# HPOL 8551 Laboratorio 2: Modelos de Markov

**Instrucciones**

1. Esta tarea contiene 5 preguntas (resaltadas). Se indican los puntos correspondientes a cada pregunta. El total es de 10 puntos.
2. Envíe los siguientes archivos a Brightspace:
   1. Un resumen de sus respuestas a cada pregunta. Incluya una captura de pantalla de su modelo y/o de los resultados del software cuando sea relevante para responder a una pregunta. Proporcione interpretaciones de cualquier gráfico u otros resultados del software.
   2. Un archivo Amua final para las preguntas d) y e), después de haber terminado todos los pasos.

**Caso: Cáncer de mama**

Desarrollará un modelo de Markov de 4 estados para realizar un análisis de los resultados esperados para una cohorte de mujeres de 55 años que se han sometido a una escisión tumoral por un cáncer de mama localizado. Tras la cirugía, todas las pacientes están inicialmente libres de tumor (es decir, comenzarán en el estado de Markov "Local"). Cada año, las pacientes en el estado local tienen un 2% de probabilidades de sufrir una recidiva de cáncer de mama. De estas recidivas, el 75% se presentará como enfermedad metastásica (y las pacientes entrarán en el estado de Markov "Mets"), y el resto se presentará como enfermedad local (y las pacientes entrarán en el estado de Markov "Recur").

Los pacientes en estado Recur se someten a una nueva resección. Tras esta operación, se enfrentan a un 6% de probabilidades de recidiva cada año (suponiendo que todas las recidivas locales - 1ª, 2ª, 3ª, etc. - tienen pronósticos equivalentes). De estas recidivas, el 90% se presentarán como enfermedad metastásica. Si los pacientes no recidivan tras la primera recidiva local, permanecen en el estado Recur ya que el pronóstico sigue siendo el mismo cada año.

Todas las mujeres se enfrentan a una probabilidad dependiente de la edad de morir por otras causas según las tablas de mortalidad de EE.UU. Sólo las pacientes con enfermedad metastásica pueden morir de cáncer de mama con una probabilidad anual del 40% (nótese que esta probabilidad es independiente de la mortalidad de fondo de morir por otras causas). Las mujeres que mueren (de cáncer de mama o por otras causas) entran en el estado de Markov "Muerta".

El modelo de Markov descrito anteriormente representa los cuidados habituales para las mujeres con cáncer de mama. Una vez que haya construido ese modelo de Markov, añadirá una segunda estrategia para un hipotético nuevo tratamiento más adelante en este laboratorio.

Estructura de Markov: Atención habitual

La estructura del modelo de Markov para la asistencia habitual se muestra en la siguiente figura. Amua tiene un nodo de Markov especial (representado por Markov Chain). Las ramas que salen de un nodo de Markov designan todos los estados de Markov (y sólo los estados de Markov). En este ejemplo, hay **cuatro estados de salud: (1) Local, (2) Recur, (3) Mets, y (4) Dead**. De cada estado de salud, se puede crear un subárbol (también llamado árbol de ciclos) que refleje los eventos que pueden ocurrir durante un ciclo. La última rama al final de cada camino será una transición de estado, que define a qué estado ir en el siguiente ciclo. (Tenga en cuenta que en un modelo de Markov, los resultados se definen en otro lugar, NO al final de la rama, sino en el estado).

A diagram of a cancer patient

Description automatically generated

Construir el árbol

1. **Estructura**

Después de abrir Amua, haga clic en **Model** -> **New** -> Markov Chain **Modelo de Markov**.

* Guarda tu modelo desde el principio.
* Ahora seleccione el nodo de decisiónhttps://github.com/zward/Amua/raw/gh-pages/images/decisionNode_16.png **, Haga clic con el botón derecho** -> **Añadir** -> **Cadena de Markov** /var/folders/nf/9hsn2fyx69d0p5khb56_f6240000gn/T/com.microsoft.Word/WebArchiveCopyPasteTempFiles/markovChain_16.png**.**
* Empiece por desarrollar la estructura del modelo de Markov utilizando Local, Mets, Recur y Dead para los distintos estados de salud. Las ramas de la cadena de Markov deben corresponder a los estados del modelo. Etiquete la opción de nombre a la derecha del nodo de decisión como Atención habitual.

