

INTRODUCCIÓN A LA UTILIZACIÓN DE LOS MODELOS DE MARKOV EN EL ANÁLISIS FARMAECONÓMICO

Rubio Terrés, C., *Licenciado en Ciencias Biológicas, Especialista en Farmacología, Diplomado en Farmacoeconomía, Gerente de Servicios Científicos.*

Unidad de Farmacoeconomía. Departamento de Servicios Científicos. División Científica. Aventis Pharma, S. A. Madrid.

Palabras clave:

Farmacoeconomía. Modelos de Markov. Modelos estocásticos.

Resumen:

Ningún modelo farmacoeconómico es una representación perfecta de la realidad. Su validez depende de lo razonables que sean las suposiciones tomadas y de su grado de aproximación a la realidad. Los modelos de Markov son modelos estocásticos que ayudan a modelizar eventos sanitarios complejos, que pueden simplificarse en exceso con los modelos determinísticos. Con la modelización de Markov se intenta simular de una manera más «realista» lo que ocurre en el proceso de la enfermedad. Los procesos de Markov son especialmente útiles para modelizar enfermedades crónicas. Sin embargo, en algunas ocasiones este tipo de modelo puede ser inviable debido a la insuficiencia de los datos disponibles.

INTRODUCTION TO THE USE OF MARKOV MODELS IN PHARMACOECONOMIC ANALYSIS

Key words:

Pharmacoeconomics. Markov models. Stochastic models.

Summary:

No pharmaeconomics model is a perfect representation of reality. Its validity depend on how reasonable the assumptions are taken and their degree of closeness to reality. Markov models are stochastic models which help to simplify complex sanitary events, that can be over simplified with deterministic models.

With the Markov modelizing we try to simulate in a more «realistic» way what it happens in the process of illness. The Markov processes are specially usefull to make models of chronics illnesses. However, sometimes this kind of models can be non viable, due to scarce available data.

Farm Hosp 2000;24(4):241-247

INTRODUCCIÓN A LOS MODELOS FARMACOECONÓMICOS DETERMINÍSTICOS Y ESTOCÁSTICOS

Un modelo puede definirse como un esquema teórico, generalmente en forma matemática, de un sistema o de una realidad compleja que se elabora para facilitar su comprensión y el estudio de su comportamiento (1). Es decir, los modelos sirven para hacer simulaciones de realidades complejas como los procesos sanitarios. Un caso particular de éstos son los modelos farmacoeconómicos, que pueden ser de gran complejidad, ya que utilizan los resultados de eficacia obtenidos a partir de otros modelos, como los ensayos clínicos o los meta-análisis de éstos, así como estimaciones relativas a la práctica clínica, el consumo de recursos sanitarios y los costes relacionados (2).

Estos modelos tienen como objetivo comparar la eficiencia, entendida como el coste por unidad de efectividad de dos alternativas terapéuticas o preventivas, generalmente fármacos. Debido a la necesidad de hacer estimaciones, los modelos no tienen la misma validez que los ensayos clínicos de eficiencia, pero tienen la ventaja sobre éstos de ser menos costosos y de ejecución más rápida (3).

Deberían utilizarse modelos preliminares en las fases tempranas del desarrollo de nuevos fármacos como ayuda a las compañías farmacéuticas en la decisión de continuar o interrumpir el desarrollo. Posteriormente, dis-

Correspondencia: Carlos Rubio Terrés. Virgen de Aránzazu, 21. 28034 Madrid. E-mail: carlosrubio@wanadoo.es

Fecha de recepción: 26-1-00.

poniendo de los primeros datos de eficacia obtenidos de los ensayos clínicos de fase III, deberían realizarse modelos de simulación más maduros para ser incorporados al expediente de registro del medicamento, siendo asimismo de utilidad para la discusión del precio y la negociación del reembolso del nuevo fármaco con las autoridades sanitarias (3).

