

Modelos de Markov: Una herramienta útil para el análisis farmacoeconómico

Carlos Rubio-Terrés¹ y Amaya Echevarría²

1 HERO Consulting. Health Economics and Research of Outcomes. Madrid

2 Unidad de Economía de la Salud. sanofi-aventis. Madrid

Introducción: evaluaciones económicas mediante modelización

Un modelo económico sanitario (MES) puede definirse como un esquema teórico, generalmente en forma de análisis de decisión, que permite hacer simulaciones económicas de procesos sanitarios complejos relacionados con medicamentos u otras intervenciones sanitarias (Rubio-Terrés, 2000)^[1]. Los MES tienen como objetivo comparar la eficiencia (entendida como el coste por unidad de efectividad) de distintas intervenciones sanitarias (Rubio-Terrés, 2000)^[1]. El modelo se elabora, siguiendo un protocolo previamente establecido, mediante estimaciones obtenidas a partir de los datos disponibles o publicados de eficacia, seguridad y costes de las alternativas comparadas (Milne, 1998)^[2]. Generalmente, en los modelos de análisis de decisión, se parte de los resultados de uno o varios ensayos clínicos que luego se completan con información procedente de registros hospitalarios, bases de datos, opiniones de expertos, revisión de historias clínicas, estudios epidemiológicos, etc. Los MES son, por lo tanto, representaciones de la realidad con los que se intenta simular todas las posibilidades que pueden ocurrir a medio o largo plazo tras la aplicación o puesta en marcha de las intervenciones sanitarias que se comparan (Rubio-Terrés y cols., 2004)^[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 pacientes que está en diferentes estados de salud) directamente mediante fórmulas algebraicas, sin considerar la influencia del azar a lo largo del tiempo. Es decir, en los modelos determinísticos se utiliza el número medio de acontecimientos que se produce en la población, ya que se asume que existe certidumbre en los datos disponibles sobre los acontecimientos sanitarios (Rubio-Terrés, 2000)^[1]. Por ejemplo, si la tasa 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 (Rubio-Terrés, 2000)^[1]. En cambio, los modelos estocásticos son probabilísticos lo que quiere decir que, a diferencia de los determinísticos, utilizan la incertidumbre como parte del cálculo. Simulan procesos en los que un sistema cambia de manera aleatoria entre diferentes estados, a intervalos regulares o irregulares, simulando las probabilidades de distribución de los acontecimientos 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 una cohorte hipotética mediante el empleo de una tabla de números aleatorios que representa una probabilidad de ocurrencia del acontecimiento muerte 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 una distribución completa que ofrece información tanto sobre el valor medio esperado, es

decir 3% (que teóricamente se aproximaría al valor medio obtenido con los cálculos del modelo determinístico) como sobre su posible oscilación, de forma que cuantifica, así, la incertidumbre debida a la variación individual (Rubio-Terrés y cols., 2004)^[3]. Uno de los modelos estocásticos más frecuentemente utilizados, para considerar simultáneamente el cambio entre diferentes estados de salud, son los denominados modelos de Markov (Rubio-Terrés, 2000)^[1].

Características de los modelos 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 “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 periodos uniformes de tiempo (que se denominan *ciclos de Markov*) y con unas *probabilidades de transición* que dependen del estado en el que se encuentre el individuo en cada momento (Beck y cols., 1983; Latour, 1997; Maimark y cols., 1997)^[4-6]. La representación gráfica de los modelos de Markov puede hacerse mediante diagramas de influencias o mediante árboles de decisiones (Rubio-Terrés, 2000)^[1] (Figura 1).

