

Utilidad de los modelos multiestado en el análisis longitudinal de resultados clínicos compuestos en insuficiencia cardíaca

Miguel Hernández Gómez(1), Diego Alvaredo Rodrigo(2), Jorge Vélez García(1), David Lora Pablos(3), Andrea Leiva García(3), Beatriz Palacios Izquierdo(4), Raquel Pita Compostizo(4), Margarita Capel Sánchez(5), Nicolás Rosillo Ramírez(1), José Luis Bernal Sobrino(1) y Héctor Bueno(6) de (1)Grupo de Investigación Cardiovascular Multidisciplinar Traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12). Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - España, (2)Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12). Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid - España, (3)Facultad de Estudios Estadísticos. Universidad Complutense Madrid, Madrid - España, (4)BioPharmaceuticals Medical. AstraZeneca, Madrid - España, (5)BioPharmaceuticals Corporate Affairs & Market Access. AstraZeneca, Madrid - España y (6)Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre. Grupo de Investigación Cardiovascular Multidisciplinar Traslacional, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12). Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). CIBERCV, Madrid - España

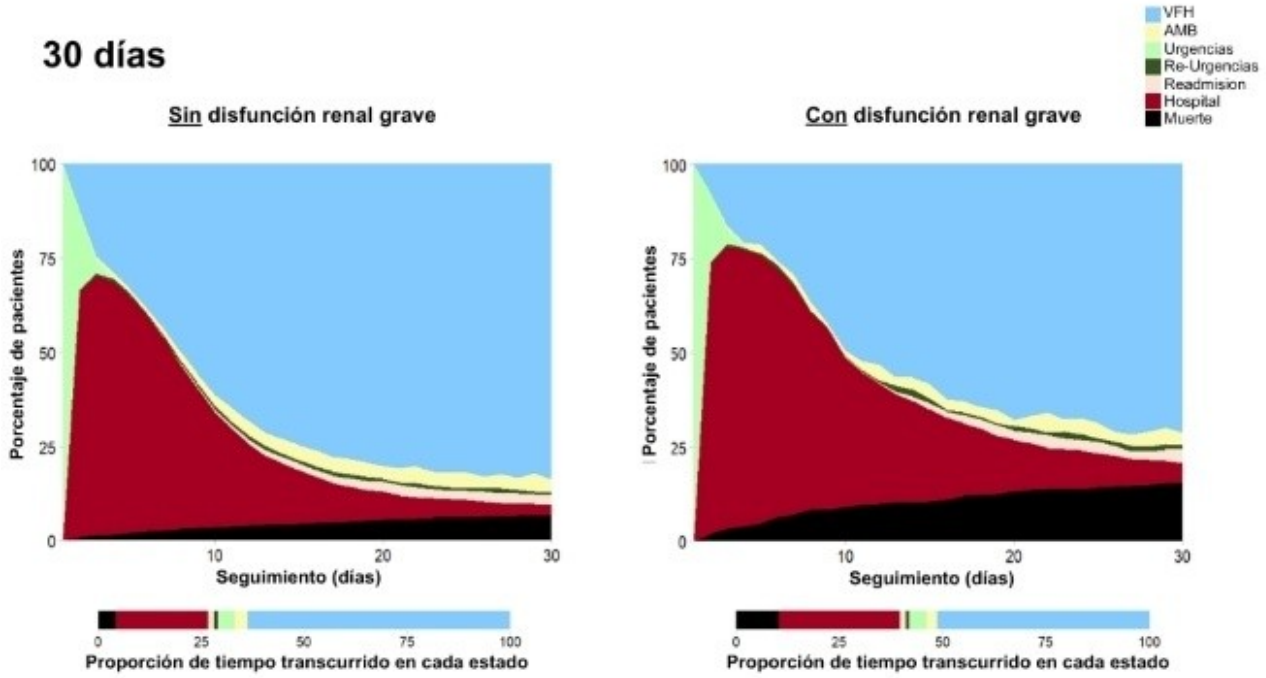
Introducción: El análisis de resultados clínicos compuestos en enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca (IC) presenta limitaciones al no integrar de forma adecuada ni el momento y ni la duración de los eventos. El modelo Clinical Outcomes, HEalthcare REsource utilizatioN and relaTed costs (COHERENT) permite describir trayectorias clínicas complejas mediante la secuencia, duración e instantes de los contactos sanitarios del paciente, pero su análisis estadístico permanece sin resolver. El trabajo evalúa la concordancia de distintos modelos multiestado para identificar una solución estadística robusta para el análisis longitudinal de estos eventos.