En la evaluación económica de un proceso sanitario se consideran dos posibles modelos: los *determinísticos* y los *estocásticos*. Los modelos determinísticos se definen como aquellos que computan las cantidades de interés (por ejemplo, el efecto del tratamiento, las probabilidades de supervivencia, el número de personas que termina en diferentes estados de salud) directamente mediante fórmulas algebraicas, sin utilizar técnicas de simulación de eventos para modelizar el proceso (4). Es decir, en los modelos determinísticos se utiliza el número medio de eventos que se produce en la población, ya que se asume que existe certidumbre en los datos disponibles sobre los eventos sanitarios. Por ejemplo, si la tasa anual de mortalidad específica de una enfermedad es del 10%, se asume que exactamente el 10% de las personas de una cohorte morirán por esa enfermedad cada año (5). Sin embargo, los modelos estocásticos para los procesos sanitarios son modelos probabilísticos que, a diferencia de los determinísticos, utilizan la incertidumbre como parte del cálculo, por lo que se emplea la aleatorización para simular las probabilidades de distribución de los eventos que podrían darse por efecto del azar. Por ejemplo, para simular una probabilidad de morir del 3% en un determinado año se simularía la historia de cada individuo de la cohorte mediante el empleo de una tabla de números aleatorios que representase una probabilidad de ocurrencia de los eventos entre 1 y 100. Este proceso se repite para cada individuo de la cohorte un elevado número de veces, normalmente miles de veces, por lo que una vez finaliza la simulación se obtiene un valor medio que teóricamente se aproximaría al valor medio utilizado en los cálculos determinísticos (5).

El modelo estocástico más frecuentemente utilizado es el denominado modelo de Markov (6). Pero, ¿quién fue Markov? Andrei Andreyevich Markov fue un matemático ruso que nació en Ryazan en 1856 y murió en Petrogrado (la actual San Petersburgo) en 1922. Fue profesor en la universidad de esta ciudad desde 1886 y es reconocido en la actualidad principalmente por su estudio sobre las denominadas cadenas de Markov, que dio lugar posteriormente a la teoría de los procesos estocásticos (7, 8). El objetivo del presente trabajo es revisar brevemente la utilidad de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico.

MODELOS DE MARKOV: CONCEPTOS BÁSICOS

En primer lugar debe quedar claro que ningún modelo es una representación perfecta de la realidad. Su validez dependió de lo razonables que sean las estimaciones

o suposiciones tomadas y de su grado de aproximación a la realidad (5).

¿Qué es un modelo de Markov?

Un modelo de Markov aplicado al campo sanitario puede definirse como un modelo estocástico de una enfermedad en el que se asume que el paciente se encuentra siempre en uno de un número finito de estados de salud (denominados *estados de Markov*), los cuales deben ser exhaustivos (es decir, todos los posibles) y mutuamente excluyentes (un individuo no puede estar en dos estados al mismo tiempo). Los estados pueden ser de dos tipos: absorbentes (aquellos que no pueden abandonarse, siendo el más habitual y obvio el estado de «muerte») y no absorbentes (cualquier estado desde el que se puede pasar a otro distinto). Los acontecimientos se modelizan como pasos o *transiciones* de unos estados a otros que se producen en períodos uniformes de tiempo (que se denominan *ciclos de Markov*) y con una *probabilidad de transición* que depende del estado en el que se encuentre el individuo en cada momento (9-11). Los modelos de Markov pueden representarse gráficamente como una variante de los árboles de decisión empleados en los modelos determinísticos, como diagramas en cascada, o bien como un diagrama de influencias (8) (Figs. 1 A, B y C, respectivamente).