Justificación y condiciones de los modelos de Markov

Está justificado utilizar modelos de Markov principalmente cuando se trata de enfermedades con complicaciones o acontecimientos repetitivos, irreversibles y de larga duración (Beck y cols., 1983)^[4]. Las condiciones generales de los modelos son las

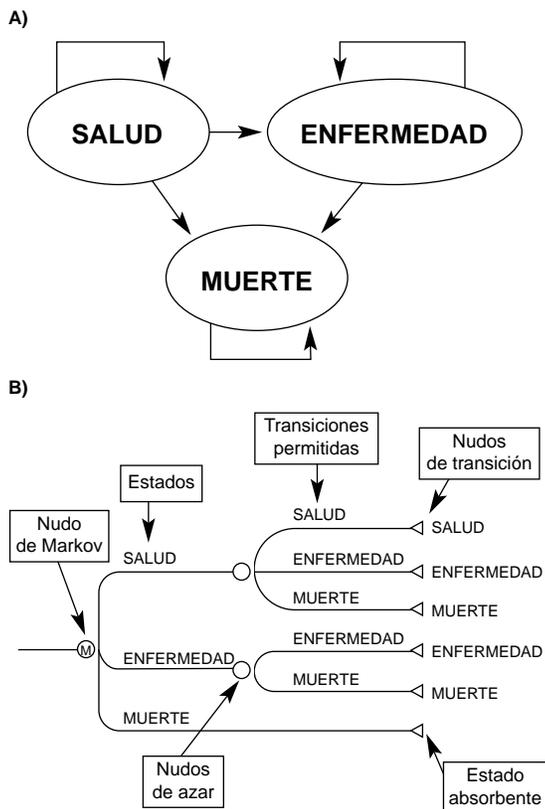


Fig. 1. Representaciones gráficas de los modelos de Markov. A: como diagrama de influencias. B: como árbol de decisiones.

siguientes: (i) sólo se permiten unas determinadas transiciones entre estados, que deben establecerse previamente de acuerdo con las características y la evolución de la enfermedad; (ii) la duración de los ciclos de Markov, que es arbitraria, debe ser constante a lo largo de la simulación; (iii) cada paciente sólo puede hacer una transición en cada ciclo; y (iv) todos los pacientes están sometidos a las mismas probabilidades de transición (Rubio-Terrés, 2000)^[1].

Tipos de modelos de Markov

Hay dos tipos de modelos: 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 probabilidada-

des de transición varían con el tiempo, denominados *procesos de Markov*. Las cadenas de Markov son aplicables a los problemas sanitarios con un horizonte temporal corto, en los que existe la posibilidad de que las probabilidades de transición sufran variaciones desdeñables en ese periodo de tiempo. Sin embargo, en las enfermedades crónicas de larga duración, generalmente se produce con la edad un aumento de las tasas de morbilidad y de mortalidad, por lo que es preferible aplicar procesos de Markov, siempre que se disponga de datos suficientes que permitan calcular las probabilidades de transición (Rubio-Terrés, 2000; Beck y cols., 1983)^[1,4].

Ejemplo de modelo de Markov en esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que suele cursar con recidivas (brotes) y remisiones sucesivas, que llevan eventualmente a la incapacidad crónica. Las lesiones desmielinizantes características (placas) suelen aparecer en el cerebro, los nervios ópticos y la médula espinal (Ryan, 1996)^[7]. Existen varias formas de evolución de la EM. La EM remitente-recidivante (EMRR) cursa con síntomas que aparecen en brotes, con una frecuencia variable (como media 1-2 al año). El 65-80% de los pacientes tienen inicialmente EMRR (Noseworthy y cols., 2000, Weinshenker, 1995)^[8,9].

La EM puede afectar dramáticamente la calidad de vida relacionada con la salud, debido a los distintos grados de discapacidad física y psíquica que produce (De Andrés y cols., 2000)^[10]. Afecta principalmente a jóvenes y adultos en edad productiva, por lo que no solamente genera costes directos (sanitarios o no) sino que también da lugar a la disminución o interrupción temporal o permanente de las actividades profesionales, por lo que produce importantes costes indirectos (Martínez y cols., 1999)^[11]. La EMRR (por sus características de cronicidad, con acontecimientos repetitivos, irreversibles y de larga duración) ha sido objeto de numerosas modelizaciones de Markov, una de las cuales se revisa a continuación (Rubio-Terrés y cols., 2003)^[12].

