancia. El objetivo de este trabajo es calcular el coste por proceso de las TRA realizadas en un hospital público en 2003 y compararlo con los resultados de 1998 en el mismo centro.

Métodos: El estudio se realiza en la Unidad de Reproducción Humana (URH) del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada en 1998 y 2003. Partiendo de los costes totales de dicha unidad, y mediante una metodología de distribución de costes basada en la estructura de costes, calculamos el coste por proceso de las TRA realizadas en este centro, considerando los costes completos.

Resultados: Entre 1998 y 2003, la actividad y los costes de la URH analizada evolucionan de forma distinta. El análisis de la actividad muestra la consolidación de técnicas, como la microinyección espermática (ICSI) y la desaparición de otras (ciclo sin reproducción asistida e inseminación artificial conyugal intracervical). En todos los procesos, los costes unitarios por ciclo y por embarazo disminuyen en el período analizado.

Conclusiones: Se han producido importantes cambios en la estructura de costes de las TRA de la URH-HUVN entre 1998-2003. Mientras algunos procesos desaparecen, otros se consolidan con una elevada actividad. Los avances técnicos y las innovaciones organizativas, junto con un «efecto aprendizaje», han alterado la estructura de costes de las TRA.

Palabras clave: Coste por proceso. Reproducción asistida. Tecnología sanitaria.

Abstract

Objectives: Most studies on the costs of assisted reproductive technologies (ART) identify the total cost of the procedure with the direct cost, without considering important items such as overhead or intermediate costs. The objective of this study was to determine the cost per ART procedure in a public hospital in 2003 and to compare the results with those in the same hospital in 1998.

Methods: Data from the Human Reproduction Unit of the Virgen de las Nieves University Hospital in Granada (Spain) from 1998 and 2003 were analyzed. Since the total costs of the unit were known, the cost of the distinct ART procedures performed in the hospital was calculated by means of a methodology for cost distribution.

Results: Between 1998 and 2003, the activity and costs of the Human Reproduction Unit analyzed evolved differently. Analysis of activity showed that some techniques, such as intracytoplasmic sperm injection, were consolidated while others, such as stimulation without assisted reproduction or intracervical insemination were abandoned. In all procedures, unit costs per cycle and per delivery decreased in the period analyzed.

Conclusions: Important changes took place in the structure of costs of ART in the Human Reproduction Unit of the Virgen de las Nieves University Hospital between 1998 and 2003. Some techniques were discontinued, while others gained importance. Technological advances and structural innovations, together with a «learning effect», modified the structure of ART-related costs.

Key words: Cost per procedure. Assisted reproduction. Health technology.

Correspondencia: Dr. José Luis Navarro Espigares.
Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
Avda. de la Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada. España.
Correo electrónico: josel.navarro.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido: 26 de octubre de 2005.

Aceptado: 7 de febrero de 2006.

Introducción

La esterilidad se define como la incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales sin uso de anticoncepción. La Organización Mundial de la Salud la considera una enfermedad, desde el punto de vista de una «alteración de la normalidad en el proceso reproductivo de una pareja». La incidencia aproximada es de un 10-15%, esti-

mándose¹ que en España afecta a unas 600.000 parejas en edad reproductiva. Las técnicas de reproducción asistida (TRA) son un conjunto de procedimientos en los cuales el equipo médico colabora en la fecundación, que sustituyen o complementan al contacto sexual para que la fecundación ocurra cuando ésta no puede producirse naturalmente. El desarrollo de estas técnicas ha aumentado las posibilidades de tratamiento efectivo y constituyen una opción fundamental para las parejas estériles, con indicaciones cada vez mayores, por lo que se utiliza con mayor frecuencia. En la actualidad, en España se realizan aproximadamente 30.000 ciclos anuales de reproducción asistida, de los que cerca de un 75% se lleva a cabo en el sector privado, de forma que son los pacientes los que pagan el coste total de los procedimientos médicos y la medicación².

Las TRA no han sido ajenas a la tendencia general del contexto sanitario actual, caracterizado por la constante introducción y adopción de costosas innovaciones tecnológicas, por lo que el análisis de los aspectos económicos relacionados con estos tratamientos ha recibido un elevado interés en los últimos años³⁻⁹. Pero en la mayoría de los estudios sobre costes de TRA se identifica el coste total del procedimiento con el coste directo, sin considerar otros importantes elementos, como los costes estructurales o intermedios¹⁰.

Actualmente, la contabilidad analítica de los hospitales permite identificar sin dificultad los costes por proceso de la práctica totalidad de la actividad realizada en los hospitales. No obstante, aún persisten lagunas en la información proporcionada, concretamente las actividades de carácter mixto, donde intervienen centros diagnósticos y clínicos, quedan excluidas de estos sistemas de contabilidad analítica. Las TRA, que suponen gran parte de la actividad de la unidad de reproducción, presentan esta peculiaridad, lo que hace necesaria la aplicación de una metodología específica del cálculo de coste por proceso de las TRA⁵ no catalogadas en el sistema de contabilidad analítica en un hospital público.

Finalmente, asumiendo que tanto la cartera de servicios como los costes de las prestaciones se encuentran determinados por la tecnología y sus avances, y que el elevado dinamismo del proceso de incorporación de nuevas tecnologías tiene una repercusión directa en la estructura de costes de la asistencia sanitaria, el análisis de éstos se debe entender como un proceso recursivo.

Así, el objetivo del presente trabajo es el cálculo de costes por proceso de las TRA en un hospital público de Andalucía en el año 2003 y su comparación con los resultados de 1998⁵, mediante la exploración de la repercusión de los cambios tecnológicos en la estructura de costes.

Métodos

Diseño y ámbito de estudio

Se trata de un análisis de costes por proceso, desde la perspectiva del centro hospitalario, de las TRA en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) de Granada en el año 2003.

Procesos objeto de estudio, variables analizadas y fuentes de datos

Los procesos considerados en el presente trabajo son las TRA incluidas en la cartera de servicios de la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (URH-HUVN), que son las siguientes:

- Ciclos de estimulación sin reproducción asistida (ciclo sin RA): estimulación ovárica de la mujer sin la intervención del laboratorio de reproducción asistida en la fecundación.

- Inseminación artificial (IA): introducción del semen, previamente tratado en el laboratorio, de forma no natural en el aparato reproductor femenino. El semen puede proceder de la pareja (IAC) o de un donante (IAD), y según dónde se deposite puede ser intracervical (IAC) o intrauterina (IA-IU).

- Fertilización *in vitro* (FIV): los ovocitos se fecundan en el laboratorio fuera del organismo de la mujer y, posteriormente, se transfieren al útero, para que allí continúen su desarrollo de forma natural.

- Microinyección espermática (ICSI): técnica similar a la FIV, con la diferencia de que en esta técnica se introduce un espermatozoide en cada ovocito.

Las variables incluidas en el análisis son las siguientes:

- Volumen de actividad: número de ciclos¹¹ realizados en cada TRA.

- Resultados: número de partos conseguidos en cada TRA

- Costes directos: personal (semifijo, no incluye sustituciones) y consumos (reactivos y material de laboratorio)

- Costes indirectos de centros centrales: quirófano, medicina preventiva, análisis clínicos. No se considera el coste de farmacia porque en estos procesos no es un coste hospitalario, soportado por la seguridad social con copago de los pacientes.

- Costes indirectos de centros básicos: limpieza, mantenimiento, seguridad, personal subalterno, lavandería, admisión, administración y formación.

Las fuentes de datos son el sistema de contabilidad analítica, COAN-HyD, y el catálogo de Unidades

Relativas de Valor (URV) de pruebas analíticas del hospital.

Procedimiento: metodología de cálculo de costes

Partiendo del coste total de la URH proporcionado por el COAN-HyD (tabla 1), calculamos el coste por proceso de las TRA no catalogadas en el sistema de contabilidad analítica. Para ello, en primer lugar diferenciamos entre consumos realizados de forma genérica por la Unidad de Reproducción Asistida y consumos imputables a procesos concretos, que serán distribuidos de forma diferente.