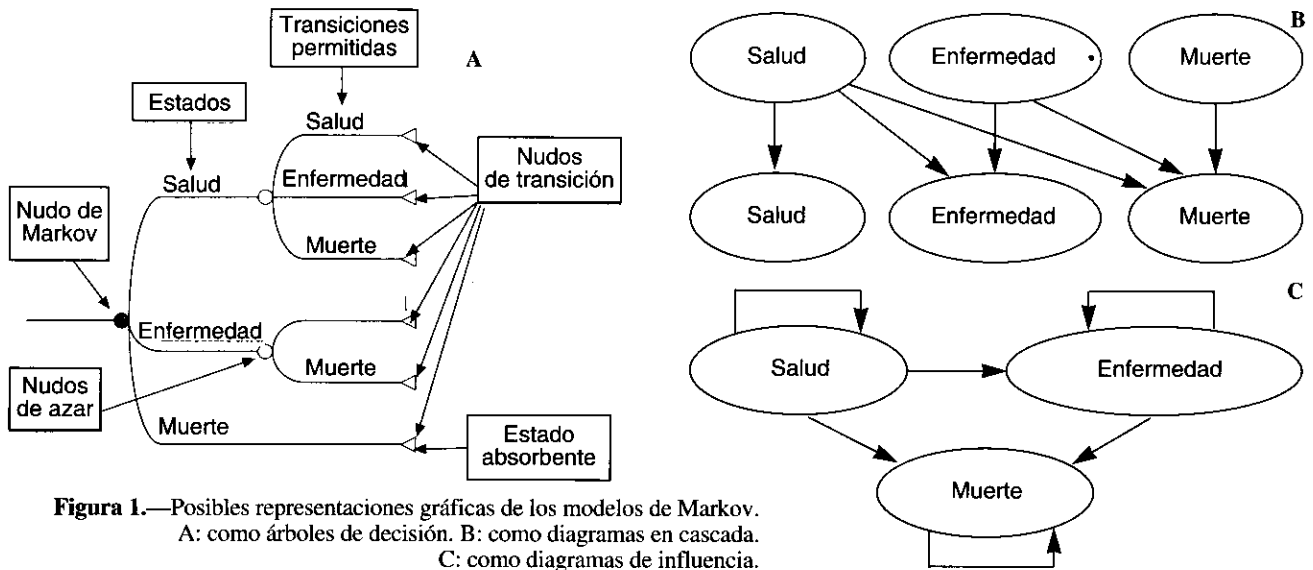
¿Cuándo debe utilizarse?, ¿con qué condiciones?

Puede estar justificado utilizar un modelo de Markov cuando se trata de eventos repetitivos, irreversibles y de larga duración (9). En caso de realizarse, las condiciones generales de los modelos de Markov son las siguientes (8):

- Sólo se permiten unas determinadas transiciones entre estados previamente establecidas.
- La duración de los ciclos de Markov, que es arbitraria, debe ser constante a lo largo de la simulación.
- Cada paciente sólo puede hacer una transición en cada ciclo.
- Todos los pacientes están sometidos a las mismas probabilidades de transición.

Ventajas e inconvenientes de los modelos de Markov

Los modelos de Markov ayudan a modelizar eventos sanitarios complejos que pueden simplificarse en exceso con los modelos determinísticos. Son especialmente útiles para modelizar enfermedades crónicas (12). La modelización de Markov intenta simular de una manera más «realista» lo que ocurre en el proceso de la enfermedad. Sin embargo, en algunas ocasiones este tipo de modelo puede ser inviable debido a la insuficiencia de los datos disponibles. Por ejemplo, en modelos muy com-



plejos puede ser difícil establecer la totalidad de las probabilidades de transición entre los estados de salud (8).

Por otra parte, en los modelos se hace una suposición bastante fuerte, la denominada *suposición markoviana*. De acuerdo con ésta el modelo carece de «memoria» y se asume que conociendo únicamente el estado de salud presente de un paciente es posible simular la evolución futura del mismo; es decir, se asume que todos los pacientes que se encuentran en un estado de salud, en un momento concreto, tienen el mismo pronóstico, independientemente de su estado previo. Por tanto, un paciente que pasa del estado «sano» al de «enfermo» tendría el mismo pronóstico que otro paciente «enfermo» que transcurrido el ciclo siguiese en el mismo estado de «enfermo». Esta suposición del modelo no se ajusta estrictamente a la realidad de numerosas enfermedades, por lo que supone un inconveniente de los modelos de Markov (9).

