Arnesi Nora, Hachuel Leticia, Boggio Gabriela
Instituto de Investigaciones Teóricas y Aplicadas. Escuela de Estadística. UNR

INFERENCIA BAYESIANA EN EVALUACIÓN ECONÓMICA EN SALUD

Resumen:
La evaluación económica en salud abarca la comparación de alternativas de tratamiento en términos de costo y de consecuencias o resultados. Una combinación adecuada de ambos permite al tomador de decisiones elegir la opción para lograr el mejor beneficio en salud con los recursos limitados disponibles.

Para modelar problemas de decisión clínica en forma realista, una de las metodologías más utilizadas son los Modelos de Markov. Bajo este enfoque, la historia natural de la enfermedad en estudio está representada por movimientos de pacientes -transiciones- a través del tiempo y de un conjunto finito de estados que se asumen representativos de la enfermedad. Su uso permite estimar el número de pacientes en cada estado de salud para derivar medidas de costo y efectividad asociadas a cada tratamiento. En la implementación de estos modelos cobra importancia el uso de la estimación bayesiana por la posibilidad de incluir evidencia externa en todos los aspectos de la investigación clínica. El objetivo de este trabajo es presentar el problema de la evaluación económica en salud desde el punto de vista de la teoría de decisión bayesiana en el ajuste de un Modelo de Markov. La utilización de este enfoque facilita la integración de conceptos provenientes de la economía, la epidemiología, la estadística y la clínica.

Palabras clave: economía en salud; inferencia bayesiana; modelo de Markov.

Abstract:
Health economic evaluation encompasses the comparison of alternative treatments in terms of cost and consequences or results. An appropriate combination of both allows decision-makers to choose the option to get the best benefit in health with the limited resources available.

To model problems in clinical decision realistically, one of the most commonly used methodologies is the Markov model. Under this approach, the natural history of the disease being studied is represented by patients´ movements -transitions- over time and a finite set of states that are assumed to be representative of the disease. It use allows to estimate the

number of patient in every health´s state in order to obtain measures of cost and effectiveness.
The use of Bayesian method in the implementation of Markov models is relevant because allows to take into account all the available information. The aim of this presentation is to present the problem of health economic evaluation from the point of view of Bayesian decision theory in the fit of a Markov model. This, in turn, enable the integration of concepts from economics, epidemiology, statistics, and clinics.

Keywords: health economic; bayesian inference; Markov model.

1. Introducción

La Economía en Salud se puede definir como la aplicación de la teoría económica a la Salud[1] y a su cuidado abarcando tanto el diagnóstico, la prevención como el tratamiento de la enfermedad o dolencia. Bajo la premisa de que los recursos para el cuidado de la salud son finitos deben tomarse decisiones sobre cómo asignarlos.

La evaluación económica abarca la comparación de alternativas de tratamiento no sólo en términos de costo sino también de sus consecuencias o resultados. Una combinación adecuada de ambos permitirá al tomador de decisiones elegir una opción de modo de lograr el mejor beneficio en salud con los recursos limitados que posee.

Una componente clave en la evaluación de intervenciones en cuidado de la salud son los ensayos controlados aleatorizados (ECAs), los cuales proveen datos a nivel individual y permiten hacer comparaciones en ambientes controlados. Sin embargo, la información obtenida a partir de ellos suele ser limitada con respecto a la evaluación del cuidado de la salud en el mundo real. En consecuencia, es recomendable que las evaluaciones económicas en salud tengan en cuenta información de tantas fuentes como sea posible y esto es factible a través de la utilización de los denominados Modelos Analíticos de Decisión. Estos modelos permiten comparar múltiples opciones de tratamiento sintetizando la información proveniente de diversas fuentes, como por ejemplo la obtenida de los ECAs, de estudios observacionales y/o información publicada (Briggs et al., 2006).

En este marco, una forma simple de describir un problema de decisión consiste en usar los denominados Árboles de Decisión, es decir una estructura gráfica combinada con

[1] Estado completo de bienestar físico, mental y social y no meramente la ausencia de la enfermedad. OMS 2012

probabilidades condicionales y medidas de utilidad (por ejemplo indicadores de calidad de vida) asociadas con las diferentes decisiones. La raíz del árbol es un nodo de decisión (representado con un cuadrado), del cual parten varias ramas representando las posibles intervenciones. Cada camino es caracterizado por nodos aleatorios (representados con círculos), de los cuales surgen las ramas correspondientes a las distintas consecuencias o resultados, acorde con la distribución de probabilidad que caracteriza el problema. Cada posible consecuencia (rama que sale de un nodo aleatorio) conduce a un nodo terminal (representado por un diamante), al cual se le asocia una utilidad, $u(y,t)$, que depende del tratamiento (intervención) aplicado, t, y de su resultado o consecuencia, y, como se ejemplifica en la Figura 1. La utilidad esperada se obtiene ponderando la utilidad de cada nodo terminal por la probabilidad asignada a cada rama. El criterio de decisión óptimo será elegir el tratamiento que maximice dicha utilidad esperada (Baio, 2013).