A diagram of a diagram

Description automatically generated

* Ahora, complete la estructura del modelo de Markov utilizando la información anterior. Nota: céntrate en añadir las ramas y transiciones para este paso; los parámetros se añadirán más adelante en este laboratorio.
* Cuando llegue al final de la rama, seleccione el nodo de azar que desea convertir en una transición **de estado**, haga clic con el botón derecho y seleccione **Cambiar a Transición de Estado**. Aparecerá la flecha azul . A la derecha de esta flecha, encontrarás un menú desplegable con los diferentes estados de salud que hayas especificado. Seleccione el estado de salud al que pasará esta parte de la cohorte.
* Con este botón Align Right puede alinear los nodos finales.

1. **Tamaño de la cohorte y probabilidades iniciales**

* Vaya a **Modelo** -> **Propiedades** -> seleccione la pestaña **Simulación**. El tamaño de cohorte por defecto es 1.000. Cambie el tamaño de la cohorte a 1, para que todos los resultados sean a nivel individual (es decir, por persona).

**A screenshot of a computer

Description automatically generated**

* En la cadena de Markov /var/folders/nf/9hsn2fyx69d0p5khb56_f6240000gn/T/com.microsoft.Word/WebArchiveCopyPasteTempFiles/markovChain_16.pngcambie las probabilidades iniciales de los estados de salud. Dado que todos los pacientes comienzan en el estado Local, cambie la p:0 a la izquierda del estado Local a p:1 (véase el recuadro azul a continuación).

**A diagram of a diagram

Description automatically generated**

1. **Probabilidades de transición**

* En primer lugar, defina los siguientes parámetros de constante temporal para el modelo en el panel "Parámetros".

A screenshot of a computer

Description automatically generated

|  |  |
| --- | --- |
| Parámetro | Valor |
| edad\_inicial | **55** |
| p\_BCA\_Local | **0.02** |
| P\_Mets\_Local | **0.75** |
| p\_BCA\_Recur | **0.06** |
| p\_Mets\_Recur | **0.9** |
| p\_Die\_BCA | **0.4** |

* Ahora, la única probabilidad que queda es la mortalidad de fondo (la probabilidad de morir por otras causas, p\_Morir\_por\_otras causas), que varía con el tiempo en el modelo. En Amua, las **variables temporales se denominan "Variables"** (en lugar de "Parámetros").

Nota de la [página wiki de Amua](https://github.com/zward/Amua/wiki/Variables):

Variables  pueden definirse para realizar un seguimiento de los eventos del modelo y actualizar dinámicamente las expresiones a medida que se ejecuta el modelo. Así, a diferencia de los parámetros  que son fijos para una ejecución determinada del modelo, las variables pueden cambiar dentro de una simulación. Las variables pueden cambiar entre individuos, lo que permite modelar la heterogeneidad, o pueden cambiar con el tiempo.

Por lo tanto, definiremos p\_Die\_other como una variable, siguiendo los pasos que se indican a continuación.

En primer lugar, definimos una tabla de consulta tbl\_p\_Die\_other para leer la mortalidad de fondo dependiente de la edad a partir de las tablas de vida de Estados Unidos.

Una tabla de consulta devuelve el valor que corresponde a un índice determinado. La primera columna de una tabla de consulta contiene los índices de la tabla, y pueden definirse una o varias columnas de valores de consulta. Los valores de los índices deben ser únicos y estar en orden ascendente. Hay 3 métodos de búsqueda, (1) exacto, (2) interpolar, y (3) truncar, para más detalles acerca de estos métodos visite el [Amua Wiki](https://github.com/zward/Amua/wiki/Tables) en GitHub.

Descargue el archivo *"tbl\_p\_Die\_others\_female.csv"* de la página web del curso (en Tareas -> Laboratorio 2). Esta tabla contiene la probabilidad de mortalidad anual indexada por edad de las mujeres en EE.UU. ([fuente](https://ftp.cdc.gov/pub/Health_Statistics/NCHS/Publications/NVSR/72-12/Table03.xlsx)). Vaya al panel "Tablas", haga clic enA blue cross in a blue square

Description automatically generated para añadir una tabla, y debería ver una ventana "Definir Tabla" (ver captura de pantalla más abajo). Haz clic en el botón ImportarImport y selecciona el archivo .csv descargado para importarlo. La tabla se redimensionará automáticamente para ajustarse a los datos importados. La primera fila del archivo se utilizará como encabezado de la tabla.

A screenshot of a computer

Description automatically generated

Introduzca "tbl\_p\_Die\_other" como nombre para esta variable. "**Lookup"** es el tipo de tabla por defecto (que es lo que queríamos para esta tabla de vida). Elija **"Interpolar"** como método de búsqueda. Haga clic en **Guardar** para aplicar.