Tipos de modelos de Markov

Hay dos tipos de modelos de Markov: las denominadas *cadena de Markov*, en las que las probabilidades de transición permanecen constantes a lo largo de toda la simulación, y aquellos en los que las probabilidades de transición varían con el tiempo, denominados *procesos de Markov*. Las cadenas de Markov son aplicables a problemas sanitarios con un horizonte temporal corto, en los que existe la posibilidad de que las probabilidades de transición permanezcan constantes en dicho período. Sin embargo, en las enfermedades crónicas de larga duración generalmente se produce con la edad un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad. Por ello en estos casos es preferible aplicar procesos de Markov. El problema es que en numerosas ocasiones no se dispone de tasas de morbilidad o mortalidad, por intervalos de edad, que sean fiables, motivo por el cual es difícil que a su vez lo sean las correspondientes probabilidades de transición (8, 9).

Pasos en la realización de un modelo de Markov

Los pasos que deben darse para la elaboración de un modelo de Markov son los siguientes (8, 9):

- Definir los estados de salud.
- Establecer las transiciones permitidas entre los estados.
- Definir la amplitud de los ciclos (meses, años, etc.).
- Fijar las probabilidades de transición entre los estados.
- Determinar la utilidad y los costes de cada uno de los estados.
- Resolver la simulación determinada por el modelo.

La resolución del modelo puede hacerse mediante tres métodos (9, 12): la simulación de una cohorte hipotética; la simulación de Monte Carlo, en la que se simula el seguimiento individual de un elevado número de pacientes (por ejemplo, 10.000), y, finalmente, las matrices fundamentales, que sólo pueden utilizarse para cadenas de Markov, ya que precisan probabilidades de transición constantes.

En los dos ejemplos siguientes se revisan los aspectos básicos de la simulación de una cohorte de pacientes para cadenas y procesos de Markov, respectivamente.

CADENAS DE MARKOV: EJEMPLO TEÓRICO

Se plantea un ejemplo teórico muy simple de cadena de Markov. Se compara la eficiencia de dos estrategias o alternativas: administrar o no una vacuna, que previene la aparición de una enfermedad que puede ser mortal. Hay tres estados posibles: salud, enfermedad y muerte. Todos los individuos de una cohorte hipotética comenzarían la cadena en el estado «salud». Las transiciones permitidas a partir del estado inicial serían tres: seguir con salud, enfermar o morir; un paciente enfermo podría a su vez se-

guir enfermo o morir, y finalmente, la muerte sería el estado absorbente. Todos los individuos terminarían muriendo si transcurriese el tiempo suficiente (8) (Fig. 2).

La amplitud del ciclo de Markov debe ajustarse a la evolución y a los cambios naturales de la enfermedad de que se trate. En el ejemplo consideramos que los pacientes tienen probabilidades de transitar entre los estados una vez cada año.

El número de ciclos de la simulación también debe fijarse de acuerdo con la evolución natural de la enfermedad y la expectativa de vida de los pacientes afectados. En nuestro ejemplo queremos saber qué ocurriría después de cinco ciclos de Markov, es decir, cinco años después de la vacunación o de no vacunar (8).

Las transiciones se producirían de acuerdo con probabilidades constantes en todos los ciclos. Éstas se indican en la tabla 1, tanto para pacientes vacunados como para pacientes no vacunados. Asimismo se representan en el árbol de Markov, según la figura 2. Los pacientes vacunados tendrían una mayor probabilidad de permanecer sanos, por tanto una menor probabilidad de enfermar y de morir que los pacientes no vacunados.

Las probabilidades anuales de transición de Markov deben calcularse con la fórmula:

$$p_i = 1 - e^{-rt}$$

siendo p_i la probabilidad de transición y rt la tasa de ocurrencia anual del evento, en tanto por ciento.

