

---

# Una Revisión de Métodos de Evaluación Económica en Salud

---

Joaquín Viola-Chiazzaro

Ramón Alvarez-Vaz

Preprint

Nº4/23

Segundo semestre, 2023

Universidad de la República.  
Facultad de Ciencias Económicas y de Administración,  
Instituto de Estadística (IESTA)

Montevideo, Uruguay.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución - NoComercial - CompartirIgual 4.0 Internacional.

Forma de citación sugerida para este documento:

Joaquín Viola-Chiazzaro, Ramón Alvarez-Vaz,(2023). *Una Revisión de Métodos de Evaluación Económica en Salud* (Serie Documentos de Trabajo; Nº4/23). Montevideo: Universidad de la República. Facultad de Ciencias Económicas y de Administración, Instituto de Estadística.  
<https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/10518>  
DOI: 10.17605/OSF.IO/UM2VR

Joaquín Viola-Chiazzaro <sup>1</sup>; Ramón Alvarez-Vaz <sup>2</sup>

*Departamento de Métodos Cuantitativos, Instituto de Estadística, Facultad de Ciencias  
Económicas y de Administración, Universidad de la República*

## Resumen

En este trabajo se propone hacer una revisión sobre distintos métodos de evaluación económica en la salud, viendo el análisis costo-beneficio y costo-utilidad pero prestando especial interés en el análisis costo-efectividad. También se hará una breve introducción sobre los distintos aspectos a tener en cuenta a la hora de hacer una evaluación económica, cómo la obtención de los datos sobre los costos de los tratamientos, así como de las medidas de efectividad y su obtención. Se introducirá el concepto del ratio incremental de costo-efectividad y el incremento del beneficio neto como herramientas para la toma de decisiones. Se presentarán métodos frecuentistas de intervalos de confianza y métodos de bootstrap para las estimaciones de los parámetros de costos y de efectividad. Por último se hará una breve presentación de los métodos bayesianos para la evaluación económica de tratamientos médicos.

## Abstract

In this work, we propose to conduct a review of various methods of economic evaluation in healthcare, considering cost-benefit and cost-utility analysis, but with a special focus on cost-effectiveness analysis. We will also provide a brief introduction to various aspects to consider when conducting an economic evaluation, such as obtaining data on treatment costs, as well as measures of effectiveness and how to obtain them. We will introduce the concept of the incremental cost-effectiveness ratio and the increase in net benefit as decision-making tools. We will present frequentist methods of confidence intervals and bootstrap methods for cost and effectiveness parameter estimates. Finally, we will briefly introduce Bayesian methods for the economic evaluation of medical treatments.

**Palabras clave:** Economía de la Salud; Evaluación Económica en Salud; Análisis Costo-Efectividad; Sistema Sanitario; Análisis Bayesiano; Inferencia Estadística.

**CÓDIGOS JEL:** C11, C14, D61, H51, I18, I19, .

**Clasificación MSC2010:** 62P20 .

---

<sup>1</sup>email: joaquin.viola@fcea.edu.uy, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4385-9893>

<sup>2</sup>email: ramon.alvarez@fcea.edu.uy , ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-2505-4238>

# Índice

<b>1. Introducción</b>	<b>4</b>
<b>2. Evaluación Económica</b>	<b>4</b>
2.1. Evaluación Económica En Salud . . . . .	5
2.2. Los Distintos Métodos . . . . .	6
2.2.1. Análisis Costos-Beneficios . . . . .	6
2.2.2. Análisis Costo-Efectividad . . . . .	7
2.2.3. Análisis Costos-Utilidad . . . . .	7
2.3. Implementación del Análisis Costo-Efectividad . . . . .	7
2.3.1. Las variables del Análisis Costo-Efectividad . . . . .	8
2.4. Ratio Incremental de Costo-Efectividad . . . . .	10
2.4.1. Aplicación Análisis Costo-Efectividad en dos tratamientos . . . . .	12
2.4.2. Comparación de más de dos tratamientos . . . . .	13
2.5. Incremento del Beneficio Neto . . . . .	15
2.6. Determinación del valor de “R” . . . . .	16
2.7. Intervalos de Confianza . . . . .	17
2.8. Otros Análisis Económicos en Salud . . . . .	22
2.8.1. Análisis Costo-Beneficio . . . . .	22
2.8.2. Análisis Costo-Utilidad . . . . .	24
2.9. Propuestas Planos de Efectividad con Frontera No Lineal . . . . .	25
<b>3. Fuentes de datos para los análisis económicos en salud</b>	<b>27</b>
3.1. Ensayos de Control Aleatorio . . . . .	28
3.2. Estudios Observacionales . . . . .	28
3.3. Ensayos Pragmáticos . . . . .	29
3.4. Meta-Análisis y Revisión Sistemática . . . . .	29
3.5. Búsqueda de Resultados y Costos . . . . .	29
<b>4. Métodos para Obtener Resultados sobre la efectividad</b>	<b>32</b>
4.1. Análisis de Supervivencia . . . . .	32
4.2. Tablas de Vida . . . . .	36
<b>5. Métodos Bayesianos en la Evaluación Económica en la Salud</b>	<b>40</b>
5.1. Introducción . . . . .	40
5.2. Modelos Bayesianos . . . . .	43
5.2.1. Modelo Binomial . . . . .	45
5.2.2. Modelo Poisson . . . . .	47
5.3. Familia Exponencial y Previas conjugadas . . . . .	49

5.4.	Aproximación por Método Monte-Carlo . . . . .	50
5.4.1.	Algunos Resultados de Aplicar MCMC en R . . . . .	52
5.5.	Bayes en Evaluación Económica . . . . .	52
<b>6.</b>	<b>Bibliografía</b>	<b>53</b>

# 1. Introducción

La evaluación económica en el ámbito de la salud es un área que ha tenido un constante desarrollo en las últimas décadas. Cómo en la mayoría de los problemas económicos, la evaluación económica de tratamientos médicos busca determinar la distribución óptima de los recursos (que son limitados), en las distintas demandas (que pueden ser ilimitadas). En este documento trabajaremos con los casos en los que deseamos evaluar dos tratamientos médicos, que en general tienen distintos costos, y distintos resultados. En la primera parte buscaremos brindar una aproximación a los métodos de evaluación económica más usados, prestando principal interés en la evaluación de costo-efectividad. También en cómo obtenemos los resultados de costo y efectividad para aplicar las técnicas de evaluación, y en la interpretación de los resultados

En una segunda instancia, buscaremos implementar métodos Bayesianos para el análisis de costo-efectividad, siguiendo algunos resultados del libro "Bayesian Methods in Health Economics" de Gianluca Baio (Baio 2013), y se usarán datos y códigos de R planteados en "Bayesian Cost-Effectiveness Analysis with the R Package BCEA" del mismo autor (Baio, Berardi y Heath 2017).

# 2. Evaluación Económica

Los métodos de evaluación económica, surgen de resolver el problema económico de asignar recursos limitados, para maximizar los beneficios, y conforman un conjunto de técnicas que pretenden medir los resultados de varias alternativas, y sirven de apoyo para la toma de decisiones. No buscan reducir los costos, si no guiar a los tomadores de decisiones en la mejor opción de gastar los recursos según los resultados obtenidos.

Usualmente se utilizan para comparar dos alternativas de inversión, por ejemplo en dos proyectos distintos, o para tomar la decisión de invertir en algo o no, cómo puede ser el arreglo de una máquina en una empresa de producción, o el cambio de una máquina por una más nueva.

Los métodos de evaluación económica no guiaran necesariamente las decisiones a aquella alternativa que sea más barata, si no que tendrá en cuenta los resultados que se obtienen, aún si estos no son en términos monetarios. Cómo puede ser el tiempo de viaje de los ciudadanos por la construcción de un puente, o los beneficios o contras para el medio ambiente por determinada obra. Es así que en el control de los gastos públicos, se han utilizado estas herramientas en áreas cómo el transporte u otras obras públicas, pero recién en la década del 80' ha tenido un auge en la salud.

## 2.1. Evaluación Económica En Salud

En el sistema sanitario en general, nos encontramos ante el problema de tener recursos limitados, para atender necesidades ilimitadas, a lo que se suma que los tratamientos tienen costos altos, por lo que surge la necesidad de aplicar métodos de evaluación económica para comparar dos tratamientos frente a una enfermedad, para tomar la decisión de seguir con el actual, o cambiar a un nuevo tratamiento (Moreno 2019). A su vez, Weinstein y Stason 1977 plantean que la sociedad debe maximizar los beneficios agregados, lo que motiva la necesidad de aplicar una metodología que una los costos de los tratamientos, junto a los resultados de los mismos ( qué no están medidos en términos monetarios)

Desde la década del 1970, ha habido un aumento en la demanda de la atención médica, lo que ha generado un aumento en la cantidad de intervenciones disponibles, y esto ha llevado a que los tomadores de decisiones para los gastos médicos necesiten estar más informado sobre los resultados y los costos para poder tomar mejores decisiones. Algunos de los factores principales que ha llevado a la necesidad de comparar costos y beneficios en el sistema sanitario son: el aumento de la población mayor, consecuencia de un aumento en la esperanza de vida, el aumento de la presencia de patologías crónicas y degenerativas, la mejora en las técnicas de diagnósticos, las innovaciones tecnológicas que generan mejores resultados en salud pero tienen mayores costos (Baio 2013) (Soto Álvarez 2012).

Como un ejemplo del aumento del gasto en salud, en Estados Unidos, en 1972, el gasto en salud era de U\$400 per capita, y en 2011 había ascendido a más de U\$8000, pasando de un 7 % del PBI, a un 17 %. En el mismo período, en Reino Unido (UK), el porcentaje del PBI destinado a salud pasó de un 4,6 % a 9,4 %, en Francia de 6,2 % a 11,6 %, en Alemania de 7,3 % a 11,3 % y en Japón de 4,8 % a 10 % (Glick et al. 2015), es por esto que los distintos países han buscado distintos métodos para controlar los gastos en salud que pueden ser diferenciados en métodos a nivel Macro, y a nivel Micro. Estos últimos son en los que nos centraremos a lo largo de este documento.

Existen agencias a nivel nacional e internacional que hacen estos análisis para poder brindar mayor información a quienes toman las decisiones a nivel gubernamental (Zárate 2010). Por otro lado se observa, que a mayor progreso médico alcanzado, hay un mayor costo para obtener aún mejores resultados. (Sacristán et al. 2004)

El primer país en hacer obligatorios los análisis costo-efectividad para la financiación de medicamentos y tecnologías fue Australia en 1994, y de a poco algunos países como Canadá u otros de la Unión Europea lo han ido implementando, tanto como requisito, pero algunos como recomendación. Esto ha motivado que se haya extendido el desarrollo de herramientas para medir la efectividad y los resultados tanto a nivel paciente como

a nivel social, así cómo también la posibilidad de extrapolar resultados de un país a la población a otro, sin perder rigurosidad científica (Soto Álvarez 2012)

El desarrollo de esta área ha generado el interés de numerosos investigadores que han incursionado en las técnicas y las metodologías para la toma de decisiones. Esto ha generado un crecimiento exponencial de artículos sobre análisis económico en salud en las últimas décadas. Como por ejemplo “Análisis de coste-utilidad de un programa de vigilancia para prevenir la luxación de cadera en niños y niñas con parálisis cerebral” de Vallejo-Torres et al. 2021, “Once años de evaluaciones económicas de productos sanitarios en la Red de Agencias de Evaluación. Calidad metodológica e impacto del coste-utilidad” de Giménez et al. 2021.

Nota: en el desarrollo del documento se hablará indistintamente de medicación, tratamiento y tecnología, salvo que se indique lo contrario.

## 2.2. Los Distintos Métodos

Existen distintos métodos para la comparación de tecnologías basados en los resultados y los costos de las mismas. Por lo general buscaremos comparar tratamientos alternativos, contra el tratamiento actual, o status quo, en algunos casos más avanzados se compararán más de dos alternativas.

Estos métodos se diferencian principalmente en la forma de medir los resultados, y nosotros los separaremos en los 3 principales: costos-beneficios, costos-utilidad y costo-efectividad. Este último será el que nos resultará de principal interés.

### 2.2.1. Análisis Costos-Beneficios

Para el análisis costos-beneficios es necesario tener los costos y efectos medidos en la misma escala, usualmente en términos monetarios. En estos casos nuestro criterio de selección es que  $Beneficio > Costo$ , y en particular maximizaremos  $Beneficio - Costo$ .

Resulta bastante inmediata la relación de este análisis con la teoría económica del bienestar, dónde el bienestar social es la suma de los bienestares individuales, evaluaremos mejoras en el bienestar social neto en la aplicación de los tratamientos. Es por esto que debemos lograr expresar todos los costos, beneficios y prejuicios para la salud en términos monetarios (Baio 2013) Su principal ventaja es poder medir tratamientos que tienen distinta medida de efectividad, pero resulta difícil transformar las “unidades de salud” en unidades monetarias.



### 2.2.2. Análisis Costo-Efectividad

En esta técnica se comparan los tratamientos en términos de efectividad, como puede ser los años de *vida ganados*, mejoras en el estado de salud, presión sanguínea o nivel de colesterol (sobre estas formas de medir la efectividad se profundizará en la siguiente sección).

En este caso, el costo y la efectividad no estarán medidos en las mismas unidades. Por lo que los criterios de selección pasan a ser un poco ambiguos. Resulta obvio que si a menor costo en el tratamiento alternativo, obtenemos mayor efectividad, optaremos por cambiar de tratamiento, pero la duda surge cuando tanto los costos como la efectividad aumentan. Para estos casos se debe fijar un monto fijo, de disposición a pagar (*willingness to pay*) para aumentar la efectividad en una unidad.

Acerca de este método profundizaremos más adelante, ya que es el más utilizado.

### 2.2.3. Análisis Costos-Utilidad

Se usa para casos especiales del análisis costos-efectividad, particularmente cuando la efectividad está medida en *QALY's* (Quality-Adjusted Life Years), años de vida ajustados por la calidad. *QALY* es una medida compuesta de los efectos, integrada por las dos dimensiones principales de la salud, la cantidad y la calidad. Puede interpretarse como años de vida saludables equivalentes al estado de salud real.

## 2.3. Implementación del Análisis Costo-Efectividad

A modo de comentario, empezaremos por aclarar las diferencias entre los conceptos de eficiencia, eficacia y efectividad.

La eficacia es una medida de si un tratamiento cumple sus objetivos o no, la efectividad, involucra además la optimización de los recursos, mientras que la eficiencia es un concepto económico que relaciona estos dos términos.

Como se comentó anteriormente, la evaluación económica mediante el análisis de costo efectividad busca comparar simultáneamente los costos (medidos en términos económicos) y la efectividad de los tratamientos (medidos justamente, en términos de efectividad).

La herramienta que se implementará a lo largo de esta sección es el *Ratio Incremental de Costo-Efectividad*, (**ICER**) por sus siglas en inglés, que medirá la variación de los costos según la variación en la efectividad.

### 2.3.1. Las variables del Análisis Costo-Efectividad

La primera variable de interés y en la que profundizaremos sobre la obtención de sus resultados es la **efectividad**

La definiremos cómo la medida en la cual un tratamiento cumple con los objetivos para los que fue diseñado bajo circunstancias óptimas.

Para poder medirla es necesario seleccionar las medidas que creemos relevantes para construir los índices de efectividad

Para esto contamos con medidas de resultados finales y otras de resultados parciales. Algunas medidas de resultados finales son los años de vida ganados, o la probabilidad de una recaída, mientras que para las medidas de resultados parciales podemos tener la carga viral, la presión arterial o el colesterol, dependiendo del objetivo principal del tratamiento.

También se puede elegir más de una medida para medir la efectividad, y hacer el análisis para cada una de las medidas, de forma de considerar la mayor cantidad de variables que pueden ser de interés. Luego, si en el análisis de todas las medidas resulta mejor el mismo tratamiento, este será el tratamiento que debemos elegir, pero si hay medidas que dicen que es mejor un tratamiento y otras medidas que dicen que otro es el mejor, debemos elegir según la relevancia de cada medida.

#### **QALY's: una medida de la efectividad**

Muchas veces se utiliza cómo unidad de medida los años de vida ganados, o el aumento de la esperanza de vida ¿Pero qué pasa con la calidad de los años de vida?

Cómo ya se adelantó, *QALY* pretende combinar los años de vida ganados y la calidad de estos años ganado según la intervención. Esto debido a que algunos tratamientos, si bien cumplen con su objetivo, pueden ser invasivos y dañar la salud en otros aspectos.

Para construir las *QALY's* es necesario poder medir la calidad de vida, medida en **HRQL** (Health-related quality of life), cómo la calidad de los años ganados, asociado a cada intervención. En general lo medimos entre 0 y 1, donde 1 es una calidad de vida óptima. El producto de los años de vida ganados y la calidad es lo que generan las *QALY's*, debemos tener en cuenta que tienen cierta deficiencia para medir la salud mental o situaciones de cuidados paliativos.

Existen distintas herramientas que buscan agregar el efecto de la calidad de los años de vida ganados, muchas de estas son a modo de cuestionario a los pacientes que reciben los tratamientos. Estos cuestionarios suelen incluir variables como el dolor, la autonomía, estado de ánimo, morbilidad y preguntas sobre las actividades usuales.

Uno de los cuestionarios más usados es el *EuroQol 5D (EQ-5D)* (Baio 2013) o el *SF-6D*, que en base a las respuestas de las distintas áreas presentadas anteriormente genera un índice mediante un algoritmo estandarizado para medir la calidad de vida.

Más adelante se mostrará un ejemplo de su uso cuando se detalle el Análisis Costo-Utilidad.

### Fuentes de los datos de efectividad

Esto no es un aspecto menor, ya que se debe incluir en los aspectos legales de un estudio, y es necesario especificar la fuente de los datos para que nuestros resultados sean válidos. Por lo general se obtienen los datos de experimentos aleatorios bajo principios científicos.

Los pacientes son asignados aleatoriamente a uno de los tratamientos para minimizar el sesgo de los resultados. En los ensayos clínicos solemos obtener mejores datos para hacer inferencia que en los estudios de observación.

Tenemos dos tipos de estudios distintos, que se pueden hacer al mismo tiempo, estudios de confirmación, que sirven para verificar la efectividad de un tratamiento, y estudios exploratorios, que buscan encontrar repuestas a distintos asuntos, pero no sobre la exactitud de los tratamientos (Moreno 2019).