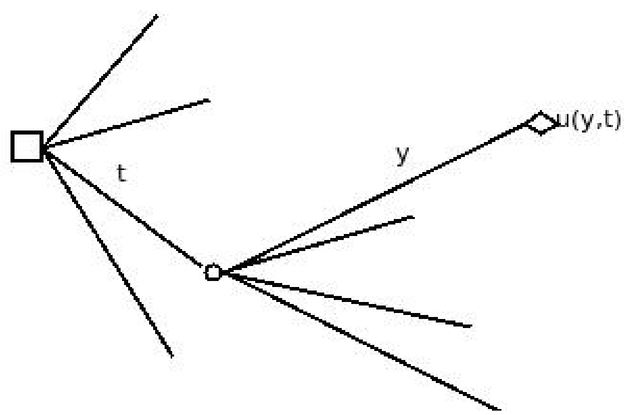

Figura 1: representación esquemática de un Árbol de Decisión

Mientras los Árboles de Decisión son fáciles de construir y analizar, resultan confusos cuando el número de posibles decisiones o consecuencias aleatorias aumenta notoriamente, más aún en aquellas situaciones recurrentes donde decisiones y eventos aleatorios ocurren en varios puntos en el tiempo. Así, para modelar problemas de decisión clínica en forma realista es conveniente recurrir a otras metodologías, entre las cuales los Modelos de Markov constituyen una de las más utilizadas (Sonneberg y Beck, 1993).

.

2. Modelos de Markov y estimación bayesiana

Bajo el enfoque de Modelos de Markov, la historia natural de la enfermedad bajo estudio está representada por movimientos de pacientes (o, más técnicamente, transiciones) a través del tiempo y de un conjunto finito de estados que se asumen son representativos (característicos) de la enfermedad. Generalmente, el tiempo se modela mediante un conjunto discreto de ciclos, por ejemplo años.

Las características básicas de un Modelo de Markov son las siguientes:

- ✓ En cada punto en el tiempo, cada individuo en la población de referencia puede estar en uno y sólo uno de los estados usados para representar el problema clínico en su totalidad. En otras palabras, los estados se asumen que son exhaustivos y mutuamente excluyentes.
- ✓ Al final de cada ciclo, cada individuo puede moverse del estado en el cual está a uno de los otros estados. Este movimiento está gobernado por las probabilidades de transición, las cuales se asumen independientes de los pasos que han llevado al individuo hasta el estado actual (condición conocida como propiedad markoviana). Sin embargo estas probabilidades de transición pueden depender del punto en el tiempo donde se encuentra o de otros factores de riesgo.

Si el seguimiento se lleva a cabo por un tiempo considerablemente largo, todos los pacientes llegan al estado "muerte", del cual ya no pueden transitar a otro estado y por lo tanto representa un estado "absorbente".

En resumen, los pasos requeridos para llevar a cabo un análisis económico en salud basado en un Modelo de Markov son los siguientes:

i) Definir la estructura que represente los estados clínicos relevantes y la relación entre ellos en términos de posibles transiciones.

ii) Estimar las probabilidades de transición que forman la matriz de transición en cada tiempo.

iii) Simular un conjunto de posibles resultados futuros a través del ajuste del Modelo de Markov propuesto, teniendo en cuenta los costos y beneficios clínicos asociados con cada estado en cada tiempo.

iv) Llevar a cabo el análisis económico, teniendo en cuenta la aplicación de tasas de descuento si el horizonte temporal es mayor a un año.

El paso ii) representa la principal tarea inferencial relacionada con la ejecución del Modelo de Markov. Algunas veces es posible estimar directamente los elementos de las matrices de transición a partir de los datos observados. Estos pueden ser obtenidos de ECAs o de estudios observacionales en los cuales los individuos bajo estudio se siguen durante un período de tiempo. Sin embargo, puede suceder que no se observen transiciones desde un estado determinado. En este contexto cobra relevancia el uso de la inferencia bayesiana, ya que la utilización de una distribución subjetiva a priori para modelar esas probabilidades de transición resuelve el problema de la falta de datos. Más aún, la importancia del uso de métodos bayesianos en evaluaciones de cuidado de salud radica en la posibilidad de incluir evidencia externa en todos los aspectos de la investigación clínica.