En el estudio se comparó el coste-utilidad del tratamiento de la EMRR con acetato de glatiramero (Copaxone) o los interferones beta (todos en su conjunto, Avonex, Rebif y Betaferon) (Rubio-Terrés y cols., 2003)^[12]. La EMRR se modelizó mediante una cohorte hipotética de mujeres con 30 años de edad al inicio de la simulación (Reumont y cols., 1993)^[13]. Se consideraron cuatro estados de salud (E1; E2; E3; Muerte), con sus respectivos niveles de gravedad, según la escala EDSS (*Kurtz Expanded Disability Status Scale*) (< 4,5; 4,5-< 7,5; 7,5-9,5; 10) (Figura 2). Se supuso que todas las pacientes estarían inicialmente en E1 y, con el paso del tiempo, irían transitando (debido a la progresión de la enfermedad) a los estados de más gravedad (E2, E3, Muerte). Las transiciones entre estados se harían en unos periodos discretos de tiempo (los ciclos indicados anteriormente), que en el estudio tuvieron una duración de 3 años. Las transiciones permitidas (que se producirían cada ciclo de 3 años) fueron las siguientes: E1 sigue en E1 o transita a E2 o Muerte; E2 sigue en E2 o transita a E3 o Muerte; E3 sigue en E3 o transita a Muerte (Figura 2). Cada estado de salud tiene asociadas unas probabilidades de transición, unos resultados de utilidad y unos costes. Los resultados de utilidad se midieron como años de vida ajustados por calidad (AVAC), que se obtienen multiplicando los años de vida ganados por la utilidad asignada a los mismos, siendo ésta un factor de ponderación que indica la calidad de vida de la persona durante esos años. Las utilidades se determinan mediante escalas

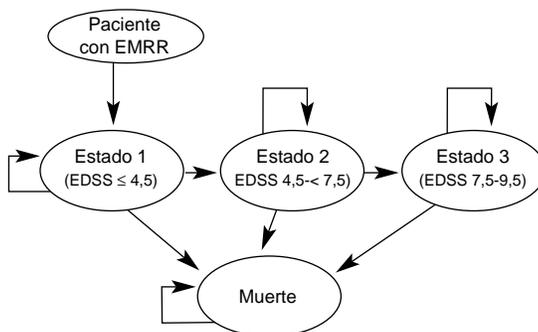


Fig. 2. Modelo farmacoeconómico de Markov de la esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR). EDSS: Kurtz Expanded Disability Status Scale.

de calidad de vida y su valor está comprendido entre (valor que se asocia a la muerte o un estado equivalente) y 1 (que indica la salud perfecta). Las utilidades consideradas en el modelo se obtuvieron a partir de varios estudios previos sobre EM (Parkin y cols., 1998; Bose y cols., 2001; Nuijten y cols., 2002)^[14-16] (Tabla I).

Respecto al horizonte temporal del estudio, se simuló el periodo de vida de las pacientes con EMRR (la esperanza de vida de una mujer de 30 años en España es de 53 años) (INE, 2001)^[17], asumiendo que la EM no modifica la esperanza de vida, ya que de acuerdo con la literatura no hay una evidencia clara de que la EM aumente el riesgo de mortalidad (Nuijten y cols., 2002)^[16]. En consecuencia, se hizo la simulación de una cohorte durante 18 ciclos de 3 años. Los costes y las utilidades se contabilizaron en la mitad de cada ciclo.

Las probabilidades de transición entre los estados de salud se estimaron a partir de los ensayos clínicos realizados con Copaxone (Jonson y cols., 1998)^[18] o los interferones beta (PRIMS Study Group, 1998; IFNB, MS Group, 1993; European Study Group on INF beta-1b in SPMS, 1998)^[19-21]. Las probabilidades de transición entre estados durante un ciclo de tres años se obtuvieron para Copaxone del ensayo clínico aleatorizado de Johnson y cols. (Jonson y cols., 1998)^[18], que incluyó 125 pacientes tratados con Copaxone y 126 que recibieron placebo, con un seguimiento de 35 meses. Las probabilidades correspondientes a los interferones beta, para un ciclo de igual duración, se dedujeron a partir del estudio PRIMS (PRIMS Study Group, 1998)^[19], en el caso del interferón beta-1a, y de otros dos ensayos clínicos controlados realizados con interferón beta-1b (IFNB, MS Group, 1993; European Study Group on INF beta-1b

