

## Aplicación de un modelo multiestado en predicciones de supervivencia en estudios de cardiología

Natalia Montoya<sup>a,b,\*</sup>, Alicia Quirós<sup>b</sup>, José M. de la Torre-Hernández<sup>a</sup>, José L. Ferreiro<sup>c,d,e</sup> y Armando Pérez de Prado<sup>f,g</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL), Santander, España

<sup>b</sup> Departamento de Matemáticas, Universidad de León, León, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitari Joan XXIII, Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, España

<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>e</sup> Universidad Rovira i Virgili, Tarragona, España

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

<sup>g</sup> Fundación EPIC, León, España

### RESUMEN

**Introducción y objetivos:** Los modelos multiestado son una herramienta eficaz en los análisis de supervivencia. Se propone la modelización de la evolución de la enfermedad en un estudio de cardiología intervencionista mediante el uso de un modelo multiestado.

**Métodos:** El modelo se ajustó para los datos del registro PACO-PCI, que incluye 1.057 pacientes de avanzada edad con fibrilación auricular revascularizados con *stents* liberadores de fármacos, con el objetivo de evaluar la eficacia y el pronóstico de distintos tratamientos antitrombóticos. El modelo define cuatro estados (tratamiento, infarto de miocardio o nueva revascularización, sangrados y muerte), junto con los factores significativos para cada transición, y fue comparado con un modelo multivariante de Cox.

**Resultados:** Los factores de supervivencia comunes a ambos análisis fueron las escalas PreciseDAPT y HAS-BLED, la anemia, la diabetes mellitus, la insuficiencia renal crónica, el número de vasos tratados y la función ventricular izquierda. El modelo multiestado muestra también que, tras un nuevo sangrado, la probabilidad de sufrir un infarto de miocardio o una revascularización está influida por el tratamiento de la enfermedad del tronco coronario izquierdo y el paso a muerte por cirugía coronaria previa. A diferencia de los modelos de Cox, los modelos multiestado permiten discernir en qué transición del modelo influye cada uno de los factores predictores.

**Conclusiones:** Los resultados reflejan las ventajas adicionales de los modelos multiestado en los análisis de supervivencia mediante predicciones personalizadas para los pacientes basadas en sus características clínicas y la evolución de la enfermedad.

**Palabras clave:** Modelos multiestado. Análisis de supervivencia. Cardiología intervencionista.

## Use of a multistate model in survival predictions in cardiology studies

### ABSTRACT

**Introduction and objectives:** Multistate models have proven to be effective tools in survival analyses. We propose modeling disease progression in interventional cardiology studies using a multistate model.

**Methods:** The model was fitted to the PACO-PCI database including a total of 1057 elderly patients with atrial fibrillation revascularized with drug-eluting stents to assess the efficacy profile and prognosis of different antithrombotic therapies. The model defines a total of 4 states: treatment, myocardial infarction and/or revascularization, bleeding, and death, with significant factors for each transition, and was compared using a multivariate Cox model.

**Results:** Survival factors common to both analyses were the PreciseDAPT and HAS-BLED scales, anemia, diabetes mellitus, chronic kidney disease, number of vessels treated, and left ventricular function. The multistate model also shows that after a new hemorrhage the probability of myocardial infarction and/or revascularization is influenced by the treatment of left main coronary artery disease and the transition to death from previous coronary artery bypass graft. Compared with Cox models, multistate models allow us to tell which transition in the model is influenced by each predictor.

**Conclusions:** The results illustrate the additional advantages of multistate models in survival analyses through individual predictions for the patients based on their clinical characteristics and disease progression.

**Keywords:** Multistate models. Survival analyses. Interventional cardiology.

#### \* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nmontc@unileon.es](mailto:nmontc@unileon.es) (N. Montoya).

✉ @foroic

Recibido el 8 de agosto de 2024. Aceptado el 3 de octubre de 2024.

Full English text available from: <https://www.recintervcardiol.org/en>.

2604-7306 / © 2024 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0

## Abreviaturas

**IAM:** infarto agudo de miocardio. **IRC:** insuficiencia renal crónica. **MACE:** eventos adversos cardiovasculares graves. **TCI:** tronco coronario izquierdo.

## INTRODUCCIÓN

En las investigaciones clínicas, la metodología estadística empleada para los análisis de supervivencia va desde los modelos no paramétricos más sencillos, como las estimaciones de Kaplan-Meier, hasta los modelos semiparamétricos, como es el modelo de riesgos proporcionales de Cox<sup>1</sup>. Cuando el objetivo contempla varios eventos adversos de interés se acostumbra a definir una variable compuesta, como los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), que indica si el paciente ha sufrido algún evento durante el seguimiento, para poder aplicar estos modelos<sup>2</sup>. Son numerosas las ventajas que aportan estos modelos, pero presentan ciertas limitaciones; por ejemplo, en general solo tienen en cuenta el tiempo hasta el primer evento de cada paciente, independientemente de cuál de los componentes de la variable compuesta haya dado lugar al primer evento, lo cual complica la interpretación del efecto de la intervención, ya que no se pueden establecer conclusiones fiables del efecto sobre los componentes individuales, entre otras cosas por el potencial sesgo por riesgos competitivos<sup>3,4</sup>.