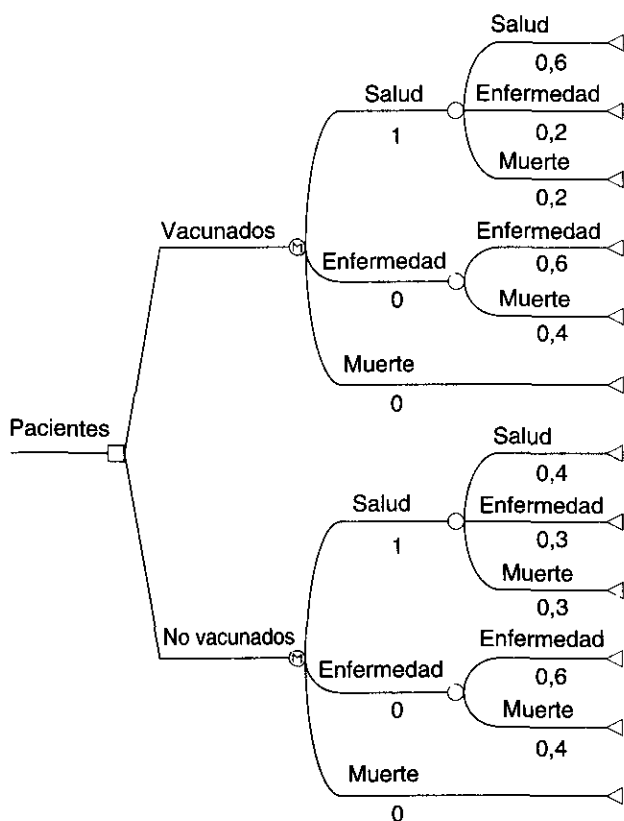


Figura 2.—Ejemplo teórico de cadena de Markov (vacunación).

Tabla 1. Probabilidades de transición del ejemplo de cadena de Markov

	Hasta		
	Salud	Enfermedad	Muerte
Con vacunación			
— Desde:			
• Salud	0,6	0,2	0,2
• Enfermedad	0	0,6	0,4
• Muerte	0	0	1
Sin vacunación			
— Desde:			
• Salud	0,4	0,3	0,3
• Enfermedad	0	0,6	0,4
• Muerte	0	0	1

De acuerdo con las probabilidades de transición así establecidas, la evolución de una cohorte de individuos, vacunados o no vacunados, se indica en la tabla 2. Al cabo de cinco años en la cohorte de 1.000 individuos vacunados habría 68 pacientes sanos más y se habrían evitado 95 muertes en comparación con la cohorte de no vacunados.

Para ilustrar el ejemplo se supone que los estados de salud tendrían los costes (en unidades monetarias, UM) y las utilidades (como años de vida ajustados por calidad, AVAC) siguientes:

- Salud: 1.000 UM y 1 AVAC.
- Enfermedad: 100.000 UM y 0,7 AVAC.
- Muerte: 500 UM y 0 AVAC.

De acuerdo con estos valores, los costes incrementales, las utilidades incrementales y el análisis coste-utilidad (que se obtendrían del «plegado» del árbol de decisiones, consistente en multiplicar los costes y/o las utili-

Tabla 2. Simulación de una cohorte para el modelo ilustrativo de una cadena de Markov

	Ciclo (año)	Estado de salud			Total
		Salud	Enfermedad	Muerte	
Vacunados	0	1.000	0	0	1.000
	1	600	200	200	1.000
	2	360	240	400	1.000
	3	216	216	568	1.000
	4	130	173	698	1.000
No vacunados ..	0	1.000	0	0	1.000
	1	400	300	300	1.000
	2	160	300	540	1.000
	3	64	228	708	1.000
	4	26	156	818	1.000
	5	10	101	888	1.000

Tabla 3. Resultados del ejemplo de análisis farmacoeconómico, ilustrativo de una cadena de Markov

Estrategia	Costes (UM)	Utilidades (AVAC)	Coste/utilidades (UM/AVAC)
Vacunación	624.625	2,374	263.156
No vacunación	624.208	1,540	405.216
Diferencia	417	0,834	-142.060
A. coste-utilidad incremental	La estrategia de vacuna <i>domina</i> a la estrategia de no vacunar		

dades de cada rama del árbol por las correspondientes probabilidades de transición) se expresan en la tabla 3. En este ejemplo no sería necesario efectuar el análisis coste-utilidad incremental (coste incremental/utilidad incremental), ya que la alternativa de vacunar sería más efectiva (con una diferencia a su favor de 0,834 AVAC) e igualmente costosa que la de no vacunar, por lo que, expresado en la terminología farmacoeconómica, la primera alternativa *dominaría* a la segunda (tabla 3).