Tabla I. Utilidades de un paciente con EMRR, en los estados de salud considerados en el modelo^[14-16].

| Estado de salud | EDSS | Utilidad |
|-----------------|------------|----------|
| E1 | ≤ 4,5 | 0,83 |
| E2 | 4,5- < 7,5 | 0,55 |
| E3 | 7,5-9,5 | 0,20 |
| Muerte | 10 | 0,00 |

EMRR: esclerosis múltiple remitente-recidivante; EDSS: Kurtz Expanded Disability Status Scale.

in SPMS, 1998)^[20,21]. Estas probabilidades fueron utilizadas previamente en otros estudios de farmacoeconomía de la EMRR (Bose y cols., 2001; Nuijten y cols., 2002)^[15,16] (Tabla II). La probabilidad de muerte se estimó para los distintos estados conforme a un estudio previo sobre la historia natural de la EM (Weinschenk cols., 1989)^[22] y a las tasas de mortalidad del Centro Nacional de Epidemiología (Centro Nacional de Epidemiología, 1998)^[23].

Las probabilidades de transición cada 3 años se calcularon con la fórmula (Rubio-Terrés, 2000)^[1]:

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

siendo P_t la probabilidad de transición y rt la tasa de ocurrencia del acontecimiento cada tres años, en tanto por ciento.

La estimación de los costes de una enfermedad tratada con un determinado fármaco se hace mediante la identificación y cuantificación de los recursos sanitarios que conlleva y asignando a los recursos unos determinados costes unitarios. De este modo, se estimaron los costes medios para un paciente tipo con EMRR que recibiera un tratamiento con Copaxone o los interferones beta. Los costes de los recursos sanitarios utilizados en el modelo se presentan en euros (€) del año 2.001.

El coste de los tratamientos con fármacos modificadores de la EM durante 1 año se estimó a partir de los precios de adquisición y de los esquemas posológicos recomendados en las fichas técnicas de las diferentes especialidades (Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000)^[24] (Tabla III). Se asumió que no se producen costes añadidos por material fungible porque las especialidades llevan incorporado el

Tabla II. Probabilidades de transición entre los estados de salud, durante un ciclo de 3 años, consideradas en el modelo^[15,16,18-24]

| Desde | Hasta | Copaxone | Interferón beta |
|--------|--------|----------|-----------------|
| 1 | 1 | 0,872 | 0,794 |
| 1 | 2 | 0,128 | 0,206 |
| 1 | Muerte | 0,00043 | 0,00043 |
| 2 | 2 | 0,992 | 0,610 |
| 2 | 3 | 0,008 | 0,390 |
| 2 | Muerte | 0,00087 | 0,00087 |
| 3 | 3 | 0,99812 | 0,99812 |
| 3 | Muerte | 0,00188 | 0,00188 |
| Muerte | Muerte | 1 | 1 |

Tabla III. Costes anuales de los tratamientos de la EMRR con fármacos modificadores de la enfermedad^[24]

| Fármaco | Coste (euros 2001) |
|-----------------------------------|--------------------|
| Copaxone (acetato de glatiramero) | 11.375 |
| Medio de los interferones beta | 13.482 |
| Avonex (interferón beta-1a) | 12.396 |
| Rebif (interferón beta-1a) | 16.826 |
| Betaferon (interferón beta-1b) | 11.224 |

EMRR: esclerosis múltiple remitente-recidivante.

diluyente o bien son jeringas precargadas. No se consideraron los gastos por conservación (refrigeración), por ser despreciables (Azanza y cols., 1997)^[25]. Por el mismo motivo, tampoco se contabilizaron los costes debidos a los acontecimientos adversos (unos 100 euros anuales) a pesar de que el perfil de toxicidad de Copaxone parece ser mejor que el de los interferones beta (Clegg y cols., 2000)^[26].

Los demás recursos, según el estado de salud, se estimaron a partir de 102 pacientes españoles (TESEO, 2002)^[27]. Se recogieron los siguientes costes directos médicos: hospitalización, hospital de día, consultas médicas de especialistas, pruebas de laboratorio, resonancia magnética, potenciales evocados, tratamientos de rehabilitación y terapia ocupacional. Así mismo, se recogieron los costes indirectos siguientes: incapacidad laboral, bajo rendimiento laboral, transporte, modificaciones en el domicilio, asistencia en la comunidad y cuidados domiciliarios.