Por lo anterior, en los últimos años han ido ganando peso los modelos multiestado, ya que proporcionan un marco para el análisis de la evolución de una enfermedad<sup>4</sup>. En aplicaciones médicas, los estados que componen un modelo multiestado pueden representar distintos eventos adversos que los pacientes podrían experimentar a lo largo del tiempo<sup>5</sup>. Un modelo multiestado se define según su estructura de estados, que se compone de los estados y las transiciones entre ellos. Esta estructura permite definir algunos estados como absorbentes, si el paciente no puede salir de ellos (que sirven para representar eventos como la muerte), o como transitorios, que son estados intermedios entre el inicial y los absorbentes. Estos modelos son una ampliación de los modelos de riesgos competitivos (modelo multiestado con un estado inicial y varios estados absorbentes mutuamente excluyentes), dado que permiten definir cualquier estructura de estados, por ejemplo, extendiendo el análisis a lo que ocurre tras un evento transitorio<sup>6</sup>. Además, permiten evaluar qué variables determinan la probabilidad de los pacientes de pasar de un estado a otro mediante la modelización de las transiciones entre los estados. Esto es especialmente útil en estudios clínicos con seguimiento a largo plazo<sup>7</sup>.

Los modelos multiestado permiten incluir covariables, como características demográficas o biomarcadores, para evaluar su efecto en las tasas de eventos y en el tiempo hasta que se producen. Esto ayuda a identificar factores de riesgo y comprender su influencia en el pronóstico de los pacientes, facilitando la evaluación de la eficacia de diferentes tratamientos o intervenciones, así como la selección de la estrategia más adecuada para cada paciente<sup>8-10</sup>.

El objetivo de este estudio es la modelización de la evolución de la enfermedad de los pacientes de un estudio cardiológico por medio de un modelo multiestado, y evaluar su aplicabilidad y sus limitaciones.

## MÉTODOS

### Datos

La base de datos empleada es la versión actualizada del Registro del Abordaje del Tratamiento Antitrombótico en Pacientes Ancianos

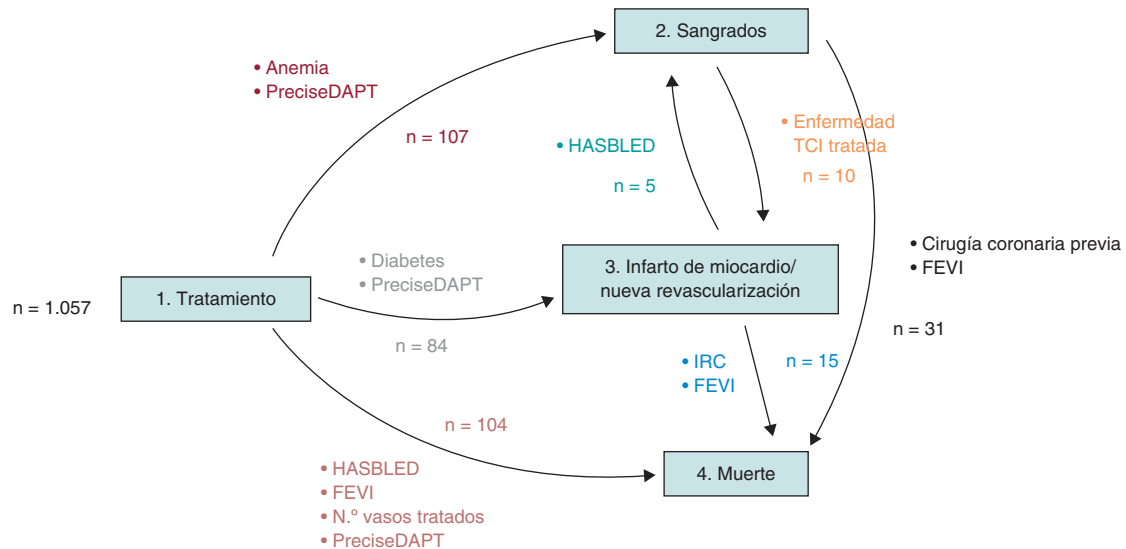
con Anticoagulación Oral sometidos a Intervencionismo Coronario Percutáneo (PACO-PCI)<sup>11</sup>, un registro multicéntrico y retrospectivo que incluye 1.057 mayores de 75 años con fibrilación auricular bajo tratamiento anticoagulante oral tras revascularización con *stents* liberadores de fármacos entre los años 2015 y 2019. Los objetivos del registro fueron la incidencia de MACE (muerte, infarto agudo de miocardio [IAM], revascularización) y de sangrados 12 meses después del tratamiento. La versión actualizada de los datos amplía el seguimiento de los pacientes hasta los 5 años. Los resultados previos del estudio PACO-PCI<sup>11</sup> demostraron la eficacia de las diferentes terapias antitrombóticas en relación con la aparición de MACE y sangrados mayores. Este estudio utiliza los datos para ilustrar el uso de los modelos multiestado, proponiendo una modelización centrada en los factores que influyen en la aparición de los eventos de interés, con el fin de conseguir una modelización más personalizada de la evolución de la enfermedad de los pacientes.