Los costes genéricos incluyen costes de personal, algunos fungibles (en adelante fungibles genéricos), medicina preventiva y centros básicos, mientras los costes específicos son otros fungibles (en adelante fungibles específicos), pruebas, quirófano y semen de donante fácilmente asignables a cada proceso. La metodología de asignación de costes se representa de forma esquemática en la figura 1.

Los costes unitarios aplicados a cada uno de los conceptos de costes están expresados en unidades monetarias corrientes, es decir, a los costes del año correspondiente según la contabilidad analítica del centro. Por lo tanto, los valores reflejados en las tablas y los comentarios efectuados en los apartados de Resultados y Conclusiones están referidos a dichos valores. En la discusión final comentaremos las repercusiones de convertir los costes de 1998 a precios constantes de 2003 mediante la aplicación de la tasa de variación acumulada del IPC en el período estudiado. Las tablas 2 y 3 ofrecen la comparación entre ejercicios con los costes expresados en unidades monetarias corrientes y en unidades monetarias constantes de 2003.

Distribución de costes genéricos

Se realiza en los siguientes pasos:

1. Diferenciar la actividad de la URH clínica y de laboratorio. La actividad clínica de la URH incluye consultas, cirugía, controles, punciones y transferencia. La actividad de laboratorio incluye pruebas (seminogramas, test hormonales), congelación y descongelación de semen y embriones, preparación de cultivos e inseminación. La actividad de la URH se distribuye entre clínica y de laboratorio según coeficientes estimados y consensuados por el personal de la URH del HUVN. El personal dedicado a la actividad clínica estima en 1/5 de jefe de servicio, 1/5 de supervisora, 3 FEA, 2,5 enfermeras, 1,5 auxiliares y 1 secretaria. En cuanto al personal de laboratorio se ha incluido 1/10 de jefe de servicio, 1 FEA, 1,5 enfermeras y 2,5 auxiliares.

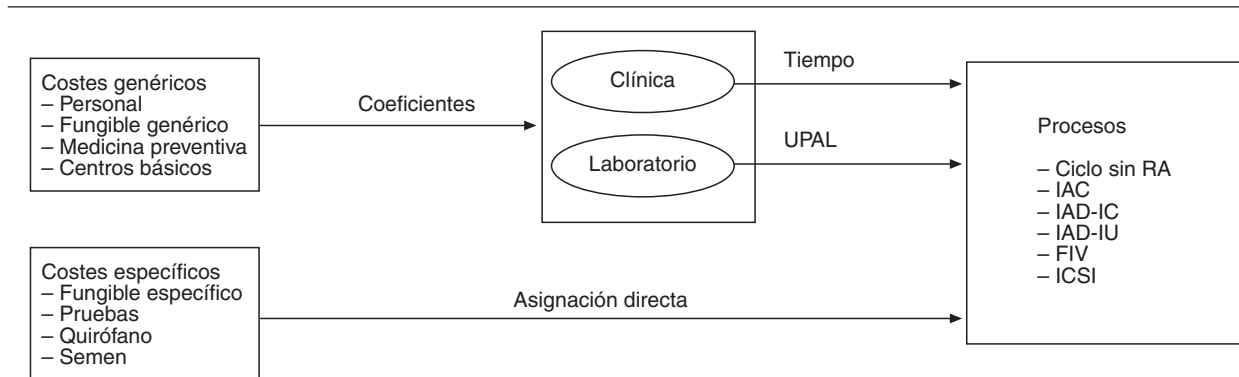
Tabla 1. Costes totales en la unidad de reproducción asistida, 1998-2003

Concepto	2003	1998	Variación 03/98 (%)
Costes directos	676.995,70	492.287,64	37,52
Personal	470.613,78	403.063,17	16,76
Jefe de servicio	23.933,49	16.850,48	42,03
Jefe de sección	0	49.180,21	-100
FEA	250.819,36	174.230,80	43,96
Supervisora	8.217,36	5.235,97	56,94
ATS	110.163,64	103.056,56	6,9
Auxiliar	49.937,04	35.866,16	39,23
Secretaria	27.542,89	18.642,99	47,74
Consumos ^a	206.381,92	89.224,47	131,31
Reactivos y material de laboratorio genérico	37.397,12	13.996,62	167,19
Reactivos y material de laboratorio específico	148.310,40	47.040,38	215,28
Semen congelado	20.674,40	28.187,47	-26,65
Costes indirectos	168.002,07	192.461,58	-12,71
Centros centrales	66.016,44	118.758,39	-44,41
Anestesia/quirófano/reanimación	61.263,00	116.591,31	-47,45
Medicina preventiva	4.753,44	2.167,08	119,35
Análisis clínicos	230.543,60	172.069,77	33,98
Centros básicos	104.994,51	73.659,00	42,54
Limpieza (metros cuadrados)	22.222,40	14.634,56	51,85
Mantenimiento (metros cuadrados)	35.042,08	31.695,04	10,56
Seguridad (metros cuadrados)	1.480,48	1.110,36	33,33
Personal subalterno (metros cuadrados)	19.407,36	12.862,24	50,89
Lavandería (kg ropa)	17.315,48	9.267,44	86,84
Admisión (n.º de pacientes)	4.488,75	2.163,00	107,52
Administración (n.º de profesionales)	233,52	130,8	78,53
Formación (n.º de profesionales)	4.804,44	1.795,56	167,57
Costes totales	844.997,77	684.749,22	23,4

^aNo incluye costes de farmacia por ser extrahospitalarios y financiados por la Seguridad Social con copago de los pacientes.

Los costes de centros básicos (limpieza, mantenimiento, seguridad, personal subalterno y formación) se asignan 3/4 a la actividad clínica y 1/4 a laboratorio. Los costes de admisión se han repartido 2/3 a clínica y 1/3 a laboratorio. Los costes de lavandería se imputan por completo a la actividad clínica. Los costes de medicina preventiva se asignan en 3/4 y 1/4 a actividad clínica y de laboratorio, respectivamente. Los costes de amortización de los equipamientos y del resto del inmovilizado no se han incluido en este estudio debido a que no aparecen registrados en la contabilidad analítica del centro. Esta circunstancia debe ser tenida en

Figura 1. Metodología de reparto de costes.



FIV: fertilización *in vitro*; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática; RA: reproducción asistida; UPAL: unidad de proceso asistencial de laboratorio.

Tabla 2. Costes totales y unitarios por proceso (ciclo)

	Personal	Fungible	Pruebas	Semen	Quirófano	Medicina preventiva	Costes básicos	Total	%	Actividad	Unitario
1998											
Ciclo sin RA	35.066,61	413,92	20.194,01	0	0	192,26	6.787,73	62.654,53	7,49	96	652,65
IAC	181.801,14	7.352,91	82.879,57	0	0	747	33.327,51	306.108,12	36,6	394	776,92
IAD-IC	54.144,26	6.343,87	22.087,19	22.087,19	0	180,38	6.368,36	111.211,26	13,3	105	1.059,15
IAD-IU	13.833,34	280,49	6.100,27	6.100,27	0	54,98	2.071,69	28.441,04	3,4	29	980,73
FIV	87.531,20	21.502,59	30.711,72	0	83.945,74	339,18	13.882,05	237.912,48	28,45	146	1.629,54
ICSI	30.686,62	17.574,11	10.097,00	0	27.515,55	111,51	3.963,75	89.948,54	10,76	48	1.873,93
Total (p ₁₉₉₈)	403.063,17	53.467,89	172.069,77	28.187,47	111.461,29	1.625,31	66.401,07	836.275,98	100		
Total (p ₂₀₀₃)	472.793,10	62.717,83	201.837,84	33.063,90	130.744,09	1.906,49	77.888,46	980.951,72			
2003											
Ciclo sin RA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0
IAC	134.535,95	10.580,91	24.388,13	0	0	1.365,06	30.506,13	201.376,18	20,96	336	599,33
IAD-IC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0
IAD-IU	37.919,84	3.493,97	6.687,07	20.674,40	0	382,66	8.432,28	77.590,22	8,08	86	902,21
FIV	33.933,56	15.737,84	11.014,00	0	7.657,88	342,94	7.585,85	76.272,07	7,94	64	1.191,75
ICSI	264.224,43	157.412,39	69.624,18	0	53.176,28	2.662,78	58.470,24	605.570,31	63,03	473	1.280,28
Total	470.613,78	187.225,11	111.713,38	20.674,40	60.834,16	4.753,44	104.994,51	960.808,77	100		
Variación p ₁₉₉₈	16,76	250,16	-35,08	-26,65	-45,42	192,46	58,12	14,89			
Variación p ₂₀₀₃	-0,46	198,52	-44,65	-37,47	-53,47	149,33	34,8	-2,05			

p₁₉₉₈: precios corrientes de 1998; p₂₀₀₃: costes de 1998 valorados a precios constantes de 2003; FIV: fertilización *in vitro*; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática; RA: reproducción asistida.