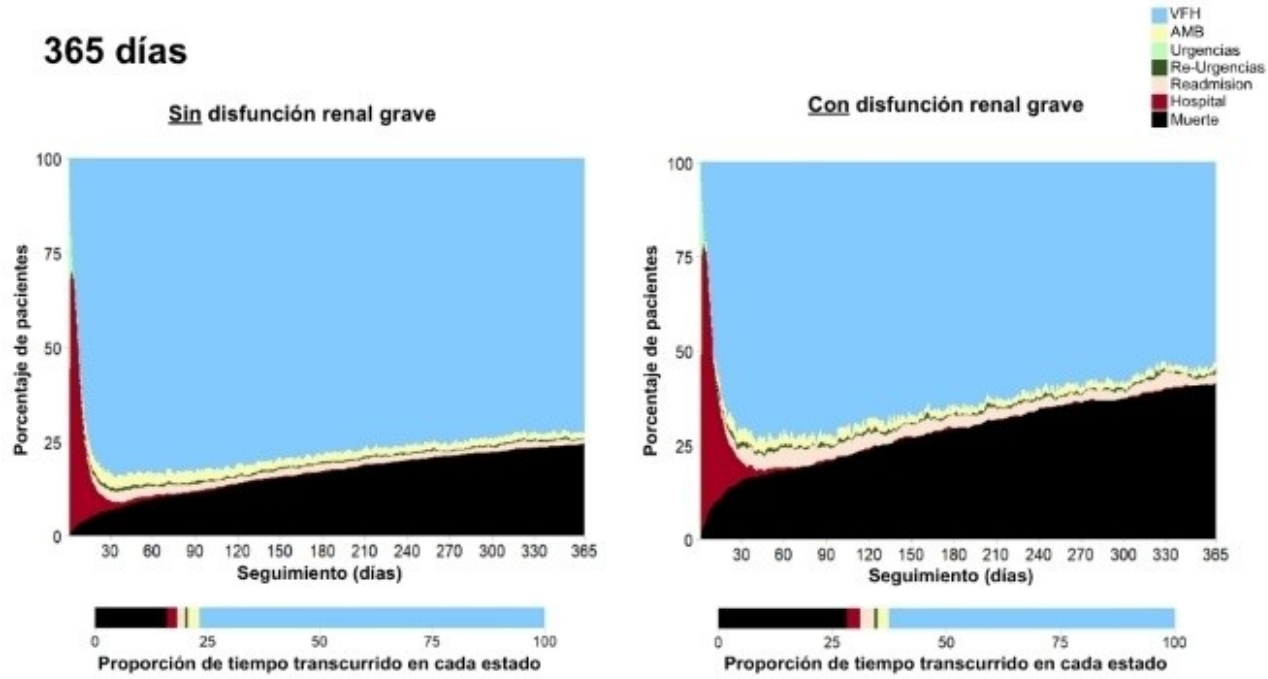
Métodos: Se incluyeron 3.280 pacientes con IC (CIE-10: I11.0, I13.0, I13.2, I50) atendidos en urgencias o ingresados en 2018, con seguimiento de un año. Se definieron los estados: vivo fuera del hospital, urgencias, hospitalización, reingreso, visita subsecuente a urgencias y muerte. La enfermedad renal severa se utilizó como caso de uso para evaluar el riesgo de transición entre estados. Se compararon modelos de Markov, semi-Markov y modelos de Cox específicos por transición, ajustados por edad y sexo.