### Análisis de los datos

El modelo multiestado empleado se compone de cuatro estados (el inicial, dos transitorios y otro absorbente) y las posibles transiciones entre ellos (figura 1). En concreto, consideraremos que un paciente entra en el estado inicial 1 (tratamiento) en el momento de ser intervenido. Desde este estado puede pasar al estado transitorio 2 (sangrado) si sufre un sangrado mayor, al estado transitorio 3 (IAM/revascularización) si sufre un IAM o es intervenido de nuevo, o al estado absorbente 4 (muerte) si fallece. Desde el segundo estado (sangrado), los pacientes pueden pasar al tercer estado (IAM/revascularización) si sufren un IAM o son intervenidos de nuevo, o al contrario, pasar desde el tercer estado al segundo si sufren un nuevo sangrado. Los pacientes pueden pasar al estado absorbente desde cualquier estado, al morir. Con esta modelización se pretende distinguir la gravedad de los eventos adversos, manteniendo una cierta simplicidad en el análisis, en comparación con los métodos tradicionales (composición de eventos y riesgos competitivos).

El modelo multiestado se ha ajustado con el paquete *msm*<sup>12</sup> para R<sup>13</sup>, que utiliza un modelo exponencial para los tiempos de permanencia en cada estado. Este paquete permite ajustar un modelo multiestado general a datos de supervivencia. Requiere una matriz de datos completa, por lo que los datos faltantes de las variables cuantitativas se completaron con el valor de la media correspondiente.

La modelización propuesta para los tiempos de permanencia en cada estado permite incluir los factores que pueden afectar a cada transición entre estados. Para la determinación completa del modelo se han seleccionado unas variables asociadas a cada transición, es decir, los factores que influyen en la probabilidad de pasar de un estado a otro. Para la selección de variables se escogió un conjunto inicial que podía influir en la ocurrencia de eventos adversos, según el criterio clínico, que se recoge en la **tabla 1 del material adicional**. Este conjunto incluye las características basales más importantes, el número de vasos tratados y las puntuaciones en las escalas PreciseDAPT<sup>14</sup>, HAS-BLED<sup>15</sup> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sup>16</sup>. A continuación, se ajustó un modelo multiestado incluyendo dichas variables una a una, para así descubrir su influencia individual en cada una de las transiciones. Los resultados de este análisis se pueden consultar en la **tabla 1 del material adicional**. Después, se



**Figura 1.** Modelo multiestado propuesto. Al ser intervenidos, los pacientes entran en el estado inicial 1 (tratamiento), del que pueden pasar al estado transitorio 2 (sangrados) si sufren un sangrado mayor o al estado transitorio 3 (infarto agudo de miocardio [IAM] o revascularización) si sufren un IAM o son intervenidos de nuevo, o bien al estado absorbente 4 (muerte) si fallecen. Los pacientes en el segundo estado (sangrados) también pasan al tercer estado (IAM o revascularización) si sufren un IAM o son intervenidos de nuevo. Los pacientes en el tercer estado (IAM o revascularización) pasan al segundo estado tras sufrir un nuevo sangrado y también al cuarto estado (muerte) al morir. Junto a las transiciones se indica el número de pacientes que presentaron el evento adverso correspondiente, partiendo de 1.057 pacientes. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IRC: insuficiencia renal crónica; TCI: tronco coronario izquierdo.

probaron diferentes combinaciones de las variables influyentes hasta llegar a los modelos con un mejor ajuste de acuerdo con el criterio de información de Akaike, que favorece el ajuste del modelo con el mínimo número de covariables<sup>12</sup>. Finalmente, de los modelos con menor valor de este criterio se eligió el que proporcionaba información más acorde con los criterios clínicos.

Se realizó un estudio de bondad de ajuste del modelo multiestado para comprobar si el modelo exponencial se ajustaba de manera adecuada a los tiempos de permanencia observados en cada estado. Este análisis reveló que el modelo sobreestima la supervivencia libre de eventos a partir de los 1.000 días (algo más de 2 años y medio), debido principalmente a que subestima la prevalencia de muerte a partir de este tiempo. Por ello, se consideró un seguimiento máximo de 1.000 días en el análisis final.