cuenta, especialmente a la hora de comparar los costes unitarios calculados con los de otros estudios o centros hospitalarios. No obstante, al objeto de comparar la evolución de la estructura de costes entre 1998 y 2003, la no inclusión de los costes de amortización no supone una limitación, puesto que no se incluyen en ninguno de los períodos analizados.

2. A partir de la clasificación anterior, se distribuye la actividad clínica y de laboratorio total entre los pro-

cesos considerados según el porcentaje de actividad que cada una de ellas supone sobre la actividad total de la unidad.

La actividad clínica se ha distribuido mediante una ponderación del tiempo dedicado por el personal clínico a las diferentes actividades de la Unidad de Reproducción, para lo cual se ha tenido en cuenta el tiempo de cada actividad y el número de actividades realizadas (tabla 4).

Tabla 3. Costes unitarios por parto

Proceso	1998			2003		Ciclos/ n.º partos 1998	Ciclos/ n.º partos 2003
	N.º partos	Coste unitario (p ₁₉₉₈)	Coste unitario (p ₂₀₀₃)	N.º partos	Coste unitario		
Ciclo sin RA	8	7.831,82	9.186,72	0	0	12	–
IAC	26	11.773,39	13.810,19	27	7.458,38	15,15	12,44
IAD-IC	15	7.414,08	8.696,72	0	0	7	–
IAD-IU	3	9.480,35	11.120,45	9	8.621,14	9,67	9,56
FIV	19	12.521,71	14.687,97	11	6.933,82	7,68	5,82
ICSI	8	11.243,57	13.188,71	85	7.124,36	6	5,56
Total	79			132			
Promedio		10.585,77	12.417,11		7.534,42		
Variación p ₁₉₉₈					–31,24		
Variación p ₂₀₀₃					–41,38		

p₁₉₉₈: precios corrientes de 1998; p₂₀₀₃: costes de 1998 valorados a precios constantes de 2003; FIV: fertilización *in vitro*; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática; RA: reproducción asistida.

Tabla 4. Distribución de la actividad clínica

Proceso	1998					2003				
	Tiempo ^a	Actividad (ciclos)	Otras	Tiempo total ^b	%	Tiempo ^a	Actividad (ciclos)	Otras	Tiempo total ^b	%
Ciclo sin RA	80	96	19.323,81	27.004	11,83	–	–	0	0	0
IAC	65	394	79.308,15	104.918	45,96	45	336	70.575,77	85.696	30,96
IAD-IC	40	105	21.135,42	25.335	11,1	–	–	0	0	0
IAD-IU	65	29	5.837,40	7.722	3,38	45	86	18.064,04	21.934	7,92
FIV	125	146	29.388,30	47.638	20,87	105	64	13.443,00	20.163	7,28
ICSI	125	48	9.661,91	15.662	6,86	105	473	99.352,19	149.017	53,83

FIV: fertilización *in vitro*; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática; RA: reproducción asistida.

^aCálculo del tiempo empleado en cada ciclo: (n.º controles · min) + tiempo inseminación. Fuente: Unidad de Reproducción Humana, Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

^bIncluye el tiempo empleado en el ciclo en sí mismo más otras actividades de la unidad de reproducción humana implicadas (visitas, cirugía, etc.), distribuido de forma ponderada según la actividad.

Para el cálculo de la actividad del laboratorio se utilizó el sistema propuesto por la Sociedad Española de Dirección y Gestión de los Laboratorios Clínicos (SE-DIGLAC)¹² basado en el cálculo de unas unidades genéricas de reparto de costes de personal denominadas UPAL (Unidad de Proceso Asistencial de Laboratorio), que resultan de la suma de la actividad asistencial facultativa (AF) orientada a resultados de pacientes y de la actividad de proceso técnico (UPT) que incluye toda la actividad propia del personal técnico, y la parte de la actividad del facultativo orientada a las técnicas (validación de controles, revisión de problemas, etc.) (tabla 5).

Distribución de costes específicos

Los costes específicos (quirófano, pruebas y semen congelado) se imputaron a los procesos de forma directa. Partiendo del coste por unidad de consumo (fungible utilizado, prueba realizada o unidad de semen) y conociendo el número de procesos realizados, obtenemos el coste total por proceso. Los costes de fungibles específicos que se utilizan en procesos concretos se imputan según la actividad de cada proceso. Las pruebas previas a la inclusión en el tratamiento, comunes a todos los procesos (dos seminogramas con test de selección de espermatozoides móviles, serologías a los

Tabla 5. Distribución de la actividad de laboratorio

Técnica ^a	AF	UPT	UPAL	1998				2003			
				n.º	Otras	Total UPAL ^b	%	n.º	Otras	Total UPAL ^b	%
IAC	0,3	23	23,3	351	18.282,37	26.461	42,73	298	12.387,61	19.331	21,99
IAD-IC	0,3	4,5	4,8	199	11.384,10	12.339	19,92	—	0	0	0
IAD-IU	0,3	27,5	27,8	26	1.487,37	2.210	3,57	74	5.351,32	7.409	8,43
FIV	1,5	76,5	78	112	6.173,40	14.909	24,07	51	2.179,57	6.158	7,01
ICSI	1,5	97,5	99	39	2.149,67	6.011	9,71	388	16.581,80	54.994	62,57

AF: actividad facultativo; FIV: fertilización *in vitro*; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática; UPAL: unidad de proceso asistencial de laboratorio; UPT: actividad/unidad de proceso técnico.

^aCiclo sin reproducción asistida sin actividad de laboratorio.

^bIncluye la actividad empleada en cada técnica en sí misma más la empleada en otras actividades relacionadas con esos procesos (pruebas) distribuida proporcionalmente a las técnicas de reproducción asistida según actividad. Las UPAL de congelación de semen se imputan exclusivamente a IAD en sus dos modalidades y las de congelación y descongelación de embriones a FIV e ICSI, según actividad.

dos miembros de la pareja, analítica básica, cultivos cervicovaginales, histerosalpingografía y cariotipo) se realizan una vez por pareja, por lo que su coste se distribuye entre todos los ciclos realizados. Los costes de semen congelado se asignan por ciclo de IAD realizado, y los costes de quirófano por ciclo de FIV e ICSI, es decir, las TRA que hacen uso de estas instalaciones.

Resultados

En 1998, 625 mujeres recibieron TRA en el HUVN, con una edad media (desviación estándar DE) de 32,77 (3,65) años, frente a 959 en 2003 con una edad media de 33,27 (3,57) años, sin que hubiera diferencias significativas en cuanto a la edad, las indicaciones y las pautas de tratamiento entre ambas poblaciones ($p > 0,01$).

En el año 2003, los costes específicos de las TRA (fungible específico, pruebas, semen y quirófano) suponen un 56,24% sobre el total, frente al 42,69% que representan los costes genéricos. Por tipo de gasto, el mayor porcentaje corresponde al de personal, con un 36,03%, seguido del fungible específico, con un 16%.