Resultados: Los modelos de Markov y de Cox mostraron alta concordancia en la dirección y magnitud de las asociaciones. La enfermedad renal severa redujo la probabilidad de alcanzar el estado de vivo fuera del hospital desde urgencias (Markov HR 0,72; IC 95% 0,54-0,95) y desde hospitalización (Markov HR 0,77; IC 95% 0,69-0,86), y aumentó el riesgo de muerte desde dicho estado (Markov HR 1,54; IC 95% 1,01-2,37) y desde hospitalización. Los modelos de Cox mejoraron la estimación en transiciones de baja frecuencia, identificando con mayor precisión el riesgo de muerte desde urgencias (HR 2,45; IC 95% 1,25-4,77), donde los modelos de Markov mostraron estimaciones imprecisas, y corrigiendo sobreestimaciones al incorporar la dependencia temporal. Aunque los modelos semi-Markov, en teoría, permiten gestionar el tiempo de permanencia, en este contexto real presentaron inestabilidad numérica relevante.

Conclusiones: La combinación de modelos de Markov para la cuantificación de trayectorias y modelos de Cox

específicos por transición para la estimación del riesgo en función del tiempo proporciona una aproximación robusta y clínicamente interpretable para el análisis de resultados compuestos en IC.





Modelos multiestado a 1 año que evalúan el efecto de la enfermedad renal severa (ajustada por edad y sexo) en las transiciones entre los distintos estados clínicos (modelo multivariante).

Riesgo de transición a 1 año (Modelo multivariante)	Efecto ajustado de las variables	Markov HR (IC 95%)	Semi-Markov HR (IC 95%)	Cox HR (IC 95%)
Urgencias – VFH	**ERS**	**0,719 (0,545 - 0,948)**	0,937 (0,756 - 1,162)	**0,709 (0,578 - 0,869)**
Urgencias - Hospital	**ERS**	1,119 (0,993 - 1,262)	0,999 (0,896 - 1,116)	**1,156 (1,044 - 1,281)**
Urgencias – Muerte	**ERS**	1,112 (0,001 - 1229,600)	1,022 (0,507 - 2,054)	**2,445 (1,254 - 4,767)**
VFH - Re-Urgencias	**ERS**	**1,367 (1,257 - 1,486)**	**1,226 (1,127 - 1,323)**	**1,296 (1,168 - 1,438)**
VFH – Hospital	**ERS**	0,922 (0,298 - 2,851)	0,788 (0,538 - 1,150)	1,026 (0,711 - 1,480)
VFH - Readmision	**ERS**	**4,250 (2,697 - 6,699)**	1,122 (0,980 - 1,284)	**1,733 (1,469 - 2,043)**
VFH – Muerte	**ERS**	**1,541 (1,002 - 2,368)**	1,058 (0,803 - 1,405)	**1,356 (1,024 - 1,796)**
Re-Urgencias - VFH	**ERS**	**0,831 (0,746 - 0,925)**	0,936 (0,844 - 1,030)	**0,810 (0,730 - 0,898)**
Re-Urgencias - Hospital	**ERS**	0,810 (0,569 - 1,154)	0,963 (0,644 - 1,433)	0,806 (0,553 - 1,173)
Re-Urgencias – Readmision	**ERS**	1,106 (0,974 - 1,256)	0,981 (0,852 - 1,127)	**1,278 (1,078 - 1,514)**
Re-Urgencias - Muerte	**ERS**	0,589 (0,116 - 2,989)	0,988 (0,403 - 2,435)	0,697 (0,293 - 1,657)
Hospital – VFH	**ERS**	**0,769 (0,689 - 0,859)**	**0,838 (0,748 - 0,932)**	**0,731 (0,658 - 0,812)**
Hospital - Muerte	**ERS**	**1,706 (1,298 - 2,241)**	0,912 (0,677 - 1,221)	**1,529 (1,138 - 2,056)**
Readmision - VFH	**ERS**	**0,822 (0,739 - 0,915)**	**0,863 (0,779 - 0,961)**	**0,825 (0,734 - 0,926)**
Readmision - Muerte	**ERS**	1,091 (0,817 - 1,457)	0,929 (0,698 - 1,246)	1,092 (0,824 - 1,448)

Abreviaturas: ERS, enfermedad renal severa; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confianza; Re-Urgencias, visita subsecuente a urgencias; VFH, vivo fuera del hospital.