PROCESOS DE MARKOV: EJEMPLO SOBRE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

Como se dijo anteriormente, los procesos de Markov son aquellos en los que las probabilidades de transición varían con el tiempo. Como ejemplo de esta metodología se plantea un modelo farmacoeconómico de la terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos más progestágenos de las mujeres postmenopáusicas no histerectomizadas, comparándola con la actitud de no tratarlas. Debido al carácter estocástico de las complicaciones patológicas de la menopausia —son estados de salud como las fracturas de cadera (FC), la cardiopatía isquémica (CI), los accidentes cerebrovasculares (ACV) o el cáncer de mama (CM) que se producen aleatoriamente durante períodos prolongados de tiempo—, la historia natural de las mujeres menopáusicas se presta a la modelización mediante un proceso de Markov. Además de las complicaciones indicadas, también deberían considerarse los siguientes estados: secuelas de la FC (secuelas 1), secuelas de la CI (secuelas 2), secuelas del ACV (secuelas 3), volver a tener buena salud una vez superada una complicación o una secuela (salud 2) y, por supuesto, el estado de «salud» inicial (definido como la ausencia de complicaciones patológicas) y la muerte.

El paso o transición de un estado a otro ocurriría al final de períodos discretos de tiempo (ciclos de Markov), que debido a la historia de la enfermedad podrían ser de un año de duración. Las transiciones permitidas entre los estados se representan en la figura 3.

Se asumiría que toda la cohorte de mujeres está sana inicialmente, es decir, a los cincuenta años de edad, y que a partir de entonces las mujeres empiezan a transitar a los otros estados, de acuerdo con unas probabili-