También se incluye un análisis de supervivencia tradicional, con el objetivo de compararlo con nuestro modelo. En concreto, se ajustó un modelo de regresión de Cox para la variable MACE, definida como IAM, revascularización, sangrado o muerte. Se realizaron análisis univariantes de regresión de Cox para determinar los factores que afectaban a la aparición de MACE (tabla 1 del material adicional) para el mismo conjunto inicial considerado para el modelo multiestado. A partir de estos resultados, se seleccionó un subconjunto de variables para el ajuste de un modelo de regresión de Cox múltiple. De nuevo, para poder seleccionar el mejor modelo entre todos los posibles, se utilizó el criterio de información de Akaike. Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico R, V 4.1.1; en particular, se ha utilizado el paquete Survival<sup>17</sup> para el análisis de supervivencia tradicional descrito anteriormente.

## RESULTADOS

La base de datos contiene información de 20 instituciones españolas, incluyendo un total de 1.057 pacientes mayores de 75 años

tratados con intervención coronaria percutánea con *stents* liberadores de fármacos entre 2015 y 2019. La edad media de los pacientes es de  $81 \pm 4,2$  años y la mayoría (casi un 70%) son varones. La diabetes mellitus, un factor de riesgo conocido para varias enfermedades cardiovasculares, estaba presente en el 42,4% de la población, y la gran mayoría de los pacientes (cerca de un 80%) habían sufrido algún evento cardiovascular previo. Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 2 del material adicional. Solo 5 variables presentaron datos perdidos: anemia (4,4%), insuficiencia renal crónica (IRC) (0,9%), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (3,2%), escala PreciseDAPT (0,6%) y enfermedad de tronco coronario izquierdo (TCI) tratada ( $< 0,1\%$ ).

El seguimiento medio fue de 854,8 días (2 años y 4 meses), siendo de 2 días el más corto y de 2.018 días el más largo. En la figura 1 y en la tabla 3 del material adicional podemos ver que la muerte es el evento más frecuente en los pacientes (14,1%), seguida por los sangrados mayores (10,6%). Tras la intervención y el tratamiento con *stent*, un número significativo de pacientes sufren un nuevo IAM o son intervenidos de nuevo (7,9%) como primer evento adverso.

## Modelo multiestado

Después del proceso de selección de variables se obtienen una estimación y el intervalo de confianza del 95% (IC95%) del *hazard ratio* (HR) para cada variable y transición. La tabla 1 muestra el riesgo estimado asociado a cada una de las variables en cada transición. Para los datos del estudio PACO-PCI, el modelo multiestado resultante reveló, por ejemplo, que una mayor puntuación en la escala PreciseDAPT aumenta el riesgo de sangrado después del tratamiento (HR = 1,05; IC95%, 1,03-1,06), y que la FEVI es un factor protector para la muerte después de un sangrado (HR = 0,95; IC95%, 0,92-0,97). El paso del tratamiento a la muerte está influido

**Tabla 1.** Covariables seleccionadas para el modelo de supervivencia de cada transición entre estados

Transición	Variable	HR (IC95%)
Tratamiento → Sangrado (n = 107)	Anemia	1,42 (0,93-2,16)
	PreciseDAPT	1,04 (1,03-1,06)
Tratamiento → IAM o RV (n = 84)	Diabetes	1,31 (0,83-2,08)
	PreciseDAPT	1,03 (1,01-1,05)
IAM o RV → Sangrado (n = 5)	HAS-BLED	6,58 (1,84-23,58)
Sangrado → IAM o RV (n = 10)	TCI tratada	9,53 (2,56-5,49)
Tratamiento → Muerte (n = 104)	HAS-BLED	1,48 (1,19-1,83)
	FEVI	0,98 (0,97-0,99)
	N.º vasos tratados	1,48 (1,10-1,99)
	PreciseDAPT	1,02 (1,01-1,04)
Sangrado → Muerte (n = 31)	Cirugía coronaria previa	3,70 (1,40-9,78)
	FEVI	0,93 (0,90-0,96)
IAM o RV → Muerte (n = 15)	IRC	4,48 (1,25-16,07)
	FEVI	1,02 (0,98-1,07)

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IAM: infarto agudo de miocardio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRC: insuficiencia renal crónica; TCI: enfermedad de tronco coronario izquierdo; RV: revascularización.

por las variables número de vasos tratados y FEVI, así como por las puntuaciones en las escalas PreciseDAPT y HAS-BLED. El paso del tratamiento a sangrado está relacionado con la anemia y la puntuación PreciseDAPT. Tras un nuevo sangrado, la probabilidad de sufrir un nuevo IAM o una revascularización está relacionada con la enfermedad de TCI tratada. El paso de sangrado a muerte depende de las variables FEVI y cirugía coronaria previa. El paso del tratamiento a IAM o revascularización se relaciona con la diabetes y la puntuación PreciseDAPT. Tras un nuevo IAM o revascularización, la probabilidad de sufrir un sangrado está influida por la puntuación HAS-BLED. Por último, el paso de IAM o revascularización a muerte está determinado por la IRC y la FEVI.