Por otra parte, existen algunos puntos que debemos tener en cuenta a la hora de hacer un ensayo clínico. *La selección de los pacientes*, estos son en general altamente definidos, por las exigencias requeridas para ser parte del ensayo clínico, y hace que no sea una muestra representativa de la población, pudiendo generar un “efecto del voluntario sano”. Es importante también recordar *la diferencia entre resultados en un ensayo y en la vida real*, debido a que los ensayos clínicos ocurren sobre condiciones ideales, que raramente se dan en la realidad. Por último, muchas veces tenemos resultados intermedios porque tenemos un problema con el *horizonte temporal* de nuestros ensayos.

Terminada la introducción sobre la obtención de los resultados de efectividad, haremos un breve repaso sobre la obtención de los **costos**, cómo obtenerlos y qué costos son relevantes para la evaluación económica en este caso.

Debemos identificar todos los costos que se hacen durante el estudio (por ejemplo, ensayo clínico), y todos los recursos que son utilizados, expresados en términos monetarios. Haremos un breve repaso por los tipos de los costos, pero no nos centraremos en la construcción de la variable costo, en nuestros ejemplos vendrá dada.

- **Costos Directos:** incluye todos los bienes y servicios usados durante el ensayo, el tiempo de los profesionales, los costos de los tratamientos.

- **Costos Indirectos:** También conocidos como costos de productividad, ya que están relacionados con los costos que tienen los pacientes por participar del ensayo clínico, cómo faltar al trabajo.
- **Costos Intangibles:** relacionados al dolor o sufrimiento que tienen los pacientes durante el ensayo.
- **Costos de Transición:** relacionado a los gastos de la investigación para la producción de nuevos tratamientos.

## 2.4. Ratio Incremental de Costo-Efectividad

Como se mencionó anteriormente, el Ratio Incremental de Costo-Efectividad (de ahora en adelante  $ICER$ ) es una herramienta que sirve para medir el incremento de los costos según el incremento en la efectividad al comparar 2 tratamientos. Así que al comparar el tratamiento 1, supongamos tratamiento alternativo, contra el tratamiento 0, tratamiento de control, estaremos calculando  $ICER_{1,0}$ .

Sea  $\gamma_i$  y  $\epsilon_i$  el costo y la efectividad asociados al tratamiento  $i$ , podemos ver el incremento del costo cómo  $\Delta\gamma_{1,0} = \gamma_1 - \gamma_0$  y el incremento de la efectividad  $\Delta\epsilon = \epsilon_1 - \epsilon_0$ . Definimos el Ratio Incremental de Costo-Efectividad en la ecuación 1:

$$ICER_{1,0} = \frac{\Delta\gamma}{\Delta\epsilon} \quad (1)$$

Vemos que el  $ICER_{1,0}$  es el aumento del costo por aumentar en una unidad la efectividad.

Como principalmente estaremos trabajando con muestras de la población objetivo, no podremos calcular el  $ICER_{1,0}$ , sino una estimación del mismo, que indicaremos  $\widehat{ICER}_{1,0}$ , y para su cálculo debemos hacer una estimación de los costos y la efectividad de los tratamientos, para lo que usaremos los costos y la efectividad promedio ( $\bar{c}$  y  $\bar{e}$ ) de cada uno de los tratamientos, así el cálculo de  $\widehat{ICER}_{1,0}$  es:

$$\widehat{ICER}_{1,0} = \frac{\bar{c}_1 - \bar{c}_0}{\bar{e}_1 - \bar{e}_0} \quad (2)$$

Debemos observar que el valor del  $\widehat{ICER}_{1,0}$  puede ser positivo o negativo según distintos factores, por lo que no podemos tomar cómo referencia un solo valor para decidir sobre los tratamientos, hay que poder interpretarlos bien.

$$\widehat{ICER}_{1,2} \begin{cases} < 0 & \bar{c}_1 > \bar{c}_2 \text{ y } \bar{e}_1 < \bar{e}_2 \\ < 0 & \bar{c}_1 < \bar{c}_2 \text{ y } \bar{e}_1 > \bar{e}_2 \\ > 0 & \bar{c}_1 > \bar{c}_2 \text{ y } \bar{e}_1 > \bar{e}_2 \\ > 0 & \bar{c}_1 < \bar{c}_2 \text{ y } \bar{e}_1 < \bar{e}_2 \end{cases} \quad (3)$$

Vemos que cómo se decía anteriormente, el valor del ratio incremental puede ser negativo ó positivo según distintos factores. Por ejemplo, si los costos promedios del tratamiento 0 son más bajos que los del tratamiento 1, y la efectividad del tratamiento 0 es mayor que la efectividad del tratamiento 1, el  $\widehat{ICER}_{1,0}$  será negativo, pero si los costos del tratamiento 0 son más altos que del tratamiento 1, y la efectividad del tratamiento 1 es mayor que la del tratamiento 0 también tendremos un valor negativo de  $\widehat{ICER}_{1,0}$ , y es evidente que en estas dos situaciones se deben tomar medidas opuestas, pero ambas tienen igual signo.

Es por esto, que al valor del  $\widehat{ICER}_{1,0}$  lo acompañamos de una representación gráfica para saber en qué situación nos encontramos, a esta representación la llamamos “Plano Costo-Efectividad” la podemos ver en el gráfico 1. En el eje horizontal de nuestro plano encontraremos  $\Delta\epsilon$ , el incremento de la efectividad, y en el eje vertical tendremos  $\Delta\gamma$ , el incremento de los costos. Además, veremos que el plano está dividido en dos partes por una recta que pasa por el origen y tiene pendiente positiva  $\mathbf{R}$ , esta recta nos divide el plano en las situaciones en las que elegiremos el tratamiento 0 y en las que elegiremos el tratamiento 1. Este valor de  $\mathbf{R}$  representa la disponibilidad a pagar por una unidad extra de efectividad.

En nuestro plano, la zona coloreada en celeste, nos marca las situaciones en dónde elegiremos el tratamiento alternativo frente al tratamiento de control. Se nota que en el cuadrante 4 (abajo a la derecha ó al Sur-Este), sube la efectividad y baja el costo, por lo que el resultado es inmediato. Mientras que en los cuadrantes 1 y 3 (arriba a la derecha y abajo a la izquierda respectivamente), debemos estar por debajo de la línea con pendiente  $\mathbf{R}$ . Para el cuadrante 1, esto se cumple cuando  $\widehat{ICER}_{1,0} < R$  mientras que en el cuadrante 3 cuando  $\widehat{ICER}_{1,0} > R$ . Por último, en el cuadrante 2 nunca optaremos por el tratamiento alternativo debido a que aumentan los costos y baja la efectividad.

Además, cuando estamos en el cuadrante 4, en donde el tratamiento 1 (alternativo) tiene mayor efectividad y menor costo que el tratamiento 0, podemos decir que el tratamiento 0 es **dominado** por el tratamiento 1. Mientras que en el cuadrante 2, en dónde el tratamiento 0 tiene mejores resultados en costo y efectividad que el tratamiento 1, este último es **dominado** por el tratamiento 0.

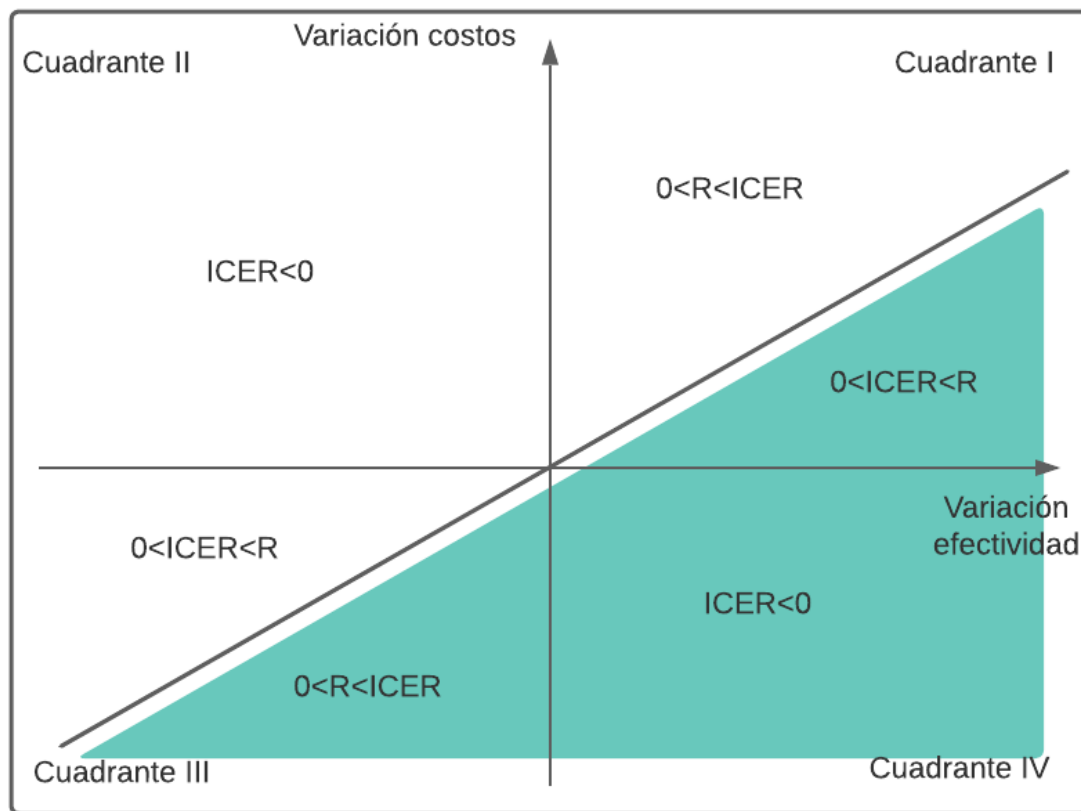


Figura 1: Plano Costo-Efectividad *elaboración propia*

#### 2.4.1. Aplicación Análisis Costo-Efectividad en dos tratamientos

En esta sección usaremos un ejemplo del libro de Elías Moreno “*Bayesian Cost-Effectiveness Analysis of Medical Treatments*”(tabla 1), en dónde tenemos los costos y la efectividad promedio de dos tratamientos. (Moreno 2019)

	Tratamiento 1	Tratamiento 0
Costo Promedio	7302.70	7142.28
Efectividad Promedio (QALY's)	0.4024	0.3958

Tabla 1: Ejemplo 1

En el ejemplo obtenemos un incremento del costo de \$160,42 y un aumento de la efectividad de 0,0066 QALY'S al pasar del tratamiento 0 al tratamiento 1. De esta forma

$\widehat{ICER}_{1,0} = \$24306,06$ , es decir, por cada año de vida extra ajustado por la calidad, se tiene un costo de \$24306.

En este ejemplo, si la disposición a pagar es de \$20000 por una unidad extra de efectividad, no se estaría cambiando al tratamiento 1, pero para un R de \$25000 si.

#### 2.4.2. Comparación de más de dos tratamientos

Ahora supongamos que debemos comparar 5 tratamientos, que todos tienen mayores costos frente a la alternativa de no hacer nada, y también mayor efectividad.

El concepto de **dominancia** mencionado anteriormente nos permitirá descartar algunos tratamientos más rápidamente para poder facilitar nuestro análisis. Haremos un gráfico en el plano de los distintos tratamientos, teniendo la efectividad en el eje de las  $x$ , y los costos en el eje de las  $y$ . Luego, si el tratamiento “W” tiene mayor efectividad y menores costos que “V”, el tratamiento “V” es dominado por “W”, por lo que podemos descartar a “V” como nuestra mejor opción. Luego, podemos estar frente a casos en los que no haya una dominancia clara, pero si que un tratamiento tenga mayores costos que uno, y menor efectividad que otro. Como es el caso del tratamiento “Y”, que tiene mayor costo que “X” pero mejor efectividad, y menor costo que “Z” y menor efectividad. En este caso decimos que hay una **dominancia extendida** de “X” y “Z” sobre el tratamiento “Y”, porque en la recta que une a ambos tratamientos, hay combinaciones de ambos tratamientos que **domina** al tratamiento “Y”. Esto se ve en el gráfico de “Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care” de M.Gray (Gray 2011).

Cuando hablamos de dominancia extendida, hay que notar que los tratamientos son mutuamente excluyentes en un paciente, pero no en la población. Para decir existe dominancia extendida de “X” y “Z” sobre “Y” asumimos que en la misma población se puede estar aplicando a una parte de la población el tratamiento “X” y a otra parte el tratamiento “Z”, obteniendo mejores resultados que para el tratamiento “Y”. La recta que une los puntos “X” y “Z” es nuestra frontera de costo-efectividad.

Veamos el ejemplo del libro de Gray 2011, para realizar este análisis. Se propone ordenar los tratamientos de forma creciente por sus costos, y luego vamos a ir comparando cada tratamiento con el siguiente de mayor costo, para poder ir eliminando opciones, y poder construir nuestra frontera costo-efectividad.

Tratamiento	Costos	QALY's	$\Delta_c$	$\Delta QALY$	ICER
A	0	0	-	-	-
B	\$10.000	0,4	\$10.000	0,4	\$25.000
C	\$22.000	0,55	\$12.000	0,15	\$80.000
D	\$25.000	0,5	\$3.000	-0,05	Dominado
E	\$40.000	1	\$15.000	0,5	\$30.000

Se elimina el tratamiento D por ser Dominado por C

Tratamiento	Costos	QALY's	$\Delta_c$	$\Delta QALY$	ICER
A	0	0	-	-	-
B	\$10.000	0,4	\$10.000	0,4	\$25.000
C	\$22.000	0,55	\$12.000	0,15	Dominancia Extendida
E	\$40.000	1	\$18.000	0,45	\$40.000

Se elimina el tratamiento C por estar dominado por B y E

Tratamiento	Costos	QALY's	$\Delta_c$	$\Delta QALY$	ICER
A	0	0	-	-	-
B	\$10.000	0,4	\$10.000	0,4	\$25.000
E	\$40.000	1	\$30.000	0,6	\$50.000

Tabla 2: Ejemplo Varios Tratamiento M.Gray

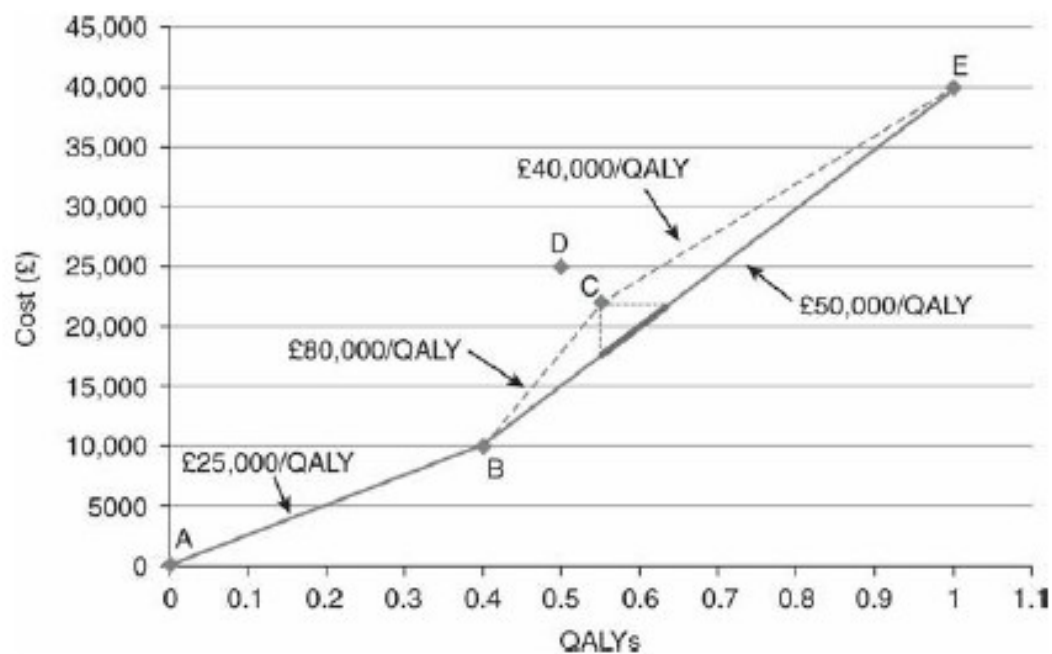


Figura 2: Plano QALY-Costo de varios tratamientos fuente: M.Gray (2013)



## 2.5. Incremento del Beneficio Neto

El Incremento del Beneficio Neto ( $INB$ ) busca mejorar el  $ICER$  en el sentido de que es más fácil de interpretar, con valores positivos ya podemos tomar una decisión. Pero para esto es necesario haber fijado el valor de  $R$  previamente.

$$INB_{1,0} = R(\epsilon_1 - \epsilon_0) - (\gamma_1 - \gamma_0) = R\Delta\epsilon - \Delta\gamma \quad (4)$$

El  $INB$  está expresado en términos monetarios, dado que los costos lo están,  $R$  también lo está, y multiplica la efectividad que no tiene ninguna unidad de medida particular. Si la diferencia en la efectividad de un tratamiento a otro, multiplicada por la voluntad a pagar por cada unidad de efectividad extra, supera la diferencia de los costos, se cambiará de tratamiento.

Al igual que en el  $ICER$  podemos tener la estimación de  $INB$  usando los costos y la efectividad promedio.

$$\widehat{INB}_{1,0} = R(\bar{e}_1 - \bar{e}_0) - (\bar{c}_1 - \bar{c}_0) \quad (5)$$

Vemos que ahora, el  $\widehat{INB}$  es una combinación lineal de parámetros que podemos estimar, y no es una fracción como lo era el  $\widehat{ICER}$ , podemos calcular facilmente la esperanza y la varianza de  $\widehat{INB}$ .

$$\mathbb{E}(\widehat{INB}_{1,0}) = R(\epsilon_1 - \epsilon_0) - (\gamma_1 - \gamma_0) \quad (6)$$

$$\mathbb{V}(\widehat{INB}_{1,0}) = \sum_{i=0}^1 (R^2\sigma_{e_i}^2 + \sigma_{c_i}^2 - 2R\rho_i\sigma_{c_i}\sigma_{e_i})/n_i \quad (7)$$

En donde la  $\mathbb{V}(\widehat{INB})$  se puede estimar con el estimador de la varianza ( $\widehat{\mathbb{V}(\widehat{INB})}$ ) sustituyendo los desvíos ( $\sigma$ ) por los desvíos muestrales  $s$ , y la correlación ( $\rho$ ) por la correlación muestral  $r$ .