Los costes totales que suponen las técnicas de reproducción asistida (TRA) en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves en el año 2003 ascienden a 960.808,77 € (tabla 2), lo que supone un incremento del 14,89% respecto a 1998, correspondiendo los mayores aumentos a fungible (250,16%) y costes indirectos (medicina preventiva y centros básicos con aumentos del 192,46 y el 58,12%, respectivamente). Los costes de quirófano, pruebas y semen se reducen en 2003 respecto a 1998 (–45,42; –35,08 y –26,65%, respectivamente).

Por proceso, ICSI supone la mayor parte del total de TRA, con un coste agregado de 605.570,31 € (63,03% sobre el total), seguido de IAC, FIV y, finalmente, IAD. Respecto a 1998, el mayor incremento en los costes totales se observa en la técnica ICSI (572,85%), con un aumento también en el coste total de IAD-IU, aunque de forma más moderada (172,63%). El resto de procesos analizados ha seguido una tendencia contraria, con una disminución en su coste total.

En cuanto a la actividad, globalmente, el número de ciclos realizados ha aumentado en un 17,24%, correspondiendo los mayores aumentos a la técnica ICSI (885,42%) y a IAD-IU (196,55%). Por su parte, ha disminuido la actividad en IAC y FIV (–14,72 y –56,16%, respectivamente), desapareciendo las técnicas ciclo sin RA e IAD del catálogo de actividad realizadas por la URH-HUVN. En cuanto al número de partos, se observa un incremento del 67% para el conjunto de TRA, con un aumento en el número de partos en todas las técnicas excepto en FIV, que disminuye. El mayor incremento en número de partos se observa en la técnica ICSI, que pasa de solamente 8 partos al año en 1998 a 85 partos en 2003 (tabla 3).

Si consideramos los costes unitarios por ciclo, se repite la situación anterior, donde en 2003 la ICSI es la técnica más costosa (1.280,28 €), seguida de FIV (1.191,75 €), IAD-IU (902,21 €), mientras que la IAC el proceso de menor coste unitario (599,33 €). En comparación con 1998, disminuye el coste unitario en todas las técnicas. Por su parte, los costes unitarios por parto siguen la misma tendencia, disminuyen en todas las técnicas, y esta disminución es especialmente acusada en el caso de la FIV, seguido de la IAC y la ICSI. En la tabla 3 se presentan los costes unitarios por parto de cada técnica, donde podemos observar que las técnicas más eficientes en 2003 son las TRA avanzadas, esto es, FIV e ICSI (6.933,82 € y 7.124,36 € por parto,

Tabla 6. Costes específicos por proceso de técnica de reproducción asistida (costes unitarios por ciclo)

Proceso	1998				2003			
	Fungible específico	Semen	Pruebas	Quirófano	Fungible específico	Semen	Pruebas	Quirófano ^a
Ciclo sin RA	–	–	210,35	–	–	–	–	–
IAC	5,48	–	210,35	–	4,52	–	196,68	–
IAD-IC	56,72	210,35	210,35	–	–	–	–	–
IAD-IU	5,59	210,35	210,35	–	4,52	240,4	196,68	–
FIV	142,28	–	210,35	417,88	204,56	–	196,68	113,45
ICSI	361,13	–	210,35	417,88	285,05	–	196,68	113,45

FIV: fertilización *in vitro*; IAC: inseminación artificial con semen procedente de la pareja; IAD-IC: inseminación artificial intracervical con semen procedente de donante; IAD-IU: inseminación artificial intrauterina con semen procedente de donante; ICSI: microinyección espermática; RA: reproducción asistida.

^aSeminograma, test de selección de espermatozoides, serología, analítica básica, cultivo cervicovaginal, histerosalpingografía, cariotipo, ecografía.

^bCoste de consulta de ginecología.

Fuente: Catálogo de URV y Coan HyD del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

respectivamente). Se puede observar también que en 2003 es necesario un número menor de ciclos por parto que en 1998 en todas las TRA, lo que refleja un uso más eficiente de las técnicas (tabla 6).

Discusión

La elevada homogeneidad de las poblaciones de estudio aporta gran transparencia a la interpretación de los resultados comparativos presentados relativos a costes, actividad y resultados de las TRA en el HUVN en 1998 y 2003.

Hasta el año 2005 ha estado vigente una normativa interna del Servicio Andaluz de Salud (SAS) que delimitaba la edad máxima de inclusión de pacientes en estos tratamientos en 40 años. Si consideramos una duración de la lista de espera de aproximadamente 2 años, en la práctica sólo se incluía a pacientes de hasta 38 años, lo que determina una elevada homogeneidad en las pacientes incluidas. Por el mismo motivo, el número máximo de ciclos por paciente era de dos (entendiendo ciclo como transferencia), procediéndose al abandono del tratamiento en todos los casos en que no se obtuviera embarazo en el segundo ciclo. Tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto a la indicación de TRA (comorbilidades asociadas), protocolo de estimulación, tipo de FSH o número de embriones transferidos en los años de estudio ($p > 0,05$), lo que contribuye a la comparabilidad entre poblaciones en los años de estudio.

No obstante, dado que este estudio tiene carácter retrospectivo y exhaustivo, la homogeneidad de la población incluida se justifica por la presencia de protocolos institucionales de inclusión de pacientes para la realización de las TRA. La población del estudio care-

ce, pues, de la homogeneidad propia de un análisis muestral prospectivo, donde se aplican unos criterios de inclusión previos. La inclusión sistemática de todas las pacientes con TRA implica una limitación en cuanto a la homogeneidad de la población estudiada en ambos ejercicios, si bien consideramos que, dado el rigor con que se aplicaron los protocolos de inclusión en el programa y la estabilidad de los criterios aplicados en período de estudio, sus consecuencias deben ser mínimas.

La comparación de resultados de costes con otros trabajos es complicada debido a que la mayoría utiliza una metodología de cálculo de costes diferente. Además, son contrastables los resultados sobre las técnicas de IA (conyugal y de donante) y FIV, que son los procesos considerados en los estudios analizados. No obstante, consideramos de interés el análisis a la luz de otros resultados.

Al comparar el coste por proceso de IAC, el coste por ciclo en el HUVN es de 599,33 €, frente a los 294,74 € obtenidos en otro hospital público español¹³. No disponemos de datos españoles para comparar el coste por proceso de la IAD, aunque sí los podemos comparar con datos obtenidos en Holanda en 1995¹⁴, resultando nuestros costes superiores (902,21 € frente a un coste que oscila entre 515 y 583 €, según realicen estimulación o no).

En cuanto al coste unitario de FIV, es el proceso de TRA más ampliamente analizado en el entorno nacional e internacional, con gran variabilidad de metodologías de cálculo de costes y de resultados. El coste de FIV en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves en 2003 es de 1.191,75 €, superior a los costes obtenidos en otro hospital público español, con 736,85 € por proceso de FIV¹³. Otros estudios obtienen costes mayores de 2.246,10-2.252,23 €¹⁵ y 601-2.404 €⁴ por ciclo de FIV/ICSI.

En el ámbito internacional se encuentran costes superiores en Holanda¹⁴ (1.645 €), Reino Unido⁸ (2.186,40 €), Italia³ (3.021 €), EE.UU.⁹ (entre 2.591 y 3.392 €) y Suecia¹⁶ (4.014,88 €).

En general, se observa una valoración de costes por proceso en reproducción asistida que diferencia entre costes directos e indirectos, aunque con frecuencia se obvian los indirectos (salarios perdidos), sobre todo los intangibles (calidad de vida), de muy difícil cálculo. También los costes estructurales con frecuencia se excluyen de los cálculos, a pesar de que pueden representar el 10-25% del coste total¹⁰. Con frecuencia, para simplificar los cálculos sólo se utiliza el coste del procedimiento, en la mayoría de los casos, de un ciclo de TRA. Sin embargo, se acepta que el coste verdadero debería incluir los costes estructurales clínicos, de equipamiento, de personal, etc., así como los costes laborales (días de trabajo perdidos por la pareja en tratamiento). Otro aspecto objeto de consideración cuando se calcula el coste para la sociedad de un embarazo logrado mediante TRA son los costes de los intentos fallidos (ciclos cancelados y ciclos que no terminan en embarazo, incluso aunque los embriones hayan sido transferidos).