### Comparación del modelo multiestado con el análisis de regresión de Cox

Los resultados del estudio de la variable MACE con un análisis de regresión de Cox, que proporciona el HR para cada predictor de MACE, se muestran en la **tabla 2**. Los factores incluidos en el mejor modelo de regresión múltiple de Cox fueron la diabetes, la IRC, la anemia, las escalas PreciseDAPT y HAS-BLED, la FEVI y el número de vasos tratados (**tabla 2**).

Las variables enfermedad del TCI tratada y cirugía coronaria previa no fueron predictores significativos de MACE en el análisis de regresión múltiple de Cox, mientras que sí lo fueron para alguna de las transiciones del modelo multiestado. La diabetes, la IRC, la anemia, las escalas PreciseDAPT y HAS-BLED, la FEVI y el número de vasos tratados sí fueron predictores significativos tanto en el análisis de regresión de Cox univariante (**tabla 1 del material adicional**) como para alguna de las transiciones del modelo multiestado.

**Tabla 2.** Resultados del modelo de regresión múltiple de Cox para eventos adversos cardiovasculares graves (con 1.000 días de seguimiento)

Variable	HR (IC95%)	p
Diabetes	1,29 (1,02-1,63)	0,036
IRC	1,18 (0,90-1,53)	0,232
FEVI	0,98 (0,98-0,99)	0,026
Anemia	1,04 (0,81-1,34)	0,077
HAS-BLED	1,14 (0,99-1,31)	0,079
PreciseDAPT	1,02 (1,01-1,04)	< 0,001
N.º vasos tratados	1,29 (1,06-1,56)	0,011

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IRC: insuficiencia renal crónica.

**Tabla 3.** Características (valores de los factores de riesgo) de los pacientes hipotéticos utilizados para demostrar la capacidad predictiva del modelo multiestado

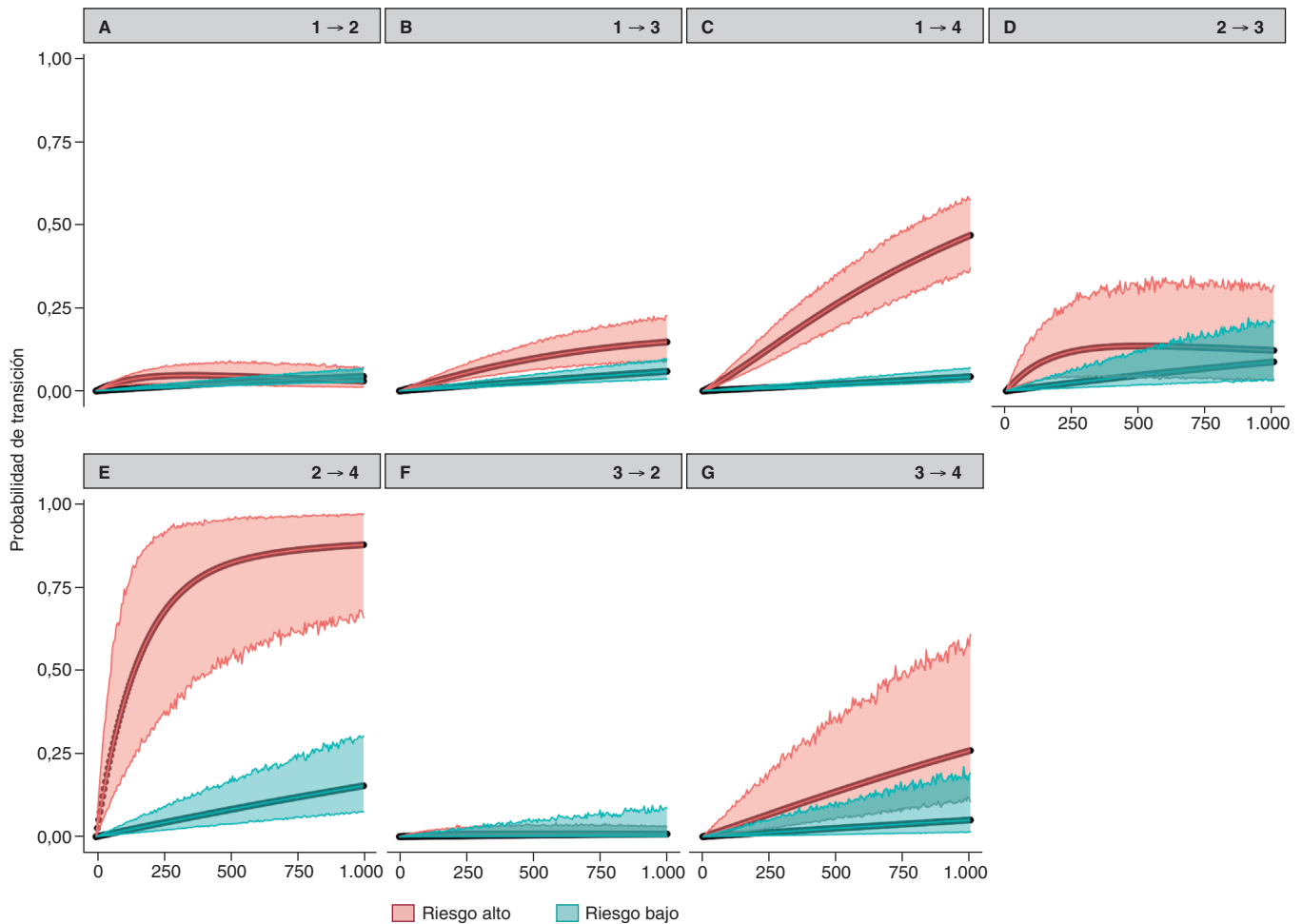
Variable	Riesgo bajo	Riesgo alto
Diabetes mellitus	No	Sí
Anemia	No	Sí
IRC	No	Sí
FEVI	65%	35%
N.º vasos tratados	1	2
Puntuación Precise-DAPT	12	52
Puntuación HAS-BLED	2	4
TCI tratada	No	Sí
Cirugía coronaria previa	No	Sí