Luego podemos pasar a construir la curva de aceptación de costo-efectividad, la misma mide la probabilidad de que  $INB_{1,0}$  sea positivo para distintos valores de  $R$ , esto es  $P(\widehat{INB}_{1,0} > 0)$ . Para valores de  $R$  bajos, cuando la disposición a pagar por una unidad más de efectividad es baja, la probabilidad de que  $\widehat{INB}_{1,0}$  sea positivo es muy baja, y para valores altos de  $R$ , tiende a 1.

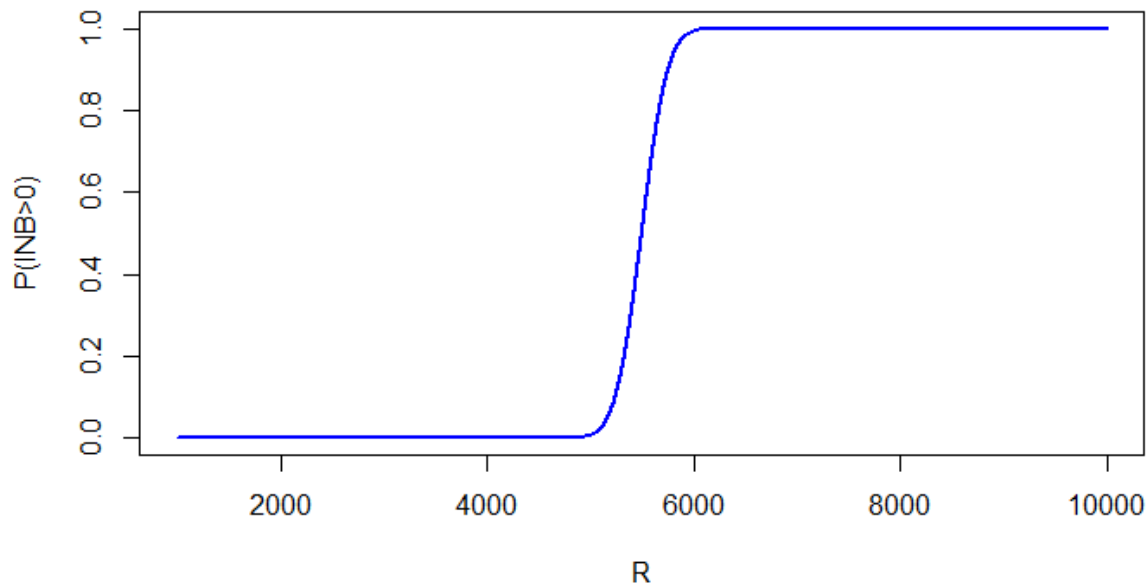


Figura 3: Curva de Aceptación

## 2.6. Determinación del valor de “R”

Una de las interrogantes que nos queda al momento es cómo determinamos el valor máximo que estamos dispuesto a pagar por una unidad extra de efectividad, lo que anteriormente denominamos “**R**”, que en alguna biografía se puede encontrar como  $\lambda$ . En algunos casos, se suele seguir una “*regla de Oro*”, pero puede ser muy subjetiva, otros mecanismos utilizan los métodos de preferencias relevadas o preferencias declaradas, que se detallan en la sección 2.8.1, cuando se introduce el Análisis Costo-Beneficio.

En Kaplan y Bush 1982 se bazan en su conocimiento sobre el sistema de salud de los Estados Unidos y la literatura existente sobre Costo-Efectividad para crear 3 categorías para la disposición a pagar por año de vida con calidad ganado (**QALY**). La primer categoría es de valores de “**R**” menores a \$20.000 (20 mil dólares), que se consideran costo efectivos, la segunda entre \$20.000 y \$100.000, considerados posiblemente controversiales pero pueden ser justificados, y por último, valores de “**R**” mayores a \$100.000 que se consideran cuestionables. (que a valores de 2023 serían \$63.000 y \$315.000 los límites de las categorías)

Estos valores se espera que cambien según los presupuestos de los países, a menor presu-

puestos, los valores de “R” serán más chicos. Algunas lecturas sugieren que la disposición máxima a pagar por cada unidad extra de QALY depende del PBI per capita de cada país (PBIp/c). La Organización Mundial de la Salud sugiere que los tratamientos con un ICER menor al PBIp/c son altamente “Costo-Efectivos”, entre PBIp/c y  $3 \times PBIp/c$  se consideran “Costo-Efectivos” y aquellos con un ICER mayor a  $3 \times PBIp/c$  se consideran no “Costo-Efectivos”. Por lo que, por ejemplo, en Etiopía que en 2022 tenía un  $PBIp/c = \$1,000$ , aquellos tratamientos que tienen un costo mayor \$3,000 por QALY ganado (año de vida ajustado por calidad) se consideran NO “Costo-Efectivos”, mientras que en la mayoría de los países se considera altamente “Costo-Efectivo”.

## 2.7. Intervalos de Confianza

Los resultados anteriores motivan la necesidad de obtener intervalos de confianza para los parámetros estimados, y así poder tener un intervalo de confianza para el  $INB$ , que es lo que guiará las decisiones.

En esta sección abordaremos brevemente los métodos frecuentistas y de bootstrap para hacer intervalos de confianza de las estimaciones, más adelante se presentarán métodos bayesianos con el mismo fin, junto a los beneficios de estos.

### Aproximación Frecuentista

Resulta claro que lo que estuvimos estimando hasta ahora, los costos y las medidas de efectividad de los tratamientos eran parámetros para poder construir el  $ICER$  y el  $INB$ . Hasta ahora se estuvieron tomando las medias muestrales como la representación de este parámetro, pero no teníamos herramientas para hacer los intervalos de confianza (Moreno 2019). En esta sección, supondremos conocidas las distribuciones de los costos y efectividad, y con herramientas básicas de inferencia estimaremos los parámetros de interés, y un intervalo de confianza para estos dada la muestra. La principal herramienta que utilizaremos es la función de verosimilitud, que está en función del parámetro que se desea estimar, y se toma como estimación del parámetro el valor para el cuál se maximiza la función de verosimilitud.

Teniendo la función conjunta de la muestra  $f(x | \theta)$ , cómo supondremos que las muestras son independientes, nuestra función conjunta será el producto de las funciones de cada individuo.

$$f(x | \theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i | \theta) \quad (8)$$

Obteniendo también nuestra función de verosimilitud  $\ell_x(\theta)$  que depende de  $\theta$ .

$$\ell_x(\theta) = \prod_{i=1}^n f(x_i | \theta) \quad (9)$$

Nuestro interés es encontrar el  $\theta$  que maximice esa función, y ese será nuestra estimación puntual, como se mostrará a continuación, si estamos trabajando con una función conocida en que  $\theta$  corresponde a la esperanza de la variable aleatoria, la estimación puntual corresponderá con la media de la muestra.

### *Ejemplo: Distribución Normal*

Supongamos que los costos se distribuyen Normal, con media  $\mu$  y varianza  $\sigma^2$ , esto es:  $X \sim N(\mu, \sigma^2)$ , la función de verosimilitud será:

$$\ell_x(\mu, \sigma) = \sigma^{-n} \exp\left\{-\frac{ns^2}{2\sigma^2}\right\} \exp\left\{-\frac{n(\bar{x} - \mu)}{2\sigma^2}\right\} \quad (10)$$

Con  $\bar{x} = \sum_{i=1}^n x_i/n$  y  $ns^2 = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$ , donde  $\bar{x}$  es el estimador de máxima verosimilitud de  $\mu$  y  $s^2$  el de  $\sigma^2$ .

Luego, como la variable aleatoria tiene distribución Normal, también lo tiene su media, entonces  $\bar{x} \sim N(\mu, \sigma^2/n)$ , por lo que nos basta con determinar el nivel de confianza que deseamos en los parámetros para calcular un intervalo de confianza.

Si queremos trabajar con una confianza de un 95 % en la estimación de cada parámetro, esto es, un error máximo de un 5 % ( $\alpha = 0,05$ ), el intervalo de confianza del costo del tratamiento  $i$  nos queda:

$$IC_{(1-\alpha/2)100\%}(\gamma_i) = [\bar{c}_i - Z_{1-\alpha/2}\sigma_{\gamma_i}/\sqrt{n_i}, \bar{c}_i + Z_{1-\alpha/2}\sigma_{\gamma_i}/\sqrt{n_i}] \quad (11)$$

Es un intervalo centrado en la estimación puntual  $\bar{c}_i$ , en donde  $Z_{1-\alpha/2}$  es el valor para el cual una normal estandar (esperanza 0 y varianza 1) acumula  $1 - \alpha/2$  de probabilidad.

Luego, cambiando  $\sigma_{\gamma_i}$  por  $s_{c_i}$  obtenemos una estimación del intervalo de confianza.

Además, se puede aplicar el mismo resultado para la efectividad de los tratamientos, y obtener intervalos de confianza para  $\epsilon_i$ , y también se pueden utilizar distintas distribuciones en vez de la Normal obteniendo resultados parecidos.

## **Simulaciones**

Con una lógica parecida a la utilizada en el caso anterior, a partir de los datos obtenidos podemos hallar una distribución teórica para la variación de los costos y de la efectividad (puede ser Normal o no), y estimar los parámetros a partir de los datos obtenidos. Para conocer la distribución teórica podemos ver la forma del gráfico de la densidad y tal vez darnos cuenta de cómo puede ser la forma funcional.

Una vez hallada la distribución y la estimación de los parámetros de las variaciones del costo y la efectividad simularemos  $S$  valores de cada una de las distribuciones ( $S$  puede ser por ejemplo  $S = 1000$ ), por lo que a cada pareja de simulación le corresponderá un *ICER* simulado, por lo que tendremos  $S$  valores de ICER. Para poder estimar los intervalos de confianza alcanzará con hallar los cuantiles según el nivel de confianza que deseemos.

Además, ayuda mucho graficar las parejas de  $\Delta_\epsilon$  y  $\Delta_\gamma$  en el plano, y poder ver la proporción que tenemos por debajo de nuestra frontera de aceptación. Como se muestra en el gráfico a continuación, con los datos disponibles en la librería *BCEA* donde se desea evaluar la implementación de una cierta vacuna o no. (el código para el gráfico se puede encontrar en el archivo "costo\_efectividad.R" en el link de OSF presentado al principio del documento.)

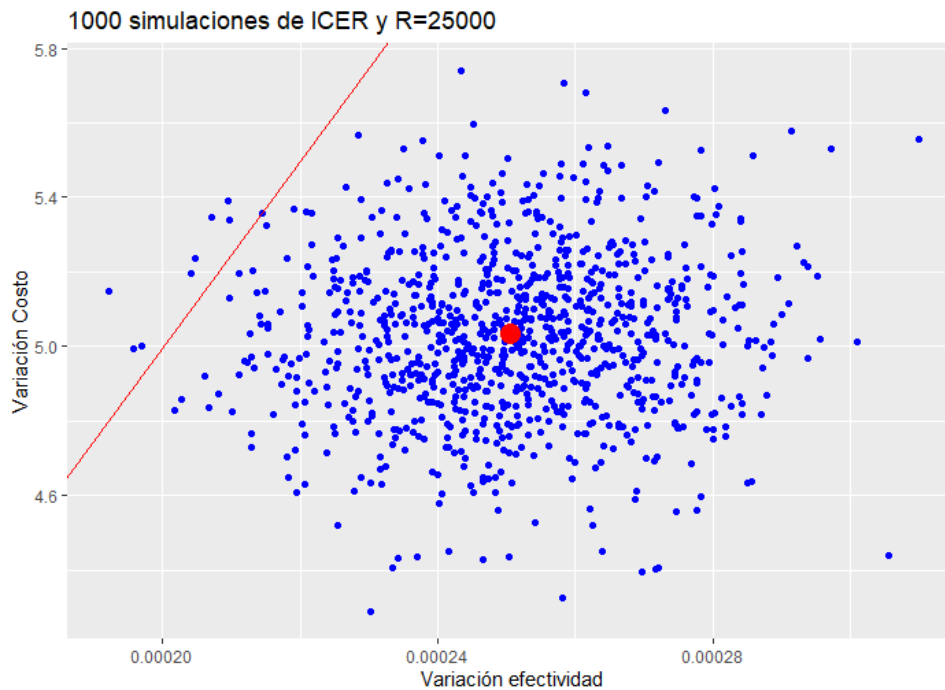


Figura 4: Diferencia de efectividad y costos halladas en mil simulaciones

En este caso se supuso una distribución para la efectividad de la forma  $\Delta_\epsilon \sim N(\bar{e}_1 - \bar{e}_0, \frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_0^2}{n_0})$  donde el sub-índice 1 indica que son los datos de vacunación y el sub-índice 0 para los datos sin vacunación. El mismo procedimiento se siguió para la distribución de los costos.

Por último, también podemos hallar la curva de aceptación del nuevo tratamiento, para esto, para distintos valores de  $\mathbf{R}$  iremos calculando la proporción de simulaciones que tienen **ICER** menor al valor de  $\mathbf{R}$ , observando que a mayor valor de  $\mathbf{R}$ , más proporción de ICER's simulados van a estar por debajo.

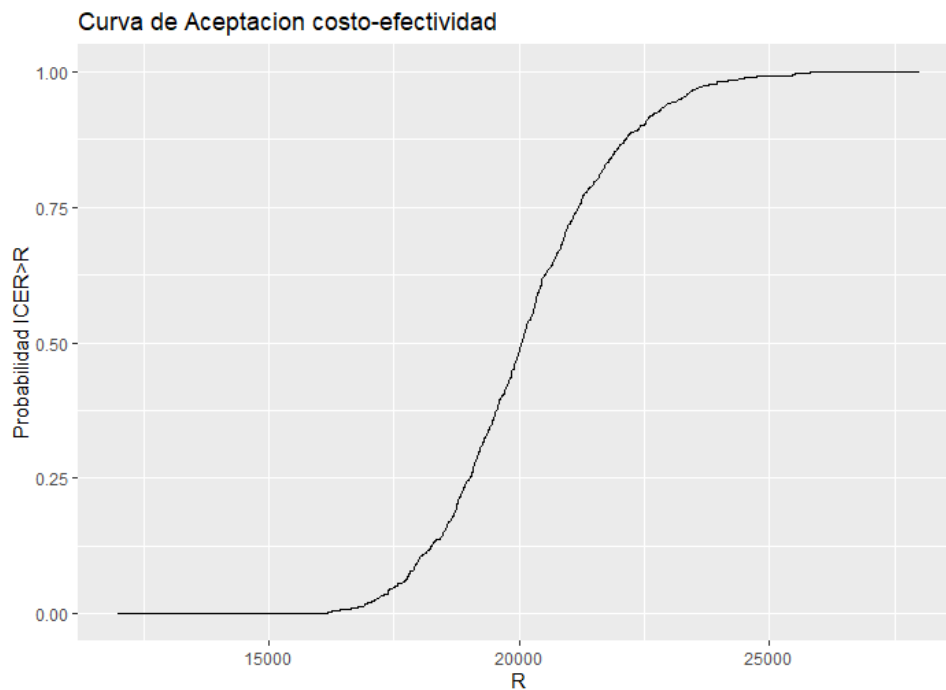


Figura 5: Curva de Aceptación

### Método de Bootstrap No Paramétrico

El bootstrap en general, toma a la muestra cómo la población, y re-muestra nuevamente, repitiendo el proceso muchas veces de forma computacional, para poder estimar una estimación del parámetro de interés, la varianza e intervalos de confianza. Nosotros estaremos utilizando el bootstrap para estimar la variación de la efectividad y la variación

de los costos, y sus respectivos intervalos de confianza. Con estas estimaciones podremos graficar en el plano costo-efectividad tantos puntos como iteraciones hallamos hecho, representando estos puntos una pareja  $(\Delta\epsilon, \Delta\gamma)$  de una iteración.

Willan y Briggs 2006 proponen que se hagan  $B$  pasos, y en cada paso del bootstrap el tamaño de muestra de cada tratamiento sea igual a la cantidad de pacientes en cada tratamiento, pero al ser muestras con reemplazo, seguramente habrá muestras en que se repitan algún paciente y otro no salga.

Luego, para cada muestra tendremos  $(\hat{\Delta}_{ei}, \hat{\Delta}_{ci})$  y también tendremos  $\widehat{ICER}_i$ , y fijado un  $R$  podremos tener también  $\widehat{INB}_i$  así como un estimador de la varianza y un intervalo de confianza.

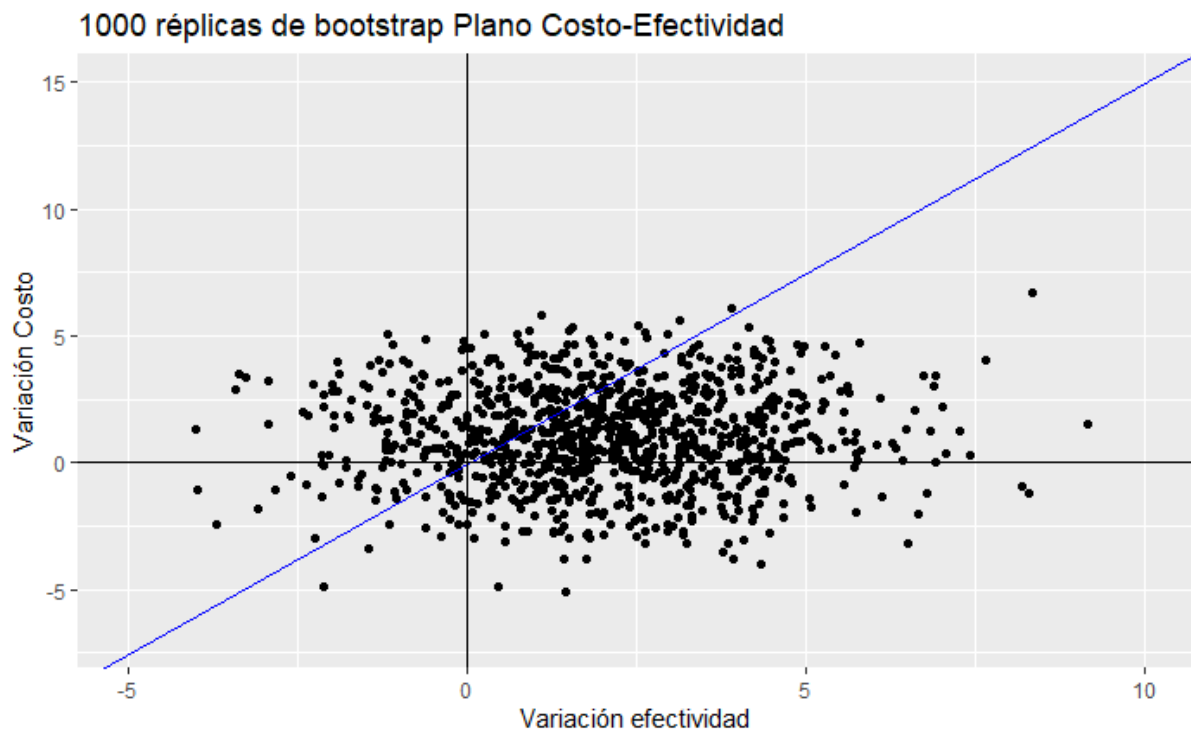


Figura 6: Representación de los ICER's para 1000 muestras obtenidas con bootstrap

El gráfico presentado en figura 6 no fue obtenido precisamente con el método de bootstrap, se hicieron mil simulaciones de dos normales, es meramente representativo.