A modo de conclusión, en el ámbito del HUVN pueden destacarse varios aspectos:

1. En comparación con los costes para los mismos procesos en 1998, el coste unitario por proceso (ciclo y parto) en TRA ha disminuido, lo que se atribuye a un triple efecto: de economía de escala, debido al aumento de la actividad (17%), un efecto aprendizaje en los profesionales de la unidad de reproducción humana, y a la consolidación en la práctica clínica de técnicas que en 1998 eran emergentes (p. ej., ICSI). Del análisis realizado, la diferencia fundamental detectada entre los años de estudio es la utilización de antagonistas en un 30% de ciclos FIV/ICSI en 2003; este fármaco no estaba disponible en 1998. No obstante, la reducción de costes no puede asociarse con este elemento por dos razones: en primer lugar, el coste de los antagonistas (Cetrorelix y Orgalutran) es superior al de los análogos (Procrin) y, además, este capítulo no afecta a los costes, pues los fármacos utilizados en TRA no se imputan a los costes del hospital, y la perspectiva del centro es la utilizada en este estudio. Las tasas de embarazo de la URH del HUVN son similares con ambos fármacos¹⁷, lo que queda avalado por evidencia de calidad al respecto¹⁸⁻²⁰.

2. La metodología de cálculo de costes utilizada permite identificar las causas de la diferencia de costes entre los años considerados. Los principales cambios los podemos clasificar en organizativos y tecnológicos. Entre los primeros podemos destacar dos: la disminución en los costes de quirófano, debido a la sustitución del uso de estas instalaciones por unas salas acondicionadas para la realización de estas intervenciones, y menos costosas que los quirófanos; y la supresión de la figu-

ra del jefe de sección. El cambio técnico tiene su reflejo en las diferencias en actividad por TRA entre ambos años, observándose que las técnicas de estimulación sin reproducción asistida y de IAD-IC, en uso en 1998, no se realizan en 2003, debido a la sustitución por las técnicas IAC e IAD-IU, respectivamente, de mayor efectividad que las anteriores. El desuso de la técnica IAD-IC responde a evidencias sobre mejores resultados, en el donante, de la inseminación intrauterina respecto a la cervical²¹. Razones organizativas también respaldan este cambio de estrategia: en la inseminación intrauterina se realiza un máximo de 4 ciclos, mientras que en la intracervical se realizan hasta 6²², lo que, junto con la escasez de semen de donante por falta de donantes en nuestro medio, ha llevado a considerar que la estrategia más ahorradora de semen es la IAC-IU, manteniendo la misma efectividad. También se ha producido un aumento en el número de ciclos ICSI realizados, que han sustituido en gran parte la actividad en ciclos de FIV. Probablemente, esta sustitución se deba a que en 1998 la técnica ICSI estaba en fase de introducción, mientras que en la actualidad ya es una técnica ampliamente consolidada.

3. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, la variación acumulada del IPC durante el período 1998-2003 fue del 17,3%. Si aplicamos esta tasa de actualización a los datos de coste de 1998, el coste total de este ejercicio (980.951,72 €) supera al coste total del año 2003 (960.808,77 €). Lógicamente, este incremento derivado de la utilización de costes actualizados es de aplicación directa a los costes unitarios calculados tanto por ciclo (tabla 2) como por parto (tabla 3). Al operar con magnitudes monetarias equivalentes, las ganancias de eficiencia comentadas con anterioridad quedan notablemente amplificadas. La reducción del coste medio por parto pasa a ser de un 41,38% a lo largo del período, frente a la reducción del 31,24% resultante con los costes valorados en términos corrientes.

4. El caso de las TRA constituye un claro ejemplo de cómo los cambios en la estructura de costes de los servicios o unidades obedecen a la incorporación de nuevas tecnologías, bien de carácter técnico en la práctica clínica (nuevas técnicas) o bien de carácter organizativo (abandono del uso de quirófanos). Por lo tanto, desde un punto de vista retrospectivo, la evaluación de los costes totales de una unidad clínica requiere un análisis exhaustivo de los cambios (cuantitativos y cualitativos) producidos en su actividad. Desde la perspectiva planificadora, resulta sumamente útil estimar la repercusión en costes que tendrá la incorporación de una nueva técnica.

Bibliografía

1. Peinado JA, Bolumar F. Esterilidad e infertilidad: aproximación a su incidencia y a la demanda posible de servicios. En:

- Remohí J, Simón C, Pellicer A, Bonilla F, editores. Reproducción humana. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002. p. 235-45.
- Barri PN, Balasch J, Romeo A, Ruiz Balda JA, Daya S, Auray JP, et al. Coste efectividad de la hormona foliculo-estimulante recombinante y urinaria en las técnicas de reproducción asistida en el sector sanitario privado español. *Rev Iber Fert.* 2002;19:195-202.
 - Mantovani LG, Belisari A, Szues TD. Pharmacoeconomic aspects of in vitro fertilization in Italy. *Hum Reprod.* 1999;14:953-8.
 - Balash J, Barri PN. Reflections on the cost-effectiveness of recombinant FSH in Assisted Reproduction. The clinician's perspective. *J Assist Reprod Genet.* 2001;18:45-55.
 - Expósito A, Castilla JA, Suárez I, Mendoza N, Castaño JL, Fontes J, et al. Aproximación a un análisis de costes por proceso y coste- efectividad en la Unidad de Reproducción del H.U. Virgen de las Nieves de Granada. *Rev Iber Fert.* 2000; 17:267-76.
 - Philips Z, Barraza M, Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod.* 2000;15:95-106.
 - Matorras R. La reproducción asistida en el sistema sanitario público español. *Revista Iberoamericana de Fertilidad.* 2002;19:103-8.
 - Daya S, Ledger W, Auray JP, Duru G, Silverberg K, Wikland M, et al. Cost-effectiveness modelling of recombinant FSH versus urinary FSH in assisted reproduction techniques in the UK. *Hum Reprod.* 2001;16:2563-9.
 - Silverberg K, Daya S, Auray JP, Duru G, Ledger W, Wikland M, et al. Analysis of the cost effectiveness of recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programs in the United States. *Fertil Steril.* 2002;77:107-13.
 - Arday M. Recursos humanos y costes en el laboratorio de reproducción asistida. *Revistas ASEBIR 8 (2): Libro de comunicaciones y ponencias, 2.º Congreso ASEBIR.* Granada 11 y 12 de diciembre de 2003.
 - Oliva G. Ciclo de tratamiento en las técnicas de reproducción humana asistida. Delimitación del concepto. *Informati AATRM.* 2002;27:6-7.
 - SEDIGLAC. Metodología del cálculo de costes unitarios de las pruebas de laboratorio Grupo de Consenso, 1998. Disponible en: <http://www.sediglac.org>
 - Matorras R, Valladolid A, Rodríguez-Escudero FJ. El coste de las técnicas de reproducción asistida en el sistema público de salud. Experiencia en el Hospital de Cruces. *Rev Iber Fert.* 2001;18:146-50.
 - Goverde AJ. Intrauterine insemination or *in vitro* fertilization in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet.* 2000;1:355.
 - Peinado JA, Peiró S. Análisis coste efectividad de la reproducción asistida. *Revista de Administración Sanitaria.* 1997; 1:659-78.
 - Granberg M, Wikland M, Nilsson L, Hamberger L. Couples' willingness to pay for IVF/ET. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1995;74:199-202.
 - López ME, Pérez-Herrezuelo I, Ortiz-Galisteo JR, Aguilar J, Fontes J, Maldonado V, et al. Resultados ciclos ICSI según protocolos de estimulación y edad de la mujer. XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF). A Coruña. 13-15 de mayo de 2004.
 - Al-Inany H, Alboulghar M. GnRH antagonists in assisted reproduction: a Cochrane Review. *Hum Reprod.* 2002;17:874-85.
 - Ludwing M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gyn Obst.* 2001;265:175-82.
 - Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update.* 2002;8:279-90.
 - Goldberg JM, Mascha E, Falcone T, Attaran M. Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 1999;72:792-5.
 - Fontes J, Castilla JA, Maldonado V, Suárez I, Núñez AI, Luceño F, et al. Inseminación artificial conyugal: evidencias clínicas. *Rev Iber Fer.* 2001;18:461-472.