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IRC: insuficiencia renal crónica; TCI: enfermedad de tronco coronario izquierdo.

### Utilidad del modelo multiestado

Una vez ajustado un modelo multiestado como el propuesto, a diferencia de lo que sucede con el modelo de regresión de Cox, se puede predecir la probabilidad de que un paciente pase de un estado a otro en un tiempo determinado, es decir, la probabilidad de sufrir cada tipo de evento después del tratamiento o tras haber sufrido otro evento transitorio en un tiempo dado. Por ejemplo, se puede calcular la probabilidad de que un paciente con determinadas características basales que haya sufrido un sangrado mayor muera después de 1 año.

Para ilustrar la capacidad predictiva del modelo se definieron dos tipos de pacientes, que denominaremos de bajo riesgo y de alto riesgo, cuyas características se recogen en la **tabla 3**. Utilizamos el modelo multiestado para predecir la probabilidad de cada uno de estos pacientes hipotéticos en cada una de las transiciones posibles durante el primer año después del tratamiento o del evento de salida. Estas predicciones para los dos tipos de pacientes se muestran en la **figura 2**. Para los datos de PACO-PCI se puede observar, por ejemplo, que la probabilidad de morir 1 año después de un sangrado mayor es del 75% para un paciente de alto riesgo, mientras que es del 10% para un paciente de bajo riesgo.



**Figura 2.** Gráficos de supervivencia libre de eventos (A, E) y de supervivencia (B, C, D, F, G) que muestran la probabilidad de los pacientes con riesgo bajo (verde) y alto (rojo) de sufrir un evento adverso en 1.000 días (algo más de 2,5 años). **A:** probabilidad de tener un sangrado tras el tratamiento. **B:** probabilidad de tener un nuevo infarto de miocardio o revascularización tras el tratamiento. **C:** probabilidad de muerte tras el tratamiento. **D:** probabilidad de tener un nuevo infarto o revascularización tras presentar un sangrado. **E:** probabilidad de tener un sangrado tras presentar un nuevo infarto o revascularización. **F:** probabilidad de muerte después de sufrir un sangrado. **G:** probabilidad de muerte tras sufrir un nuevo infarto de miocardio o ser revascularizado.

## DISCUSIÓN

Los resultados muestran el valor adicional de los modelos multiestado en los análisis de supervivencia en investigaciones biomédicas. Los modelos multiestado añaden variables predictoras a las detectadas con los análisis de supervivencia clásicos, y proporcionan información sobre el tiempo esperado y la probabilidad de pasar de un estado a otro en función de los factores de riesgo, de las características del tratamiento y de la evolución anterior de la enfermedad. Los análisis tradicionales solo aportan información de las variables significativas generales, sin discernir de qué evento adverso concreto son predictores.

En un trabajo previo se ajustó un modelo multiestado con una estructura de tres estados a los datos del estudio Synergy ACS<sup>9</sup>, con una selección de las variables más determinantes para cada tipo de evento adverso. En concreto, se consideraron la diabetes mellitus, el número de vasos enfermos y la IRC para el tiempo del tratamiento hasta un nuevo IAM o revascularización; la edad, la FEVI y la intervención coronaria percutánea previa para el tiempo desde el tratamiento hasta la muerte; y la diabetes mellitus, el número de vasos enfermos y la trombosis del *stent* para la supervivencia desde el IAM o la revascularización postratamiento. En los datos del

estudio PACO-PCI<sup>10</sup>, debido a la avanzada edad y las características basales de los pacientes, se observa una elevada probabilidad de sufrir un sangrado tras el tratamiento, y por ello se incluyó dicha variable como un estado transitorio en el modelo. Hay factores predictores en común en ambos estudios, como el número de vasos enfermos o tratados, la FEVI y la IRC, aunque no todos los factores coincidían en la misma transición del modelo multiestado. Además, cabe mencionar que ambas bases de datos incluyen variables no presentes en la otra.