Todas las estimaciones consideradas en los epígrafes anteriores constituyeron el caso básico del estudio. Para comprobar la estabilidad de sus resultados y la consistencia de las estimaciones efectuadas, se hizo un análisis de sensibilidad simple univariante en el que se consideraron los siguientes escenarios hipotéticos: (i) aumentando un 20% las probabilidades de permanecer en E1 y E2 (por ciclo) en el grupo de los interferones beta, con respecto a las observadas en los ensayos clínicos; y (ii) considerando valores mínimos y máximos ($\pm 20\%$) del coste anual de los estados E1, E2 y E3.

Los costes estimados de cada estado de salud se indican en la Tabla IV.

En el caso básico del análisis, el coste medio por paciente (€ de 2001) de un tratamiento completo (de por vida o hasta la suspensión del mismo) sería

Tabla IV. Costes anuales de los diferentes estados de salud de la EMRR, exceptuando el coste por fármacos modificadores de la enfermedad^[27]

| Estado | EDSS | Coste medio (euros 2001) | Coste máximo (euros 2001)* | Coste mínimo (euros 2001)* |
|--------|------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|
| E1 | $\leq 4,5$ | 1.803 | 2.164 | 1.442 |
| E2 | 4,5-< 7,5 | 19.833 | 23.800 | 15.867 |
| E3 | 7,5-9,5 | 31.854 | 38.224 | 25.483 |
| Muerte | 10 | 0 | 0 | 0 |

* \pm el 20% el valor medio (análisis de sensibilidad).

de 1.243.906 €, 1.818.149 €, 1.763.263 €, 1.987.153 € y 1.704.031 € con Copaxone, todos los interferones, Avonex, Rebif y Betaferon, respectivamente. Por tanto, el ahorro con Copaxone oscilaría entre 460.000 y 737.000 € aproximadamente (Tabla V).

Los resultados confirmaron la estabilidad del caso básico (un menor coste con Copaxone) en todos los casos, con una excepción: los interferones serían superiores a Copaxone únicamente en el caso hipotético e improbable de que éstos produjeran retrasos en la progresión de la enfermedad un 20% mayores que los observados en los ensayos clínicos (Tabla V).

Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) que se obtendrían con Copaxone o los interferones serían 10,977 y 6,917, respectivamente, con una ganancia media de 4,060 AVAC por cada paciente tratado con Copaxone (Tabla VI).

El tratamiento con Copaxone dominaría (sería más eficaz con costes inferiores) a los interferones beta en todos los escenarios, excepto en el caso hipotético e improbable de que los interferones beta produjeran retrasos en la progresión de la enfermedad un 20% mayores que los observados en los ensayos clínicos. En el caso concreto de Rebif, ni siquiera en esa situación extrema sería coste-útil en comparación con Copaxone, con un coste de 545.722 € por cada AVAC adicional (Tabla V).

Ejemplo de cálculos en un modelo de Markov

A continuación se resume y comenta un ejemplo en cáncer de mama, descrito por Kuntz y Weinstein (Kuntz y cols., 2001)^[28], que ilustra los cálculos que

Tabla V. Resultados del análisis coste-utilidad (euros 2001) de un tratamiento completo de la EMRR con fármacos modificadores de la enfermedad