Los intervalos de confianza basados en normalidad para el  $ICER$  tienen serios problemas, ya que al ser un ratio, se vuelve muy inconsistente para valores de  $\Delta_e$  muy cercanos a 0.

Se propone trabajar con intervalos de confianza contruidos con el método de los percentiles, que además generan resultados consistentes para los tomadores de decisiones y replicables para el *INB* y la curva de aceptación.

## 2.8. Otros Análisis Económicos en Salud

Como se menciona anteriormente, el análisis de costo-efectividad es el método más usado para la evaluación económica, pero no es el único, también existe el análisis costo-beneficio, minimización de costos. En esta sección buscaremos dar al lector una breve introducción sobre estos métodos.

### 2.8.1. Análisis Costo-Beneficio

El Análisis Costo-Beneficio comunmente se lo relaciona con la teoría estandar económica del "Bienestar Social", donde el Bienestar Social se calcula como la suma de los bienestares individuales (Gray 2011). El presupuesto debe ser asignado de forma tal que se maximice el bienestar social.

Para la realización del Análisis Costo-Beneficio es necesario tener los resultados de los tratamientos medidos en unidades monetarias, el principal problema radica en obtener una estimación del valor monetario del beneficio social alcanzado por cada una de los tratamientos (Soto Álvarez 2012).

Una de las principales ventajas de aplicar este método es que se puede comparar dos tratamientos en los que sus resultados miden variables distintas, es decir, su efectividad está medida en distintas medidas. Por ejemplo, si debemos destinar un presupuesto limitado en tratamientos para distintas enfermedades, como un tratamiento para el cáncer de mama y otro contra el VIH, si logramos expresar los resultados en términos monetarios para el bienestar social podremos hacer un análisis costo-beneficio.

La necesidad de expresar en términos monetarios los resultados de un tratamiento ha llevado a que esta técnica no sea muy aplicada.

### Valoración Económica de los resultados

Estos análisis buscan estimar el monto que los pacientes estarían dispuestos a pagar por mejorar su estado de salud, (mitigar dolores, reducir el estrés) o el valor con el que habría de compensarlos por empeorar su estado de salud. Inicialmente se utilizaban los costos que suponían la pérdida de productividad por la enfermedad, y no se consideraba la salud en si misma y los costos asociados a actividades no remuneradas. Por lo que este análisis mostraba muchas deficiencias.



Uno de los métodos utilizados son los "Métodos de Preferencias Económicas", que utilizan encuestas sobre el comportamiento y los intereses frente a distintas situaciones hipotéticas para poder estimar la disposición a pagar de los individuos para mejorar su estado de salud frente a distintas situaciones, o el valor por el que espera se compensado por no recibir los beneficios del tratamiento. La encuesta debe constar con información socio-económica del entrevistado para poder validar los resultados, también se deben presentar los resultados previstos para el tratamiento y los posibles efectos adversos.

Un problema de esta metodología es que se están presentando situaciones hipotéticas, y puede generar sesgos en las respuestas. Como el sesgo hipotético y el estratégico, el primero refiere a la clara diferencia entre una situación hipotética y una real, ya que en caso de necesitar efectivamente un tratamiento podría estar dispuesto a pagar más del que se creía. El segundo tipo de sesgo refiere a la creencia de que podría llegar a necesitar de ese tratamiento, y si responde un valor bajo podría influir sobre el costo final, y así pagar menos de lo que estaría dispuesto en caso de necesitarlo efectivamente (Soto Álvarez 2012).

Otro problema son los asuntos éticos, y la incomodidad de los encuestados a responder en cuanto a la valorización que hacen a aspectos cómo la discapacidad o el derecho a acceder a la salud.

Otra opción, bastante más simple, es conocer los costos asociados a la prevalencia de determinada enfermedad, y las probabilidades de contraerla. Para esto sigamos el ejemplo del libro *Bayesian Methods In Health Economics*, de *Gianluca Baio* (Baio 2013), que plantea la administración de una vacuna para niños, (hipotéticamente 100 % efectiva), y los dos tratamientos posibles es aplicarlo solo a los niños de la escuela, o también a los liceales. Se asume en caso de contraer la enfermedad, se deberá tener una semana de hospitalización a costo  $h$ .

Se presenta la siguiente tabla 3 con el tamaño de la población escolar  $N_1$  y liceal  $N_2$  y las probabilidades de contraer la enfermedad  $\rho_1$  y  $\rho_2$  para cada población. El costo de administración de cada vacuna  $v$  es \$12, y el costo de hospitalización  $h$  por una semana es \$700

	Escolares (1)	Liceales (2)
Tamaño población (N)	4.093.710	3.252.140
Probabilidad de enfermar ( $\rho$ )	0.1427	0.0548

Tabla 3: Ejemplo 2

Entonces, nuestro tratamiento 1, que es aplicarle la vacuna solo a los niños en edades escolares tiene un costo  $c_1 = v \times N_1 = \$49124520$ , y el costo del tratamiento 2, que es aplicarle la vacuna a ambas poblaciones sería  $c_2 = v \times (N_1 + N_2) = \$88150200$

Luego, la parte de los beneficios podemos verla como el ahorro que supone tener a la población inmunizada, en el sentido de que no se tendrá el costo de hospitalización porque no habrá población que contraiga la enfermedad.

El beneficio de aplicar el tratamiento 1 será  $b_1 = h \times N_1 \times \rho_1 = \$408920692$  y el beneficio del tratamiento 2 es  $b_2 = h \times (N_1 \times \rho_1 + N_2 \times \rho_2) = \$533672790$ .

Luego, el beneficio neto de cada tratamiento lo calculamos como la resta de los beneficios menos los costos,  $BN_1 = b_1 - c_1 = \$359796172$  y  $BN_2 = b_2 - c_2 = \$445522590$ , por lo que el tratamiento 2, de vacunar a los estudiantes de escuela y liceo es el que produce el mayor Beneficio Neto.

### 2.8.2. Análisis Costo-Utilidad

El Análisis de Costo-Utilidad se suele ver como un caso puntual del Análisis de Costo-Efectividad, en donde comparamos dos tratamientos según los años de vida ganados, ajustados por la calidad, lo que en la sección 2.3 se presentó como **QALY (Quality-adjusted life years)**, que son los años de vida ganados, multiplicados por **HRQL (Health-related quality life)**.

Una de las principales ventajas de la utilización del **QALY** es que se le da importancia a la calidad de vida de los pacientes, obteniendo iguales resultados un paciente que gana 10 años de vida con una calidad de 0.5 que un paciente que gana 5 años de vida, con una calidad de 1 (óptima), comparar los valores de HRQL para cada tratamiento nos permite poder comparar los tratamientos en términos de "salud".

En este caso, la "utilidad" hace referencia a la preferencia de los pacientes por un estado de salud u otro, o a la calidad de vida recibida. La utilidad se ve reflejada por valores entre 0 y 1, donde 0 representa el peor estado de salud posible, y 1 el óptimo, estos valores pueden ser calculados aplicando los cuestionarios presentados anteriormente.

Para el tratamiento  $t$  podemos calcular la calidad de vida  $q$  en el momento  $j$  ( $q_{tj}$ ), como el promedio de la utilidad entre el momento  $j$ , y el momento  $j-1$ , por la fracción de años que hay entre  $j-1$  y  $j$ .

$$q_{tj} = \frac{u_{t(j-1)} + u_{tj}}{2} \delta_j \quad (12)$$

Donde  $\delta_j$  = tiempo entre  $j-1$  y  $j$ , medido en años.

En "*Bayesian Methods in Health Economics de Gianluca Baio*" (Baio 2013) tenemos un ejemplo donde se calcula la calidad de vida cada 6 meses durante dos años para dos

pacientes, uno de cada tratamiento, teniendo los tiempos  $j=1,2,3,4$ , y luego,  $e_t = \sum_{j=1}^4 q_{tj}$  es la efectividad para cada tratamiento.

	Inicio	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	Total
<b>Tratamiento 1</b>						
Utilidad	0.656	0.744	0.85	0.744	0.744	
QALY's		0.350	0.399	0.399	0.372	1,519
Costos		\$2.300	\$300	\$300	\$ 300	\$3.200
<b>Tratamiento 0</b>						
Utilidad	0.656	0.656	0.656	0.656	0.744	
QALY's		0.328	0.328	0.328	0.350	1,334
Costos		\$300	\$300	\$300	\$ 300	\$1.200

Tabla 4: Ejemplo 3 del libro Bayesian Methods in Health Economics

En el ejemplo vemos que se aplica la fórmula obtenida en (12) para calcular las QALY's en cada tramo de tiempo, por ejemplo  $q_{11} = (0,656+0,656)/2 \times 0,5$ , y por último obtenemos 1,519 de QALY's extra para el paciente del tratamiento 1 durante los dos años, y de 1.334 para el paciente del tratamiento 0, al costo de \$3.200 y \$1200 respectivamente. Luego, con la diferencia de QALY's promedio, calculada con el resto de los paciente obtenemos la diferencia de efectividad, y lo mismo para los costos. Para así poder calcular el  $ICER_{1,2}$  cómo ya se mostró anteriormente

## 2.9. Propuestas Planos de Efectividad con Frontera No Lineal

En este apartado pretendemos hacer una pequeña reflexión que surgió durante la investigación para este documento luego de haber leído bastante sobre el Plano Costo-Efectividad, el Ratio Incremental, y la disponibilidad a pagar.

En la simplificación de los problemas, cuando se compara la aplicación de un nuevo tratamiento vs el tratamiento actual, vemos que con el criterio aplicado con el ICER y el plano o con el INB se podía caer fácilmente en la disminución de la efectividad del tratamiento, por el incremento del beneficio (en el bienestar social), si bien se comprende la definición del bienestar social, que implica estar dispuesto a la renuncia de la efectividad por el implemento de un tratamiento más barato, por poder usar el dinero para otros fines, no pudimos dejar de lado que puede ser perjudicial que se pierda efectividad en los tratamientos, y al usar una frontera lineal, se veía que había iguales probabilidades de aumentar la efectividad que de disminuirla, por eso se plantean dos propuestas para la frontera de decisión del plano costo-efectividad que van en favor de los pacientes de interes para los tratamientos.

La primer propuesta, más sencilla, es que sea una función partida en función de  $\Delta\epsilon$ , con

distintas pendientes para valores negativos y valores positivos. Se propone valores de  $R$  y  $R'$ , tal que  $R' > R$ , entonces, para valores negativos de  $\Delta\epsilon$  se tiene una pendiente mayor que valores positivos, entonces se exige mayor ahorro por cada unidad de efectividad perdida, que la disponibilidad a pagar a por una unidad extra de efectividad.

$$\Delta\gamma = \begin{cases} R & \text{si } \Delta\epsilon > 0 \\ R' & \text{si } \Delta\epsilon < 0 \end{cases} \quad (13)$$

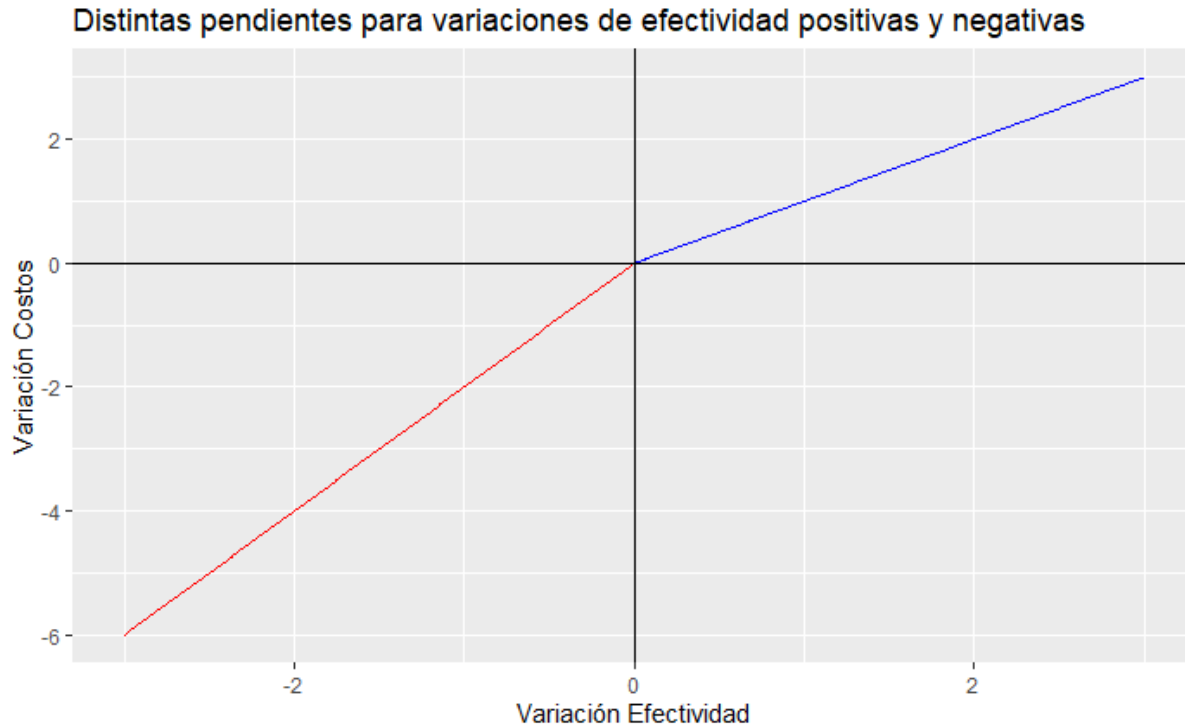


Figura 7: Representación de Plano Costo Efectividad con distintas pendientes de la frontera de aceptación

También presentaremos a continuación una frontera no lineal, que busca dar más probabilidad a aumentar, aunque sea un poco la efectividad, y para casos en los que se pierde efectividad, sigue el mismo razonamiento que la propuesta anterior. Lo negativo de este caso, es que el valor de  $R$  pierde poder de interpretación, aunque no cambie para valores positivos y negativos de la variación de efectividad. Se nota, que si se toma límites de  $\Delta\gamma - R * \Delta\epsilon$  tiende a 0 cuando  $\Delta\epsilon$  tiende a infinito

$$\Delta\gamma = \begin{cases} R\Delta\epsilon \times (e^{-\Delta\epsilon} + 1) & \text{si } \Delta\epsilon > 0 \\ R\Delta\epsilon \times (e^{\Delta\epsilon} + 1) & \text{si } \Delta\epsilon < 0 \end{cases} \quad (14)$$

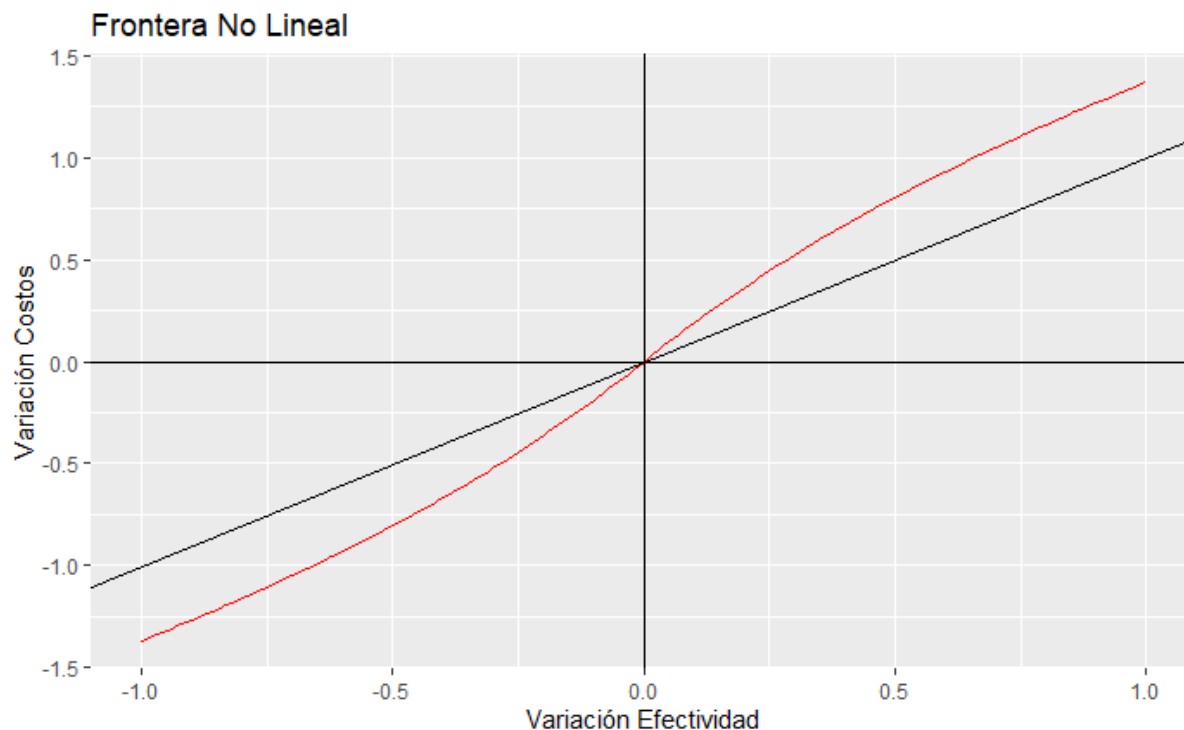


Figura 8: Representación de Plano Costo Efectividad con Frontera No Lineal

### 3. Fuentes de datos para los análisis económicos en salud

Los ensayos de control aleatorio son una fuente muy buena para poder comparar los resultados de uno o más tratamientos, pero las agencias regulatorias y la industria de la salud han sumado fuentes extra para mejorar el análisis, como los estudios observacionales. Pero frente a las limitaciones de estas fuentes de datos, debemos tener ciertos cuidados para agregar la información que nos pueden dar para nuestra evaluación. Gray 2011

Para el uso de fuentes de datos y evidencias alternativas podemos encontrar que existe cierta jerarquía. Una revisión sistemática y el meta-análisis sobre los resultados obtenidos en los ensayos de control aleatorios (RCT's por sus siglas en inglés) encabezan en primer lugar como la mejor fuente de resultados para la evaluación económica, seguido por estudios de cohortes, estudios de control y estudios transversales Alemayehu et al. 2017.