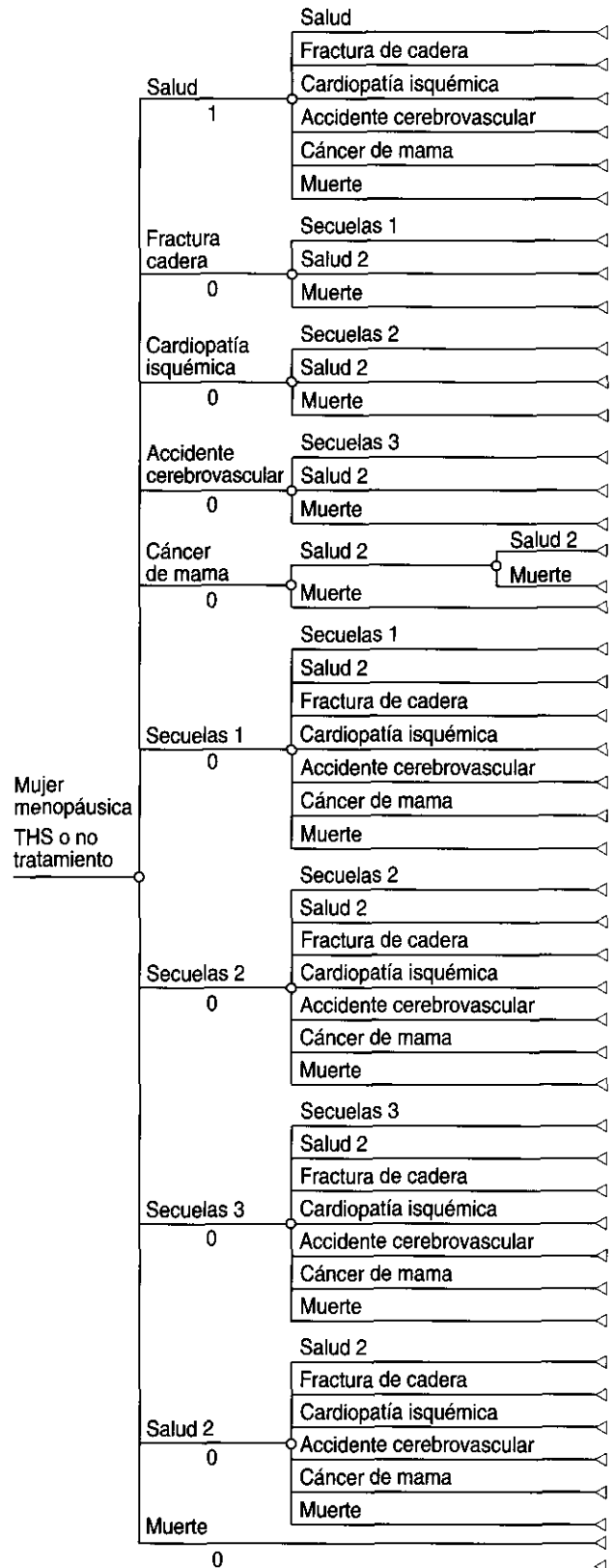


Figura 3.—Ejemplo teórico de proceso de Markov (terapia hormonal sustitutiva).

Tabla 4. Suposiciones estándares acerca del riesgo de padecer complicaciones después del tratamiento durante quince años de mujeres de cincuenta años de edad con útero, con terapia hormonal sustitutiva (THS), con estrógenos más progestágenos expresados como riesgos relativos (RR)

	Edad en años de las mujeres de la cohorte									
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	95-99
Fractura de cadera	0,80	0,40	0,40	0,40	0,40	0,80	1,00	1,00	1,00	1,00
Cardiopatía isquémica	1,00	0,88	0,75	0,8	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Enfermedad cerebrovascular	1,00	0,94	0,88	0,88	0,94	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Cáncer de mama	1,00	1,00	1,30	1,30	1,30	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00

dades de transición. Éstas se establecerían, por intervalos de edad, a partir de los riesgos relativos de padecer complicaciones (9). Debido a la carencia de estudios epidemiológicos realizados en la población española podría asumirse que los riesgos de las complicaciones de la menopausia en España serían similares a los estimados en otros países de nuestro entorno (13, 14), considerando que la duración del tratamiento (horizonte temporal) es de quince años y que los beneficios u otros efectos de la THS se prolongan durante un período adicional igual al del tratamiento (13, 15, 16) (tabla 4). En la tabla 5 se recogen las probabilidades de transición desde el estado de salud con o sin THS.

A cada estado de salud debería asignársele un coste y una utilidad anuales (es decir, por ciclo) obtenidos, res-

pectivamente, a partir de los correspondientes costes de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) y de las apreciaciones de los pacientes o de un panel de expertos en la menopausia.

Considerando una cohorte hipotética de mujeres postmenopáusicas, a partir de los cincuenta años de edad, las probabilidades de transición desde el estado de «salud», estimadas para intervalos de edad de cinco años, se recogen en la tabla 4.

La forma de resolución de los procesos de Markov es similar a la de las cadenas de Markov. Sin embargo, las probabilidades de transición variables complican considerablemente los cálculos, por lo que es conveniente efectuarlos mediante el manejo de programas estadísticos.