Anexo 2: Conformidad de los autores



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

CABELLO Y, GÓMEZ-PALOMARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ J, MARQUETA J, PAREJA A, LUCEÑO F, HERNÁNDEZ-TORRES E, COROLEU B. 2010. «IMPACT OF THE SPANISH FERTILITY SOCIETY GUIDELINES ON THE NUMBER OF EMBRYOS TO TRANSFER». REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE 21 (5): 667-75.

Los coautores:

D/D ^a .	Francisca Luceño Maestre
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada ***ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO***,

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.



Universidad de Granada

EP
Escuela
Internacional
de Posgrado

En Granada, a 2 de Mayo de 2017

Fdo.: Francisca Luceño Maestre

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Universidad de Granada



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

CABELLO Y, GÓMEZ-PALOMARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ J, MARQUETA J, PAREJA A, LUCEÑO F, HERNÁNDEZ-TORRES E, COROLEU B. 2010. «IMPACT OF THE SPANISH FERTILITY SOCIETY GUIDELINES ON THE NUMBER OF EMBRYOS TO TRANSFER». REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE 21 (5): 667-75.

CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ-TORRES E, CABELLO Y, NAVARRO ESPIGARES JL, GÓMEZ JL, PAJUELO N, COROLEU B. 2009. «ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN PUBLIC AND PRIVATE CLINICS». RMB ONLINE 19 (6): 872-78.

Los coautores:

D/D ^a .	Yolanda Cabello Vives
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada **ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO,**

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o **RENUNCIAN** a utilizarlo en una futura tesis doctoral.

En Granada, a 5 de mayo de 2017

Fdo.: Yolanda Cabello Vives

Fdo.:

Fdo.:



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

HERNANDEZ-TORRES E, NAVARRO-ESPIGARES JL, CLAVERO A, LÓPEZ-REGALADO ML, CAMACHO-BALLESTA JA, ONIEVA-GARCÍA MA, MARTÍNEZ L, CASTILLA-ALCALÁ JA. 2015. «ECONOMIC EVALUATION OF ELECTIVE SINGLE-EMBRYO TRANSFER WITH SUBSEQUENT SINGLE FROZEN EMBRYO TRANSFER IN AN IN VITRO FERTILIZATION/INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION PROGRAM». FERTILITY AND STERILITY 103 (3): 699-706. DOI:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.11.032.

NAVARRO-ESPIGARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, MARTÍNEZ-NAVARRO L, HERNÁNDEZ-TORRES E, FONTES J. 2008. «COVERAGE AND CURRENT PRACTICE PATTERNS REGARDING ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES». EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY, AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 138 (1): 3-9.

NAVARRO-ESPIGARES JL, MARTÍNEZ-NAVARRO L, CASTILLA ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ-TORRES E. 2006. «COSTE DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN UN HOSPITAL PÚBLICO». GACETA SANITARIA 20 (5): 382-91.

Los coautores:

D/Dª.	Luis Martínez Navarro
D/Dª.	
D/Dª.	
D/Dª.	
D/Dª.	
D/Dª.	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./Dª. **Elisa Hernández Torres** titulada **ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO**,

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.

En Granada, a de de 20



Universidad de Granada

Escuela
Internacional
de Posgrado

Fdo.: Luis Martínez Navarro

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:



UNIVERSIDAD DE GRANADA



Universidad de Granada



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

Los coautores:

D/D ^a .	Ana Clavero Gilavert
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. titulada ,

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.

- 8 -

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

CABELLO Y, GÓMEZ-PALOMARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ J, MARQUETA J, PAREJA A, LUCEÑO F, HERNÁNDEZ-TORRES E, COROLEU B. 2010. «IMPACT OF THE SPANISH FERTILITY SOCIETY GUIDELINES ON THE NUMBER OF EMBRYOS TO TRANSFER». REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE 21 (5): 667-75.

Los coautores:

D/D ^a .	Javier Marqueta Sobrino
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada ***ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO,***

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.



Universidad de Granada

Escuela
Internacional
de Posgrado

En Granada, a 16 de \checkmark de 2017

Fdo.: Javier Marqueta Sobrino

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Universidad de Granada



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

HERNANDEZ-TORRES E, NAVARRO-ESPIGARES JL, CLAVERO A, LÓPEZ-REGALADO ML, CAMACHO-BALLESTA JA, ONIEVA-GARCÍA MA, MARTÍNEZ L, CASTILLA-ALCALÁ JA. 2015. «ECONOMIC EVALUATION OF ELECTIVE SINGLE-EMBRYO TRANSFER WITH SUBSEQUENT SINGLE FROZEN EMBRYO TRANSFER IN AN IN VITRO FERTILIZATION/INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION PROGRAM». FERTILITY AND STERILITY 103 (3): 699-706. DOI:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.11.032.

Los coautores:

D/D ^a .	M. Ángeles Onieva García
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada **ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO,**

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.



Universidad de Granada



En Granada, a 3 de mayo de 2017

Fdo.: M. Ángeles Onieva García

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

CABELLO Y, GÓMEZ-PALOMARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ J, MARQUETA J, PAREJA A, LUCEÑO F, HERNÁNDEZ-TORRES E, COROLEU B. 2010. «IMPACT OF THE SPANISH FERTILITY SOCIETY GUIDELINES ON THE NUMBER OF EMBRYOS TO TRANSFER». REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE 21 (5): 667-75.

CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ-TORRES E, CABELLO Y, NAVARRO ESPIGARES JL, GÓMEZ JL, PAJUELO N, COROLEU B. 2009. «ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN PUBLIC AND PRIVATE CLINICS». RMB ONLINE 19 (6): 872-78.

Los coautores:

D/D ^a .	José Luis Gómez Palomares
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada **ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO,**



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ-TORRES E, CABELLO Y, NAVARRO ESPIGARES JL, GÓMEZ JL, PAJUELO N, COROLEU B. 2009. «ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN PUBLIC AND PRIVATE CLINICS». RMB ONLINE 19 (6): 872-78.

Los coautores:

D/D ^a .	Nuria Pajuelo
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada ***ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO,***

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.



Universidad de Granada



En Granada, a de de 20

Fdo.: Nuria Pajuelo

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

HERNANDEZ-TORRES E, NAVARRO-ESPIGARES JL, CLAVERO A, LÓPEZ-REGALADO ML, CAMACHO-BALLESTA JA, ONIEVA-GARCÍA MA, MARTÍNEZ L, CASTILLA-ALCALÁ JA. 2015. «ECONOMIC EVALUATION OF ELECTIVE SINGLE-EMBRYO TRANSFER WITH SUBSEQUENT SINGLE FROZEN EMBRYO TRANSFER IN AN IN VITRO FERTILIZATION/INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION PROGRAM». FERTILITY AND STERILITY 103 (3): 699-706. DOI:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.11.032.

Los coautores:

D/D ^a .	José Antonio Camacho Ballesta
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada **ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO**,

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.



Universidad de Granada



En Granada, a 1 de mayo de 2017

Fdo.: José Antonio Camacho Ballesta

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Universidad de Granada



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

CABELLO Y, GÓMEZ-PALOMARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ J, MARQUETA J, PAREJA A, LUCEÑO F, HERNÁNDEZ-TORRES E, COROLEU B. 2010. «IMPACT OF THE SPANISH FERTILITY SOCIETY GUIDELINES ON THE NUMBER OF EMBRYOS TO TRANSFER». REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE 21 (5): 667-75.

CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ-TORRES E, CABELLO Y, NAVARRO ESPIGARES JL, GÓMEZ JL, PAJUELO N, COROLEU B. 2009. «ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN PUBLIC AND PRIVATE CLINICS». RMB ONLINE 19 (6): 872-78.

Los coautores:

D/D ^a .	Buenaventura Coroleu Lletget
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada **ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO,**



Universidad de Granada

Ep
Escuela
Internacional
de Posgrado

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.

En Granada, a 2 de 5 de 20 17

Fdo.: Buenaventura Coroleu Lletget

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Universidad de Granada



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

HERNANDEZ-TORRES E, NAVARRO-ESPIGARES JL, CLAVERO A, LÓPEZ-REGALADO ML, CAMACHO-BALLESTA JA, ONIEVA-GARCÍA MA, MARTÍNEZ L, CASTILLA-ALCALÁ JA. 2015. «ECONOMIC EVALUATION OF ELECTIVE SINGLE-EMBRYO TRANSFER WITH SUBSEQUENT SINGLE FROZEN EMBRYO TRANSFER IN AN IN VITRO FERTILIZATION/INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION PROGRAM». FERTILITY AND STERILITY 103 (3): 699-706. DOI:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.11.032.

Los coautores:

D/D ^a .	Maria Luisa López Regalado
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada **ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO**,

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o **RENUNCIAN** a utilizarlo en una futura tesis doctoral.

En Granada, a de de 20

Fdo.: Maria Luisa López Regalado

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

CABELLO Y, GÓMEZ-PALOMARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ J, MARQUETA J, PAREJA A, LUCEÑO F, HERNÁNDEZ-TORRES E, COROLEU B. 2010. «IMPACT OF THE SPANISH FERTILITY SOCIETY GUIDELINES ON THE NUMBER OF EMBRYOS TO TRANSFER». REPRODUCTIVE BIOMEDICINE ONLINE 21 (5): 667-75.

CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ-TORRES E, CABELLO Y, NAVARRO ESPIGARES JL, GÓMEZ JL, PAJUELO N, COROLEU B. 2009. «ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN PUBLIC AND PRIVATE CLINICS». RMB ONLINE 19 (6): 872-78.

FONTES J, NAVARRO-ESPIGARES JL, HERNANDEZ-TORRES E, CASTILLA-ALCALÁ JA. 2011. «FARMACOECONOMÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA: EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA». EN LIBRO BLANCO SOCIOSANITARIO LA INFERTILIDAD EN ESPAÑA: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS. LAS MATAS, MADRID: MERCK.

HERNANDEZ-TORRES E, NAVARRO-ESPIGARES JL, CLAVERO A, LÓPEZ-REGALADO ML, CAMACHO-BALLESTA JA, ONIEVA-GARCÍA MA, MARTÍNEZ L, CASTILLA-ALCALÁ JA. 2015. «ECONOMIC EVALUATION OF ELECTIVE SINGLE-EMBRYO TRANSFER WITH SUBSEQUENT SINGLE FROZEN EMBRYO TRANSFER IN AN IN VITRO FERTILIZATION/INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION PROGRAM». FERTILITY AND STERILITY 103 (3): 699-706. DOI:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.11.032.

NAVARRO-ESPIGARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, MARTÍNEZ-NAVARRO L, HERNÁNDEZ-TORRES E, FONTES J. 2008. «COVERAGE AND CURRENT PRACTICE PATTERNS REGARDING ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES». EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY, AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 138 (1): 3-9.

NAVARRO-ESPIGARES JL, MARTÍNEZ-NAVARRO L, CASTILLA ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ-TORRES E. 2006. «COSTE DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN UN HOSPITAL PÚBLICO». GACETA SANITARIA 20 (5): 382-91.



Los coautores:

D/D ^a .	José Antonio Castilla Alcalá
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada ***ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA E/ EL ÁMBITO SANITARIO,***

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.

En Granada, a 2 de Mayo de 2017



Universidad de Granada

Escuela Internacional de Posgrado

Fdo.: José Antonio Castilla Alcalá

Fdo.:

Fdo.:

José Antonio Castilla Alcalá

Fdo.:



Fdo.:

Fdo.:

Universidad de Granada



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

CASTILLA-ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ-TORRES E, CABELLO Y, NAVARRO ESPIGARES JL, GÓMEZ JL, PAJUELO N, COROLEU B. 2009. «ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN PUBLIC AND PRIVATE CLINICS». RMB ONLINE 19 (6): 872-78.

FONTES J, NAVARRO-ESPIGARES JL, HERNANDEZ-TORRES E, CASTILLA-ALCALÁ JA. 2011. «FARMACOECONOMÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA: EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA». EN LIBRO BLANCO SOCIOSANITARIO LA INFERTILIDAD EN ESPAÑA: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS. LAS MATAS, MADRID: MERCK.

HERNANDEZ-TORRES E, NAVARRO-ESPIGARES JL, CLAVERO A, LÓPEZ-REGALADO ML, CAMACHO-BALLESTA JA, ONIEVA-GARCÍA MA, MARTÍNEZ L, CASTILLA-ALCALÁ JA. 2015. «ECONOMIC EVALUATION OF ELECTIVE SINGLE-EMBRYO TRANSFER WITH SUBSEQUENT SINGLE FROZEN EMBRYO TRANSFER IN AN IN VITRO FERTILIZATION/INTRACYTOPLASMIC SPERM INJECTION PROGRAM». FERTILITY AND STERILITY 103 (3): 699-706. DOI:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.11.032.

NAVARRO-ESPIGARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, MARTÍNEZ-NAVARRO L, HERNÁNDEZ-TORRES E, FONTES J. 2008. «COVERAGE AND CURRENT PRACTICE PATTERNS REGARDING ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES». EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY, AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 138 (1): 3-9.

NAVARRO-ESPIGARES JL, MARTÍNEZ-NAVARRO L, CASTILLA ALCALÁ JA, HERNÁNDEZ-TORRES E. 2006. «COSTE DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN UN HOSPITAL PÚBLICO». GACETA SANITARIA 20 (5): 382-91.



D/D ^a .	José Luis Navarro Espigares
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:

ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada ***ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO,***

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.

En Granada, a 2 de Mayo de 2017

Fdo.:

Fdo.: José Luis Navarro Espigares

Fdo.:



ACEPTACION Y RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LA PUBLICACION

Publicación/artículo:

FONTES J, NAVARRO-ESPIGARES JL, HERNANDEZ-TORRES E, CASTILLA-ALCALÁ JA. 2011. «FARMACOECONOMÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA: EVALUACIÓN ECONÓMICA DE LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA». EN LIBRO BLANCO SOCIOSANITARIO LA INFERTILIDAD EN ESPAÑA: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS. LAS MATAS, MADRID: MERCK.

NAVARRO-ESPIGARES JL, CASTILLA-ALCALÁ JA, MARTÍNEZ-NAVARRO L, HERNÁNDEZ-TORRES E, FONTES J. 2008. «COVERAGE AND CURRENT PRACTICE PATTERNS REGARDING ASSISTED REPRODUCTION TECHNIQUES». EUROPEAN JOURNAL OF OBSTETRICS, GYNECOLOGY, AND REPRODUCTIVE BIOLOGY 138 (1): 3-9.

Los coautores:

D/D ^a .	Juan Fontes Jiménez
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	
D/D ^a .	

declaran que:



ACEPTAN y AUTORIZAN la utilización de dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de la tesis doctoral de D./D^a. **Elisa Hernández Torres** titulada **ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO**,

NO HAN UTILIZADO dicha publicación/artículo como parte de la documentación de depósito y defensa de otra tesis doctoral y/ o RENUNCIAN a utilizarlo en una futura tesis doctoral.