A continuación, podemos definir la variable variable en el tiempo p\_Morir\_otro (que lee de la tabla que acabamos de definir y funciona como la probabilidad de mortalidad de fondo en el ciclo actual del modelo, ***t***). Asegúrese de **crear una variable y no un parámetro**. En "Variables", haga clic enA blue cross in a blue square

Description automatically generated para añadir una variable p\_Die\_other = tbl\_p\_Die\_other[age\_initial + *t*, 1]. (Véase la captura de pantalla a continuación).

La primera columna de una tabla se utiliza siempre para la indexación en las tablas. Por lo tanto, el número "1" aquí indicará en realidad la segunda columna de la tabla como valor correspondiente. También puede utilizar el nombre de la columna para leer un valor, por ejemplo, tbl\_p\_Die\_other[age\_initial + *t*, "p\_die"].

A screenshot of a computer

Description automatically generated

En Amua, "***t"*** es una variable integrada que registra el número de ciclos. Se actualiza automáticamente cuando se ejecuta el modelo. Por ejemplo, en el ciclo 10th del modelo de Markov, *t = 10*. Por lo tanto, en la fórmula "tbl\_p\_Die\_other[age\_initial + *t*, 1]", age\_initial + *t* será igual a la edad modelada del individuo en el ciclo *t*, y la fórmula completa leerá la mortalidad de fondo dependiente de la edad basada en la edad actual del individuo (en lugar de la edad inicial).

* Ahora, deberíamos tener definidas todas las probabilidades de transición. Añada estas entradas a las ramas del modelo. Recuerda añadir también las probabilidades complementarias usando "C".

1. **Condición de terminación**

* Especifique la terminación del modelo seleccionando *[terminación]* y escriba *t==50*. Esto permitirá que su modelo funcione durante 50 ciclos, entonces el modelo terminará.

**A diagram of a problem

Description automatically generated**

1. **Recompensas**

* La recompensa por defecto en Amua es el coste. Necesitamos cambiar esto para tener QALE (donde QALYs es la unidad) como recompensa. Vaya a **Modelo** -> **Propiedades** -> seleccione la pestaña **Análisis** y cambie la dimensión coste a QALE. Utilice QALE como símbolo y ajuste a 4 decimales.
* Defina los siguientes parámetros (en lugar de variables porque estos números serán constantes en el modelo):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parámetro | Valor | Definición |
| u\_Local | 0.95 | Peso de utilidad para el estado de salud Local |
| u\_Recur | 0.8 | Peso de utilidad para el estado de salud Recur |
| u\_Mets | 0.4 | Peso de utilidad para el estado de salud Mets |

* Añada los parámetros de utilidad a la izquierda de cada estado de salud después de "R: (QALE)". Véase la captura de pantalla siguiente.

A diagram of a diagram

Description automatically generated

* Aplique la corrección de medio ciclo. Vaya a **Modelo** -> **Propiedades** -> seleccione la pestaña **Markov** y marque la casilla Corrección de medio ciclo. Haga clic en **OK** para aplicar.

A screenshot of a computer

Description automatically generated

Ahora, hemos terminado de construir la rama de Atención Habitual. Analice el modelo mediante una simulación de cohortes haciendo clic en **Ejecutar -> Ejecutar modelo**.

**Pregunta a) [4 puntos]: Determine a partir de la salida del trazado de Markov: (i) la probabilidad de que la cohorte se encuentre en el estado Local en el ciclo 5, y (ii) la probabilidad de supervivencia global a cinco años (Sugerencia: todos los estados distintos de Muerto deben contarse en esta probabilidad de supervivencia). Incluya una captura de pantalla de su trazado de Markov en su informe.**

**Pregunta b) [1 punto]: ¿Cuál es la AVAC prevista, sin descuento, de esta cohorte, con la estrategia de "Atención habitual"?**

Es posible que desee guardar este archivo como un archivo diferente antes de continuar.

Añadir una intervención "Treat"

Supongamos ahora que existe un nuevo tratamiento para las mujeres en el estado de salud Local. El efecto de este nuevo tratamiento es reducir el riesgo inicial de recurrencia del cáncer p\_BCA\_Local en un 50% durante el tratamiento; sin embargo, el tratamiento también reduce la calidad de vida de las mujeres que lo toman (u\_Local) de 0,95 a 0,90 debido a los efectos secundarios. Añada esta estrategia a su árbol.