La inferencia bayesiana se basa principalmente en la obtención de la distribución a posteriori de algún parámetro relevante y en el cálculo a partir de ella, de medidas descriptivas de interés (moda, media, etc.). Aún cuando la distribución a posteriori sea conocida teóricamente, como ocurre en el caso de los modelos conjugados, a menudo no son analíticamente tratables. Dado los avances logrados en los últimos tiempos con respecto al potencial de los cálculos computacionales, muchas veces es más fácil producir la inferencia requerida usando métodos de simulación.

El método de Monte Carlo vía Cadenas de Markov (MCMC) constituye una de las clases de algoritmos más utilizados para la obtención de muestras de distribuciones de probabilidad genéricas. La idea básica del método es la construcción de una cadena de Markov que converge a la distribución objetivo deseada, por ejemplo la distribución desconocida a posteriori de algún parámetro de interés (Gilks et al., 1996; Marin y Robert, 2007)

En el contexto del análisis económico basado en un Modelo de Markov dichos parámetros son las probabilidades de transición cuya incertidumbre se describe en términos de sus distribuciones a posteriori.

3. Problemática en Economía en Salud

En un problema típico de Economía en Salud el interés se centra en la gestión ante una condición clínica particular para la cual están disponibles un conjunto de T intervenciones. Se puede aplicar una intervención genérica t a cualquier unidad i en una población relevante y observar la respuesta, posiblemente multivariada, y_i. Se debe decidir cuál de los tratamientos es conveniente aplicar a una nueva unidad juzgada como similar, o, en términos estadísticos, intercambiable con todas las otras que reciben el mismo tratamiento (Parmigiani, 2002).

Generalmente, y_i estará representada por un resultado clínico de interés al cual puede asociarse una medida de efectividad clínica, e (por ejemplo: años de vida ajustados por calidad) y una medida de los costos, c, asociados con la intervención t seleccionada. Con cada situación (y,t) se asocia, por lo tanto, un par (e,c).

El objetivo de la evaluación económica en salud es comparar las intervenciones propuestas en términos de su "perfomance" a través de las dos dimensiones de interés (e,c), las cuales se deben combinar en una única medida de utilidad, $u(y,t)= f(e,c)$, a fin de llevar a cabo el análisis económico.

3.1. Modelo de Markov en un caso particular

A los fines de simplificar la descripción del uso de los Modelos de Markov en un problema de Economía en Salud se presenta un caso simple, en el cual un organismo encargado de la Salud Pública brinda un programa estándar de tratamiento y se sugiere algún otro para sustituirlo, quizás en forma parcial o tal vez sobre algún subgrupo específico de la población. En este caso se comparan dos tratamientos ($t=0,1$) pero puede ser fácilmente extendido a $T>2$.

Supóngase que el interés es modelar el costo-efectividad de dos alternativas del tratamiento del asma, una enfermedad crónica frecuente caracterizada por episodios sintomáticos agudos, de diversa severidad. Los síntomas clínicos (incluyendo sibilancia y tos) generalmente son acompañados por una reducción de las funciones del pulmón.

Las exacerbaciones de asma tienen un impacto económico porque ellas pueden requerir la intervención de un profesional de la salud lo cual produce un costo adicional al específico para cada tratamiento. Incluso puede, aunque no es frecuente, llegar a requerir hospitalización lo cual representa un costo aún mayor. Cuando un paciente no experimenta exacerbaciones moderadas o severas, en un momento dado en el tiempo, se dice que está adecuadamente controlado.

Un modelo sencillo representativo de la enfermedad puede plantearse con S=5 diferentes y mutuamente excluyentes estados de salud:

Satisfactoriamente tratado (ST), $s=1$
Insatisfactoriamente tratado (IT), $s=2$
Exacerbación primaria (Pex), $s=3$
Exacerbación hospitalaria (Hex), $s=4$
Tratamiento fallido (TF), $s=5$

Cuando el paciente llega al estado TF debe abandonar el tratamiento. Este estado es por lo tanto un estado absorbente.

La Figura 2 muestra la representación del problema por medio de un Modelo de Markov.