### 3.1. Ensayos de Control Aleatorio

Los ensayos de control aleatorio (RCT, por Randomized Control Trials) son los de mayor validez en cuanto a sus resultados, ya que logran que los resultados no se den por la causalidades que llevan a que participantes con similares características conocidas o desconocidas estén en el mismo grupo.

Nuestro principal resultado a observar es la diferencia entre el grupo de control y el grupo de tratamiento en el porcentaje de ocurrencia de cierto evento o el tiempo hasta la ocurrencia del mismo.

Para la evaluación de drogas, según la "Food and Drugs Administration" (Alemayehu et al. 2017) los RCT suelen estar separados en distintas fases, con distinta cantidad de pacientes por grupo en cada una '. En la fase 1 tenemos de 20 a 100 voluntarios durante algunos meses, y se busca ver los posibles efectos adversos que tiene la droga y cómo la droga es metabolizada. En la fase 2, que puede tener una duración de hasta 2 años, con algunos cientos de voluntarios, se obtienen datos preliminares de la eficacia comparada con el grupo de control, y se sigue observando posibles efectos adversos y la seguridad de la droga en el corto plazo. En la fase 3 participan de 300 a 3000 voluntarios durante 1 a 4 años, a veces de varios países, y busca confirmar los resultados obtenidos y coleccionar más información sobre la efectividad de los tratamientos a largo plazo. Por último, la fase 4 es luego de la aprobación de la FDA para la comercialización, busca seguir recopilando información sobre la seguridad y los resultados del tratamiento, y obtener recomendaciones para subgrupos de pacientes, cómo diferencias por sexo, o alguna otra característica que los identifique.

### 3.2. Estudios Observacionales

Nos referimos aquellos estudios observacionales a aquellos que no incluyen una posible intervención por parte del investigador. Estos estudios tienen Datos Reales (RWD, por Real World Data) que generan Evidencia Real (RWE, Real World Evidence), suelen ser más fáciles de implementar y tener menos costos. La evidencia puede ser obtenida de la información médica de los registros de salud de los hospitales que contengan registros médicos electrónicos y de facturación.

Los datos observacionales se basan sobre base de datos existentes, y nuestra metodología de trabajo variará según el interés de nuestro estudio en particular, algunos estudios observacionales pueden ser estudios de cohortes, estudios transversales o estudios de control de casos. (Alemayehu et al. 2017)

### 3.3. Ensayos Pragmáticos

Son los tipos de ensayos que más se acercan a nuestro interés para la evaluación económica en salud, mientras los ensayos de control aleatorio ocurren en condiciones experimentales, los ensayos pragmáticos son minimamente controlados, y sirven para medir la efectividad de los medicamentos, así como los costos, es considerado como un estudio observacional especial.

### 3.4. Meta-Análisis y Revisión Sistemática

Es la aplicación de métodos estadísticos para combinar los resultados obtenidos en distintos estudios y poder obtener conclusiones. El meta-análisis es usado para establecer una diferencia estadística en estudios que tienen resultados conflictivos, para desarrollar una estimación de la efectividad, para tener más información acerca de los daños, los beneficios y la magnitud de los efectos. Un buen trabajo de meta-análisis permite obtener conclusiones y evidencia más fuertes.

### 3.5. Búsqueda de Resultados y Costos

Edlin et al. 2015 Edlin (2015) sugiere el uso de algunas bases de datos de estudios médicos en la web, y también presenta ciertas recomendaciones para tener una búsqueda más efectiva. Existen algunas bases para las que se requieren de permisos institucionales o son pagas, pero entre las bases gratuitas se destaca *PubMed* que es la versión gratuita de MEDLINE (que pertenece a la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos), Embase, Cochrane Library y NHS Economic Evaluation Database.

Para facilitar nuestra búsqueda, nos sugieren que planteemos la pregunta sobre la que queremos obtener información, y extraigamos los conceptos claves, para buscar papers y documentos a partir de esto, los motores de búsqueda de la base de datos encontrará los documentos que coincida con todos los conceptos que ingresamos en nuestra búsqueda. Por ejemplo, si queremos buscar trabajos previos sobre el cáncer de mama, y nuestra pregunta es "¿Qué tan efectiva es la Herceptina en el cáncer de mama?", nuestras palabras claves serán **estudios de efectividad, cancer de mama y herceptina**. Si en nuestra base de datos existen 10.000 trabajos sobre estudios de efectividad, 3.000 sobre cancer de mama y 200 sobre herceptina, y solo en 30 trabajos habla de los 3 conceptos a la vez, obtendremos estos 30 trabajos con la información que estamos buscando.

Esta técnica se conoce como **PICO** por sus siglas en inglés (Patient Problem o Population, Intervention, Comparission y Outcomes), que consiste en ingresar en nuestra búsqueda el problema o la población de estudio, la intervención, los métodos de compara-

ción y los resultados, luego, usando el operador lógico "AND", buscará documentos que coincida en todo lo que se busca. Se debe tener en cuenta que hay veces que al mismo problema se le llama de diferentes maneras, o son cosas similares que nos puede interesar, cómo puede ser "cáncer" y "tumor", o "mama" y "pecho", por lo que podemos agregar el operador lógico "OR" para que nos encuentre cualquiera de las combinaciones de la siguiente manera (cáncer OR tumor)AND(mama OR pecho). A continuación podemos ver cómo sería la búsqueda y la cantidad de documentos que se encuentra en Cochrane Library para este ejemplo.

**Table 2.6** Search concepts and terms for effectiveness studies of Herceptin use in breast cancer

Search concept	(A) Breast cancer		(B) Herceptin	(C) Effectiveness studies
Search terms	Breast	Cancer*	Trastuzumab	Randomised controlled trial*
	Mammary	Neoplasm*	Herceptin	Placebo
		Tumor*	Herclon	Double blind*
		Carcinoma*		Review*
		Adenocarcinoma*		Meta-analysis*
		Malignan*		Observational
		Sarcoma*		Cohort*

Figura 9: Ejemplo "Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment" Richard Edlin, et.al

Por otro lado, para obtener resultados sobre los costos asociados a distintos tratamientos podemos recurrir a algunas de las mismas fuentes que se presentaron anteriormente en esta sección, pero antes, hagamos algunas salvedades sobre los detalles y las diferencias que pueden tener la presentación de los costos en las distintas bases de datos. Los costos asociados a un tratamiento en distintas partes del mundo deberán tener información tanto para la atención pública como para la atención privada, también se debe contar con los costos de tarifas médicas, los de testeo, de aplicación y de hospitalización. Cuanto más información tengamos y más detallada esté será mejor, para poder guiar nuestro análisis según nuestros intereses, ya que tal vez no nos interesa agregar algún costo para el análisis que estamos haciendo, o sabemos que el costo en un determinado rubro es considerablemente diferente al de la fuente de donde obtenemos los datos.

Algunas de las base de datos de donde podemos obtener datos sobre los costos son: BNF Drug Prices (que contiene precios de drogas en Reino Unido), Canadian Institute



Ovid MEDLINE(R) <1946 to September Week 1 2014>Search Strategy:

```

1  exp breast neoplasms/ (222893)
2  (breast adj5 (neoplasm* or cancer* or tumour* or tumor* or carcinoma* or
adenocarcinoma* or malignan* or sarcoma*)).ti,ab.(214346)
3  (mammary adj5 (neoplasm* or cancer* or tumour* or tumor* or carcinoma* or
adenocarcinoma* or malignan* or sarcoma*)).ti,ab.(26991)
4  or/1-3 [Breast Cancer] (281799)
5  trastuzumab.ti,ab.(4569)
6  herceptin.ti,ab.(1377)
7  herclon.ti,ab.(0)
8  or/5-7 [Trastuzumab] (5209)
9  randomized controlled trial.pt. (387973)
10 controlled clinical trial.pt. (89778)
11 randomized.ab. (283989)
12 placebo.ab. (150625)
13 clinical trials as topic/ (173007)
14 randomly.ab. (200735)
15 trial.ti. (123439)
16 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 (885427)
17 exp animals/ not humans/. (4009223)
18 16 not 17 [Cochrane RCT filter -precision maximising] (813525)
19 4 and 8 and 18 (835)

```

**Key**

Exp explode subject heading (searches additional, closely related but more specific terms)  
/ Medical Subject Heading (MeSH)

Adj 5 terms must be within 5 words of each other

\* truncated term identifying terms with the same stem

"..." searches for the two or more words within the quotation marks as a phrase

.ti, ab searches title and abstract

.ti searches title

.ab searches abstract

.pt searches publication type

Or/1-3 set combination 1 or 2 or 3

**Fig. 2.4** Clinical effectiveness of Herceptin for breast cancer search using Cochrane RCT filter (precision maximising)

Figura 10: Ejemplo "Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment"  
Richard Edlin, et.al

En la línea 19, vemos que se encontrar 835 documentos con nuestras especificaciones.

for Health Information (CIHI, con datos sobre los costos de procedimientos hospitalarios) y Cost effectiveness Registry

## 4. Métodos para Obtener Resultados sobre la efectividad

En esta sección se presentará cómo utilizar algunos conceptos relacionados al "Análisis de Supervivencia", para comparar la supervivencia de dos grupos, en nuestro caso, del grupo que estará con el tratamiento del control, y el grupo que estará con el tratamiento alternativo, y ver que datos nos pueden llegar a interesar de esto para nuestro análisis de costo-efectividad, luego también presentaremos el uso de tablas de mortalidad para la evaluación económica en salud, pero esto como un caso más general, en el que podemos tener particular interés de testear políticas públicas, con potencial alcance a toda la población.

### 4.1. Análisis de Supervivencia

En general, el análisis de supervivencia es un estudio para medir las probabilidades de 'falla' durante el tiempo, y por falla podemos pensar en el caso más genérico de fallecer, pero también nos puede interesar la ocurrencia de cierto evento, como puede ser tener un infarto al mio-cardio, sufrir un ACV o volver a fumar, pero en todos los casos, mientras el individuo no sufre uno de estos eventos, diremos que 'sobrevive'. Esto nos motiva a introducir el concepto de 'Función de Supervivencia' ( $S(t)$ ), que depende del tiempo, y no es más que la probabilidad de sobrevivir al tiempo  $t$ , es decir, siendo  $T$  el tiempo de falla, es la probabilidad de que  $T > t$  (Gray 2011).

$$S(t) = P(T > t)$$

Y como toda función de probabilidad, cumple que  $S(0) = 1$ , es decreciente y  $S(t) \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .

También contamos con una *función de riesgo* ( $h(t)$ ), que es la tasa instantánea de falla, al momento  $t$  dado que se sobrevivió hasta  $t$ .

$$h(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{P(t < T < t + \Delta t | T > t)}{\Delta t}$$

De todas formas, la anterior fórmula es meramente para presentarla, ya que en general trabajaremos con tiempos discretos (como meses o años) y tendremos formas más fáciles de hallar el riesgo para cada momento. Luego, podremos calcular el riesgo acumulado ( $H(t)$ ) al momento  $t$ , mediante integrales, o sumas, depende si estamos en casos continuos o discretos, desde el momento 0 al momento  $t$ .

$$H(t) = \int_0^t h(u)du \text{ ó } H(t) = \sum_{u=0}^t h(u)$$

Se puede observar que estas ecuaciones están relacionadas, de forma tal que  $H(t) = -L(S(t))$ , ó también  $S(t) = e^{-H(t)}$ . Luego, como esperamos que nuestros tratamientos tengan distinto comportamiento en los riesgos, esperamos ver diferencias en la función de supervivencia. (Para una explicación más detallada de este resultado se sugiere el libro 'Applied Analysis Survival Using R' de Dirk F. Moore Moore 2016)

### Modelos No Paramétricos

En primer lugar presentaremos los modelos no paramétricos, que no siguen una forma funcional, y solo se basan en los datos. En estos casos, tendremos funciones de supervivencia discretas, con saltos en cada momento de falla, por lo que el largo de los saltos dependerá de los momentos de fallas, a no ser que contemos las fallas todos los meses, o todos los años, ahí tendremos saltos de igual largo, con la salvedad de que no habrá salto si en un mes no ocurre una falla.

Nuestra función de supervivencia, al momento  $t$ , será el producto de las probabilidad de sobrevivir en cada uno de los momentos anteriores hasta el momento  $t$  incluido, así que teniendo las fallas ( $d_t$ ) y los individuos que pueden fallar ( $n_t$ ) en cada momento, nuestra función de supervivencia de *Kaplan-Meier* al momento  $t$  es:

$$S(t) = (1 - d_1/n_1)(1 - d_2/n_2) \cdots (1 - d_t/n_t)$$

$$S(t) = \prod_{t_i \leq t} (1 - \frac{d_i}{n_i})$$

Hay que tener cuidado con los valores de  $n_t$  en cada momento, ya que no necesariamente es igual al total de la población de estudio menos las muertes hasta el momento anterior. Ya que podemos tener datos censurados. Estos son individuos que no forman más parte de nuestro estudio (ya sea por fallecimiento u otro motivo) pero este fallecimiento no está relacionado con lo que estamos estudiando. Por ejemplo, si estamos testeando un medicamento para prevenir infartos al mio-cardio, y un individuo fallece en un accidente de tránsito, no forma más parte de nuestro estudio, pero el motivo de falla no es de nuestro interés.

En los datos que están en el archivo "SURVIVAL\_DATA.xlsx", sacados del libro Gray 2011, tenemos la opción de medir dos cosas distintas, por un lado, el tiempo de fallecimiento, para el cuál tenemos un seguimiento de 40 años, y no tenemos datos censurados, y por otro lado el tiempo de ocurrencia de un cierto evento, que nosotros supondremos que

es un ataque al corazón, y podemos suponer que son personas "propensas" a sufrir uno, estos asuntos no son el centro de interés de esta sección. Además tenemos información de la edad y el sexo de los individuos (que más adelante en esta sección nos será útil), y un identificador de a que grupo pertenece (toma valores 0 y 1), esta variable es la que nos interesará por ahora.

orden	tiempo	censura	trat
1	0.03	1	0
2	0.10	0	0
3	0.12	1	1
4	0.15	1	1
5	0.28	1	0
6	0.68	1	0

Tabla 5: primeras 6 fallas (censura = 1) ó censuras (censura = 0)

En el archivo "asuntos\_supervivencia.R", calculamos las funciones de supervivencia para dos grupos, con distintos tratamientos, y sus intervalos de confianza, generando el gráfico 11. Nuestro valor de interés será la esperanza de vida en cada uno de los grupos, calculada cómo el área abajo de cada uno de los gráficos, que al ser gráficos partidos, es la suma de rectángulos, con base igual a la diferencia entre dos tiempos consecutivos, y altura igual a la supervivencia del primero de esos tiempos, ya que la función de supervivencia al ser una distribución de probabilidad, es continua por la derecha.

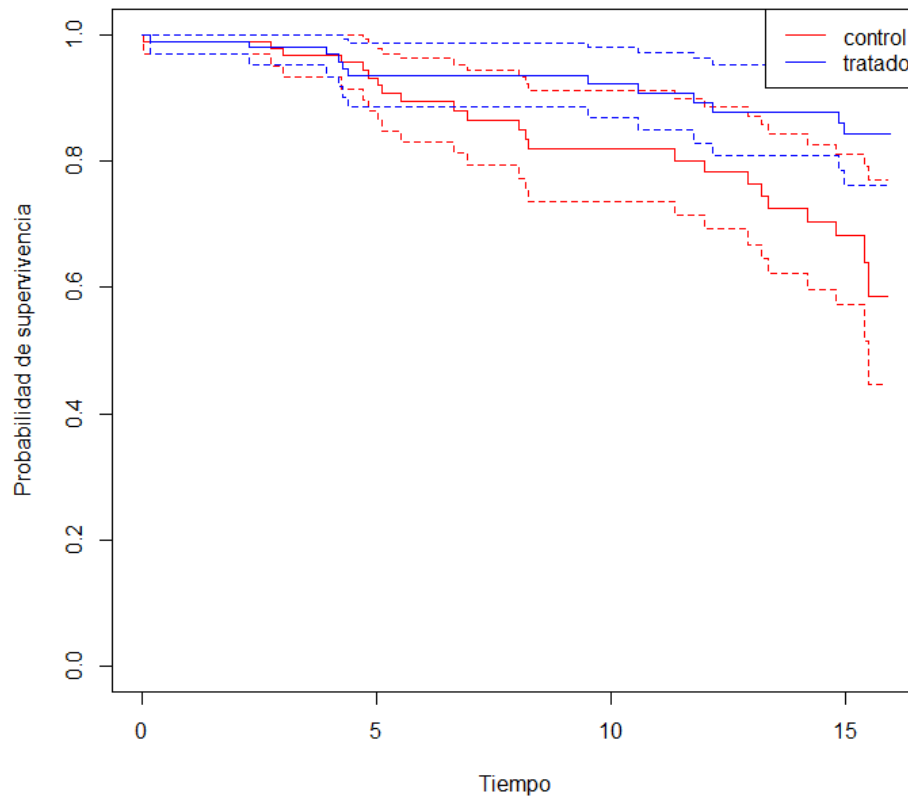


Figura 11: Análisis de Supervivencia de comparación de dos tratamientos

En la tabla 6 podemos ver las estimaciones de las esperanzas de vida para el grupo de control y el grupo de tratamiento con sus respectivos intervalos de confianza, obteniendo una diferencia de 2,25 años en las estimaciones puntuales.

Población	Esperanza	Inf_95 %	Sup_95 %
Control	10.30	8.83	11.47
Tratamiento	12.55	11.15	13.50

Tabla 6: Resultados de las esperanzas de vida y los intervalos de confianza al 95 % con el método log-log

### Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox

Estos modelos son modelos semiparamétricos, que cuentan con un riesgo "base"  $h_0(t)$ , y luego las variables de interés de cada individuo forman parte del modelo en forma de covariable, estando el grupo el tratamiento que recibe cada individuo dentro de estas covariables. El riesgo de un individuo queda determinado por  $h(t|x_i) = h_0 e^{x_i \beta}$ , donde en  $x_i$  están los valores de las covariables del individuo  $i$ , y en  $\beta$  los coeficientes asociados al riesgo proporcional de cada covariable, que se calculan mediante máxima verosimilitud.