En la actual serie de datos, factores como la edad y la trombosis del *stent* no son estadísticamente significativos, debido al perfil de los pacientes y a que la gran mayoría han experimentado algún evento adverso previo. Por ello, las diferentes escalas predictoras, como Precise-DAPT y HAS-BLED, que engloban diferentes eventos, son cruciales en el ajuste del modelo.

Los modelos multiestado se han utilizado para otros estudios de cardiología<sup>2,6,18-20</sup>, aunque con otra estructura de estados. En la insuficiencia cardiaca, con el modelo aplicado por Upshaw et al.<sup>18</sup> también la FEVI y la diabetes mellitus resultaron ser predictores de muerte. La IRC se relaciona con la muerte directamente y con la muerte después de una hospitalización por insuficiencia cardiaca.

Postmus et al.<sup>1</sup> utilizaron un modelo multiestado muy similar al *disability model* para predecir la hospitalización por insuficiencia cardiaca y la muerte, y encontraron como predictores el IAM, la diabetes mellitus, la FEVI y la IRC.

El modelo multiestado propuesto presenta ciertas limitaciones. Respecto a los datos, se trata de un registro observacional retrospectivo, por lo que se ve afectado por las limitaciones de todos los estudios observacionales. En concreto, las limitaciones más importantes de este estudio son: 1) heterogeneidad del seguimiento que puede conllevar sesgos importantes; 2) poder estadístico limitado para un modelo con 7 transiciones; y 3) estudio retrospectivo sin adjudicación de eventos, lo que implica que buena parte de las muertes pueden haber sido por eventos isquémicos o hemorrágicos infrarreportados. No obstante, hay que tener en cuenta que las variables que se han incluido en el modelo, además de haber sido elegidas por criterios estadísticos, también se han escogido de forma subjetiva por el investigador, lo que hace que los resultados tengan que ser interpretados con cautela. El tratamiento de los datos faltantes por medio de imputación múltiple hubiera tenido en cuenta la variabilidad debida a la pérdida de datos, pero la selección de modelos con datos faltantes en modelos multiestado no está resuelta en la literatura.

Por último, en la actualidad los modelos multiestado se utilizan con frecuencia en ámbitos distintos de los ensayos clínicos cardiovasculares<sup>2</sup>, hematológicos<sup>21</sup> y oncológicos<sup>22,23</sup>. Aunque su utilidad ha quedado demostrada, existen tres limitaciones importantes al llevar a cabo el análisis del modelo multiestado. En primer lugar, el paquete *msm* de R asume la propiedad Markov, lo que en nuestro modelo implica asumir que la supervivencia después de un evento transitorio no depende del tiempo desde la intervención inicial hasta el evento correspondiente. En segundo lugar, los modelos multiestado necesitan un número suficiente de eventos observados para tener potencia estadística y poder hacer unas predicciones fiables. En tercer lugar, la mayoría de los programas informáticos para el análisis de modelos multiestado están integrados en paquetes estadísticos y no son fáciles de utilizar; por ejemplo, cada uno de ellos requiere una estructura de datos diferente. El lector interesado puede consultar una revisión sistemática de los programas existentes<sup>24</sup>.

## CONCLUSIONES

Los modelos multiestado son fundamentales para describir la evolución de la enfermedad gracias a su capacidad de adaptarse a diferentes eventos o factores a través de su estructura de estados. Otra ventaja es que contemplan todos los datos disponibles en el seguimiento, incluyendo a los pacientes que hayan sufrido o no un evento. Además, proporcionan información sobre el tiempo estimado hasta un evento junto con la probabilidad del paso de una transición a otra, y son una herramienta crucial en el análisis de los eventos cardiovasculares al obtener estimaciones más precisas de riesgo de eventos futuros.

## MATERIAL ADICIONAL



Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.24875/RECIC.M24000489>.

## FINANCIACIÓN

Ninguna.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio original (PACO-PCI) obtuvo la aprobación del CEIm de referencia (CEIm de las Áreas de Salud de León y de El Bierzo) con fecha 26-11-2019 y referencia 19167. Como este estudio fue un nuevo análisis estadístico de los resultados observados y no se realizaron nuevas pruebas ni se obtuvieron nuevos datos, no fue necesaria la evaluación por el comité ético.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

No se ha empleado inteligencia artificial en el desarrollo del artículo.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Todos los autores contribuyeron al diseño del modelo multiestado. J.M. de la Torre-Hernández y J. L. Ferreiro proporcionaron los datos. N. Montoya y A. Quirós realizaron el análisis de los datos y la implementación del modelo. N. Montoya, A. Quirós y A. Pérez de Prado redactaron el manuscrito, y todos los autores contribuyeron sustancialmente al proceso de revisión.