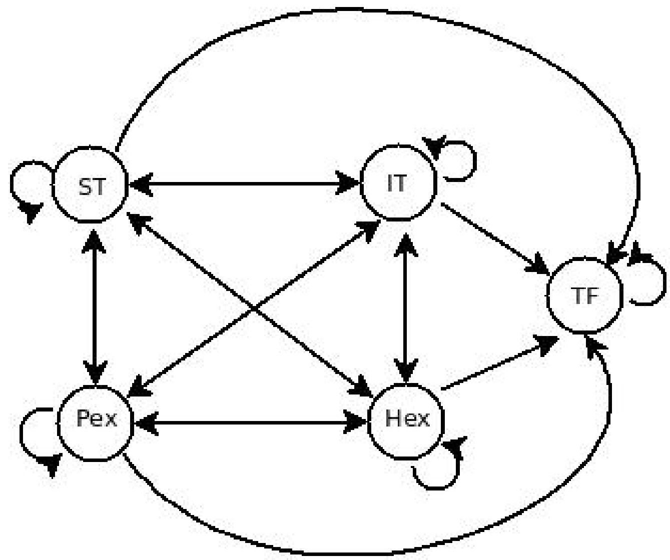

Figura 2: Representación del Modelo de Markov para el tratamiento del asma

Los dos tratamientos que compiten son: $t=0$ (FP: Propinato de Fluticasona) y $t=1$ (SF: Salmeterol + Fluticasona). Los pacientes se siguen durante J ciclos (semanas) y para cada tratamiento se obtiene información sobre las siguientes variables:

$r_{ss'}^{(t)}$: número de transiciones desde el estado s a s' $(s, s': 1, ..., S=5)$ de un ciclo al siguiente, totalizado en los J ciclos del seguimiento.

En forma similar se indica el número total de transiciones desde el estado genérico s con $n_s^{(t)} = \sum_{s'=1}^{5} r_{ss'}^{(t)}$.

El objetivo es estimar las probabilidades de transición $\lambda_{ss'}^{(t)}$, las cuales pueden disponerse en una matriz de transición de la forma:

$$\mathbf{\Lambda}^{(t)} = \begin{pmatrix} \lambda_{11}^{(t)} & \dots & \lambda_{1S}^{(t)} \\ \vdots & \dots & \vdots \\ \lambda_{S1}^{(t)} & \dots & \lambda_{SS}^{(t)} \end{pmatrix}$$

Por simplicidad se asume que la matriz de transición $\mathbf{\Lambda}^{(t)}$ es independiente del tiempo y el elemento genérico $\lambda_{ss'}^{(t)}$ representa la probabilidad de transición del estado s al s', bajo el tratamiento t, entre los ciclos $(j-1)$ y $j \quad \forall j$. Este supuesto es razonable si el horizonte temporal que enmarca el estudio es corto.

A partir de $\mathbf{\Lambda}^{(t)}$ se puede estimar el número de pacientes en cada estado en el momento j, el cual se indica con $\mathbf{m}_j^{(t)} = \left(m_{j1}^{(t)}, \ldots\ldots, m_{jS}^{(t)}\right)$, donde el elemento genérico $m_{js}^{(t)}$ representa el número de pacientes, bajo el tratamiento t, en el estado s al momento j. Dicha estimación se realiza a través de la relación recursiva $\mathbf{m}_j^{(t)} = \mathbf{m}_{j-1}^{(t)} \times \mathbf{\Lambda}^{(t)} \quad j > 2$, para lo cual se debe establecer la distribución inicial $\mathbf{m}_1^{(t)}$.

Inferencia Bayesiana en el Modelo de Markov

Una breve descripción del modelo utilizado para estimar las probabilidades de transición, utilizando el enfoque bayesiano es la siguiente:

A partir de los datos observados se dispone, para cada estado s, del vector $\mathbf{r}_s^{(t)} = \left(r_{s1}^{(t)}, \ldots\ldots, r_{sS}^{(t)}\right)$.

En general, se pueden modelar dichos vectores usando una distribución $Multinomial$:

$$\mathbf{r}_s^{(t)} / \boldsymbol{\lambda}_s^{(t)} \sim Multinomial\left(\boldsymbol{\lambda}_s^{(t)}, n_s^{(t)}\right) \qquad [1]$$

con parámetros $\boldsymbol{\lambda}_s^{(t)} = \left(\lambda_{s1}^{(t)}, \ldots, \lambda_{sS}^{(t)}\right)$ tal que $\sum_{s'=1}^{S} \lambda_{ss'}^{(t)} = 1$ y donde $n_s^{(t)} = \sum_{s'=1}^{S} r_{ss'}^{(t)}$ representa el tamaño de la muestra.