Estos modelos nos pueden ser de particular ayuda en el caso en que comencemos con igual cantidad de hombres y mujeres en cada tratamiento, y al final del tiempo de seguimiento veamos una clara diferencia en la proporción de cada sexo que haya sobrevivido, o que no haya sufrido el evento de interés.

Un valor del coeficiente positivo asociado al sexo masculino indica que el riesgo de los hombres es mayor que el riesgo de las mujeres en cada momento del tiempo. Ya que las covariables son independientes al tiempo. Este influye en el riesgo "base"  $h_0(t)$ .

Por otro lado, si estamos comparando únicamente dos tratamientos mediante el Modelo de Riesgos Proporcionales de Cox, vemos que  $h_0(t)$  es la función de riesgo de para el grupo de control, y  $h_0(t)e^\beta$  la función de riesgo para el grupo de tratamiento, si queremos que este tratamiento sea mejor que el de control, buscaremos que  $e^\beta < 1$  es decir,  $\beta < 0$ . Luego, con los resultados mostrados al principio de la sección, donde  $S(t) = e^{-H(t)}$  tendremos la función de supervivencia para cada tratamiento.

## 4.2. Tablas de Vida

Al igual que en los métodos de análisis de supervivencia, el principal interés será en medir la diferencia en las esperanzas de vida de cada grupo y los años de vida ganado. Las tablas de vida ó mortalidad son ampliamente usada por demografos y actuarios, el desarrollo de estas datan del siglo XVII, donde se construían a partir de los registros de nacimientos y fallecimientos de las iglesias (Gray 2011). Existen dos tipos de tablas de vida, las tablas de vida de cohorte, que mide la supervivencia a lo largo de los años de una cohorte de individuos, pero es muy difícil de aplicar en la realidad por las dificultades para seguir a los individuos a lo largo del tiempo, por lo que se construyen tablas de vida reales o actuales con los registros vitales. .

También pueden estar agrupadas por tramos etareos o bien tener la mortalidad detallada para cada edad puntual, donde se suele tener más detalles en las primeras semanas y meses de vida por el especial comportamiento de la mortalidad en estos momentos. Para la construcción de las tablas de mortalidad se utiliza la experiencia de mortalidad de los últimos años de la población objetivo, y nos permite calcular las tasas de fallecimiento a cada edad, la esperanza de los años de vida restantes y otros datos más. En la Tabla 7 se encuentra parte de la tabla de mortalidad para los hombres uruguayos en el año 2011.

Para la construcción de las tablas se suele partir de una cohorte ficticia de 100.000

¿traducción de "current life table"

¿es necesario explicar las diferencias entre los tipos de tablas de vida

individuos en la edad 0, y con el pasar de las edades este número irá decreciendo, para la edad  $x$ , este valor lo encontramos en la columna de  $l_x$  que indica cuantos individuos tenemos vivos a esas edad. En  $d_x$  tenemos los fallecimientos de la edad  $x$ ,  $q_x$  indica la tasa de fallecimientos de la edad  $x$   $q_x = d_x/l_x$ ,  $L_x$  son los años vividos por los individuos en la edad  $x$ , así, los que llegan vivos a la edad  $x+1$  contribuyen con un año, mientras los que fallecen a la edad  $x$  supondremos que contribuyen con 0.5 años, ya que no tenemos información respecto al a los meses exactos de fallecimiento.  $p_x$  indica la probabilidad de sobrevivir calculada como  $1 - q_x$ ,  $T_x$  indica el total de años vividos por aquellos que fallecen luego de la edad  $x$ ,  $T_x = \sum_{i \geq x} L_i$  (en este caso la edad máxima es 110) y  $e_x$  indica la esperanza de años de vida adicionales a la edad  $x$ , de forma tal que  $e_x = T_x/l_x$ .

A partir de la tabla de mortalidad podemos calcular la supervivencia a cada edad  $x$ , siendo  $S(x) = P(X \geq x)$ , la probabilidad de que el fallecimiento (X) ocurra luego de la edad  $x$ ,  $S(x) = l_x/l_0$ , de esta forma, para los hombres uruguayos en 2011  $S(8) = l_8/l_0 = 98786,76/100000 = 0,9879$  y  $S(66) = 74782,20/100000 = 0,7478$ .

Al igual que en la sección donde se habló de herramientas brindadas por el análisis de supervivencia para la evaluación de la efectividad de un nuevo tratamiento, en las tablas de mortalidad también tenemos el *riesgo*, donde calculamos  $h(x)$  como el riesgo de fallecer a cada edad  $x$ , de forma tal que  $h(x) = \frac{d_x}{l_x - 0,5d_x}$  y para valores chicos de  $q_x$  ( $q_x < 0,1$ ) podemos aproximar  $h(x) \approx q_x$ .

Para la utilización de métodos de evaluación económica con las tablas de mortalidad Gray 2011 propone que supongamos que tenemos un nuevo tratamiento que para los hombres de entre 60 y 70 años reduce el riesgo de fallecer a la mitad durante ese período de tiempo, como por ejemplo puede ser mejoras en la atención de las mutualistas, campañas de concientización para la detección temprana de enfermedades, nuevos medicamentos que las personas de esta franja etaria suelen consumir con mejores resultados etc, pero luego de esa edad el riesgo se sigue comportando igual que antes, entonces deberemos calcular los cambios en las esperanzas de vida, y así poder tener una medida de los cambios en la efectividad.

Trabajaremos con dos tablas al mismo tiempo, una con el mismo comportamiento presentada en la Tabla 7 y una nueva donde desde los 60 hasta los 70 años nuestro riesgo será de la mitad, y como tenemos  $q_x < 0,1$  durante estos años podemos usar la aproximación propuesta anteriormente ( $h(x) \approx q_x$ ), pero a partir de los 70 años usar el mismo riesgo en ambas tablas (es decir, igual mortalidad a partir de los 70 años). Partiendo de la tabla a partir de los 60 años vamos a reescalar  $l_x$  para arrancar con la cohorte de 100.000 individuos entera, el nuevo  $l_x$  para cada edad quedará dado por  $100000 \frac{l_x}{l_{60}}$  en la tabla con los riesgos originales, mientras que para nuestra nueva tabla con el riesgo de la mitad para las edades comprendidas entre 60 y 70 años  $l_x = l_{x-1} - q_{x-1} \times l_{x-1}$  para las edades de 61

edad (x)	$l_x$	$d_x$	$q_x$	$L_x$	$p_x$	$T_x$	$e_x$
0	100000.00	990.83	0.00991	99692.84	0.99009	7286989.18	72.87
1	99009.17	68.43	0.00069	98974.95	0.99931	7187296.33	72.59
2	98940.74	40.66	0.00041	98920.41	0.99959	7088321.38	71.64
3	98900.08	30.05	0.00030	98885.06	0.99970	6989400.97	70.67
4	98870.03	24.55	0.00025	98857.75	0.99975	6890515.91	69.69
5	98845.48	21.31	0.00022	98834.82	0.99978	6791658.16	68.71
6	98824.16	19.32	0.00020	98814.51	0.99980	6692823.33	67.72
7	98804.85	18.09	0.00018	98795.80	0.99982	6594008.83	66.74
8	98786.76	17.43	0.00018	98778.04	0.99982	6495213.03	65.75
9	98769.33	17.29	0.00018	98760.68	0.99982	6396434.99	64.76
10	98752.04	17.89	0.00018	98743.09	0.99982	6297674.30	63.77
11	98734.15	19.78	0.00020	98724.26	0.99980	6198931.21	62.78
12	98714.37	23.80	0.00024	98702.47	0.99976	6100206.95	61.80
13	98690.58	30.88	0.00031	98675.14	0.99969	6001504.48	60.81
14	98659.69	41.69	0.00042	98638.85	0.99958	5902829.34	59.83
..	..	..	..	..	..	..	..
60	83613.38	1212.97	0.01451	83006.90	0.98549	1565415.10	18.72
61	82400.41	1309.73	0.01589	81745.55	0.98411	1482408.20	17.99
62	81090.68	1411.76	0.01741	80384.80	0.98259	1400662.66	17.27
63	79678.92	1518.87	0.01906	78919.48	0.98094	1320277.86	16.57
64	78160.04	1630.78	0.02086	77344.65	0.97914	1241358.38	15.88
65	76529.26	1747.06	0.02283	75655.73	0.97717	1164013.72	15.21
66	74782.20	1867.17	0.02497	73848.61	0.97503	1088357.99	14.55
67	72915.03	1990.37	0.02730	71919.84	0.97270	1014509.38	13.91
68	70924.66	2115.75	0.02983	69866.78	0.97017	942589.54	13.29
69	68808.91	2242.19	0.03259	67687.81	0.96741	872722.75	12.68
70	66566.72	2368.36	0.03558	65382.54	0.96442	805034.94	12.09
71	64198.36	2492.72	0.03883	62952.00	0.96117	739652.40	11.52
72	61705.64	2613.50	0.04235	60398.89	0.95765	676700.40	10.97
73	59092.14	2728.66	0.04618	57727.81	0.95382	616301.51	10.43
74	56363.48	2836.00	0.05032	54945.48	0.94968	558573.70	9.91
75	53527.48	2933.10	0.05480	52060.93	0.94520	503628.22	9.41

Tabla 7: Tabla de mortalidad de 0-14 y de 60-75 años de hombres de Uruguay en 2011  
Elaborada por el Instituto de Estadística de la Facultad de Ciencias Económicas de la Universidad de la República (UdelaR)



años en adelante.

Al reescalar nuestra cantidad de individuos en la cohorte, no tendremos cambios en la esperanza de vida en la tabla con los riesgos originales, por lo que nuestro interés será comparar la esperanza de vida a los 60 años de la tabla original, con la esperanza de vida a los 60 años con los nuevos riesgos, para usar los cambios en la esperanza de vida como los cambios en la efectividad. En nuestros casos podemos ver los cambios en los primeros 6 años en la tabla 8. Donde obtenemos una esperanza de vida de 18,72 para la población con el riesgo original, mientras que para la población con el nuevo riesgo tenemos una esperanza de vida de 20,52 años, obteniendo un incremento de 1,8 años en la esperanza de vida bajo este nuevo tratamiento

edad	lx	dx	qx	Lx	px	Tx	ex
60.00	100000.00	1450.69	0.01	99274.66	0.99	1872206.47	18.72
61.00	98549.31	1566.41	0.02	97766.11	0.98	1772931.82	17.99
62.00	96982.90	1688.44	0.02	96138.68	0.98	1675165.71	17.27
63.00	95294.46	1816.54	0.02	94386.19	0.98	1579027.03	16.57
64.00	93477.92	1950.38	0.02	92502.72	0.98	1484640.84	15.88
65.00	91527.53	2089.46	0.02	90482.81	0.98	1392138.12	15.21

Tabla	con nuevos	riesgos					
60.00	100000.00	725.34	0.01	99637.33	0.99	2052249.26	20.52
61.00	99274.66	788.97	0.01	98880.17	0.99	1952611.93	19.67
62.00	98485.69	857.30	0.01	98057.03	0.99	1853731.76	18.82
63.00	97628.38	930.52	0.01	97163.13	0.99	1755674.72	17.98
64.00	96697.87	1008.78	0.01	96193.48	0.99	1658511.60	17.15
65.00	95689.08	1092.23	0.01	95142.97	0.99	1562318.12	16.33

Tabla 8: Tabla con riesgos originales y nuevos riesgos de 60 a 65 años

Para las edades a partir de 60 años podremos calcular la función de supervivencia, sujeto a que están vivos a esa edad de la forma  $S'(x) = l_x/l_{60}$ , y como reescalamos nuestra tabla para que  $l_{60} = 100000$ , será  $S'(x) = l_x/100000$ . Luego, al igual que en análisis de supervivencia, graficaremos ambas funciones de supervivencia y calcularemos el área bajo cada una de las curvas de supervivencia, para hallar la esperanza de vida de los hombres de 60 años actualmente y con el nuevo tratamiento y poder compararlos. Los cambios en la esperanza de vida surgen de un efecto doble, en primer lugar, tener un tasa de fallecimiento durante los 10 años del tratamiento, y en segundo lugar, luego de los 70

años cuando ambos grupos tienen el mismo riesgo, pero el grupo con el nuevo tratamiento parte con más individuos que el grupo de control hasta el fallecimiento de todos en ambos grupos.

Es bastante fácil notar que asumir un riesgo del 50 % al original durante 10 años y luego un riesgo igual al original es una gran simplificación del problema, podemos asumir que el cambio porcentual del riesgo no sea igual durante todos los años, podría ser un riesgo del 50 % durante 5 años y luego 10 años más con un riesgo del 25 %, o tal vez luego de terminado el tratamiento, o en el largo plazo, el riesgo nuevo aumenta respecto al original.

### breve descripción de las múltiples causas de muerte

Cuando asumimos la disminución de la tasa de fallecimiento al 50 % parecía ser un tratamiento que "atacaba" todas las causas de fallecimiento, o una sola que representara una parte muy importante de las defunciones al menos desde los 60 a los 70 años. Pero si tenemos un nuevo tratamiento que mejore los tratamientos de quimioterapia, estaríamos alterando nada más el riesgo asociado a la causa de muerte del cáncer, por lo que debemos estar usando las *tablas de mortalidad por causas múltiples* que separa las tasas de fallecimiento por causa principal de fallecimiento, anotada en los certificados de defunción siguiendo la "*International Classification of Disease*" de la OMS. De esta forma, estamos disminuyendo o eliminando una parte de la tasa total de fallecimientos para cada edad, y tal vez obtendremos resultados menos significativos que los vistos en esta sección. Si tenemos un nuevo tratamiento que elimina por completo una causa de muerte, nuestro riesgo para cada edad se disminuirá tanto como el peso que tiene esa causa de muerte, por ejemplo, si eliminamos los fallecimientos por accidente de tránsito para los hombres de entre 20 y 30 años, y esta causa pesa un 10 % del total de los fallecimientos, nuestro riesgo estará disminuyendo un 10 %. En este caso estaríamos cayendo en un segundo problema que escapa a los objetivos de este documento, conocido como "**riesgos competitivos**", porque el fallecer por una causa te "impide" fallecer por otra causa, en este caso estamos asumiendo que los hombres de entre 20 y 30 años que fallecían por accidentes de tránsito no pueden fallecer por otra causa durante el período que eliminamos la causa de muerte.

## 5. Métodos Bayesianos en la Evaluación Económica en la Salud

### 5.1. Introducción

Los métodos frecuentistas fueron los más utilizados durante mucho tiempo para la resolución de este tipo de problemas en diferentes áreas, pero muestran grandes deficiencias

para el cálculo de las incertidumbres de las estimaciones de los parámetros y la comparación de los modelos.

El análisis bayesiano aparece en el siglo XVIII, publicado post-muerte de Thomas Bayes, la inferencia bayesiana trabaja con probabilidades subjetiva, en donde en cada observación, o repetición de un experimento se cuenta con la información obtenida hasta el momento anterior. Por ejemplo, en el caso de extraer una bolilla blanca con reposición de una bolsa en donde tenemos bolillas blancas y negras. pero no sabemos cuántas de cada color tenemos, la probabilidad que creemos que tenemos de extraer una bolilla blanca en el momento  $t+1$  estará condicionada por lo que observamos en los  $t$  momentos anteriores.

El uso de las herramientas bayesianas para los análisis de evaluación económica es de gran ayuda para obtener estimaciones e intervalos de confianza de nuestros parámetros, los métodos bayesianos nos permiten incluir más información en los análisis y también en facilidad para extrapolar los resultados obtenidos a otros grupos de pacientes (Mejía y Mejía 2013), una de las principales características de los métodos bayesianos es la actualización de los datos con la información disponible hasta el momento. A finales del siglo XX y principios del siglo XXI con el avance de la tecnología y los métodos computacionales, ha habido un creciente uso de métodos bayesianos, entre otros métodos, aplicados en una gran cantidad de áreas, y la evaluación económica en salud no fue la excepción a la regla.

La implementación de los métodos bayesianos ha tenido cierta resistencia en algunos campos por la percepción que hay acerca de la complejidad de los métodos empleados, Baio 2013 dice que esta "dificultad" extra se compensa gratamente porque los métodos bayesianos permiten tener en cuenta, a través del modelo, información previa, cómo puede ser los resultados obtenidos en experimentos anteriores, y también es sencillo hacer inferencia sobre los parámetros obtenidos.

### Teorema de Bayes

Para dos eventos  $A$  y  $B$ , usando las propiedades de probabilidad condicional:

$$P(A \cap B) = P(A|B)P(B)$$

El **Teorema de Bayes** nos dice que:

$$P(B|A) = \frac{P(A|B) \times P(B)}{P(A)} \quad (15)$$

Esta fórmula es la que nos permite ir "actualizando" nuestra información previa sobre un parámetro o un evento, con lo ocurrido en el momento inmediatamente antes, así, a

pesar de que nosotros contemos con cierta información sobre los valores de un parámetro de interés, como puede ser los resultados obtenidos en otra población o la opinión de un experto, en cada repetición del experimento iremos actualizando la información previa según el nivel de incertidumbre que tengamos y los resultados obtenidos, para con el pasar de las iteraciones obtener resultados consistentes.

Para terminar de entender la idea del teorema de Bayes, sigamos el ejemplo mostrado en Hoff 2009 supongamos un test (T) para una cierta enfermedad (D), que tiene una prevalencia en la población de un 10 % (0.1). El test nos marcará positivo (+) si detecta la enfermedad, y negativo (-) si no la detecta, con una sensibilidad y especificidad dadas por:

$$\text{Sensibilidad (Sens(T))}: P(+|D) = 0,99$$

$$\text{Especificidad (Esp(T))}: P(-|D^c) = 0,95$$

Luego, si seleccionamos un individuo al azar y nos preguntamos la probabilidad de que esté enfermo, antes de tener disponible el test esta probabilidad estará dada por  $P(D) = 0,1$ , pero ahora que tenemos un test, la probabilidad de que esté enfermo estará dada por el resultado obtenido en el test. Si el resultado es positivo, entonces:

$$\begin{aligned} P(D|+) &= \frac{P(+|D) \times P(D)}{P(+)} \\ &= \frac{P(+|D) \times P(D)}{P(+|D)P(D) + P(+|D^c)P(D^c)} \\ &= \frac{\text{sens}(T) \times P(D)}{\text{sens}(T) \times P(D) + [1 - \text{esp}(T)][1 - P(D)]} \\ &= \frac{0,99 \times 0,1}{0,99 \times 0,1 + 0,05 \times 0,9} \\ &= \frac{0,09}{1,135} = 0,667 \end{aligned}$$

Así que una vez seleccionado un paciente, si no le hacemos ningún test tenemos una probabilidad de 0.1 de que esté enfermo, mientras que si le aplicamos el test y nos da positivo la probabilidad sube a un 0.67. Notemos que este ejemplo es un caso genérico, dado que suele existir un cierto *trade-off* entre sensibilidad y especificidad. Por ejemplo, los test primarios para detectar el VIH son altamente sensibles y pocos específicos, con el fin de no obtener falsos negativos (es decir, que las chances de que una persona enferma de resultado negativo en el test sean "ínfimas") por lo que tener un resultado positivo en

el test no significa necesariamente que el paciente esté enfermo, luego se suele aplicar un segundo test con mayor nivel de especificidad (Vázquez-Rosales 2009).