| Tratamiento | Caso básico | + 20% de permanencia en E1 y E2 con IFNB | Costes máximos de E1, E2 y E3 | Costes mínimos de E1, E2 y E3 |
|---|-----------------|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Copaxone frente a todos los IFNB (1a y 1b) | | | | |
| Copaxone | 1.243.906 | 1.243.906 | 1.377.303 | 1.110.537 |
| Todos los IFNB | 1.818.149 | 1.198.157 | 2.045.488 | 1.590.788 |
| Diferencia* | - 574.243 | 45.749 | - 668.185 | - 480.251 |
| Coste-utilidad incremental** | Domina copaxone | Domina IFNB | Domina copaxone | Domina copaxone |
| Copaxone frente a Avonex (IFNB-1a) | | | | |
| Copaxone | 1.243.906 | 1.243.906 | 1.377.303 | 1.110.537 |
| Avonex | 1.763.263 | 1.143.069 | 1.990.602 | 1.535.902 |
| Diferencia* | - 519.357 | 100.837 | - 613.299 | - 425.365 |
| Coste-utilidad incremental** | Domina copaxone | Domina avonex | Domina copaxone | Domina copaxone |
| Copaxone frente a Rebif (IFNB-1a) | | | | |
| Copaxone | 1.243.906 | 1.243.906 | 1.377.303 | 1.110.537 |
| Rebif | 1.987.153 | 1.367.785 | 2.214.493 | 1.759.792 |
| Diferencia* | - 743.247 | - 123.879 | - 837.190 | - 649.255 |
| Coste-utilidad incremental** | Domina copaxone | Rebif: 545.722 € por AVAC | Domina copaxone | Domina copaxone |
| Copaxone frente a betaferon (IFNB-1b) | | | | |
| Copaxone | 1.243.906 | 1.243.906 | 1.377.303 | 1.110.537 |
| Betaferon | 1.704.031 | 1.083.618 | 1.931.370 | 1.476.669 |
| Diferencia* | - 460.125 | 160.288 | - 554.067 | - 366.132 |
| Coste-utilidad incremental** | Domina copaxone | Domina betaferon | Domina copaxone | Domina copaxone |

EMRR: esclerosis múltiple remitente-recidivante; IFNB: interferón beta; AVAC: años de vida ajustados por calidad.

*Resultados negativos: menor coste con copaxone; resultados positivos: menor coste con IFNB.

**El tratamiento que "domina" es el que origina menos costes y más AVAC que el de comparación.

se efectúan en los modelos de Markov. Se trata de un modelo sencillo, en el que solo se consideran cuatro estados de salud posibles: Estado 1: cáncer localizado; Estado 2: cáncer localizado con recurrencia (diferenciado del estado 1, porque el pronóstico, los costes y las utilidades son diferentes en el cáncer primario que en el recurrente); Estado 3: cáncer metastásico; y Estado 4: muerte (Figura 3). Se consideró que el ciclo en el que se producirían las transiciones entre los estados sería de 1 año, conforme a la esperanza de vida de las pacientes.

Las probabilidades de transición entre los estados se establecieron mediante el cálculo de la matriz $A = (a_{ij})$, una matriz $n \times n$ en la que n representa el número de estados de Markov y a_{ij} es la probabilidad de que una paciente en el estado i transite al estado j en un solo ciclo. La suma de todos los estados i es igual a 1 ($\sum a_{ij} = 1$). Cuando la probabilidad de la transición en la matriz es igual a cero, significa que se trata de una transición no permitida^[28] (Figura 4A). Todas las filas

de la matriz deben sumar uno. La última fila (valores: 0 0 0 1) representa el estado absorbente (la muerte). El valor 0,945 indica la probabilidad de que la paciente permanezca cada ciclo de 1 año en el estado 1 (cáncer localizado) y resulta de multiplicar la probabilidad de supervivencia por ciclo (0,965) por la probabilidad de que no se produzca recurrencia (0,979) (Figura 3). Del mismo modo, se obtienen los valores 0,006 (estado 2, cáncer localizado pero con recurrencia) multiplicando la probabilidad de recurrencia (0,021) por la probabilidad de que ésta sea localizada (0,300) y 0,014 (estado 3, cáncer metastásico) multiplicando la probabilidad de recurrencia (0,021) por la probabilidad de que ésta sea metastásica (0,700) (Figura 3) (Kuntz y cols., 2001)^[28].

Suponiendo que el tratamiento redujese un 50% la recurrencia y la progresión, la matriz resultante sería la representada en la Figura 4B.