Primero tendremos que definir las entradas que son diferentes en la estrategia Treat como nuevos parámetros:

* + p\_BCA\_Local\_Treat = 0,01
  + u\_Local\_Treat = 0,9

Seleccione la cadena de Markov /var/folders/nf/9hsn2fyx69d0p5khb56_f6240000gn/T/com.microsoft.Word/WebArchiveCopyPasteTempFiles/markovChain_16.png haga clic con el botón derecho del ratón y seleccioneC:\Users\zward\Dropbox\Amua\images\copy_16.png **Copiar**. Ahora seleccione el nodo de decisiónhttps://github.com/zward/Amua/raw/gh-pages/images/decisionNode_16.png y pegue el modelo (clic derecho y clicC:\Users\zward\Dropbox\Amua\images\paste_16.png Pegar). Haga clic enA close up of a sign

Description automatically generated para alinear las ramas. Ahora tenemos dos copias idénticas del modelo. El objetivo es comparar directamente la estrategia Atención habitual frente a Tratar. Llame a la nueva Cadena de Markov "Tratar". En la nueva cadena de Markov para "Tratar", sustituya las entradas antiguas por las nuevas entradas en el árbol cuando proceda. (Por ejemplo, la recompensa para el estado Local debe cambiarse de u\_Local a u\_Local\_Treat en el nuevo subárbol).

Antes de realizar cualquier análisis, guarda tu modelo.

**Pregunta c) [2 puntos]: ¿Cuál es la esperanza de vida cuantificada no descontada de esta cohorte con la estrategia "Tratar"? ¿Qué estrategia deberíamos elegir si nuestro objetivo es maximizar la QALE?**

Análisis coste-eficacia

A continuación, añadiremos los costes como una recompensa de Markov de 2nd para cada uno de los 4 estados con el fin de realizar un análisis de rentabilidad para la estrategia Tratar. Habrá costes anuales asociados a cada estado de salud (distinto de Muerto), y también un coste anual para el tratamiento.

* Defina estos costes a continuación como nuevos parámetros.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parámetro | Valor | Definición |
| c\_Local | 500 | Coste anual para el estado de salud Local |
| c\_Recur | 5000 | Coste anual del estado de salud Recur |
| c\_Mets | 20000 | Coste anual del estado de salud Mets |
| c\_Treat | 1000 | Coste anual del tratamiento |

* Vaya a **Modelo** -> **Propiedades** -> seleccione la pestaña **Análisis** y añada Coste como otra dimensión. Especifique las propiedades CEA como en la captura de pantalla de abajo (esto es muy similar a lo que hemos hecho en el Laboratorio 1). Utilice 50.000 $/QALY como umbral de referencia de la disposición a pagar.

A screenshot of a computer

Description automatically generated

* Ahora, podemos añadir los costes a los lugares correspondientes del árbol y una segunda dimensión para ambas estrategias. Por ejemplo, c\_Local debe introducirse como la recompensa de coste para el estado Local en la estrategia "Atención habitual". (Nota: La única diferencia de coste entre las dos estrategias es que el estado "Local" en la estrategia "Tratar" también debe incurrir en un coste del tratamiento).

A diagram of a diagram

Description automatically generated

* Antes de empezar a ejecutar nuestro ACE, también necesitamos especificar la tasa de descuento tanto para costes como para QALYs. Vaya a **Modelo** -> **Propiedades** -> seleccione la pestaña **Markov** y marque la casilla "Tasas de descuento". Utilice un 3% anual como tasa de descuento tanto para los costes como para los AVAC. Haga clic en **OK** para aplicar.

A screenshot of a computer

Description automatically generated

*Guarde este archivo Amua como HPOL8551\_Lab2\_Final\_Su apellido.amua. Este es el archivo Amua que subirá a la pestaña de tareas.*

**Pregunta d) [2 puntos]: ¿Cuál es la relación coste-eficacia incremental de la estrategia Tratar? ¿Tratar es rentable teniendo en cuenta nuestro umbral de DAP?**

**Pregunta e) [1 punto]: Realice un análisis de umbral del coste del tratamiento (c\_Treat, que oscila entre 100 y 5.000 dólares). Interprete sus resultados. (Nota: Esto es muy similar a lo que hicimos en el Laboratorio 1 Parte 2; tendrá que cambiar el tipo de análisis a Análisis Beneficio-Coste para este análisis).**