Tabla 5. Probabilidades de transición (de estar en cada estado de salud) un año después de comenzar en el estado «salud»

Edad	Estado de salud un año después de comenzar en el estado «salud»					
	Salud	FC*	CI*	ACV*	CM*	Muerte
Sin THS						
50-54	0,99485	0,00008	0,00091	0,00059	0,00235	0,00122
55-59	0,99043	0,00021	0,00286	0,00181	0,00275	0,00194
60-64	0,98900	0,00046	0,00286	0,00181	0,00275	0,00312
65-69	0,98109	0,00111	0,00546	0,00445	0,00259	0,00530
70-74	0,97441	0,00298	0,00546	0,00445	0,00259	0,01011
75-79	0,94004	0,00548	0,00915	0,01464	0,00183	0,02886
80-84	0,91816	0,01491	0,00915	0,01464	0,00183	0,04131
85-89	0,88288	0,02077	0,00915	0,01464	0,00183	0,07073
90-94	0,87869	0,02496	0,00915	0,01464	0,00183	0,07073
95-99	0,87713	0,02652	0,00915	0,01464	0,00183	0,07073
Con THS						
50-54	0,99482	0,00006	0,00091	0,00059	0,00235	0,00127
55-59	0,99092	0,00008	0,00252	0,00170	0,00275	0,00203
60-64	0,98931	0,00018	0,00215	0,00159	0,00358	0,00319
65-69	0,98327	0,00044	0,00410	0,00392	0,00337	0,00490
70-74	0,97683	0,00119	0,00480	0,00418	0,00337	0,00963
75-79	0,94946	0,00438	0,00733	0,01173	0,00183	0,02527
80-84	0,92708	0,01491	0,00733	0,01173	0,00183	0,03712
85-89	0,89204	0,02077	0,00733	0,01173	0,00183	0,06630
90-94	0,88811	0,02496	0,00733	0,01173	0,00183	0,06604
95-99	0,88665	0,02652	0,00733	0,01173	0,00183	0,06604

FC: fractura de cadera. CI: cardiopatía isquémica. ACV: accidente cerebrovascular. CM: cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Real Academia Española. Diccionario de la lengua española. Madrid: Espasa-Calpe, SA; 1992.
2. Milne RJ. Pharmacoeconomic models in disease management. A guide for the novice or the perplexed. *Dis Manage Health Outcomes Res* 1998;4:119-34.
3. Rubio Terrés C. Pharmacoeconomic analysis in new drug development: a pragmatic approach to efficiency studies. *Clin Research & Reg Affairs* 1998; 15:209-23.
4. Gold MR, Siegel JA, Russell LB, Weinstein MC, eds. *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996.
5. Mandelblatt JS, Fryback DG, Weinstein MC, Russell LB, Gold MR, Hadorn DC. Assessing the effectiveness of health interventions. En: Gold MR, Siegel JA, Russell LB, Weinstein MC, eds. *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford: Oxford University Press; 1996;135-75.
6. Hazen GB. Stochastic trees: a new technique for temporal medical decision making. *Med Decis Making* 1992;12:163-78.
7. Markov AA. En: URL. <http://www-groups.dcs.st and.ac.uk/history/Mathematicians/Markov.html> (1998).
8. Rubio Terrés C. Los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. En: Wyeth-Lederle. Curso avanzado de farmacoeconomía. Ávila, 28 al 31 de octubre de 1998.
9. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983;3:419-58.
10. Latour J. Análisis de decisiones. *Quaderns de salut pública y administració de serveis de salut*, 12. Valencia: Institut Valencià en Salut Pública; 1997.
11. Naimark D, Krahn MD, Naglie G, Redelmeier DA, Detsky AS. Primer on medical decision analysis: part 5. Working with Markov processes. *Med Decis Making* 1997;17:152-9.
12. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 1998;13:397-409.
13. Daly E, Roche M, Barlow D, et al. HRT: an analysis of benefit, risks and costs. *Br Med Bull* 1992;48: 368-400.
14. Tosteson ANA, Weinstein MC. Cost-effectiveness of hormone replacement therapy after the menopause. *Bailliére's Clin Obstet Gynaecol* 1991;5:943-59.
15. Tosteson ANA, Rosenthal DI, Melton J, et al. Cost-effectiveness of screening perimenopausal white women for osteoporosis: bone densitometry and hormone replacement therapy. *Ann Intern Med* 1990;113:594-603.
16. Torgerson DJ, Reid DM. The economics of osteoporosis and its prevention. *Pharmacoeconomics* 1997; 11:126-38.