La generalización de esta idea de información previa actualizada en el momento  $t + 1$  por la información generada hasta el momento  $t$  nos permite extender el concepto del teorema de bayes para la estimación de un parámetro de interés, que llamaremos  $\theta$ . De esta forma, usando la fórmula presentada en 15, tendremos:

$$P(\theta|y) = \frac{P(y|\theta)P(\theta)}{P(y)} \quad (16)$$

Donde en la fórmula (16),  $P(\theta|y)$  es la *probabilidad a posteriori* de  $\theta$ ,  $P(y|\theta)$  es la probabilidad de los datos ( $y$ ) dados el parámetro, y  $P(\theta)$  es la *probabilidad a priori* del parámetro  $\theta$ , conocido también como la información previa. Entonces, el motivo de la incorporación de los métodos bayesianos es poder obtener una idea de la incertidumbre o de la distribución de los parámetros de interés, como una mezcla de la información que se tiene previamente y los datos observados, que dependen de este parámetro. Extendiéndonos un poco más sobre lo que implica la fórmula 16, sabemos que nuestro parámetro de interés  $\theta$  tiene cierto soporte, dependiendo de su naturaleza, así que  $p(\theta)$  nos dará, para cada  $\theta \in \Theta$ , nuestra "creencia" previa de que  $\theta$  sea el verdadero parámetro poblacional. Por otra parte  $p(y|\theta)$  representará la probabilidad de que nuestros datos observados sean ciertos, si asumimos cierto el valor de  $\theta$  "conocido" previamente. Por último, como  $p(y)$  no depende de  $\theta$  la mayoría de las veces será útil obviarlo. Al ser una probabilidad será positivo, por lo que la fórmula 16 se puede extender a:

$$p(\theta|y) \propto p(y|\theta)p(\theta) \quad (17)$$

Donde  $p(y|\theta)p(\theta)$  tendrá información muy valiosa para la distribución *a posteriori* de  $\theta$ .

## 5.2. Modelos Bayesianos

Aunque estemos dentro de la estadística bayesiana, un *Modelo Bayesiano* no deja de ser, precisamente, un modelo, por lo que tampoco escapa al aforismo utilizado ampliamente por los/as estadísticos/as que dice "Todos los modelos son erróneos, pero algunos son útiles" (Phelam Box).

Una de las cuestiones más importantes es la especificación del modelo bayesiano, poder adjudicar una distribución a cada parámetro, sobre todo para la distribución a priori de  $\theta$  y no tanto para la de los datos, ya que son datos "observables". Por lo que la información

previa que tenemos sobre  $\theta$  juega un rol clave en el análisis bayesiano, para esto es necesario poder interpretar el significado de  $\theta$  en la modelación de los datos  $y$  para que tenga sentido, por ejemplo, si en nuestra muestra de  $n$  valores de  $\mathbf{y}$ , contaremos la cantidad de éxitos, es claro que  $y|\theta \sim \text{Bin}(n, \theta)$  y acá el parámetro  $\theta$  indica una probabilidad, por lo que deberá estar entre 0 y 1, si tenemos cierta información previa, podemos modelar  $P(\theta)$  con una distribución  $\text{Beta}(\alpha, \beta)$  y si no sabemos nada sobre los posibles valores de  $\theta$  podemos modelarla con una distribución  $\text{Uniforme}(0, 1)$ , estos son unos claros ejemplos de distribuciones previas informativas y no informativas respectivamente que se discutirán más adelante.

Una de las cosas que asumimos en este caso y en la mayoría de las veces que estamos haciendo inferencia sobre algo es que las observaciones son independientes e idénticamente distribuidas (*iid*). Es una de las bases fundamentales que nos ayudan a simplificar nuestros cálculos, por lo que expresado en fórmula sería:

$$p(y_1, \dots, y_n | \theta) = \prod_{i=1}^n p(y_i | \theta)$$

### Información Previa

Estos ejemplos de distribución previa informativa o poco informativa en el análisis bayesiano ganan mayor interpretación cuando vemos la estrecha relación entre la distribución previa de  $\theta$  y la distribución de los datos, o más precisamente, la cantidad de los mismos. Si tenemos una gran cantidad de datos, podemos pecar de tener menos información previa sobre los parámetros de interés, ya que será menos influyente. Por ejemplo, si nuestra información previa es informativa sobre  $\theta$  que nos representa una probabilidad, y nos dice que con probabilidad de 0.8  $\theta$  tendrá valores mayores a 0.5, pero contamos con 1000 datos binomiales, que nos conducen a pensar que el valor de  $\theta$  está cerca a 0.2, nuestros datos observados tendrán más poder que la información previa. Por otro lado, si tenemos la misma información previa, pero tenemos una binomial con 4 realizaciones y un solo éxito, nuestros datos observados no tienen tanto poder sobre la información previa.

Existe una clasificación para las distribuciones previas que se suelen usar en inferencia bayesiana, estas son las distribuciones **informativas** y las **no informativas**, dentro de las cuáles a veces se suele hacer la distinción entre no informativas y poco informativas. En el caso de que  $\theta$  representa una proporción o una probabilidad, aquellas distribuciones previas que generan más masa de probabilidad sobre una parte de los datos, o que acotan el recorrido de los datos son claramente las **informativas** porque nos brindan información sobre la distribución de  $\theta$ , por otro lado, un ejemplo de distribución **poco informativa** puede ser una distribución que no acote el recorrido y que tenga una gran varianza, si

bien puede estar dando más masa de probabilidad a una parte del recorrido muchas veces también se da una gran varianza, por lo que la información que nos da sobre  $\theta$  es realmente poca, como puede ser  $p(\phi) \sim N(\mu = 0, \sigma^2 = 100^2)$ . Una previa muy utilizada cuando no tenemos ninguna información sobre la distribución de los parámetros es la *Previa de Fisher* Hoff 2009, que aunque suene contradictorio, utiliza la información que tiene los datos sobre el parámetro de forma tal que  $p(\theta) \propto \mathcal{I}(\theta)^{1/2}$  donde  $\mathcal{I}(\theta)$  es la "Información de Fisher" de los datos sobre  $\theta$  que se calcula:

$$\mathcal{I}(\theta) = -\mathbf{E}_{Y|\theta} \left( \frac{\partial^2 \log(p(y|\theta))}{\partial \theta^2} \right) = \mathbf{E}_{Y|\theta} \left( \frac{\partial \log(p(y|\theta))}{\partial \theta} \right)^2$$

### 5.2.1. Modelo Binomial

El modelo binomial nos indica que nuestra variable  $y$  se distribuye binomial, con  $n$  repeticiones (el tamaño de la muestra) y parámetro  $\theta$  que es lo que queremos estimar. Por lo que cada realización del experimento  $y_i$  será éxito o fracaso (1 ó 0). Un ejemplo en economía de la salud puede ser la evaluación del éxito de un tratamiento para dejar de fumar, dónde se realiza por un período de tiempo se observa a los pacientes bajo este tratamiento, y al finalizar el período indicamos con éxito (1) a aquellos pacientes que no volvieron a fumar, y como fracaso (0) a los que si volvieron a fumar.

En nuestro experimento que tenemos  $N$  pacientes, asumiremos que todos son independientes entre sí, y además "intercambiables", esto es, el índice  $i$  en la variable  $y_i$  no nos indica nada. Dado que la suma de las  $N$  observaciones se distribuye binomial, tendremos:

$$p(y_1, \dots, y_N | \theta) = \theta^{\sum_{i=1}^N y_i} (1 - \theta)^{N - \sum_{i=1}^N y_i}$$

Que indicando a  $Y = y_1 + \dots + y_N$ , que además  $Y \sim \text{Binomial}(N, \theta)$ , tenemos:

$$p(Y | \theta) = \theta^Y (1 - \theta)^{N-Y}$$

Ahora nuestro problema radica en la asignación de la *probabilidad a priori* de  $\theta$  ( $p(\theta)$ ). Que al ser una probabilidad, lo único que sabemos es que debe estar entre 0 y 1. Capaz que por estudios previos, o por la opinión de un experto podemos tener intervalos más acotados para los valores de  $\theta$  (esto es  $0 < a < \theta < b < 1$ ), o podemos asignar más masa de probabilidad a algunos valores del recorrido ( $\theta$  con mayor probabilidad tendrá valores cercanos a 0.9). Esta información la debemos reflejar en la probabilidad a posteriori, pero supongamos en un principio que no tenemos ninguna información acerca de  $\theta$ , lo que se dice que es una **Previa NO informativa**.

### Distribución Previa Uniforme

Si no tenemos ninguna información acerca de  $\theta$ , y solo sabemos que es una probabilidad podríamos suponer que  $\theta \sim U(0, 1)$  que tiene densidad 1 para todos los valores del recorrido. Así que usando la regla de Bayes con esta información tendremos:

$$\begin{aligned} p(\theta|y_1, \dots, y_N) &= \frac{p(y_1, \dots, y_N|\theta)p(\theta)}{p(y_1, \dots, y_N)} \\ &= p(y_1, \dots, y_N|\theta) \times \frac{1}{p(y_1, \dots, y_N)} \\ &\propto p(y_1, \dots, y_N|\theta) \end{aligned}$$

Así que si tenemos  $Y_{obs}$  éxitos y  $N - Y_{obs}$  fracasos, la probabilidad de  $Y|\theta$  será:  $p(y_1, \dots, y_N|\theta) = \theta^{Y_{obs}}(1-\theta)^{N-Y_{obs}}$ . Y sustituyendo esto en la ecuación anterior tendremos:

$$p(\theta|y_1, \dots, y_N) = \theta^{Y_{obs}}(1-\theta)^{N-Y_{obs}} \times 1/p(y_1, \dots, y_N)$$

Por último, aplicando algunas reglas de cálculo que no vienen al caso, se puede demostrar que la *probabilidad a posteriori* de  $\theta$ , es decir  $p(\theta|Y)$  sigue una distribución  $Beta(\alpha = Y_{obs} + 1, \beta = N - Y_{obs} + 1)$ , que tiene dominio en  $(0,1)$  y  $E(\theta) = \frac{\alpha}{\alpha+\beta}$ , y para esta distribución podemos calcular intervalos de confianza y otros valores de interés.

### Distribución Previa Beta

Supongamos ahora que nuestra variable  $Y = y_1 + \dots + y_N$  sigue siendo Binomial y cuenta los éxitos que tenemos en las  $N$  observaciones (que anotaremos la cantidad de éxitos con la letra **y**), pero ahora, por ensayos anteriores u otro motivo tenemos una mejor información previa para la distribución de  $\theta$ , que asigna mayor masa de probabilidad a determinados valores del recorrido.  $\theta \sim Beta(a, b)$  que sigue teniendo dominio  $(0,1)$  pero asigna distinta densidad, dependiendo de los parámetros  $a$  y  $b$ . Por la regla de Bayes tendremos:

$$\begin{aligned} p(\theta|y) &= \frac{p(y|N)p(\theta)}{p(y)} \\ &= \frac{1}{p(Y)} \times \frac{\Gamma(a+b)}{\Gamma(a)\Gamma(b)} \theta^{a-1}(1-\theta)^{b-1} \times \binom{N}{y} \theta^y(1-\theta)^{N-y} \\ p(\theta|y) &\sim Beta(a+y, b+n-y) \end{aligned}$$



Teniendo en cuenta que en una simplificación de la distribución  $Beta(a,b)$ , "a" representa la proporción de éxitos en "a+b" ensayos. Tal cómo se dijo en la breve sección sobre la información previa, si nuestra muestra es de un tamaño muy grande, la información recogida en el experimento tendrá más peso en los nuevos parámetros que la información previa, esto es, si  $a \ll y$  y además  $b \ll n - y$ , nuestra información observada cambiará considerablemente los valores de los parámetros.

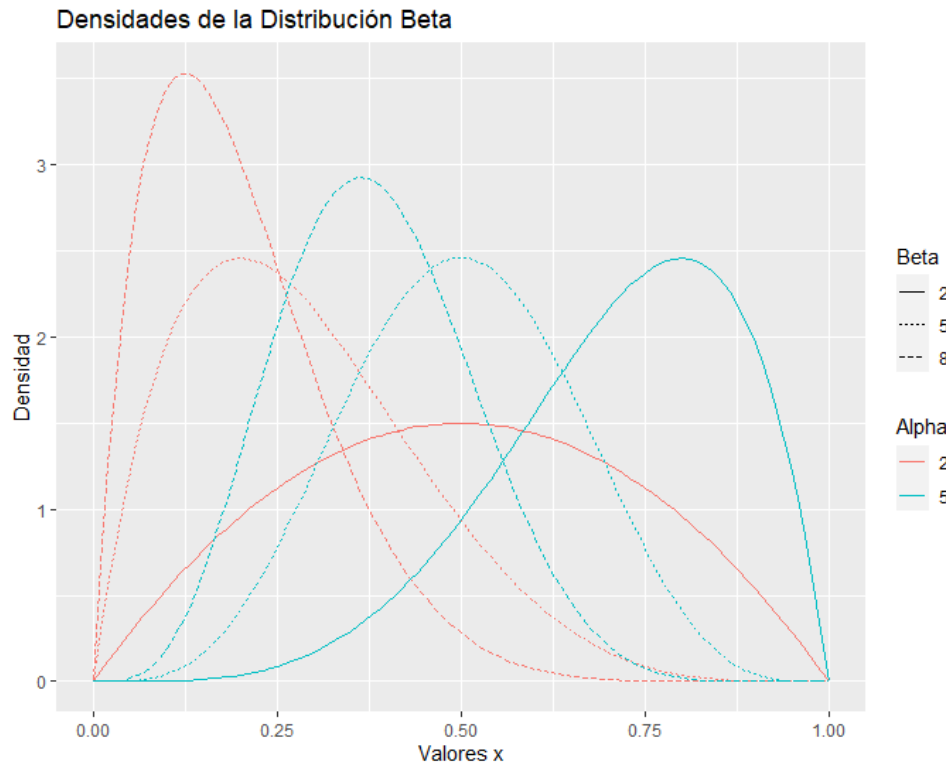


Figura 12: Densidad de la distribución Beta para distintos valores de los parámetros

Vemos que en este caso, nuestra distribución previa y la posteriori pertenecen a la misma familia, en este caso la familia  $Beta(a,b)$ , a este tipo de distribuciones previas, que para un cierto modelo de los datos mantiene su "forma" y cambia los parámetros se les conoce como **Previa Conjugada** (Hoff 2009).

### 5.2.2. Modelo Poisson

El modelo de Poisson lo usamos para contar la cantidad de ocurrencias de un evento en un determinado tiempo, en economía de la salud podríamos estar interesados en medir la cantidad de episodios epilépticos que tiene un paciente durante un tiempo determinado,

entonces, en una muestra de  $N$  pacientes, tendremos que  $y_1, \dots, y_N$  la cantidad de episodios epilépticos que tiene cada uno de los pacientes se distribuye  $y_i \sim \text{Poisson}(\theta)$  que tiene densidad  $f_{y_i}(y) = \theta^y e^{-\theta} / y!$  con  $\mathbb{E}(y_i) = \mathbb{V}(y_i) = \theta$  para  $y \in \mathbb{N}$ . Además, sabemos que para  $Y = y_1 + \dots + y_N$  con  $y_i$  i.i.d  $\forall i$  tenemos que  $Y \sim \text{Poisson}(N\theta)$ .

En este caso, que  $\theta$  no representa una probabilidad, si no la esperanza, la única información que tenemos es que  $\theta > 0$ , se puede demostrar que la **previa conjugada** para el modelo Poisson es  $\theta \sim \text{Gamma}(a, b)$  con  $a, b > 0$  que tiene densidad  $f(\theta) = \frac{b^a}{\Gamma(a)} \theta^{a-1} e^{-b\theta}$ . Luego, aplicando el teorema de Bayes podemos obtener la distribución a posteriori de  $\theta$  como una Gamma:

$$\begin{aligned} p(\theta|Y) &= \frac{p(Y|\theta)p(\theta)}{p(Y)} \\ &= (\theta^{a-1} e^{-b\theta}) \times (\theta^Y e^{-N\theta}) \times c(Y, a, b) \\ &= (\theta^{a+Y-1} e^{-(b+N)\theta}) \times c(Y, a, b) \\ p(\theta|Y) &\propto (\theta^{a+Y-1} e^{-(b+N)\theta}) \end{aligned}$$

Donde  $c(Y, a, b)$  es una constante que depende de la distribución de los datos ( $Y$ ),  $a$ ,  $b$ . Así que deducimos que  $\theta|Y \sim \text{Gamma}(a + Y, b + N)$  ó también  $\theta|y_1, \dots, y_N \sim \text{Gamma}(a + \sum y_i, b + N)$

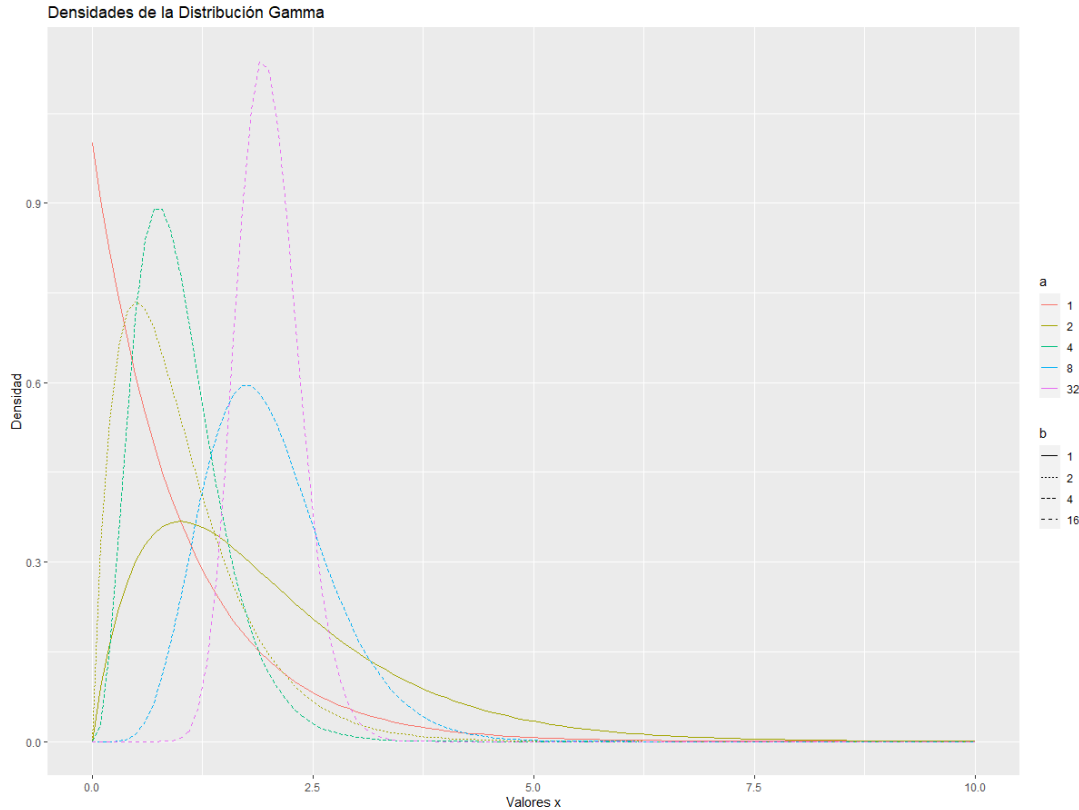


Figura 13: Densidad de la distribución Gamma para distintos valores de los parámetros

### 5.3. Familia Exponencial y Previas conjugadas

Veamos ahora el caso donde a  $y|\phi$  lo podamos modelar con una distribución de la familia exponencial, estas son aquellas que siguen una distribución de la forma:  $p(y|\phi) = h(y)c(\phi)e^{\phi t(y)}$  donde  $\phi$  es el parámetro desconocido que antes llamábamos  $\theta$  y  $t(y)$  es un estadístico suficiente, (es decir, una función de  $y$  que tiene la información necesaria para estimar  $\phi$ ) como por ejemplo  $t(y) = \sum y_i$  ó también  $t(y) = \bar{y}$ .