En Granada, a 3 de mayo de 2017

Fdo.: Juan Fontes Jiménez

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Anexo 3: Permiso para reproducir los trabajos originales

Se presentan los permisos de las editoriales para reproducir las publicaciones originales en esta tesis.

Los trabajos indicados a continuación son de acceso libre, y no es necesario permiso para su reproducción:

- Fontes, J., Navarro Espigares, J. L., Hernandez Torres, E., & Castilla Alcal, J. A. (2011). Farmacoeconomía de la Reproducción Humana: Evaluación Económica de las Técnicas de Reproducción Asistida. En Libro blanco sociosanitario la infertilidad en España: situación actual y perspectivas. Las Matas, Madrid: Imago Concept & Image Development.
- Navarro Espigares, J. L., Martínez Navarro, L., Castilla Alcalá, J. A., Hernández Torres, E. (2006). Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público. Gaceta Sanitaria, 20(5), 382-91.

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 12, 2017

This Agreement between Elisa Hernández ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4073770231243
License date	Mar 21, 2017
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
Licensed Content Title	Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques
Licensed Content Author	José L. Navarro, José A. Castilla, Luis Martínez, Elisa Hernández, Juan Fontes
Licensed Content Date	May 1, 2008
Licensed Content Volume	138
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	7
Start Page	3
End Page	9
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO
Expected completion date	Jun 2017
Estimated size (number of pages)	200
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Requestor Location	Elisa Hernández Sos del Rey Católico, 9, 6A Granada, 18006 Spain Attn: Elisa Hernández
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. **No Transfer of License:** This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.
12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).
13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.
14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.
16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.
- Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com> . All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:
Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. **Other Conditions:**

v1.9

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 12, 2017

This Agreement between Elisa Hernández ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4080760739614
License date	Apr 02, 2017
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Fertility and Sterility
Licensed Content Title	Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program
Licensed Content Author	Elisa Hernandez Torres, José Luis Navarro-Espigares, Ana Clavero, MaLuisa López-Regalado, Jose Antonio Camacho-Ballesta, MaÁngeles Onieva-García, Luis Martínez, Jose Antonio Castilla
Licensed Content Date	Mar 1, 2015
Licensed Content Volume	103
Licensed Content Issue	3
Licensed Content Pages	8
Start Page	699
End Page	706
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO
Expected completion date	Jun 2017
Estimated size (number of pages)	200
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Requestor Location	Elisa Hernández Sos del Rey Católico, 9, 6A Granada, 18006 Spain Attn: Elisa Hernández
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12

Billing Type Invoice
Billing Address Elisa Hernández
Sos del Rey Católico, 9, 6A

Granada, Spain 18006
Attn: Elisa Hernández

Total 0.00 USD

Terms and Conditions

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never

granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com> . All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to

bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the

work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.

Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. Other Conditions:

v1.9

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 12, 2017

This Agreement between Elisa Hernández ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4080760801104
License date	Apr 02, 2017
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Reproductive Biomedicine Online
Licensed Content Title	Impact of the Spanish Fertility Society guidelines on the number of embryos to transfer
Licensed Content Author	Y. Cabello, J.L. Gómez-Palomares, J.A. Castilla, J. Hernández, J. Marqueta, A. Pareja, F. Luceño, E. Hernández, B. Coroleu
Licensed Content Date	Nov 1, 2010
Licensed Content Volume	21
Licensed Content Issue	5
Licensed Content Pages	9
Start Page	667
End Page	675
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO
Expected completion date	Jun 2017
Estimated size (number of pages)	200
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Requestor Location	Elisa Hernández Sos del Rey Católico, 9, 6A Granada, 18006 Spain Attn: Elisa Hernández
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Billing Type	Invoice
Billing Address	

Elisa Hernández
Sos del Rey Católico, 9, 6A

Granada, Spain 18006
Attn: Elisa Hernández

Total 0.00 USD

[Terms and Conditions](#)

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement

and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. **Warranties:** Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. **Indemnity:** You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. **No Transfer of License:** This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. For book authors the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. Thesis/Dissertation: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee. Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. **Other Conditions**

v1.9

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 12, 2017

This Agreement between Elisa Hernández ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4080760598597
License date	Apr 02, 2017
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Reproductive Biomedicine Online
Licensed Content Title	Assisted reproductive technologies in public and private clinics
Licensed Content Author	JA Castilla,E Hernandez,Y Cabello,JL Navarro,J Hernandez,JL Gomez,N Pajuelo,J Marqueta,B Coroleu
Licensed Content Date	Dec 1, 2009
Licensed Content Volume	19
Licensed Content Issue	6
Licensed Content Pages	7
Start Page	872
End Page	878
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Intended publisher of new work	other
Portion	full article
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	Yes
Will you be translating?	No
Order reference number	
Title of your thesis/dissertation	ANÁLISIS Y EVALUACIÓN ECONÓMICA EN EL ÁMBITO SANITARIO
Expected completion date	Jun 2017
Estimated size (number of pages)	200
Elsevier VAT number	GB 494 6272 12
Requestor Location	Elisa Hernández Sos del Rey Católico, 9, 6A Granada, 18006 Spain Attn: Elisa Hernández
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Billing Type	Invoice
Billing Address	Elisa Hernández Sos del Rey Católico, 9, 6A

Granada, Spain 18006
Attn: Elisa Hernández

Total 0.00 USD

[Terms and Conditions](#)

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at <http://myaccount.copyright.com>).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.

3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."

4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.

5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier at permissions@elsevier.com). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.

6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.

7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement

and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.

9. **Warranties:** Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.

10. **Indemnity:** You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

11. **No Transfer of License:** This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.

12. **No Amendment Except in Writing:** This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).

13. **Objection to Contrary Terms:** Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.

14. **Revocation:** Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:

15. **Translation:** This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.

16. **Posting licensed content on any Website:** The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at <http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx> or the Elsevier homepage for books at <http://www.elsevier.com>; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.

Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at <http://www.elsevier.com>. All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.

17. **For journal authors:** the following clauses are applicable in addition to the above:

Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).

Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).

If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.

Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.

Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
 - via their non-commercial person homepage or blog
 - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
 - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
 - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
 - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
 - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
 - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.

Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:

Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.

Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.

Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a [CrossMark logo](#), the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

Please refer to Elsevier's [posting policy](#) for further information.

18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.

19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions

You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our [open access license policy](#) for more information.

Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.

The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.

If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.

Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:

CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>.

CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>.

CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee. Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. **Other Conditions**

v1.9

Anexo 4: Factor de Impacto de las publicaciones

INFORME SOBRE EL FACTOR DE IMPACTO (FI) DE LAS PUBLICACIONES

- Tesis doctoral presentada por D./D^a Elisa Hernández Torres
- Número de artículos publicados en relación con la presente tesis: 5

Factor de impacto (FI) de las publicaciones según el Journal Citation Reports del año 2015

REVISTA	Artículo	FI	CATEGORÍA	PUESTO EN LA CATEGORÍA	REVISTAS EN LA CATEGORÍA
Reproductive biomedicine online	1	2.796	Obstetrics & gynecology - scie; reproductive biology - scie	15/11	80/29
Gaceta Sanitaria	2	1.509	Public, environmental & occupational health - scie	104	173
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	3	1.662	Obstetrics & gynecology - scie; reproductive biology - scie	50/22	80/29
Fertility and sterility	4	4.426	Obstetrics & gynecology - scie; reproductive biology - scie	5/3	80/29
Reproductive biomedicine online	5	2.796	Obstetrics & gynecology - scie; reproductive biology - scie	15/11	80/29

Artículo 1	Assisted reproductive technologies in public and private clinics
Artículo 2	Coste de las técnicas de reproducción asistida en un hospital público
Artículo 3	Coverage and current practice patterns regarding assisted reproduction techniques
Artículo 4	Economic evaluation of elective single-embryo transfer with subsequent single frozen embryo transfer in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program
Artículo 5	Impact of the Spanish Fertility Society guidelines on the number of embryos to transfer