En el enfoque bayesiano, una distribución de probabilidad a priori que puede asumirse para las probabilidades de transición es la $Dirichlet$:

$$\boldsymbol{\lambda}_s^{(t)} / \boldsymbol{\alpha}^{(t)} \sim Dirichlet\left(\alpha_1^{(t)}, \ldots, \alpha_S^{(t)}\right) \qquad [2]$$

donde $\boldsymbol{\alpha}^{(t)} = \left(\alpha_1^{(t)},....,\alpha_S^{(t)}\right)$ es un vector de hiperparámetros, e intuitivamente se puede pensar a $\sum_{s=1}^{S}\alpha_s^{(t)}$ como un tamaño de muestra a priori. El valor de cada componente $\alpha_{s'}^{(t)}$ es proporcional a la probabilidad esperada $\lambda_{ss'}^{(t)}$. En consecuencia, si se asume que todas las transiciones desde el estado s son igualmente probables se deben tomar todas las componentes de $\boldsymbol{\alpha}^{(t)}$ iguales, lo que equivale a establecer una distribución a priori relativamente vaga.

En una situación particular donde no se hayan observado transiciones desde un determinado estado, por ejemplo desde el estado Hex ($s=4$), el modelo general quedará representado por tres submodelos:

- M1: dado por [1] y [2] para los estados $s=1,2,3$
- M2: dado por [2] para el estado $s=4$
- M3: $\lambda_5^{(t)} = (0,0,0,0,1)$ para el estado $s=5$, dado que se trata de un estado absorbente y no se necesita estimar la probabilidad de transición asociada.

Definida la estructura para describir la relación entre los estados clínicos (Figura 2) y estimada la distribución a posteriori de las probabilidades de transición, es posible llevar a cabo el análisis económico. Para ello, se realiza el seguimiento de una cohorte virtual formada por $N^{(t)}$ pacientes. En general se asume que al momento $J=1$ todos los pacientes están en el mejor estado de salud, en este caso representado por estado ST $(s=1)$. De modo que $\mathbf{m}_1^{(t)} = \left(N^{(t)},0,0,0,0\right)$.

En otras palabras el Modelo de Markov se ajusta para simular un gran número de “futuros posibles”, bajo supuestos probabilísticos. Estas simulaciones permiten obtener el vector $\mathbf{m}_j^{(t)} = \left(m_{j1}^{(t)},.....,m_{jS}^{(t)}\right)$ (sección 3.1), a partir del cual se puede derivar la distribución completa a posteriori de los posibles resultados (e,c). Disponer de esta información es considerada otra de las principales ventajas de utilizar enfoque bayesiano en el proceso de estimación ya que dichos valores pueden utilizarse para cuantificar la incertidumbre de las estimaciones puntuales de algunos indicadores clásicos, por ejemplo la razón costo-efectividad incremental , basados en valores esperados.

Por otro lado, la distribución a posteriori completa de (e,c) puede ser resumida tomando, por ejemplo, los valores promedios de los costos y de la medida de efectividad para luego computar la utilidad esperada bajo cada alternativa de tratamiento.

4. Consideraciones Finales

En este trabajo se presenta con carácter introductorio el uso de Modelos Analíticos de Decisión en Evaluación Económica en Salud utilizando herramientas estadísticas no convencionales. A través de un ejemplo sencillo, se describen los distintos pasos involucrados en el ajuste de un Modelo de Markov para arribar a medidas de costo-efectividad, enfatizando en las bondades del uso de la inferencia bayesiana.

Es importante destacar que el análisis sistemático de datos organizados constituye una contribución fundamental para la identificación de la alternativa de tratamiento apropiada en términos de costo y de efectividad. Esto es posible a través de la integración de varias disciplinas clínicas y cuantitativas, por lo que puede argumentarse en forma razonable que la Economía en Salud es de hecho una combinación de investigación médica, epidemiología, estadística y economía.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Baio G. (2013). *Bayesian Methods in Health Economics*. Chapman &Hall.

Briggs, A. Sculpher M., Claxton K. (2006). *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford University Press, Oxford, UK.

Gilks W., Richardson S., Spiegelhalter D. (1996). *Markov Chain Montecarlo in Practice*. Interdisciplinary Statistics. Chapman &Hall.

Marin JM. , Robert C. (2007). *Bayesian Core: A Practical Approach to computational Bayesian Statistics*. Springer Texts in Statistics.

OMS (2012). Organización Mundial de la Salud. Definición de Salud. Disponible en: www.who.int/. Acceso: julio 2015.

Parmigiani G. (2002). *Modeling in Medical Decision-Making*. John Wiley & Sons, New York.

Sonneberg F., Beck J. (1993). Markov Models in medical decision-making: A practical guide. *Medical Decision-Making* 13(4),322-338.