Ylvisaker y Diaconis (1979) estudiaron las previas conjugadas para el modelo exponencial y en particular las de la forma  $p(\phi|n_0, t_0) = \kappa(n_0, t_0)c(\psi)^{n_0}e^{n_0 t_0 \psi}$  donde  $n_0$  y  $t_0$  son una forma de expresar la cantidad de ensayos teóricos en la distribución previa y un estadístico suficiente respectivamente Hoff 2009). Por ejemplo, en el caso de la distribución  $Beta(\alpha, \beta)$  podemos expresarlos como  $Beta(n_0 t_0, n_0(1 - t_0))$ , con  $n_0 = \alpha + \beta$  y  $t_0 = \alpha/(\alpha + \beta)$  que representa la media.

De esta forma, cuando estamos frente a una previa que se comporta de acuerdo a lo mostrado anteriormente, y una distribución para los datos que pertenece a la familia exponencial podemos modelar la distribución a posteriori de la forma  $p(\phi|y_1, \dots, y_N) \propto$

$p(\phi|n_0 + n, n_0 t_0 + n \bar{t}(y))$  en donde  $\bar{t}(y)$  es la media del estadístico suficiente.

## 5.4. Aproximación por Método Monte-Carlo

Las aproximaciones por el método de Monte-Carlo nos permiten poder calcular la probabilidad de que nuestro parámetro pertenezca a cierto intervalo, o también, como es de nuestro interés para poder modelar la diferencia en la efectividad y los costos entre dos tratamientos, podemos calcular la probabilidad de que  $\epsilon_1 - \epsilon_0 > 0$ , todo esto mediante simulaciones de la distribución a posteriori (Hoff 2009).

Obtener los resultados exactos para  $P(\theta \in A|y_1, \dots, y_N)$  o  $P(\epsilon_1 - \epsilon_0 > 0|y_1, \dots, y_N)$  puede requerir de métodos de cálculos complejos para resolver las integrales. El método Monte-Carlo plantea que una vez obtenida la distribución a posteriori, se hagan  $S$  simulaciones, que la mayoría de los softwares estadísticos tienen herramientas sencillas para la realización de simulaciones de las distribuciones más conocidas. Por último, por la Ley de Grandes Números, sabemos que si tenemos  $\theta^{(1)}, \dots, \theta^{(S)}$  las  $S$  simulaciones de la distribución a posteriori, entonces  $\bar{\theta} = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S \theta^{(s)} \xrightarrow{S \rightarrow \infty} \mathbb{E}(\theta)$ .

Y aparte, la distribución empírica de  $\theta^{(1)}, \dots, \theta^{(S)} \rightarrow p(\theta|y_1, \dots, y_N)$  por el *Teorema de Glivenko Cantelli*, los que nos permite aproximar  $P(\theta \in A|y_1, \dots, y_N)$  con  $\frac{\sum_s \mathbb{I}(\theta^{(s)} \in A)}{S}$

### Cadenas de Markov

En los métodos bayesianos es muy común la utilización del método Monte-Carlo mediante el uso de *Cadenas de Markov*, las Cadenas de Markov, esencialmente es una secuencia de variables aleatorias  $Y_0, Y_1, \dots$  de forma tal que:

$$p(y_{t+1}|y_0, \dots, y_t) = p(y_{t+1}|y_t)$$

Es decir, lo que pasa en el momento  $t+1$  depende solo de que lo que pasa en el momento inmediato anterior  $t$ . En nuestro análisis, haremos una cantidad suficientemente grande de iteraciones de la Cadena de Markov de la distribución a posteriori de nuestro parámetro y eliminaremos los primeros resultados, para quedarnos con la parte de la Cadena en la que la distribución a posteriori converge. Obteniendo así muchas estimaciones de nuestro parámetro, y mediante los resultados de Monte-Carlo presentados anteriormente determinaremos la distribución a posteriori de nuestro parámetro de interés.

Una de las principales características de las Cadenas de Markov es que nos permite incluir previas poco informativas sobre la distribución de los parámetros, o con mucha varianza, ya que en cada paso de la cadena nuestra información previa se va actualizando

de forma iterativa. Permitiendo que en un momento  $t$  suficientemente grande no quede "rastros" de nuestra información previa si esta es mala.

Una pregunta que puede surgir en esta breve presentación de Cadenas de Markov es ¿cuántas son suficientes iteraciones?, ¿cuántos primeros resultados eliminamos?, ¿cuántas cadenas hacemos?. Comunmente, en varios softwares estadísticos se está programado para hacer 4 cadenas de Markov, que usualmente se les asigna distinta previa a cada una, para buscar que todas convergan al mismo resultado. En estas 4 cadenas se suele hacer 2000 iteraciones, y se eliminan las primeras mil (se dice que tiene un *warm-up*=1000). Otra pregunta que puede surgir es ¿Qué significa convergencia?, ¿cómo se detecta la convergencia?, para este punto lo que haremos es graficar las estimaciones puntuales de nuestro parámetro en cada una de las iteraciones que no descartamos de nuestras 4 cadenas, y en el gráfico que tiene en el eje de las abscisas el número de iteraciones y en el eje de las ordenadas la estimación puntual para cada iteración de cada una de las 4 cadenas y en el gráfico buscaremos observar... ¡Nada!. Buscaremos que no haya ningún patrón y que además las 4 cadenas se mezclen. A continuación presentaremos dos ejemplos, en el gráfico de arriba de la figura 14 no hay convergencia, mientras que en el gráfico de abajo si hay.

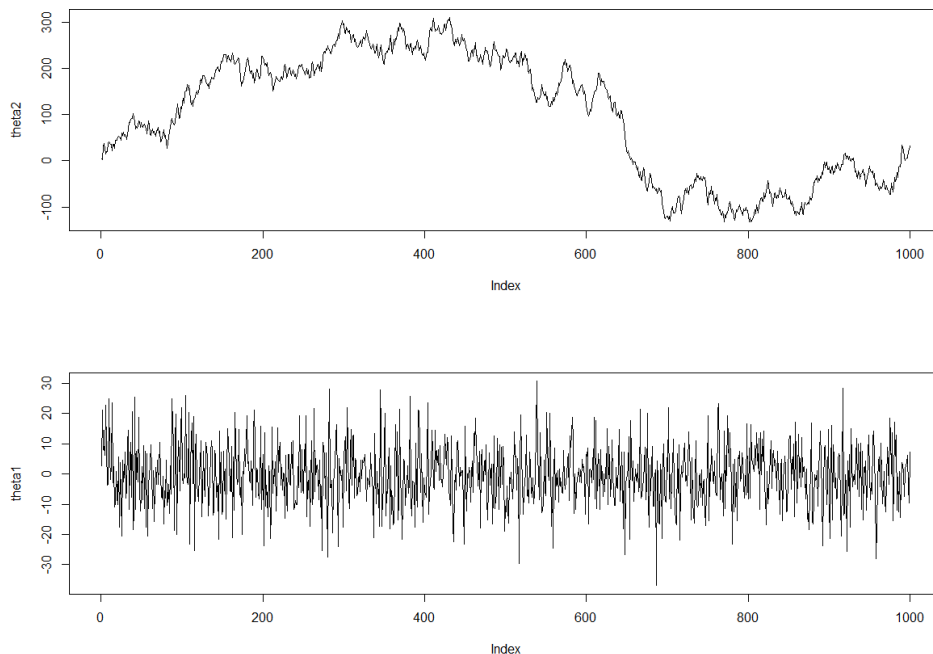


Figura 14: Convergencia y no convergencia en la estimación de un parámetro

### 5.4.1. Algunos Resultados de Aplicar MCMC en R

Cuando se trabaja con más de una cadena se puede utilizar el  $\hat{R}$  como medida de la convergencia, para la estimación del parámetro  $\theta$ , al poder separar su varianza como entre la varianza dentro de las cadenas y la varianza entre las cadenas,  $\hat{R}$  nos da una medida de que tan parecidas son las cadenas, y se suele aceptar como un indicio de convergencia cuando  $\hat{R} < 1,1$  (Baio, Berardi y Heath 2017)

$$\hat{V}(\theta|y) = \frac{S-1}{S(W(\theta))} + \frac{1}{S}B(\theta)$$

$$\hat{R} = \sqrt{\frac{\hat{V}(\theta|y)}{W(\theta)}}$$

Donde  $W(\theta)$  y  $B(\theta)$  representa la varianza dentro y entre las cadenas, y  $S$  es la cantidad de iteraciones

## 5.5. Bayes en Evaluación Económica

Como se presentó en capítulos anteriores, nuestro principal objetivo es poder hacer una evaluación económica, que contemple los resultados obtenidos, de distintos tratamientos para una misma enfermedad, ó como se presentó en el Análisis Costo-Utilidad o Costo-Beneficio, para distintas enfermedades que tenían prevalencia en una misma población.

Cuando hacíamos evaluación económica mediante el método de Análisis Costo-Efectividad, tomábamos una decisión según el *ICER* (Ratio Incremental Costo-efectividad) obtenido, donde  $ICER_{0,1} = \frac{\gamma_1 - \gamma_0}{\epsilon_1 - \epsilon_0}$  donde  $\epsilon_i$  representava la efectividad del tratamiento  $i$ , y  $\gamma_i$  el costo. Entonces, al comparar el nuevo tratamiento ( $t=1$ ) con el actual ( $t=0$ ), el *ICER* nos decía cuánto aumentaba (o disminuía) nuestro costo por cada unidad extra en la efectividad. Con nuestra muestra obteníamos una estimación para el *ICER* ( $\widehat{ICER}$ ). Para lo que precisabamos estimar la diferencia de medias del costo y de la efectividad en ambos tratamientos, por lo que ahora nuestras variables aleatorias son  $\Delta_\epsilon$  y  $\Delta_\gamma$  que tendrán parámetros desconocidos  $\epsilon_0$ ,  $\epsilon_1$ ,  $\gamma_0$  y  $\gamma_1$ . Los métodos bayesianos presentados en esta sección nos dan herramientas para estimar fácilmente  $\Delta_\epsilon$  y  $\Delta_\gamma$  por separado, para luego de haber hecho el *warm-up* necesario, y asumiendo independencia entre ambas variables, tendremos 1000 valores de ICER, uno para cada pareja  $\Delta_\epsilon$ ,  $\Delta_\gamma$  en cada paso de la Cadena de Markov, y aplicaremos los métodos de Monte-Carlo para los 1000 *ICER* obtenidos en cada simulación.

## 6. Bibliografía

### Referencias

- Alemayehu, Demissie et al., eds. (nov. de 2017). *Statistical Topics in Health Economics and Outcomes Research*. en. 1.<sup>a</sup> ed. Boca Raton, Florida : CRC Press, [2018]: Chapman y Hall/CRC. ISBN: 978-1-351-25268-3. DOI: 10.1201/9781351252683. URL: <https://www.taylorfrancis.com/books/9781498781886> (visitado 22-03-2020).
- Baio, Gianluca (2013). *Bayesian Methods in Health Economics*. en. URL: <https://www.routledge.com/Bayesian-Methods-in-Health-Economics/Baio/p/book/9781032477534> (visitado 23-10-2023).
- Baio, Gianluca, Andrea Berardi y Anna Heath (2017). *Bayesian Cost-Effectiveness Analysis with the R package BCEA*. Use R! Cham: Springer International Publishing. ISBN: 978-3-319-55716-8 978-3-319-55718-2. URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-55718-2> (visitado 14-11-2017).
- Edlin, Richard et al. (2015). *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment*. en. Cham: Springer International Publishing. ISBN: 978-3-319-15743-6 978-3-319-15744-3. DOI: 10.1007/978-3-319-15744-3. URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-15744-3> (visitado 10-01-2018).
- Giménez, Emmanuel et al. (mar. de 2021). “Once años de evaluaciones económicas de productos sanitarios en la Red de Agencias de Evaluación. Calidad metodológica e impacto del coste-utilidad”. es. En: *Gac Sanit* 34. Publisher: Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS), págs. 326-333. ISSN: 0213-9111, 0213-9111. DOI: 10.1016/j.gaceta.2019.06.010. URL: <https://www.scielo.org/article/gs/2020.v34n4/326-333/> (visitado 05-09-2023).
- Glick, Henry et al. (2015). *Economic evaluation in clinical trials*. Second edition. Handbooks in health economic evaluation series. Oxford: Oxford University Press. ISBN: 978-0-19-968502-8.
- Gray, Alastair, ed. (2011). *Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care*. Handbooks in health economic evaluation series 3. Oxford ; New York: Oxford University Press. ISBN: 978-0-19-922728-0.
- Hoff, Peter D. (2009). *A First Course in Bayesian Statistical Methods*. Springer Texts in Statistics. New York, NY: Springer. ISBN: 978-0-387-92299-7 978-0-387-92407-6. DOI: 10.1007/978-0-387-92407-6. URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-92407-6> (visitado 23-10-2023).
- Kaplan, Robert M. y James W. Bush (1982). “Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis.” en. En: *Health Psychology* 1.1, págs. 61-80. ISSN: 1930-7810, 0278-6133. DOI: 10.1037/0278-6133.1.1.61. URL: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/0278-6133.1.1.61> (visitado 17-10-2023).

- Mejía, Aurelio y María Elena Mejía (2013). “Análisis bayesiano en evaluación económica en salud”. es. En: 2.
- Moore, Dirk F. (2016). *Applied Survival Analysis Using R*. en. Use R! Cham: Springer International Publishing. ISBN: 978-3-319-31243-9 978-3-319-31245-3. DOI: 10.1007/978-3-319-31245-3. URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-31245-3> (visitado 04-08-2023).
- Moreno, Elías (2019). *Bayesian Cost—Effectiveness Analysis of Medical Treatments*. en. Sacristán, José Antonio et al. (2004). “Evaluación económica en medicina”. es. En.
- Soto Álvarez, Javier (2012). *Evaluación económica de medicamentos y tecnologías sanitarias*: es. Madrid: Springer Healthcare Iberica. ISBN: 978-84-940346-1-9 978-84-940346-6-4. DOI: 10.1007/978-84-940346-6-4. URL: <http://link.springer.com/10.1007/978-84-940346-6-4> (visitado 15-11-2018).
- Vallejo-Torres, Laura et al. (mar. de 2021). “Cost-effectiveness analysis of a surveillance program to prevent hip dislocation in children with cerebral palsy”. en. En: *Gac Sanit* 34. Publisher: Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SES-PAS), págs. 377-384. ISSN: 0213-9111, 0213-9111. DOI: 10.1016/j.gaceta.2019.05.005. URL: <https://www.scielo.org/article/gs/2020.v34n4/377-384/> (visitado 05-09-2023).
- Vázquez-Rosales, José Guillermo (2009). “Uso de prueba rápida para la detección de infección por VIH en pediatría”. es. En: *Bol Med Hosp Infant Mex* 66.
- Weinstein, M. C. y W. B. Stason (mar. de 1977). “Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices”. eng. En: *N Engl J Med* 296.13, págs. 716-721. ISSN: 0028-4793. DOI: 10.1056/NEJM197703312961304.
- Willan, Andrew Roger y Andrew H. Briggs (2006). *Statistical analysis of cost-effectiveness data*. Statistics in practice. Chichester, England ; Hoboken, NJ: John Wiley. ISBN: 978-0-470-85626-0.
- Zárate, Víctor (sep. de 2010). “Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación”. En: *Revista médica de Chile* 138, págs. 93-97. ISSN: 0034-9887. DOI: 10.4067/S0034-98872010001000007. URL: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0034-98872010001000007&lng=es&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872010001000007&lng=es&nrm=iso&tlng=en) (visitado 08-05-2023).



# Instituto de Estadística

---

## Serie Documentos de Trabajo



FACULTAD DE  
CIENCIAS ECONÓMICAS  
Y DE ADMINISTRACIÓN

**UESTA 80**

INSTITUTO  
DE ESTADÍSTICA



UNIVERSIDAD  
DE LA REPÚBLICA  
URUGUAY

Gonzalo Ramirez 1926, Piso 1, Oficina 23 - C.P. 11200 -  
Montevideo, Uruguay  
Teléfono: (598) 2410 2564  
<https://iesta.fcea.udelar.edu.uy/>  
Área Publicaciones

Julio, 2023

Nº4/23