La evaluación del modelo de Markov puede hacerse con una simulación de Monte Carlo o, como

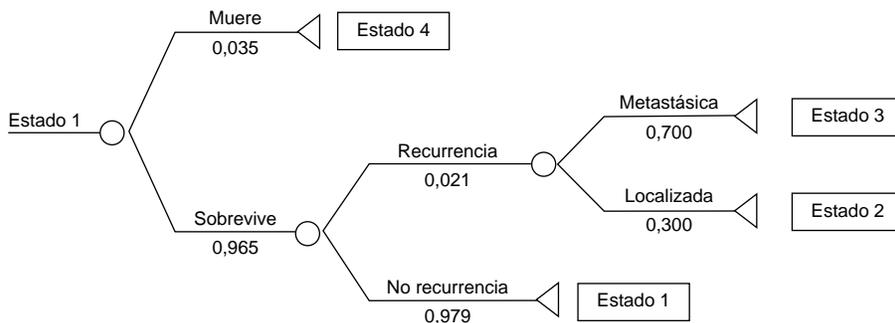


Fig. 3. Posible evolución del estado de cáncer localizado (estado 1) en el modelo de Markov del tratamiento del cáncer de mama.

en este ejemplo, mediante la simulación de una cohorte hipotética de pacientes. Asumimos que la cohorte inicial es la indicada en la Figura 4C, con las probabilidades de partida de cada estado ($P_0 = 0,945; 0,006; 0,014; \text{ y } 0,035$ para los estados 1, 2, 3 y 4 respectivamente). El vector de comienzo es el $I \ 1 \ 0 \ 0 \ 0 \ I$ y la proporción de la cohorte inicial en los estados después de un ciclo (P_1) es la resultante de multiplicar P_0 por A (Figura 4C). Multiplicando P_1 por A , se obtiene la distribución de la cohorte inicial entre los cuatro estados, en el segundo ciclo, cuyos resultados se representan en el vector P_2 de la Figura 4D (Kuntz y cols., 2001)^[28]. Y así sucesivamente.

Ventajas e inconvenientes de los modelos de Markov

La principal ventaja de los modelos estocásticos es que permiten modelizar problemas sanitarios complejos, que pueden simplificarse en exceso con los modelos determinísticos. Además, son especialmente útiles en la simulación de enfermedades crónicas, simulando de una manera más “realista” el proceso de la enfermedad.

Sin embargo, adolecen de un inconveniente, la denominada *asunción Markoviana*, que consiste en que la probabilidad de transición en un determinado estado depende únicamente del estado actual del paciente y no tiene en cuenta los estados de salud pasados. Este problema tiene dos posibles soluciones. En primer lugar, existe la posibilidad de aumen-

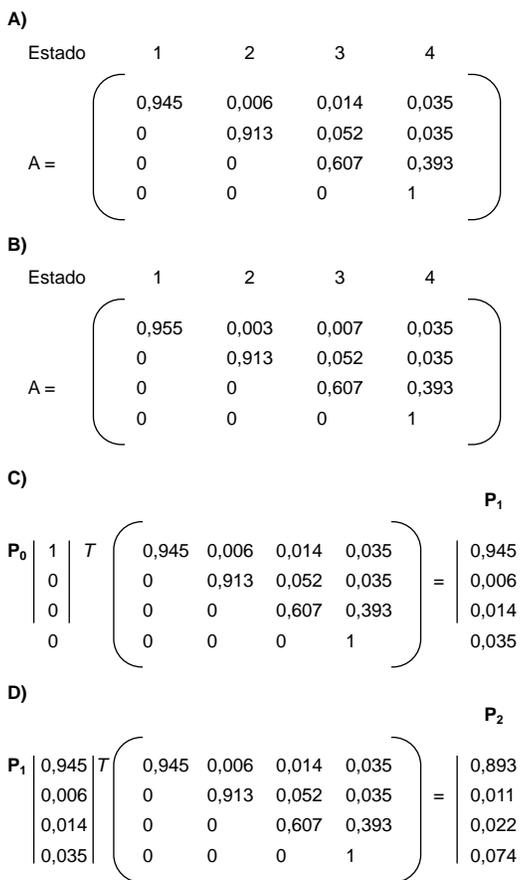


Fig. 4. Modelo de Markov del tratamiento del cáncer de mama: probabilidades de transición. A: sin tratamiento; B: con tratamiento. Se supone que el tratamiento reduce la probabilidad de recurrencia un 50%^[28].

tar la complejidad del modelo mediante la creación de subestados de salud, de manera que los estados previos puedan contemplarse. Sin embargo, un aumento excesivo del número de parámetros puede llegar a saturar la memoria de los programas informáticos. En segundo lugar, se pueden hacer simulaciones de Monte Carlo, que permiten incluir el historial de los pacientes. No obstante, este enfoque tiene el inconveniente de ser menos transparente que el modelo de Markov (Kuntz y cols., 2001)^[28].