## CONFLICTO DE INTERESES

J.M. de la Torre Hernández es editor jefe de *REC: Interventional Cardiology*; A. Pérez de Prado es editor asociado de *REC: Interventional Cardiology*; en ambos casos se ha seguido el procedimiento editorial establecido en la revista para garantizar la gestión imparcial del manuscrito. Los demás autores no comunican conflictos de intereses.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores extienden su agradecimiento a todos los investigadores de PACO-PCI.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira-González I, Alonso-Coello P, Solà I, et al. Composite endpoints in clinical trials. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:283-290.
2. Montoya N, Quirós A, de la Torre-Hernández JM, Pérez de Prado A. Modelos multiestado para análisis de supervivencia en cardiología: una alternativa a los *composite endpoints*. *REC Interv Cardiol.* 2022; 4:243-250.
3. Ferreira-González I, Permyer-Miralda G, Busse JW, et al. Methodologic discussions for using and interpreting composite endpoints are limited, but still identify major concerns. *J Clin Epidemiol.* 2007;60:651-657; discussion 658-662.
4. Rauch G, Kieser M, Ulrich S, et al. Competing time-to-event endpoints in cardiology trials: a simulation study to illustrate the importance of an adequate statistical analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21:74-80.
5. Neumann JT, Thao LTP, Callander E, et al. A multistate model of health transitions in older people: a secondary analysis of ASPREE clinical trial data. *Lancet Healthy Longev.* 2022;3:e89-e97.
6. Hajhosseini M, Kazemi T, Faradmal J. Multistate Models for Survival Analysis of Cardiovascular Disease Process. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69: 714-715.
7. Suri RM, Clavel MA, Schaff HV, et al. Effect of Recurrent Mitral Regurgitation Following Degenerative Mitral Valve Repair: Long-Term Analysis of Competing Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:488-498. Correction in *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1976-1978.
8. Jahn-Eimermacher A, Ingel K, Preussler S, Bayes-Genis A, Binder H. A DAG-based comparison of interventional effect underestimation between composite endpoint and multi-state analysis in cardiovascular trials. *BMC Med Res Methodol.* 2017;17:92.

9. Anker D, Carmeli C, Zwahlen M, et al. How blood pressure predicts frailty transitions in older adults in a population-based cohort study: a multi-state transition model. *Int J Epidemiol.* 2022;51:1167-1177.
10. Meira-Machado L, de Uña-Álvarez J, Cadarso-Suárez C, et al. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Stat Methods Med Res.* 2009;18:195-222.
11. de la Torre Hernandez JM, Ferreiro JL, Lopez-Palop R, et al. Antithrombotic strategies in elderly patients with atrial fibrillation revascularized with drug-eluting stents: PACO-PCI (EPIC-15) registry. *Int J Cardiol.* 2021;338:63-71.
12. Jackson CH. Multi-State Models for Panel Data: The msm Package for R. *J Stat Softw.* 2011;38:1-29. Disponible en: <http://www.jstatsoft.org/v38/i08/>. Consultado 1 Ago 2024.
13. R Core Team (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponible en: <https://www.R-project.org/>. Consultado 1 Ago 2024.
14. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389:1025-1034.
15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138:1093-1100.
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137:263-272.
17. Therneau TM, Grambsch PM. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. New York: Springer; 2000. p. 7-287.
18. Upshaw JN, Konstam MA, van Klaveren D, Noubary F, Huggins GS, Kent DM. Multistate model to predict heart failure hospitalizations and all-cause mortality in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e003146.
19. Postmus D, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, et al. The COACH risk engine: a multistate model for predicting survival and hospitalization in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:168-175.
20. Ramezankhani A, Blaha MJ, Mirbolouk MH, Azizi F, Hadaegh F. Multi-state analysis of hypertension and mortality: application of semi-Markov model in a longitudinal cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20:321.
21. Carobbio A, Guglielmelli P, Rumi E, et al. A multistate model of survival prediction and event monitoring in prefibrotic myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 2020;10:100.
22. Armero C, Cabras S, Castellanos ME, et al. Bayesian analysis of a disability model for lung cancer survival. *Stat Methods Med Res.* 2016;25:336-351.
23. Cheung LC, Albert PS, Das S, Cook RJ. Multistate models for the natural history of cancer progression. *Br J Cancer.* 2022;127:1279-1288.
24. Hara H, van Klaveren D, Kogame N, et al. Statistical methods for composite endpoints. *EuroIntervention.* 2021;16:e1484-e1495.