Bibliografía

- Rubio Terrés C. Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp* 2000; 24: 241-7.
- Milne RJ. Pharmacoeconomic models in disease management. A guide for the novice or the perplexed. *Dis Manage Health Outcomes Res* 1998; 4: 119-34.
- Rubio-Terrés C, Sacristán JA, Badía X, Cobo E, García Alonso F, por el Grupo ECOMED. Métodos utilizados para realizar evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias. *Medicina Clínica* 2004; 122: 578-83.
- Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making* 1983; 3: 419-58.
- Latour J. Análisis de decisiones. *Quaderns de salut pública y administració de serveis de salut*, 12. Valencia: Institut Valencià en Salut Pública; 1997.
- 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.
- Ryan M. Update on multiple sclerosis treatment. *J Am Pharm Assoc* 1996; 36: 419-20.
- Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-952.
- Weinshenker BG. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995; 13: 119-46.
- de Andrés C, Guillén A. Una aproximación sobre la calidad de vida en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2000; 30: 1229-34.
- Martínez S, Martínez A, Hernández JJ, et al. Impacto sociolaboral de la esclerosis múltiple. *Neurología* 1999; 14: 107-10.
- Rubio-Terrés C, Arístegui I, Medina F, Izquierdo G. Análisis coste-utilidad del tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recidivante con acetato de glatiramer o interferón beta en España. *Farmacia Hospitalaria* 2003; 27: 159-65.
- Reumont MJ, Deluca SA. Neuroimaging evaluation in multiple sclerosis. *Am Fam Physician* 1993; 48: 273-6.
- Parkin D, McNamee P, Jacoby A, Miller P, Thomas S, Bates D. A cost-utility analysis of interferon beta for multiple sclerosis. *Health Technol Assessment* 1998; 2 (4).
- Bose U, Ladkani D, Burrell A, Sharief M. Cost-effectiveness analysis of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Med Econ* 2001; 4: 207-19.
- Nuijten MJ, Hutton J. Cost-effectiveness analysis of interferon beta in multiple sclerosis: a Markov process analysis. *Value in Health* 2002; 5: 44-54.
- Instituto Nacional de Estadística. Anuario estadístico de España 2000. Madrid: INE, 2001.
- Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintains its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. *Neurology* 1998; 50: 701-8.
- PRIMS Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
- The IFNB, Multiple Sclerosis Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
- European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-7.
- Weinshenker BG, Bass B, Rice GPA, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133-46.
- Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por causa, sexo y grupo de edad (CIE6). España, 1998. Disponible en URL: <http://193.146.50.130>. (consulta: Mayo de 2002).
- Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2000. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2000.
- Azanza JR, Cameán M, Cercós AC, Domínguez-Gil A, Escribá J, Gobernado M. Consenso sobre el diseño de un modelo farmacoeconómico útil para la valoración de antibióticos parenterales de uso hospitalario. *Rev Esp Farmacoeconomía* 1997; (marzo): 35-49.
- Clegg A, Bryant J, Milne R. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4 (9).
- Medina F. Impacto de interferón beta en el tratamiento de la esclerosis múltiple en su forma remitente-recidivante y su correlación con la evolución de la enfermedad. Bases de datos de tesis doctorales (TESEO). Dirección URL: <http://www.mcu.es/cgi-in/TESEO/BRSCGI?CMD=VERDOC&BASE=TSEO&DOCN=000083022> (consulta: Mayo de 2002).
- Kuntz KM, Weinstein MC. Modelling in economic evaluation. En: Drummond M, McGuire A (Eds). *Economic evaluation in health care. Merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001.

Correspondencia: Carlos Rubio Terrés, HERO Consulting, Virgen de Aránzazu, 21, 28034 Madrid.